

ISSN 1995-5464 (Print); ISSN 2408-9524 (Online)

<https://doi.org/10.16931/1995-5464.2024-4-66-80>

Сравнительный анализ и валидация моделей и критериев для прогнозирования рецидива гепатоцеллюлярной карциномы после трансплантации печени

Восканян С.Э.¹, Рудаков В.С.^{1*}, Сушков А.И.¹, Башков А.Н.¹, Губарев К.К.¹, Попов М.В.¹, Артемьев А.И.¹, Колышев И.Ю.¹, Муктаржан М.¹, Найденов Е.В.¹, Чучуев Е.С.², Лукьянчикова А.С.¹, Калачян А.Э.¹

¹ ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства; 123098, г. Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23, Российская Федерация

² Медицинский центр ГУТА КЛИНИК; 125047, г. Москва, ул. Фадеева, д. 4а, стр. 1, Российская Федерация

Цель. Оценка точности и целесообразности использования в клинической практике наиболее распространенных критериев и моделей прогноза выживаемости и риска рецидива гепатоцеллюлярной карциномы на основании собственного опыта трансплантации печени.

Материал и методы. В одноцентровое ретроспективное исследование включены данные о 70 пациентах, перенесших трансплантацию печени с мая 2010 по декабрь 2022 г. Для каждого наблюдения определено соответствие критериям (Milan, UCSF, 5-5-500 и др.) и рассчитаны значения прогностических моделей (Metroticket 2.0, Pre-ORAL и др.). Анализировали выживаемость, эффективность критериев и моделей с использованием чувствительности, специфичности, показателя F1 и индекса C.

Результаты. На момент трансплантации интерквартильный размах числа опухолей составил 1–3, размеров опухолей – 1,8–5 см, суммарного размера опухолей – 2,4–8,5 см, уровня α -фетопротеина – 14,7–150 нг/мл. За время наблюдения рецидив гепатоцеллюлярной карциномы был зафиксирован у 26% пациентов. Безрецидивная и общая выживаемость через 1, 3 и 5 лет составили 89, 76, 63 и 89, 74,3, 68%. F1 и C для прогнозирования рецидива гепатоцеллюлярной карциномы после трансплантации печени варьировали от 0,65 до 0,83, критерий 5-5-500 продемонстрировал лучшую эффективность. Этот критерий обеспечил пятилетнюю безрецидивную выживаемость 86% и общую выживаемость 79%, его нарушение приводило к уменьшению выживаемости до 33 и 46%.

Заключение. Изученные критерии и модели можно использовать для оценки риска рецидива гепатоцеллюлярной карциномы после трансплантации печени, хотя их прогностическая точность не идеальна. Создан специальный онлайн-калькулятор для оценки соответствия пациентов критериям прогнозирования безрецидивной и общей выживаемости (<https://nadit.ru/criterii>). Разработка собственной модели и критериев в рамках многоцентрового российского исследования, а также поиск новых объективных методов оценки риска рецидива гепатоцеллюлярной карциномы после трансплантации печени остаются перспективными научными направлениями.

Ключевые слова: печень; гепатоцеллюлярная карцинома; трансплантация; рецидив гепатоцеллюлярной карциномы; прогностическая модель; критерии трансплантации

Ссылка для цитирования: Восканян С.Э., Рудаков В.С., Сушков А.И., Башков А.Н., Губарев К.К., Попов М.В., Артемьев А.И., Колышев И.Ю., Муктаржан М., Найденов Е.В., Чучуев Е.С., Лукьянчикова А.С., Калачян А.Э. Сравнительный анализ и валидация моделей и критериев для прогнозирования рецидива гепатоцеллюлярной карциномы после трансплантации печени. *Анналы хирургической гепатологии*. 2024; 29 (4): 66–80. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2024-4-66-80>

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Comparative analysis and validation of models and criteria for predicting hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation

Voskanyan S.E.¹, Rudakov V.S.^{1*}, Sushkov A.I.¹, Bashkov A.N.¹,
Gubarev K.K.¹, Popov M.V.¹, Artemyev A.I.¹, Kolychev I.Yu.¹, Muktafhan M.¹,
Naydenov E.V.¹, Chuchuev E.S.², Lukyanchikova A.S.¹, Kalachyan A.E.¹

¹ Federal State Budgetary Institution "State Scientific Center of the Russian Federation – Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan" of Federal Medical Biological Agency; 23, Marshal Novikov str., Moscow, 123098, Russian Federation

² GUTA CLINIC Medical Center; bldg. 1, 4a, Fadeeva str., Moscow, 125047, Russian Federation

Aim. To evaluate the accuracy and feasibility of using the most common criteria and models for predicting the survival and risk of hepatocellular carcinoma recurrence in clinical practice based on own experience in liver transplantation.

Materials and methods. The single-center retrospective study included data on 70 patients who underwent transplantation from May 2010 to December 2022. Compliance with the criteria (Milan, UCSF, 5-5-500, etc.) was determined and the values of predictive models (Metroticket 2.0, Pre-ALRAL, etc.) were calculated for each observation. Survival rates, as well as efficiency of criteria and models were analyzed using sensitivity, specificity, F1 score, and C-index.

Results. At the time of transplantation, the interquartile range for the number of tumors comprised 1–3, tumor sizes ranged from 1.8 to 5 cm, total tumor size ranged from 2.4 to 8.5 cm, and alpha-fetoprotein levels accounted for 14.7–150 ng/mL. During the follow-up period, hepatocellular carcinoma recurrence was recorded in 26% of patients. Disease-free and overall survival at 1, 3, and 5 years amounted to 89%, 76%, 63%, and 89%, 74.3%, 68%, respectively. The F1 score and C-index for predicting hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation varied from 0.65 to 0.83, with the 5-5-500 criterion demonstrating the best performance. This criterion provided a five-year disease-free survival rate of 86% and an overall survival rate of 79%, with non-compliance leading to a decrease in survival to 33% and 46%.

Conclusion. The studied criteria and models can be used to assess the risk of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation, although their predictive accuracy remains imperfect. An online calculator has been created to assess patient compliance with criteria and to predict disease-free and overall survival (<https://nadit.ru/criterii>). The development of own model and criteria within the framework of a Russian multicenter study, as well as the search for new objective methods for assessing the risk of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation, remain promising research areas.

Keywords: liver; hepatocellular carcinoma; transplantation; hepatocellular carcinoma recurrence; predictive model; transplantation criteria

For citation: Voskanyan S.E., Rudakov V.S., Sushkov A.I., Bashkov A.N., Gubarev K.K., Popov M.V., Artemyev A.I., Kolychev I.Yu., Muktafhan M., Naydenov E.V., Chuchuev E.S., Lukyanchikova A.S., Kalachyan A.E. Comparative analysis and validation of models and criteria for predicting hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery*. 2024; 29 (4): 66–80. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2024-4-66-80> (In Russian)

The authors declare no conflict of interest.

● Введение

Трансплантация печени (ТП) является одним из приоритетных вариантов лечения при гепатоцеллюлярной карциноме (ГЦК) [1]. Несмотря на большой потенциал лечения, отдаленные результаты операций во многом зависят от распространенности и характеристик опухолевого процесса: числа и размера опухолевых узлов, уровня онкомаркеров, степени дифференцировки, внепеченочного распространения и сосудистой инвазии [2–6]. Целесообразность выполнения ТП определяется не только индивидуальным прогнозом пациента. При использовании печени от посмертного донора влияние на решение оказывают состояние других кандидатов и ожидаемая эффективность пересадки доступного донорско-

го органа каждому. В случае прижизненного донорства рассматривают соотношение пользы для реципиента и риска для донора. Все это определяет актуальность разработки и использования в клинической практике критериев и моделей, основанных на объективных показателях и позволяющих с приемлемой точностью прогнозировать исходы трансплантаций при наличии ГЦК.

Первыми критериями, получившими широкое признание и применяемыми до настоящего времени, стали Миланские критерии [7]. В дальнейшем различными зарубежными группами был предложен еще ряд правил и прогностических моделей (табл. 1). Разнообразие существующих прогностических инструментов стало

Таблица 1. Критерии и модели для прогнозирования отдаленных результатов ТП при ГЦК**Table 1.** Criteria and models for predicting the long-term outcomes of liver transplantation in hepatocellular carcinoma

Название, страна, публикация	Параметры опухоли, границы	Прогнозируемый результат	Когорта для разработки: л, донор
Критерии			
Milan Италия [7]	1 опухоль ≤5 см, 2–3 опухоли ≤3 см каждая	В критерии: 4 года ОВ – 85%; 4 года БРВ – 92% Вне критерия: 4 года ОВ – 50%; 4 года БРВ – 59%	48, ПД
UCSF США [8]	1 опухоль ≤6,5 см, 2–3 опухоли ≤4,5 см каждая, сумма размеров опухолей ≤8 см	В критерии: 5 лет ОВ – 75,2% Вне критерия: 5 лет ОВ – 50%	70, ПД
5-5 rule Япония [9]	≤5 опухолей, ≤5 см каждая	В критерии: 3 года БРВ – 94% Вне критерия: 3 года БРВ – 50%	78, ЖД
АМС Ю. Корея [10]	≤6 узлов, ≤5 см	В критерии: 5 лет ОВ – 76,3% Вне критерия: 5 лет ОВ – 18,9%	221, ЖД
Up-to-seven Европа, США [11]	Размер наибольшей опухоли + их число ≤7, отсутствие микрососудистой инвазии	В критерии: 5 лет ОВ – 71,2% Вне критерия: 5 лет ОВ – 48,1%	1556, ПД
SMC Ю. Корея [12]	≤7 опухолей, ≤6 см, АФП ≤1000 нг/мл	В критерии: 5 лет БРВ – 90% Вне критерия: 5 лет БРВ – 47,6%	157, ЖД, 23, ПД
5-5-500 rule Япония [13]	≤5 опухолей, ≤5 см, АФП ≤500 нг/мл	В критерии: 5 лет ОВ – 75,8%, 5 лет БРВ – 73,2% Вне критерия: 5 лет ОВ – 52,1%, 5 лет БРВ – 43,4%	965, ЖД
Metroticket 2.0 Италия, Китай [14]	Up-to-seven и АФП ≤200 нг/мл или Up-to-five и АФП ≤400 нг/мл или Up-to-four и АФП ≤500 нг/мл	В критерии: 5 лет ОВ – 79,7%, 5 лет БРВ – 89,6% Вне критерия: 5 лет ОВ – 51,2%, 5 лет БРВ – 46,8%	1359, ПД
НИИ СП Россия [15]	≤4 опухолей, сумма размеров ≤10 см	В критерии: 5 лет ОВ – 64% Вне критерия: 5 лет ОВ – 49%	125, ПД
Модели			
AFP France Франция [16]	Число опухолей (баллы): 1–3 (0), ≥4 (1) Мах размер (баллы): <3 см (0), 3–6 см (1), >6 см (4) АФП, нг/мл (баллы): <100 (0), 100–1000 (2), >1000 (3) Сумма баллов: 0–2 низкий риск, >2 высокий риск	Пятилетняя ОВ: 0–2 – низкий риск: 67,8 ± 3,4%; >2 – высокий риск: 47,5 ± 8,1% Пятилетний риск рецидива: 0–2 – низкий риск: 8,8 ± 1,7%; >2 – высокий риск: 50,6 ± 10,2%	972, ПД
MORAL США [17]	pre-MORAL (баллы): NLR ≥5 (6), АФП >200 нг/мл (4), мах размер >3 см (3) post-MORAL (баллы): степень дифференцировки G4 (6), инвазия в сосуды (2), мах размер >3 см (3), число опухолей >3 (2) Сумма: 0–2 – низкий риск, 3–6 – средний риск, 7–10 – высокий риск, >10 – очень высокий риск	Пятилетняя БРВ: низкий риск – 98,6% средний риск – 69,8% высокий риск – 55,8% очень высокий риск – 17,9%	339, ПД
Metroticket 2.0 Италия, Китай [14]	Модель конкурирующих рисков	http://www.hcc-olt-metroticket.org/	1359, ПД
LiTES-HCC США [18]	Регрессионная модель Кокса. Включает возраст, общий билирубин, МНО, почечную недостаточность, скорость клубочковой фильтрации, диабет, этиологию ЦП, сумму размеров опухолей при внесении в лист ожидания и при ТП, АФП при внесении в лист ожидания и при ТП, реципиент при вызове на ТП – дома, в стационаре, в реанимации	https://amantero.shinyapps.io/ LiTES/	6502, ПД

Примечание. ПД – посмертный донор; ЖД – живой донор; АФП – α-фетопротеин; NLR – соотношение нейтрофилов к лимфоцитам.

естественной предпосылкой для сравнения их точности, выбора оптимального с учетом локальных особенностей программ ТП и характеристик популяции пациентов с ГЦК, нуждающихся в пересадке.

Цель исследования – оценка точности и целесообразности использования в клинической практике наиболее распространенных критериев и моделей прогноза выживаемости и риска рецидива ГЦК на основании собственного опыта ТП.

● **Материал и методы**

Дизайн исследования. В ретроспективное одностороннее исследование включены данные о 70 пациентах с ГЦК, которым выполнена ТП с мая 2010 по декабрь 2022 г., что составило 14% от всех операций за период. Сведения о характеристиках доноров и реципиентов, распространенности онкологического процесса, а также об исходах ТП получены из локального научного регистра ТП ФМБЦ им. А.И. Бурназяна. Для каждого наблюдения определяли соответствие трансплантационным критериям 5-5 rule, АМС, 5-5-500 rule, Milan, Up-to-seven, критерию НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского (НИИ СП), SMC, UCSF и рассчитывали значения прогностических моделей Metroticket 2.0, AFP France, Pre-MORAL, LiTES-HCC. В качестве анализируемых исходов определены следующие события: рецидив ГЦК, смерть реципиента. Рецидивом ГЦК считали повторное развитие опухоли, обнаруженное при КТ грудной клетки, брюшной полости с внутривенным контрастированием или по данным вскрытия. Обследование реципиентов проводили в Центре с интервалом 6 мес. Результаты КТ 4 пациентов были рассмотрены дистанционно. Период регистрации исходов ограничили мартом 2023 г.

На первом этапе исследования проводили оценку прогностической значимости трансплантационных критериев и моделей. Для этого из общей когорты отобрали 18 реципиентов с подтвержденным рецидивом ГЦК – группа “Р ГЦК” и 17 пациентов с доказанным отсутствием рецидива и сроком наблюдения после ТП ≥ 3 лет – группа “БР ГЦК”. Всем пациентам проводили КТ в Центре трансплантации. Сопоставляли реально наступившие исходы и соответствие пациентов рассматриваемым трансплантационным критериям, рассчитывали чувствительность, специфичность, F1-score и C-index. Для моделей, оценивающих вероятность рецидива ГЦК и (или) выживаемость в баллах или процентах, предварительно находили оптимальные граничные значения, затем выполняли аналогичные расчеты. На втором этапе работы рассматривали всю когорту из 70 наблюдений. Рассчитывали безрецидивную выживаемость (БРВ) и общую

выживаемость (ОВ) через 1, 3, 5 лет после ТП в зависимости от соответствия трансплантационным критериям и значений расчета прогностических моделей относительно установленных граничных значений.

Статистическая обработка. Количественные переменные представляли в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (ИКР). Для качественных параметров приводили абсолютные частоты и проценты. Поиск точек отсечения проводили с помощью ROC-анализа с максимизацией по C-index. Для оценки прогностической значимости рассчитывали чувствительность, специфичность, F1-score и C-index. Статистическую значимость различий по количественным и качественным признакам в двух независимых выборках оценивали с помощью критерия Манна–Уитни и точного критерия Фишера соответственно. БРВ и ОВ рассчитывали методом Каплана–Мейера. Различия в выживаемости в двух независимых группах оценивали с помощью теста Log-rank. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

● **Результаты**

Характеристика наблюдений и результаты ТП. За время наблюдения зарегистрировано 18 реципиентов с рецидивом опухоли – группа “Р ГЦК”, который был диагностирован через 1–76 мес (22 мес [ИКР: 9,5–40,5]) после ТП. Умер 21 пациент через 1–79 мес (17 мес [ИКР: 4–26]), в том числе от прогрессирования ГЦК – 10 больных. Живы 44 пациента без признаков рецидива, у 22 из них после ТП прошло >36 мес. Из числа последних 18 прошли обследование в Центре, из них 17 выполнена ТП по поводу ГЦК на фоне цирроза печени (ЦП) и после пересадки прошло 41–135 мес (60 мес [ИКР: 49–71]) – группа “БР ГЦК”. Из 7 пациентов с рецидивом ГЦК в течение первого года у 5 были выявлены пораженные опухолью лимфоузлы печеночно-двенадцатиперстной связки при гистологическом исследовании послеоперационного материала. Предоперационные характеристики пациентов исследуемой когорты и групп наблюдений представлены в табл. 2. В целом основные клинικο-демографические характеристики сравниваемых групп были близки. Тем не менее среди пациентов с рецидивом ГЦК значимо преобладали мужчины и имели больший размер максимальной опухоли. Кроме того, все 3 наблюдения с признаками сосудистой инвазии опухоли вошли в группу “Р ГЦК”.

В исследовании оценивали ОВ и БРВ всех 70 пациентов, а также ОВ пациентов с рецидивом ГЦК после ТП ($n = 18$) и без ($n = 52$; рис. 1). Пятилетняя ОВ и БРВ превышали 60% (68,1 и 63,2%), десятилетняя ОВ составила 52%, при этом БРВ осталась без изменений.

Таблица 2. Характеристика реципиентов, доноров и опухолевого процесса до операции**Table 2.** Characteristics of recipients, donors, and tumor processes before surgery

Параметр		Всего	Р ГЦК	БР ГЦК	p
Число наблюдений, абс.		70	18	17	–
Возраст на момент ТП, лет		52 [47; 58]	52 [49; 63]	53 [48; 59]	0,467
Число мужчин, абс. (%)		44 (63)	16 (89)	8 (47)	0,011
Больных с ЦП в исходе ВГ, абс. (%)	всего	66 (94)	16 (94)	17 (100)	0,49
	HCV	42 (60)	15 (83)	10 (59)	0,146
	HBV	5 (7)	–	2 (12)	0,23
	HBV + HCV	2 (3)	1 (5,5)	–	1
	HDV	17 (24)	1 (5,5)	5 (29)	0,087
Больных ЦП*, абс. (%)	A	17 (24)**	4 (22)	4 (24)	1,000
	B	35 (50)	10 (56)	10 (59)	
	C	18 (26)	4 (22)	3 (17)	
Баллов MELD-Na		13 [11; 18]	12 [11; 15]	13 [12; 19]	0,260
Число опухолей, абс.		2 [1; 3]	3 [1; 6]	2 [1; 3]	0,20
Размер наибольшей опухоли, см		3,5 [1,9; 5,0]	5,1 [2,7; 7,4]	3 [1,5; 4]	0,019
Суммарный размер опухолей, см		5,2 [2,4; 8,5]	7,9 [4,7; 13]	4,1 [1,5; 7]	0,03
АФП, нг/мл		34 [14,7; 150]	42 [22,7; 380]	41,4 [41,4; 113]	0,85
Больных с инвазией в сосуды по КТ, абс. (%)		7 (10)**	3 (17)	–	0,23
Выживаемость, мес.		46 [22; 68]	22 [9,5; 40,5]	60 [49; 71]	0,0002
Иммуносупрессия при выписке, абс. (%):	монотерапия ИКН	19 (27,1)	2 (13,3)	5 (29,4)	0,4
	ИКН + ГКС	13 (18,6)	2 (13,3)	3 (17,6)	1
	ИКН + ИПС	23 (32,9)	10 (66,7)	5 (29,4)	0,07
	ИКН + АМ	1 (1,4)	1 (6,7)	–	0,468
	ИКН + ИПС + ГКС	7 (10)	–	4 (23,5)	0,1
	ИКН + АМ + ГКС	1 (1,4)	–	–	–
	потеря Т	6 (8,6)	3	–	0,49
Число ТП от РД, абс. (%)		43 (61)	10 (55,6)	9 (52,9)	1
Возраст донора при ТП, лет		42 [29; 51]	45 [31; 52]	42 [28; 44]	0,39
Доноров мужского пола, абс. (%)		41 (59,4)	12 (66,7)	11 (64,7)	1

Примечание. ВГ – вирусный гепатит; АФП – α -фетопротеин; ИКН – ингибиторы кальциневрина; ГКС – глюкокортикостероиды; ИПС – ингибитор пролиферации сигнала; АМ – антиметаболиты (микофенолата мофетил); Т – трансплантат; РД – родственный донор; * – здесь и далее класс ЦП по Child–Pugh; ** – в 1 наблюдении ЦП не было.

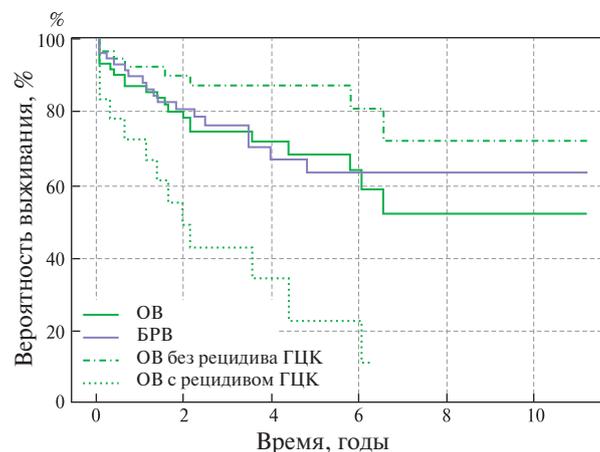


Рис. 1. Диаграмма. ОВ, БРВ исследуемой когорты в зависимости от срока после ТП, рецидива ГЦК ($n = 18$) или отсутствия рецидива ($n = 52$).

Fig. 1. Diagram. Overall and disease-free survival of the study cohort depending on the period after liver transplantation, hepatocellular carcinoma recurrence ($n = 18$), or no recurrence ($n = 52$).

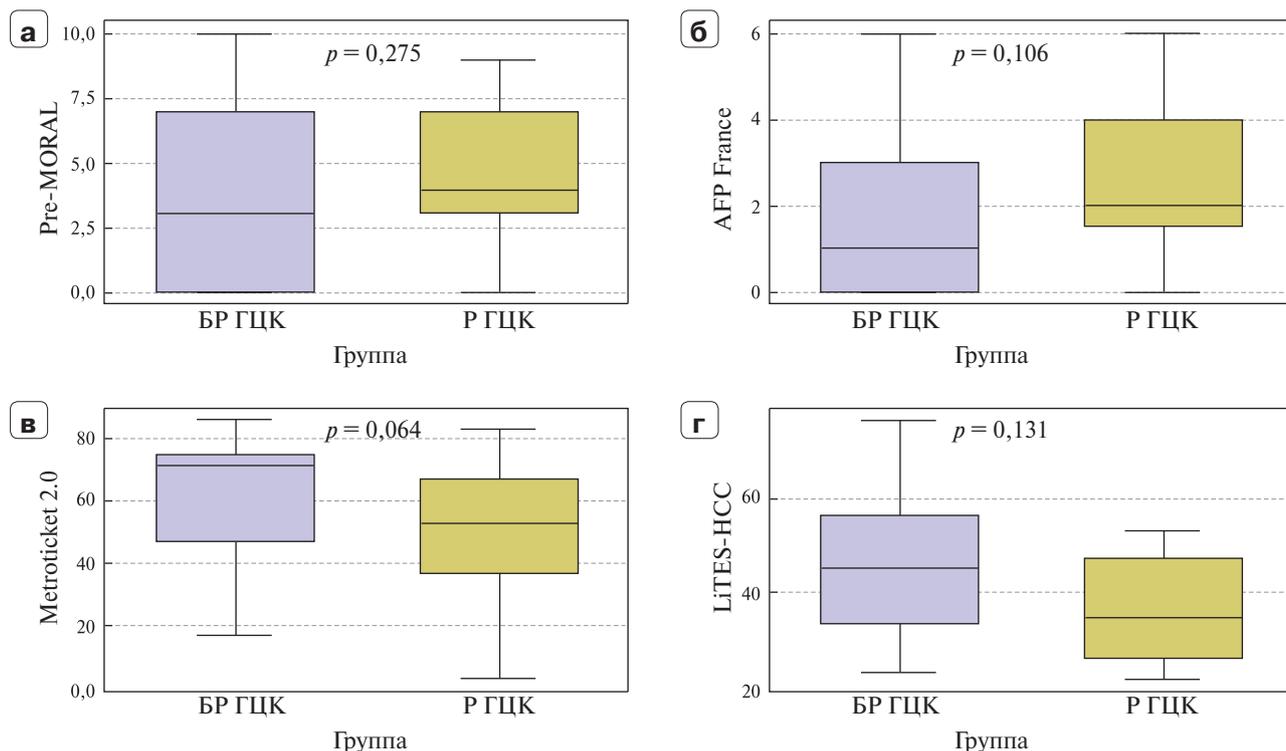


Рис. 2. Диаграммы. Значение предоперационных моделей для групп “Р ГЦК”, “БР ГЦК”: а – Pre-MORAL; б – AFP France; в – Metroticket 2.0; г – LiTES-HCC. Пациенты с инвазией в сосуды не включены.

Fig. 2. Diagrams. Preoperative model values for groups R HCC (recipients with confirmed hepatocellular carcinoma recurrence) and WR HCC (patients with proven absence of hepatocellular carcinoma recurrence, without recurrence): а – Pre-MORAL; б – AFP France; в – Metroticket 2.0; г – LiTES-HCC. Patients with vascular invasion are not included.

В то же время отмечены значимые различия ($p < 0,001$) ОВ между пациентами с рецидивом ГЦК и без него, пяти- и десятилетняя ОВ реципиентов без рецидива ГЦК составила 86,8 и 71,7%, с рецидивом – 22,8 и 11,4%.

Оценка точности трансплантационных критериев и моделей. Между группами в моделях LiTES-HCC, Pre-MORAL, AFP France, Metroticket 2.0

не отмечено статистически значимых различий (рис. 2). Для определения оптимального порогового значения проведен ROC-анализ, пороговые значения Metroticket 2.0 ≥ 44 , Pre-MORAL < 3 , LiTES-HCC ≥ 53 , AFP France < 1 позволили оценить специфичность, чувствительность, F1, C-index для этих моделей и сравнить с другими критериями (табл. 3).

Таблица 3. Сравнительный анализ эффективности диагностических критериев

Table 3. Comparative analysis of the efficiency of diagnostic criteria

Критерий	Чувствительность	Специфичность	F1	C (AUC)
5-5-500 rule	77,8	88,2	0,82	0,83
5-5 rule	72,2	94,1	0,81	0,83
AMC	72,2	94,1	0,81	0,83
Milan	88,9	64,7	0,80	0,77
Metroticket 2.0	66,7	88,2	0,75	0,77
НИИ СП	55,6	94,1	0,69	0,75
Up-to-seven	50,0	100,0	0,67	0,75
SMC	55,6	88,2	0,67	0,72
Metroticket 2.0 ≥ 44	55,6	88,2	0,67	0,72
AFP France	94,4	47,1	0,77	0,71
UCSF	66,7	70,6	0,69	0,69
Pre-MORAL	83,3	47,1	0,71	0,65
LiTES-HCC	100	29,4	0,75	0,65

На первом этапе исследования анализ трансплантологических критериев и моделей показал различия в таких показателях, как чувствительность, специфичность, F1-score и C-index. Важно, что индекс C различается между рассмотренными критериями, что свидетельствует об их неодинаковой предсказательной ценности, которая была наибольшей у критерия 5-5-500 rule, а наименьшей – у LiTES-HCC. На втором этапе исследования выполнен анализ всех 70 пациентов из первоначальной выборки. Анализировали все модели и критерии. Была проведена оценка ОВ и БРВ, а также доли пациентов, соответствующих каждому критерию, с использованием теста Фишера (рис. 3–5). Доля пациентов, отвечающих определенным критериям, различалась. Только 25,7% пациентов соответствовали критериям LiTES-HCC, в то время как критерию Up-to-seven соответствовали 74,3% пациентов ($p < 0,05$). Это указывает на более широкий охват пациентов последним критерием. Эти различия для всех критериев представлены на рис. 3 и могут служить важным фактором при принятии решения о выборе критерия. Доля пациентов, соответствующих каждому критерию, в сравнении с критерием Milan демонстрирует значимые различия со всеми критериями ($p < 0,05$), за исключением Pre-MORAL ($p = 0,47$), AFP France ($p = 0,36$), LiTES-HCC ($p = 0,27$).

Лучшую пятилетнюю ОВ после ТП показали пациенты в критериях LiTES-HCC, AFP France, Pre-MORAL, 5-5-500 rule: 94, 84, 82, 79%, но только Pre-MORAL показал статистическую

значимость ($p = 0,02$). Лучшую пятилетнюю БРВ продемонстрировали критерии LiTES-HCC, AFP France, Milan, 5-5-500 rule – 100, 94, 91, 86%. Все критерии, за исключением Pre-MORAL ($p = 0,06$), показали статистическую значимость ($p < 0,05$).

● Обсуждение

В контексте ТП у пациентов с ГЦК применение специализированных трансплантологических критериев и прогностических моделей обладает важным практическим значением. В первую очередь эти инструменты способствуют определению кандидатов на ТП, у которых вероятность положительного исхода и преимущества от пересадки донорского органа максимальны по сравнению с альтернативными методами лечения. Это важно не только для обеспечения наилучших возможных исходов лечения, но и для эффективного распределения ограниченного донорского ресурса. В то же время эти критерии и модели используют для выбора наиболее подходящего кандидата из списка ожидающих, учитывая специфические характеристики доступного донорского органа. Такой подход направлен на достижение максимальных клинических преимуществ ТП для каждого пациента, учитывая особенности его заболевания и общего состояния здоровья.

При ТП от родственного донора эти критерии и модели приобретают дополнительное значение. Они помогают оценить риск рецидива заболевания для реципиента, что критически важно для

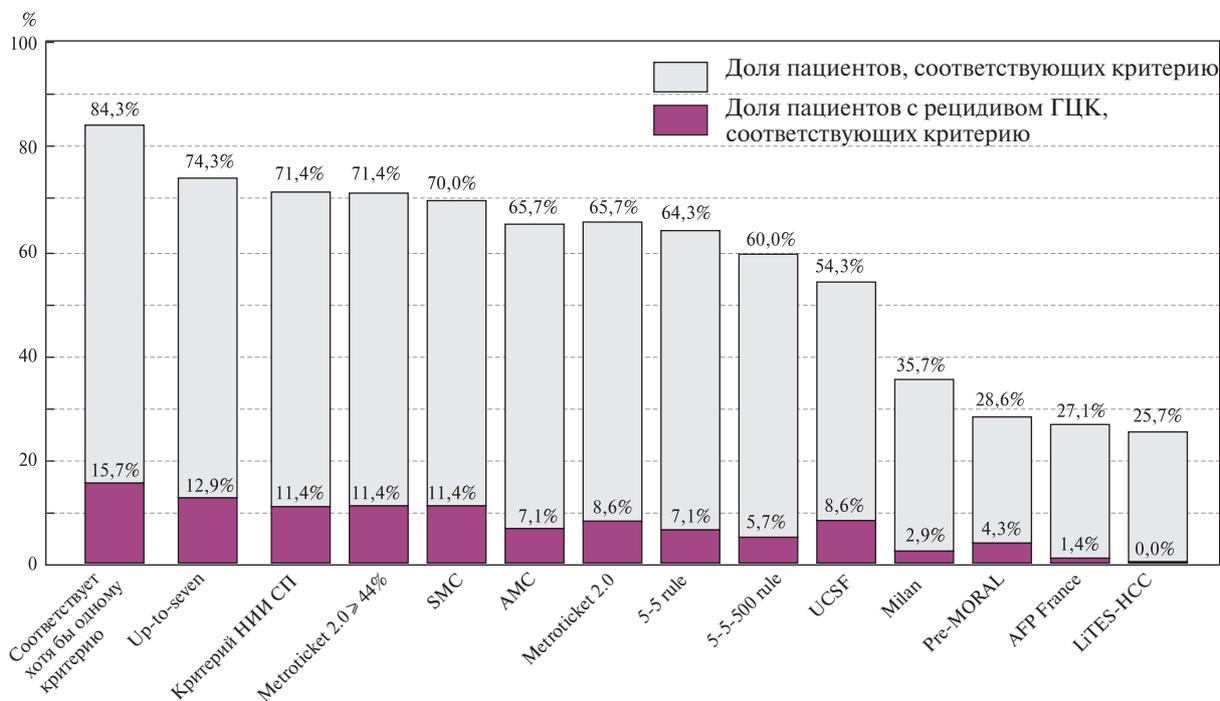


Рис. 3. Диаграмма. Доля пациентов с ГЦК, соответствующих различным критериям.

Fig. 3. Diagram. Proportion of patients with hepatocellular carcinoma meeting different criteria.

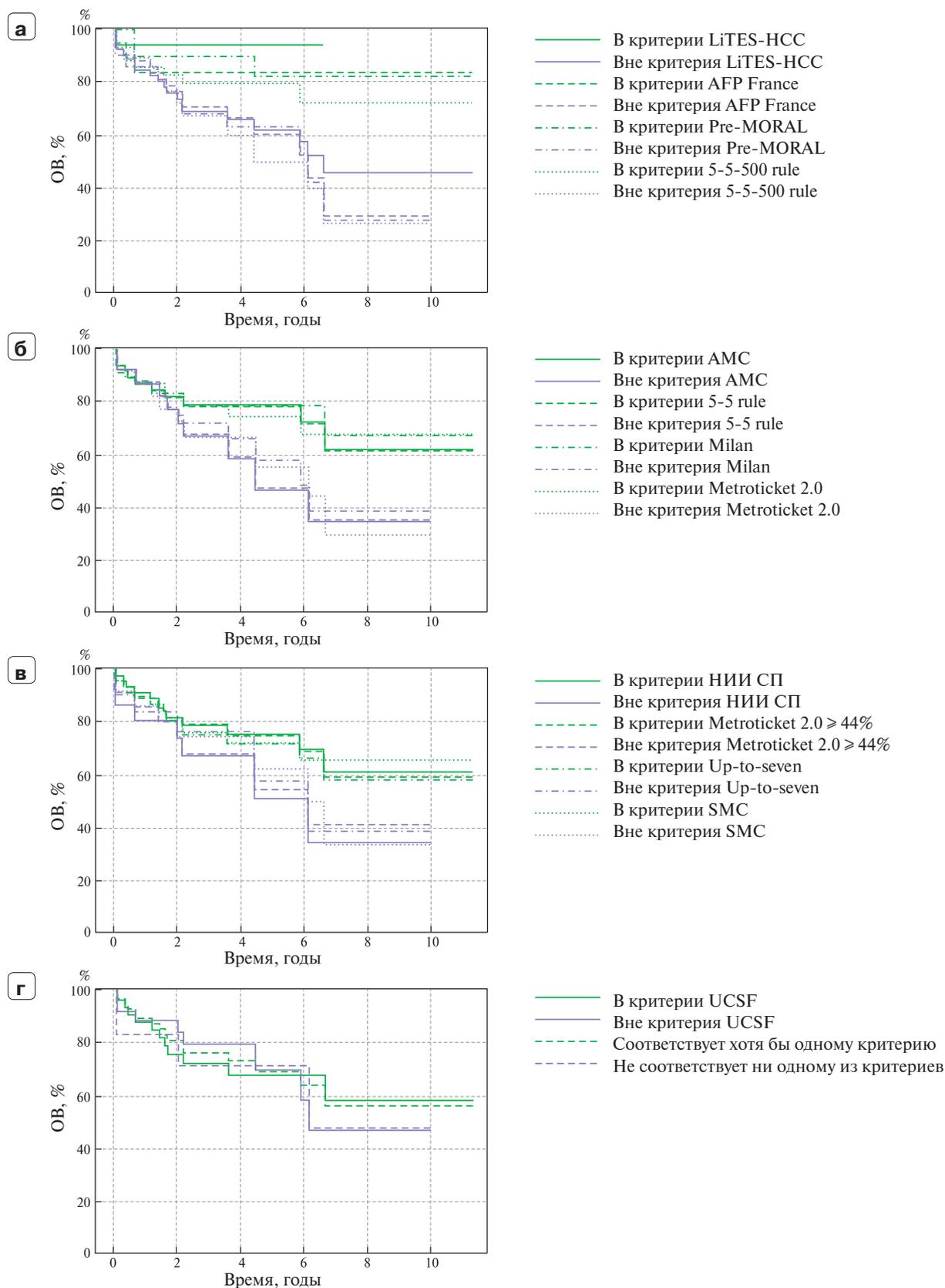


Рис. 4. Диаграммы. Зависимость ОВ пациентов после ТП по поводу ГЦК от критериев: **а** – LiTES-HCC, AFP France, Pre-MORAL и 5-5-500; **б** – AMC, 5-5, Milan и Metroticket 2.0; **в** – НИИ СП, Metroticket 2.0 $\geq 44\%$, Up-to-seven и SMC; **г** – UCSF и “соответствие хотя бы одному из критериев”.

Fig. 4. Diagrams. The dependence of the overall survival of patients after liver transplantation for hepatocellular carcinoma on the criteria: **a** – LiTES-HCC, AFP France, Pre-MORAL, and 5-5-500; **b** – AMC, 5-5, Milan and Metroticket 2.0; **v** – N.V. Sklifosovsky Emergency Research Institute, Metroticket 2.0 $\geq 44\%$, Up-to-seven and SMC; **g** – UCSF and compliance with at least 1 of the criteria.

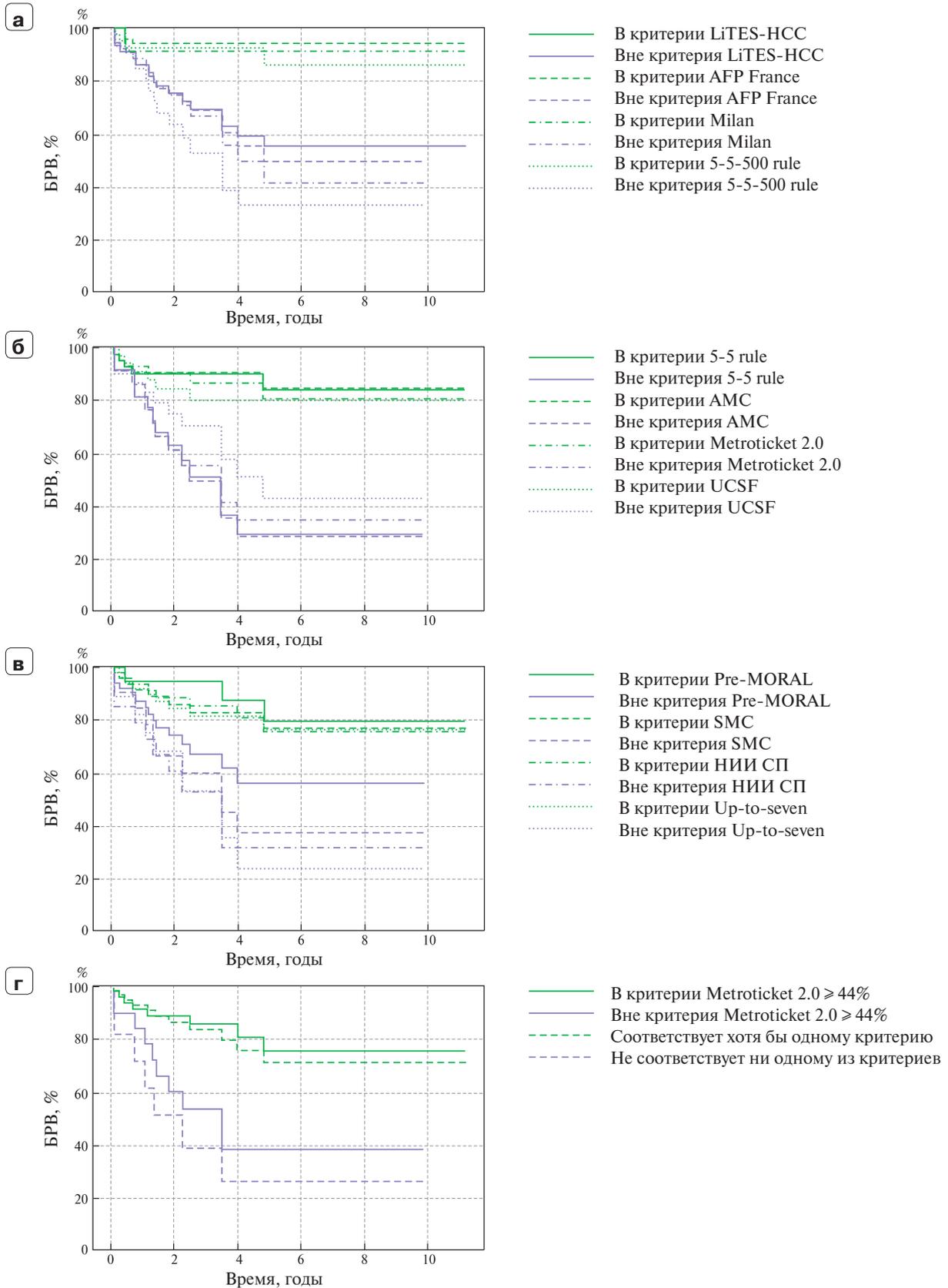


Рис. 5. Диаграммы. Зависимость БРВ пациентов после ТП по поводу ГЦК от критериев: **а** – LiTES-HCC, AFP France, Milan и 5-5-500; **б** – 5-5, AMC, Metroticket 2.0 и UCSF; **в** – Pre-MORAL, SMC, НИИ СП и Up-to-seven; **г** – Metroticket 2.0 $\geq 44\%$ и “соответствие хотя бы одному из критериев”.

Fig. 5. Diagrams. The dependence of the disease-free survival of patients after liver transplantation for hepatocellular carcinoma on the criteria: **a** – LiTES-HCC, AFP France, Milan, and 5-5-500; **b** – 5-5, AMC, Metroticket 2.0 and UCSF; **v** – Pre-MORAL, SMC, N.V. Sklifosovsky Emergency Research Institute, and Up-to-seven; **г** – Metroticket 2.0 $\geq 44\%$ and compliance with at least 1 of the criteria.

обеспечения информированного согласия пациента и донора. Это обеспечивает прозрачность и понимание потенциального риска и преимуществ ТП, позволяя пациенту и его близким принимать взвешенное решение о предстоящей операции.

В современной трансплантологической практике критерий Milan [7], введенный в 1996 г. и основанный на изучении 48 больных ГЦК, подвергли критическому переосмыслению. Результатом стала разработка новых критериев. Миланский критерий, ставший мерилем оценки пригодности пациентов для ТП, отличался строгими ограничениями, что лимитировало его применение в широком спектре клинических наблюдений [19]. По нашим данным, в критерий вошло всего 35,7% пациентов, тогда как в критерий Up-to-seven – 74,3% (см. рис. 3). Критерий Milan демонстрирует высокую чувствительность – 88,9%, что указывает на его способность эффективно обнаруживать рецидив ГЦК. Однако его специфичность составляет 64,7% (см. табл. 3), что свидетельствует о меньшей точности модели в корректной идентификации наблюдений, в которых рецидив отсутствует, и именно в специфичности он уступает большинству таких критериев, как UCSF, SMC, 5-5-500 rule, 5-5 rule, AMC, SMC, НИИ СП, Up-to-seven, что проявляется и в показателях F1 и C. Критерии Milan, несмотря на критику, продолжают демонстрировать высокие показатели ОВ во многих клиниках, что поддерживает их статус эталонных в этой области [5]. Однако стоит отметить, что выживаемость пациентов зависит не только от числа и размера опухолей, но и от ряда других факторов, включая возраст пациента, тяжесть состояния и др. Эти аспекты интегрированы в модель LiTES-НСС, что объясняет ее повышенную точность в прогнозировании ОВ [18].

Наибольшую чувствительность (100%) показала модель LiTES-НСС [18] при отсечке в $\geq 53\%$. В то же время она обладает наименьшей специфичностью – 29,4%. Изначально модель была создана для того, чтобы оценить, как долго пациент с ГЦК будет жить после ТП. В ее основе – анализ 6502 пациентов после ТП от ПД. В модель вошли данные о суммарном размере опухолей, α -фетопроtein в динамике, возраст, общий билирубин, МНО, наличие почечной недостаточности, сахарного диабета, скорость клубочковой фильтрации, этиология ЦП, ИВЛ, нахождение пациента. Несмотря на удобную методику расчета, было важно понять возможности ее применения на практике, определить оптимальные пороговые значения для принятия решения о выполнении ТП пациенту и сравнить полученные результаты с другими критериями. Несмотря на хорошую чувствительность (100%), а также впечатляющую пятилетнюю ОВ и БРВ (94,1 и 100%), при выбранной отсечке в модель вошло

минимальное число пациентов (25,7%). Кроме того, низкая специфичность указывает на вероятность ложноположительных результатов. Это означает, что модель может слишком часто предсказывать рецидив там, где его не будет. Это, в свою очередь, может ограничить возможности для тех пациентов, у которых рецидив заболевания после ТП не наблюдается.

Не показали впечатляющих результатов и другие модели, в которых применяли ROC-анализ для получения оптимальной отсечки, например AFP France [16], Pre-MORAL [17], Metroticket 2.0 [14]. В то же время статистически значимые различия в ОВ среди пациентов, соответствующих и не соответствующих критериям, было выявлено только для критерия Pre-MORAL.

Лучшую специфичность (100%) показал критерий Up-to-seven [11], предложенный в 2009 г. на основании анализа данных 1556 пациентов с ГЦК после ТП от посмертного донора. В него вошло максимальное число наших пациентов – 74,3%. В то же время чувствительность критерия составила 50%, что свидетельствует о большом числе ложноотрицательных результатов. Критерий можно использовать при высокоактивных донорских программах, в которые включаем практически всех пациентов, у которых не будет рецидива. При дефиците органов лучше использовать критерий, который покажет наилучший баланс чувствительности и специфичности. В проведенном исследовании оптимальное значение специфичности (77,8%), чувствительности (88,2%), лучшие значения F1 (0,82) и C (0,83) показал критерий 5-5-500 [13], в который вошло 60% пациентов.

Другие анализируемые критерии демонстрировали показатели, локализованные в диапазоне между чувствительностью модели LiTES-НСС при отсечке $\geq 53\%$ и специфичностью критерия Up-to-seven. Однако стоит отметить, что ни один из рассмотренных критериев не смог превзойти критерий 5-5-500 с точки зрения эффективности, что подтверждается параметрами F1 и C. Этот факт подчеркивает уникальность и высокую прогностическую ценность 5-5-500 в контексте оценки рисков рецидива ГЦК после ТП. При этом в работе не анализировали данные, полученные на основе послеоперационного гистологического исследования, включая параметры сосудистой инвазии. Фокус исследования направлен исключительно на анализ предоперационных данных, тогда как послеоперационные морфологические результаты могут предоставить дополнительную информацию, критически важную для оценки прогностической значимости исследуемых критериев.

Для облегчения процесса оценки и сравнения трансплантологических критериев разработали специализированный калькулятор, доступный

**Соответствие
трансплантологическим критериям
при ГЦК**

* При отсутствии внепеченочного распространения опухоли и макроангиоинвазии у пациентов с циррозом печени.

Количество узлов:

Размер максимального узла (см):

Сумма размеров узлов (см):

Уровень АФП (нг/мл):

Вычислить

Критерии	Соответствие	Общая выживаемость	Безрецидивная выживаемость
Миланские	Соответствует	4 года - 85%	4 года - 92%
Калифорнийские	Соответствует	5 лет - 75,2%	-
До семи	Соответствует	5 лет - 71,2%	-
Правило 5-5	Соответствует	-	3 года - 94%
SMC	Соответствует	-	5 лет - 90%
AMC	Соответствует	5 лет - 76,3%	-
Метротикет 2.0	Соответствует	5 лет - 79,7%	5 лет - 89,6%
Правило 5-5-500	Соответствует	5 лет - 75,8%	5 лет - 73,2%
Критерий НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосского	Соответствует	5 лет - 64%	-

Рис. 6. Интерфейс и QR-код для доступа к калькулятору соответствия трансплантологическим критериям (<https://nadit.ru/criterii>)

Fig. 6. Interface and QR code for access to the transplant criteria calculator (<https://nadit.ru/criterii>).

на ресурсе <https://nadit.ru/criterii> (рис. 6). Этот инструмент может быть полезен в клинической практике, позволяя быстро оценить соответствие пациента различным критериям.

Мы не смогли установить статистическую значимость различных критериев в отношении ОВ и БРВ. Существующие критерии представляют определенную прогностическую ценность, однако ни один из них не гарантирует полного отсутствия рецидива у пациента, находящегося в критерии, и его наличие вне критерия. Эта проблема остается значимым вызовом, поскольку рецидив ГЦК имеет прямое влияние на ОВ пациентов после ТП. Согласно собственным данным, пятилетняя ОВ пациентов без рецидива ГЦК составляет 86,8%, в то время как у пациентов с рецидивом она уменьшается до 22,8% ($p < 0,001$). Проведение многоцентровых исследований является критически важным для дальнейшего уточнения и совершенствования знаний в этой области. Такой подход не только позволит углубить понимание существующих

критериев, но и будет способствовать разработке новых, более точных методов прогнозирования исходов для пациентов с ГЦК после ТП.

● Заключение

Исследование, охватывающее применение различных трансплантологических критериев и прогностических моделей в контексте ТП у пациентов с ГЦК, подчеркивает их критическую значимость в клинической практике. Эти инструменты играют важнейшую роль в определении перспективных кандидатов для ТП, обеспечивая максимально эффективное использование ограниченных ресурсов и улучшение исходов лечения.

Удалось установить, что критерий 5-5-500 демонстрирует наибольшую прогностическую ценность и эффективность. Он выделяется среди других критериев показателями F1 и C. Однако не было обнаружено статистически значимых различий между различными критериями по ОВ и БРВ.

Таким образом, полученные данные подчеркивают необходимость продолжения исследовательской работы в этой области. В частности, проведение многоцентровых исследований и сбор большего объема данных станут ключевыми в уточнении и совершенствовании существующих критериев и моделей, а также разработке новых, более точных методов прогнозирования исходов для пациентов с ГЦК, которым планируется ТП. Это позволит улучшить не только прогностическую точность, но и качество и доступность трансплантологической помощи.

Участие авторов

Восканян С.Э. — разработка концепции и дизайна исследования, анализ данных, редактирование, ответственность за целостность всех частей статьи, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Рудаков В.С. — сбор и обработка материала, подготовка рукописи к публикации, статистическая обработка данных, написание текста.

Сушков А.И. — сбор и обработка материала, подготовка рукописи к публикации, редактирование.

Башков А.Н. — сбор и обработка материала.

Губарев К.К. — сбор и обработка материала.

Попов М.В. — сбор и обработка материала.

Артемяев А.И. — сбор и обработка материала.

Колышев И.Ю. — сбор материала.

Муктаржан М. — сбор материала.

Найденов Е.В. — сбор материала.

Чучуев Е.С. — сбор материала.

Лукияничкова А.С. — сбор материала.

Калачян А.Э. — сбор материала.

Authors contributions

Voskanian S.E. — concept and design of the study, data analysis, editing, responsibility for the integrity of all parts of the article, approval of the final version of the article.

Rudakov V.S. — collection and processing of material, preparation of the manuscript for publication, statistical analysis, writing text.

Sushkov A.I. — collection and analysis of data, preparation of the manuscript for publication, editing.

Bashkov A.N. — collection and analysis of data.

Gubarev K.K. — collection and analysis of data.

Popov M.V. — collection and analysis of data.

Artemiev A.I. — collection and analysis of data.

Kolyshev I.Yu. — collection of data.

Muktarzhan M. — collection of data.

Naidenov E.V. — collection of data.

Chuchuev E.S. — collection of data.

Lukyanchikova A.S. — collection of data.

Kalachyan A.E. — collection of data.

● Список литературы

1. Mehta N., Bhangui P., Yao F.Y., Mazzaferro V., Toso C., Akamatsu N., Durand F., Ijzermans J., Polak W., Zheng S., Roberts J.P., Sapisochin G., Hibi T., Kwan N.M., Ghobrial M., Soin A. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma.

Working Group Report from the ILTS Transplant Oncology Consensus Conference. *Transplantation*. 2020; 104 (6): 1136–1142. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003174>

2. Гранов А.М., Гранов Д.А., Жеребцов Ф.К., Герасимова О.А., Боровик В.В., Осовских В.В., Майстренко Д.Н., Руткин И.О., Цурупа С.П., Тилеубергенов И.И., Шаповал С.В., Михайличенко Т.Г. Трансплантация печени в РНЦРХТ. Опыт 100 операций. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2012; 14 (4): 11–16. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2012-4-11-16>
3. Восканян С.Э., Найденов Е.В., Артемяев А.И., Колышев И.Ю., Забежинский Д.А., Губарев К.К., Рудаков В.С., Шабалин М.В., Сушков А.И., Попов М.В., Светлакова Д.С., Мальцева А.П., Муктаржан М., Садыхов З., Видмер Е.В. Отдаленные результаты трансплантации печени при гепатоцеллюлярном раке. Анналы хирургической гепатологии. 2021; 26 (2): 68–82. <https://doi.org/10.16931/10.16931/1995-5464.2021-2-68-82>
4. Восканян С.Э., Сушков А.И., Артемяев А.И., Забежинский Д.А., Найденов Е.В., Башков А.Н., Чучуев Е.С., Шабалин М.В., Сюткин В.Е. Salvage-трансплантация печени при лечении гепатоцеллюлярной карциномы. Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова. 2019; 10: 21–28. <https://doi.org/10.17116/hirurgia201910121>
5. Chairi M.H.M., González M.M., Alonso A.J.P., Bastante M.D., De Los Ángeles Herrero Torres M., Gallardo C.A., Jiménez A.P. Liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: long-term survival results. *Transplant. Proc.* 2022; 54 (1): 48–50. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2021.09.065>
6. Олисов О.Д., Новрузбеков М.С., Гуляев В.А., Луцык К.Н. Роль ингибиторов кальциневрина в прогрессии гепатоцеллюлярной карциномы после трансплантации печени. Трансплантология. 2022; 14 (3): 292–300. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2022-14-3-292-300>
7. Mazzaferro V., Regalia E., Doci R., Andreola S., Pulvirenti A., Bozzetti F., Montalto F., Ammatuna M., Morabito A., Gennari L. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334 (11): 693–699. <https://doi.org/10.1056/NEJM199603143341104>
8. Yao F.Y., Ferrell L., Bass N.M., Bacchetti P., Ascher N.L., Roberts J.P. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: comparison of the proposed UCSF criteria with the Milan criteria and the Pittsburgh modified TNM criteria. *Liver Transplant.* 2002; 8 (9): 765–774. <https://doi.org/10.1053/jlts.2002.34892>
9. Sugawara Y., Tamura S., Makuuchi M. Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Tokyo University series. *Dig. Dis.* 2007; 25 (4): 310–312. <https://doi.org/10.1159/000106910>
10. Lee S.G., Hwang S., Moon D.B., Ahn C.S., Kim K.H., Sung K.B., Ko G.Y., Park K.M., Ha T.Y., Song G.W. Expanded indication criteria of living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma at one large-volume center. *Liver Transplant.* 2008; 14 (7): 935–945. <https://doi.org/10.1002/lt.21445>
11. Mazzaferro V., Llovet J.M., Miceli R., Bhoori S., Schiavo M., Mariani L., Camerini T., Roayaie S., Schwartz M.E., Grazi G.L., Adam R., Neuhaus P., Salizzoni M., Bruix J., Forner A., De Carlis L., Cillo U., Burroughs A.K., Troisi R., Rossi M., Gerunda G.E., Lerut J., Belghiti J., Boin I., Gugenheim J., Rochling F., Van Hoek B., Majno P., Metroticket Investigator

- Study Group. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol.* 2009; 10 (1): 35–43. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70284-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70284-5)
12. Kim J.M., Kwon C.H.D., Joh J.W., Park J.B., Lee J.H., Kim G.S., Kim S.J., Paik S.W., Lee S.K. Expanded criteria for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. *Transplant. Proc.* 2014; 46 (3): 726–729. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2013.11.037>
 13. Shimamura T., Akamatsu N., Fujiyoshi M., Kawaguchi A., Morita S., Kawasaki S., Uemoto S., Kokudo N., Hasegawa K., Ohdan H., Egawa H., Furukawa H., Todo S., Japanese Liver Transplantation Society. Expanded living-donor liver transplantation criteria for patients with hepatocellular carcinoma based on the Japanese nationwide survey: the 5-5-500 rule – a retrospective study. *Transpl. Int.* 2019; 32 (4): 356–368. <https://doi.org/10.1111/tri.13391>
 14. Mazzaferro V., Sposito C., Zhou J., Pinna A.D., De Carlis L., Fan J., Cescon M., Di Sandro S., Yi-Feng H., Lauterio A., Bongini M., Cucchetti A. Metroticket 2.0 model for analysis of competing risks of death after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2018; 154 (1): 128–139. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.09.025>
 15. Олисов О.Д., Новрузбеков М.С., Гуляев В.А., Лушкы К.Н., Магомедов К.М. Способ определения показаний для трансплантации печени у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК). Патент РФ № 2772100, дата публикации 30.03.2021. Доступно по ссылке: <https://www.fips.ru/cdfi/fips.dll/ru?ty=29&docid=2772100>
 16. Duvoux C., Roudot-Thoraval F., Decaens T., Pessione F., Badran H., Piardi T., Francoz C., Compagnon P., Vanlemmens C., Dumortier J., Dharancy S., Gugenheim J., Bernard P.H., Adam R., Radenne S., Muscari F., Conti F., Hardwigsen J., Pageaux G.P., Chazouillères O., Salame E., Hilleret M.N., Lebray P., Abergel A., Debette-Gratien M., Kluger M.D., Mallat A., Azoulay D., Cherqui D., Liver Transplantation French Study Group. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including α -fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology.* 2012; 143 (4): 986–994.e3; quiz e14–15. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.05.052>
 17. Halazun K.J., Najjar M., Abdelmessih R.M., Samstein B., Griesemer A.D., Garrera J.V., Kato T., Verna E.C., Emond J.C., Brown R.S. Recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a new MORAL to the story. *Ann. Surg.* 2017; 265 (3): 557–564. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001966>
 18. Goldberg D., Mantero A., Newcomb C., Delgado C., Forde K.A., Kaplan D.E., John B., Nuchovich N., Dominguez B., Emanuel E., Reese P.P. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma using the LiTES-HCC score. *J. Hepatol.* 2021; 74 (6): 1398–1406. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.12.021>
 19. Xu X., Lu D., Ling Q., Wei X., Wu J., Zhou L., Yan S., Wu L., Geng L., Ke Q., Gao F., Tu Z., Wang W., Zhang M., Shen Y., Xie H., Jiang W., Wang H., Zheng S. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria. *Gut.* 2016; 65 (6): 1035–1041. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-308513>

References

1. Mehta N., Bhangui P., Yao F.Y., Mazzaferro V., Toso C., Akamatsu N., Durand F., Ijzermans J., Polak W., Zheng S., Roberts J.P., Sapisochin G., Hibi T., Kwan N.M., Ghobrial M., Soin A. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. Working Group Report from the ILTS Transplant Oncology Consensus Conference. *Transplantation.* 2020; 104 (6): 1136–1142. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003174>
2. Granov A.M., Granov D.A., Zherebtsov F.K., Gerasimova O.A., Borovik V.V., Osovskikh V.V., Maystrenko D.N., Rutkin I.O., Tsurupa S.P., Tileubergenov I.I., Shapoval S.V., Mikhaylichenko T.G. Liver transplantation. A single center experience of 100 cases. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs.* 2012; 14 (4): 11–16. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2012-4-11-16> (In Russian)
3. Voskanyan S.E., Naidenov E.V., Artemiev A.I., Kolyshev I.Yu., Zabezhinsky D.A., Gubarev K.K., Rudakov V.S., Shabalin M.V., Sushkov A.I., Popov M.V., Svetlakova D.S., Maltseva A.P., Muktarzhan M., Sadykhov Z., Vidmer E.V. Long-term results of liver transplantation for hepatocellular cancer. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery.* 2021; 26(2): 68–82. <https://doi.org/10.16931/10.16931/1995-5464.2021-2-68-82> (In Russian)
4. Voskanyan S.E., Sushkov A.I., Artemiev A.I., Zabezhinskiy D.A., Naidyonov E.V., Bashkov A.N., Chuchuev E.S., Shabalin M.V., Syutkin V.E. Salvage liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zhurnal imeni N.I. Pirogova.* 2019; 10: 21–28. <https://doi.org/10.17116/hirurgia201910121> (In Russian)
5. Chairi M.H.M., González M.M., Alonso A.J.P., Bastante M.D., De Los Ángeles Herrero Torres M., Gallardo C.A., Jiménez A.P. Liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: long-term survival results. *Transplant. Proc.* 2022; 54 (1): 48–50. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2021.09.065>
6. Olishov O.D., Novruzbekov M.S., Gulyaev V.A., Lutsyk K.N. The role of calcineurin inhibitors in the progression of hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation.* 2022; 14 (3): 292–300. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2022-14-3-292-300> (In Russian)
7. Mazzaferro V., Regalia E., Doci R., Andreola S., Pulvirenti A., Bozzetti F., Montalto F., Ammatuna M., Morabito A., Gennari L. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334 (11): 693–699. <https://doi.org/10.1056/NEJM199603143341104>
8. Yao F.Y., Ferrell L., Bass N.M., Bacchetti P., Ascher N.L., Roberts J.P. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: comparison of the proposed UCSF criteria with the Milan criteria and the Pittsburgh modified TNM criteria. *Liver Transplant.* 2002; 8 (9): 765–774. <https://doi.org/10.1053/jlts.2002.34892>
9. Sugawara Y., Tamura S., Makuuchi M. Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Tokyo University series. *Dig. Dis.* 2007; 25 (4): 310–312. <https://doi.org/10.1159/000106910>
10. Lee S.G., Hwang S., Moon D.B., Ahn C.S., Kim K.H., Sung K.B., Ko G.Y., Park K.M., Ha T.Y., Song G.W. Expanded indication criteria of living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma at one large-volume center. *Liver Transplant.* 2008; 14 (7): 935–945. <https://doi.org/10.1002/lt.21445>

11. Mazzaferro V., Llovet J.M., Miceli R., Bhoori S., Schiavo M., Mariani L., Camerini T., Roayaie S., Schwartz M.E., Grazi G.L., Adam R., Neuhaus P., Salizzoni M., Bruix J., Forner A., De Carlis L., Cillo U., Burroughs A.K., Troisi R., Rossi M., Gerunda G.E., Lerut J., Belghiti J., Boin I., Gugenheim J., Rochling F., Van Hoek B., Majno P., Metroticket Investigator Study Group. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol.* 2009; 10 (1): 35–43. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70284-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70284-5)
12. Kim J.M., Kwon C.H.D., Joh J.W., Park J.B., Lee J.H., Kim G.S., Kim S.J., Paik S.W., Lee S.K. Expanded criteria for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. *Transplant. Proc.* 2014; 46 (3): 726–729. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2013.11.037>
13. Shimamura T., Akamatsu N., Fujiyoshi M., Kawaguchi A., Morita S., Kawasaki S., Uemoto S., Kokudo N., Hasegawa K., Ohdan H., Egawa H., Furukawa H., Todo S., Japanese Liver Transplantation Society. Expanded living-donor liver transplantation criteria for patients with hepatocellular carcinoma based on the Japanese nationwide survey: the 5-5-500 rule – a retrospective study. *Transpl. Int.* 2019; 32 (4): 356–368. <https://doi.org/10.1111/tri.13391>
14. Mazzaferro V., Sposito C., Zhou J., Pinna A.D., De Carlis L., Fan J., Cescon M., Di Sandro S., Yi-Feng H., Lauterio A., Bongini M., Cucchetti A. Metroticket 2.0 model for analysis of competing risks of death after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2018; 154 (1): 128–139. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.09.025>
15. Olisov O.D., Novruzbekov M.S., Gulyaev V.A., Lutsyk K.N., Magomedov K.M. Method for determining indications for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. Patent of the Russian Federation No. 2772100, published on 30.03.2021. Available at: <https://www.fips.ru/cdfi/fips.dll/ru?ty=29&docid=2772100>
16. Duvoux C., Roudot-Thoraval F., Decaens T., Pessione F., Badran H., Piardi T., Francoz C., Compagnon P., Vanlemmens C., Dumortier J., Dharancy S., Gugenheim J., Bernard P.H., Adam R., Radenne S., Muscari F., Conti F., Hardwigsen J., Pageaux G.P., Chazouillères O., Salame E., Hilleret M.N., Lebray P., Abergel A., Debette-Gratien M., Kluger M.D., Mallat A., Azoulay D., Cherqui D., Liver Transplantation French Study Group. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including α -fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology.* 2012; 143 (4): 986–994.e3; quiz e14–15. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.05.052>
17. Halazun K.J., Najjar M., Abdelmessih R.M., Samstein B., Griesemer A.D., Guarrera J.V., Kato T., Verna E.C., Emond J.C., Brown R.S. Recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a new MORAL to the story. *Ann. Surg.* 2017; 265 (3): 557–564. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001966>
18. Goldberg D., Mantero A., Newcomb C., Delgado C., Forde K.A., Kaplan D.E., John B., Nuchovich N., Dominguez B., Emanuel E., Reese P.P. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma using the LiTES-HCC score. *J. Hepatol.* 2021; 74 (6): 1398–1406. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.12.021>
19. Xu X., Lu D., Ling Q., Wei X., Wu J., Zhou L., Yan S., Wu L., Geng L., Ke Q., Gao F., Tu Z., Wang W., Zhang M., Shen Y., Xie H., Jiang W., Wang H., Zheng S. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria. *Gut.* 2016; 65 (6): 1035–1041. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-308513>

Сведения об авторах [Authors info]

Восканян Сергей Эдуардович – доктор мед. наук, профессор, член-корр. РАН, заместитель главного врача по хирургической помощи, руководитель Центра хирургии и трансплантологии, заведующий кафедрой хирургии с курсами онкологии, эндоскопии, хирургической патологии, клинической трансплантологии и органного донорства Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. <https://orcid.org/0000-0001-5691-5398>. E-mail: Voskanyan_SE@mail.ru

Рудаков Владимир Сергеевич – канд. мед. наук, врач-хирург Центра хирургии и трансплантологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. <https://orcid.org/0000-0002-3171-6621>. E-mail: Rudakov_vc@list.ru

Сушков Александр Игоревич – канд. мед. наук, заведующий лабораторией новых хирургических технологий ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. <https://orcid.org/0000-0002-1561-6268>. E-mail: sushkov.transpl@gmail.com

Башков Андрей Николаевич – канд. мед. наук, заведующий отделением компьютерной диагностики ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. <https://orcid.org/0000-0002-4560-6415>. E-mail: abashkov@yandex.ru

Губарев Константин Константинович – доктор мед. наук, заведующий хирургическим отделением по координации органов и тканей человека ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. <https://orcid.org/0000-0001-9006-163X>. E-mail: kkgubarev@gmail.com

Попов Максим Васильевич – врач-хирург отделения рентгенхирургических методов диагностики и лечения ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. <https://orcid.org/0000-0002-6558-7143>. E-mail: maximmsk@mail.ru

Артемьев Алексей Игоревич – канд. мед. наук, заведующий хирургическим отделением №2 ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. <https://orcid.org/0000-0002-1784-5945>. E-mail: coma2000@yandex.ru

Кольшев Илья Юрьевич – канд. мед. наук, заведующий хирургическим отделением №1 ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. <https://orcid.org/0000-0002-6254-130X>. E-mail: diffdiagnoz@mail.ru

Муктаржан Марлен – врач-хирург хирургического отделения по координации донорства органов и (или) тканей человека ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. <https://orcid.org/0000-0003-4967-1588>. E-mail: marlen-94@inbox.ru

Найденов Евгений Владимирович – канд. мед. наук, врач-хирург хирургического отделения №2 ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. <https://orcid.org/0000-0002-9753-4345>. E-mail: naydyonov@pochta.ru

Чучуев Евгений Станиславович – канд. мед. наук, заместитель главного врача по хирургической и стационарной помощи Медицинского центра ГУТА КЛИНИК. <https://orcid.org/0000-0001-9344-4206>. E-mail: echuchuev@mail.ru

Лукьянчикова Анна Сергеевна – лаборант лаборатории новых хирургических технологий, врач-ординатор Центра хирургии и трансплантологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. <https://orcid.org/0009-0003-1638-0087>. E-mail: anlukuanchikova@yandex.ru

Калачян Альберт Эдикович – ординатор кафедры хирургии с курсами онкологии, эндоскопии, хирургической патологии, клинической трансплантологии и органного донорства Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. <https://orcid.org/0009-0001-8977-0794>. E-mail: albert123789@mail.ru

*Для корреспонденции**: Рудаков Владимир Сергеевич – e-mail: Rudakov_VC@list.ru

Sergey E. Voskanyan – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Chief Physician for Surgical Care, Head of Center for Surgery and Transplantation, Head of the Surgery Department with courses of Oncology, Endoscopy, Surgical Pathology, Clinical Transplantology and Organ Donation, Medical and Biological University of Innovations and Continuing Education, State Scientific Center of the Russian Federation – Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan of Federal Medical Biological Agency. <https://orcid.org/0000-0001-5691-5398>. E-mail: Voskanyan_SE@mail.ru

Vladimir S. Rudakov – Cand. of Sci. (Med.), Surgeon, Center for Surgery and Transplantation, State Scientific Center of the Russian Federation – Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan of Federal Medical Biological Agency. <https://orcid.org/0000-0002-3171-6621>. E-mail: Rudakov_vc@list.ru

Alexander I. Sushkov – Cand. of Sci. (Med.), Head of Laboratory of New Surgical Technologies, State Scientific Center of the Russian Federation – Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan of Federal Medical Biological Agency. <https://orcid.org/0000-0002-1561-6268>. E-mail: sushkov.transpl@gmail.com

Andrey N. Bashkov – Cand. of Sci. (Med.), Head of the Computer Diagnostics Department, State Scientific Center of the Russian Federation – Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan of Federal Medical Biological Agency. <https://orcid.org/0000-0002-4560-6415>. E-mail: abashkov@yandex.ru

Konstantin K. Gubarev – Doct. of Sci. (Med.), Head of the Surgery Department for the Coordination of Organ and Tissue Donation, State Scientific Center of the Russian Federation – Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan of Federal Medical Biological Agency. <https://orcid.org/0000-0001-9006-163X>. E-mail: kkgubarev@gmail.com

Maxim V. Popov – Surgeon, Department of X-ray Surgical Diagnostic and Treatment Methods, State Scientific Center of the Russian Federation – Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan of Federal Medical Biological Agency. <https://orcid.org/0000-0002-6558-7143>. E-mail: maximmsk@mail.ru

Alexey I. Artemyev – Cand. of Sci. (Med.), Head of Surgical Department No. 2, State Scientific Center of the Russian Federation – Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan of Federal Medical Biological Agency. <https://orcid.org/0000-0002-1784-5945>. E-mail: coma2000@yandex.ru

Илья Ю. Кольчев – Cand. of Sci. (Med.), Head of Surgical Department No1, State Scientific Center of the Russian Federation – Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan of Federal Medical Biological Agency. <https://orcid.org/0000-0002-6254-130X>. E-mail: diffdiagnoz@mail.ru

Marlen Muktazhan – Surgeon, Surgery Department for the Coordination of Organ and Tissue Donation, State Scientific Center of the Russian Federation – Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan of Federal Medical Biological Agency. <https://orcid.org/0000-0003-4967-1588>. E-mail: marlen-94@inbox.ru

Evgeny V. Naydenov – Cand. of Sci. (Med.), Surgeon, Surgical Department No2, State Scientific Center of the Russian Federation – Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan of Federal Medical Biological Agency. <https://orcid.org/0000-0002-9753-4345>. E-mail: naydyonov@pochta.ru

Evgeny S. Chuchuev – Cand. of Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Surgical and Inpatient Care, Guta Clinic Medical Center. <https://orcid.org/0000-0001-9344-4206>. E-mail: echuchuev@mail.ru

Anna S. Lukianchikova – Laboratory Assistant, Laboratory of New Surgical Technologies; Resident, Center for Surgery and Transplantation, State Scientific Center of the Russian Federation – Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan of Federal Medical Biological Agency. <https://orcid.org/0009-0003-1638-0087>. E-mail: anlukuanchikova@yandex.ru

Albert E. Kalachyan – Resident, Surgery Department with courses of Oncology, Endoscopy, Surgical Pathology, Clinical Transplantology and Organ Donation, Medical and Biological University of Innovations and Continuing Education, State Scientific Center of the Russian Federation – Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan of Federal Medical Biological Agency. <https://orcid.org/0009-0001-8977-0794>. E-mail: albert123789@mail.ru

*For correspondence**: Vladimir S. Rudakov – e-mail: Rudakov_VC@list.ru

Статья поступила в редакцию журнала 20.03.2024.
Received 20 March 2024.

Принята к публикации 22.10.2024
Accepted for publication 22 October 2024.