

<https://doi.org/10.23873/2074-0506-2022-14-3-292-300>

Роль ингибиторов кальциневрина в прогрессии гепатоцеллюлярной карциномы после трансплантации печени

О.Д. Олисов[✉], М.С. Новрузбеков, В.А. Гуляев, К.Н. Луцык
ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»,
129090, Россия, Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3

[✉]Автор, ответственный за переписку: Олег Даниелович Олисов, канд. мед. наук, старший научный сотрудник
отделения трансплантации печени НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского,
OlisovOD@sklif.mos.ru

Аннотация

Введение. Ортотопическая трансплантация печени является наиболее радикальным способом лечения гепатоцеллюлярной карциномы. Высокая частота рецидивов ограничивает применение трансплантации у пациентов с гепатоцеллюлярным раком. Иммуносупрессивная терапия может влиять на частоту онкопрогрессии после трансплантации печени.

Цель. Оценить роль иммуносупрессивной терапии в послеоперационной прогрессии гепатоцеллюлярного рака у пациентов после трансплантации печени.

Материал и методы. Анализированы частота рецидивов гепатоцеллюлярного рака и показатели безрецидивной выживаемости у 104 пациентов, перенесших трансплантацию печени. Для определения влияния концентрации основного компонента иммуносупрессии на послеоперационную прогрессию гепатоцеллюлярной карциномы исследованы средние показатели базовой концентрации (C_0) за весь период наблюдения для пациентов с безрецидивным течением и средние показатели базовой концентрации для пациентов с прогрессией гепатоцеллюлярной карциномы, у которых оценивали только продолжительность безрецидивного периода. По степени опухолевого поражения пациентов распределили в соответствии с Миланскими критериями (по результатам патолого-морфологического исследования удаленной печени реципиента).

Результаты. Показатели базовой концентрации такролимуса $> 6,0$ нг/мл и циклоспорина А > 100 нг/мл ассоциируются с более высокой частотой прогрессии гепатоцеллюлярного рака. Снижение нагрузки ингибиторами кальциневрина позволяет уменьшить частоту прогрессирования рака как минимум в 2 раза. Показатели 1-, 3- и 5-летней безрецидивной выживаемости у пациентов с распространенной формой рака и низкими цифрами базовой концентрации ингибитора кальциневрина составляют 82%, 70% и 70% соответственно.

Заключение. Минимизация иммуносупрессии имеет важнейшее значение в профилактике посттрансплантационной прогрессии гепатоцеллюлярного рака, особенно среди пациентов с его распространенной формой.

Ключевые слова: трансплантация печени, гепатоцеллюлярная карцинома, иммуносупрессивная терапия, такролимус, циклоспорин А

Конфликт интересов Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Финансирование Исследование проводилось без спонсорской поддержки

Для цитирования: 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>

© Олисов О.Д., Новрузбеков М.С., Гуляев В.А., Луцык К.Н., 2022

The role of calcineurin inhibitors in the progression of hepatocellular carcinoma after liver transplantation

O.D. Olisov[✉], M.S. Novruzbekov, V.A. Gulyaev, K.N. Lutsyk

N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine,
3 Bolshaya Sukharevskaya Sq., Moscow 129090 Russia

[✉]Corresponding author: Oleg D. Olisov, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department for Liver Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, OlisovOD@sklif.mos.ru

Abstract

Introduction. Orthotopic liver transplantation is the most radical method of treatment of hepatocellular carcinoma. The high recurrence rate limits the use of transplantation in patients with hepatocellular cancer. Immunosuppressive therapy may affect the frequency of oncoprogression after liver transplantation

Aim. To evaluate the role of immunosuppressive therapy in the postoperative progression of hepatocellular cancer in patients after liver transplantation

Material and methods. The recurrence rate of hepatocellular cancer and tumor free survival in 104 patients after liver transplantation were analyzed. To evaluate the effect of the immunosuppression main component concentration on the postoperative progression of hepatocellular carcinoma, we studied the mean baseline concentration (C_0) for the entire follow-up period for patients with a tumor-free period and the mean baseline concentration for patients with hepatocellular carcinoma progression, in whom only the duration of the tumor-free period was studied. According to the degree of tumor lesion, patients were distributed in accordance with the Milan criteria (based on the results of a pathologic and morphological examination of the recipient's explanted liver).

Results. The values of the baseline blood level of tacrolimus >6.0 ng/ml and cyclosporine A >100 ng/ml is associated with a high rate of progression of hepatocellular cancer. Reducing the load of calcineurin inhibitors can reduce the incidence of cancer progression by at least 2 times. The values of 1-, 3- and 5-year relapse-free survival in patients with advanced cancer and low figures of the baseline blood level of calcineurin inhibitor are 82%, 70% and 70%, respectively.

Conclusion. Minimization of immunosuppression is of crucial importance in the prevention of posttransplant progression of hepatocellular cancer, especially among patients with its common form.

Keywords: liver transplantation, hepatocellular carcinoma, immunosuppressive therapy, tacrolimus, cyclosporine A

CONFLICT OF INTERESTS Authors declare no conflict of interest

FINANCING The study was performed without external funding

For citation: Olisov OD, Novruzbekov MS, Gulyaev VA, Lutsyk KN. The role of calcineurin inhibitors in the progression of hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Transplantology. The Russian Journal of Transplantation*. 2022;14(3):292–300. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2022-14-3-292-300>

БРВ – безрецидивная выживаемость
ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома
ИТ – иммуносупрессивная терапия
ОВ – общая выживаемость

CNI – ингибитор кальциневрина
CyA – циклоспорин А
mTOR – рецепторы млекопитающих к рапамицину
Тас – такролимус

Введение

К настоящему времени трансплантация печени является наиболее радикальным способом лечения гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Острый дефицит донорских органов и высокая частота послеоперационной прогрессии являются основными причинами, сдерживающими применение данной методики у пациентов с ГЦК. Ключевая роль в посттрансплантационной прогрессии ГЦК принадлежит опухолевой нагрузке, превышающей Миланские критерии и сосудистой инвазии [1–4]. Значимость иных прогностических факторов в рецидиве ГЦК (концентрация α -фе-

топротеина, гистологическая форма опухоли и ее дифференцировка, этиология основного заболевания и т.д.) до настоящего времени остается предметом дискуссий [2]. Иммуносупрессивная терапия (ИТ) – неотъемлемая составляющая всего посттрансплантационного периода и ее роль в феномене послеоперационной прогрессии ГЦК четко не определена. Количество исследований, посвященных значимости ИТ в посттрансплантационной прогрессии ГЦК, существенно уступает числу работ, в которых изучается роль опухолевой нагрузки или иных факторов. Вместе с тем, в исследованиях М. Rodríguez-Perálvarez и М. Vivareli отмечается влияние ИТ на длитель-

ность безрецидивного периода после трансплантации печени [5–9]. Насколько нам известно, в отечественной науке подобные публикации отсутствуют. В настоящей работе проведен анализ влияния ИТ на прогрессирование ГЦК после трансплантации печени.

Цель исследования. Оценить роль ИТ в послеоперационной прогрессии гепатоцеллюлярного рака у пациентов после трансплантации печени.

Материал и методы

Проанализированы результаты безрецидивной (БРВ) и общей выживаемости (ОВ) у 104 пациентов, перенесших трансплантацию печени по поводу ГЦК в период 2000–2020 гг. В процессе анализа оценивали влияние кальциневринового иммуносупрессанта на посттрансплантационную прогрессию ГЦК. Базовая иммуносупрессия была представлена ингибиторами кальциневрина (CNI): циклоспорином А (CyA) или такролимусом (Tas).

В послеоперационном периоде частота определения концентрации CNI составляла 2 раза в неделю в течение первого месяца (8 раз в месяц), 1 раз в месяц в течение первого полугодия, 1 раз в 3 месяца в период с 6-го по 12-й месяцы после ортотопической трансплантации печени. По истечению первого года концентрацию CNI изучали, как правило, 1 раз в 6 месяцев. Однако если клиническая ситуация требовала более частого изучения концентрации и коррекции ИТ (острое клеточное отторжение, лекарственная токсичность) исследование концентрации выполняли так часто, как это требовалось.

Для определения влияния концентрации основного компонента иммуносупрессии на послеоперационную прогрессию ГЦК были исследованы средние показатели базовой концентрации (C_0) за весь период наблюдения для пациентов с безрецидивным течением и средние показатели базовой концентрации для пациентов с прогрессией ГЦК, у которых оценивали только продолжительность безрецидивного периода. Методику расчета показателя средней концентрации выполняли для каждого пациента с последующим изучением средней концентрации в исследуемой группе.

По степени опухолевого поражения пациентов распределили в соответствии с Миланскими критериями (по результатам патолого-морфологического исследования удаленной печени реци-

пиента). Из 104 трансплантированных пациентов лишь у 43 (41,3%) объем опухолевого поражения соответствовал Миланским критериям (T_{1-2} по классификации TNM) (табл. 1).

Таблица 1. Характеристика клинических наблюдений
Table 1. Characteristics of clinical parameters

Группа	T_{1-2} (n,%)	T_{3-4} (n,%)	p-value
Пол			
Муж/Жен	33/10 (76,7/23,3)	44/17 (72/28)	0,59
Возраст (в годах)	55±7,6	51±12	0,07
Ингибиторы mTOR	31 (72%)	42 (68,8%)	0,7
CNI (Tas/CyA)	32/11 (74,4/25,6)	45/15 (75,4/24,6)	0,9
Число компонентов ИТ в ближайшем послеоперационном периоде			
1	0	3 (4,9)	0,5
2	13 (30,2)	18 (29,5)	
3	18 (41,8)	28 (45,9)	
4	12 (28)	12 (19,7)	

Статистический анализ выполняли с помощью стандартных методов описательной статистики, критерия χ^2 , t-критерия Стьюдента. Для определения нормальности распределения применили метод Колмогорова–Смирнова, для определения показателей выживаемости – метод Каплана–Майера. С целью определения критерия отсеечения использовали ROC-анализ и ROC-кривые.

Результаты

Посттрансплантационная прогрессия ГЦК отмечена у 36 пациентов (34,6%). Частота рецидивов в группе Миланских критериев (T_{1-2}) составила 11,6% (5 из 43), а в группе пациентов, где распространенность опухоли соответствовала T_{3-4} – 50,8% (31 из 61). Различия в группах были статистически значимы ($p=0,0005$).

В 78 наблюдениях (75%) в качестве базового иммуносупрессанта использовали Tas, в 26 (25%) – CyA. Анализ БРВ и ОВ не выявил статистических значимых различий в зависимости от варианта применяемого CNI.

Показатели 1-, 3- и 5-летней БРВ для групп Tas и CyA составили 82%, 71%, 69% и 79%, 67%, 63% соответственно ($p=0,3$; рис. 1). Показатели 1-, 3- и 5-летней ОВ для групп Tas и CyA составили 93%, 78%, 71% и 89%, 82%, 78% соответственно ($p=0,9$; рис. 2).

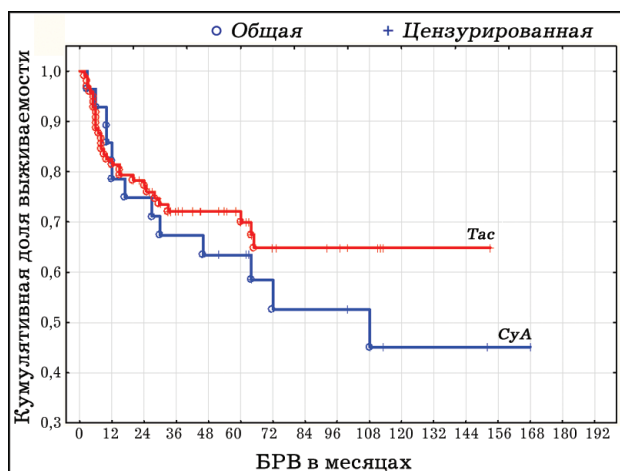


Рис. 1. Безрецидивная выживаемость после трансплантации печени на фоне применения ингибиторов кальциневриновых рецепторов

Fig. 1. Relapse-free survival after liver transplantation against the background of the use of calcineurin receptor inhibitors

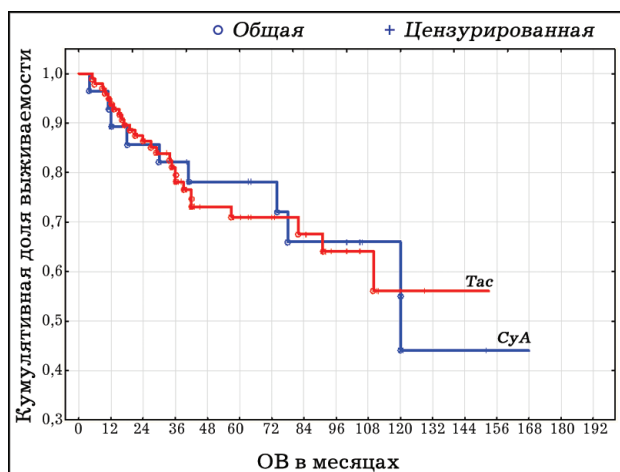


Рис. 2. Общая выживаемость после трансплантации печени на фоне применения ингибиторов кальциневриновых рецепторов

Fig. 2. Overall survival after liver transplantation against the background of the use of calcineurin receptor inhibitors

Анализ методом кросс-табуляции также не выявил статистически значимых различий в частоте послеоперационной прогрессии в зависимости от типа СНИ. Так, в группе пациентов, получавших СуА, частота рецидивов составила 46,1% (12 из 26), в группе Тас – 30,7% (24 из 78), $p=0,15$. Важно отметить, что среди пациентов в группе T_{1-2} Тас использовали у 74,4% пациентов, а в группе T_{3-4} у 75,4%.

Средние значения концентрации для Тас и СуА в генеральной совокупности имели нор-

мальное распределение (двусторонняя асимптотическая значимость более 0,05) и составили $6,2 \pm 1,7$ нг/мл и 139 ± 53 нг/мл соответственно. В группе пациентов, получавших Тас и не имевших рецидива ГЦК, показатели концентрации Тас составили $5,9 \pm 1,5$ нг/мл, в группе пациентов с прогрессированием ГЦК – $7 \pm 1,9$ нг/мл ($p=0,01$). В группе пациентов, получавших СуА и не имевших рецидива ГЦК, показатели концентрации СуА составили 109 ± 41 нг/мл, в группе пациентов с прогрессированием ГЦК – 168 ± 48 нг/мл ($p=0,004$).

При распределении пациентов, получавших Тас в соответствии с объемом опухолевого поражения, установлено, что в группе пациентов, входящих в Миланские критерии, статистически значимых различий по уровню концентрации Тас достигнуто не было. Так, у пациентов, не имевших прогрессии ГЦК, показатель концентрации составил $6,0 \pm 1,6$ нг/мл, в группе пациентов с рецидивом – $4,7 \pm 0,8$ нг/мл ($p=0,2$).

В группе пациентов, исходно имевших объем опухолевого поражения T_{3-4} были достигнуты статистически значимые различия. Так, у пациентов с безрецидивным течением показатель концентрации составил $5,7 \pm 1,5$ нг/мл, в то время как в группе пациентов с доказанной прогрессией ГЦК этот показатель составил $7,3 \pm 1,9$ нг/мл ($p=0,002$).

При изучении влияния концентрации СуА на послеоперационную прогрессию установлено, что в группе пациентов, входящих в Миланские критерии с безрецидивным течением, показатель концентрации СуА составил 146 ± 47 нг/мл. У единственного пациента, имевшего прогрессирование ГЦК в данной группе, средний показатель концентрации СуА составил 180 нг/мл. В группе пациентов, исходно имевших объем опухолевого поражения T_{3-4} , были достигнуты статистически значимые различия. Так, у пациентов с безрецидивным течением показатель концентрации составил 89 ± 32 нг/мл, в то время как в группе пациентов с доказанной прогрессией ГЦК этот показатель составил 154 ± 48 нг/мл ($p=0,02$).

На основании изложенного можно предположить, что минимизация иммуносупрессивной терапии до уровня не более 6,0 нг/мл для Тас и не более 100 нг/мл для СуА позволяет снизить частоту посттрансплантационной прогрессии ГЦК. Чтобы убедиться в правильности данной гипотезы, мы объединили в одну группу всех пациентов с базовой концентрацией СуА менее 100 нг/мл и Тас менее 6,0 нг/мл. Вторую группу пациентов составили наблюдения, где средний

показатель концентрации СуА или Тас превышал 100 нг/мл и 6,0 нг/мл соответственно. Так, в первой группе частота прогрессии ГЦК составила 22,2%, во второй – 44%, то есть в 2 раза больше ($p=0,02$; табл. 2). Аналогичные расчеты были проведены отдельно для пациентов, не удовлетворявших Миланским критериям. Показатели прогрессии ГЦК в группах составили 28,5% и 69,7% соответственно ($p=0,001$; табл. 3).

Таблица 2. Влияние концентрации ингибитора кальциневрина на частоту прогрессии гепатоцеллюлярной карциномы после трансплантации печени

Table 2. The impact of the blood level of calcineurin inhibitor on the rate of hepatocellular carcinoma progression after liver transplantation

Концентрация ингибитора кальциневрина	Рецидив ГЦК (n)	Безрецидивное течение (n)	Всего (n)
Тас > 6,0 нг/мл; СуА > 100 нг/мл	26	33	59
Тас ≤ 6,0 нг/мл; СуА ≤ 100 нг/мл	10	35	45
Всего	36	68	104

Таблица 3. Влияние концентрации ингибитора кальциневрина на частоту прогрессии гепатоцеллюлярной карциномы после трансплантации печени у пациентов вне Миланских критериев (Т₃₋₄)

Table 3. The impact of the blood level of calcineurin inhibitor on the rate of hepatocellular carcinoma progression after liver transplantation in patients outside the Milan criteria (Т₃₋₄)

Концентрация ингибитора кальциневрина	Рецидив ГЦК (n)	Безрецидивное течение (n)	Всего (n)
Тас > 6,0 нг/мл; СуА > 100 нг/мл	23	10	33
Тас ≤ 6,0 нг/мл; СуА ≤ 100 нг/мл	8	20	28
Всего	31	30	61

Гипотеза о влиянии минимизации иммуносупрессии на послеоперационную прогрессию была подвергнута ROC-анализу, по результатам которого установлено, что показатели чувствительности и специфичности наступления рецидива ГЦК при концентрациях Тас выше 6,0 нг/мл составят 73% и 60% соответственно. Аналогичные показатели для концентрации СуА выше 110 нг/мл составят 88% и 80% соответственно (рис. 3, 4).

Наконец, мы проверили свою гипотезу, оценив показатели БРВ, распределив пациентов на четыре группы с учетом опухолевого пораже-

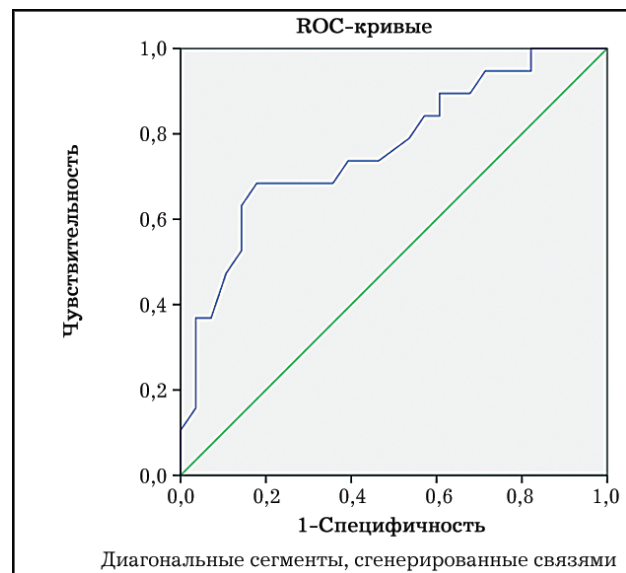


Рис. 3. ROC-кривая зависимости прогрессии гепатоцеллюлярной карциномы от концентрации такролимуса для пациентов вне Миланских критериев. Площадь (AUC) под кривой 0,76; $p=0,02$

Fig. 3. ROC curve of hepatocellular carcinoma progression to blood level of tacrolimus for patients outside the Milan criteria. Area (AUC) under the curve 0.76; $p=0.02$

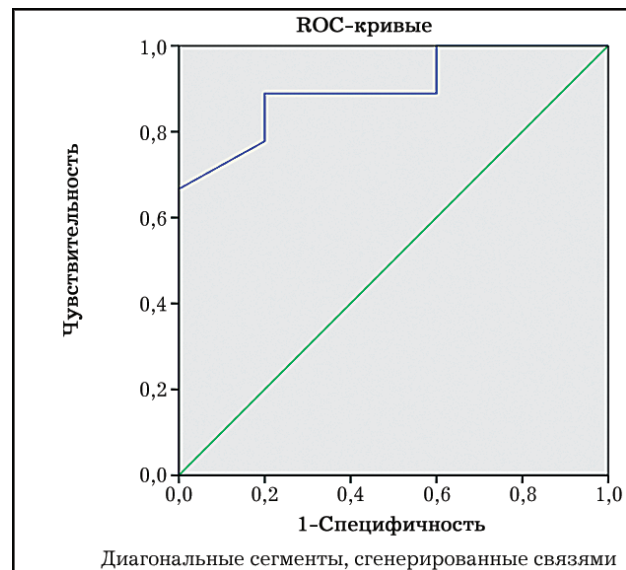


Рис. 4. ROC-кривая зависимости прогрессии гепатоцеллюлярной карциномы от концентрации циклоспорина А для пациентов вне Миланских критериев. Площадь (AUC) под кривой 0,9; $p=0,016$

Fig. 4. ROC curve of the hepatocellular carcinoma progression to the cyclosporine A blood level for patients outside the Milan criteria. Area (AUC) under the curve 0.9; $p=0.016$

ния (T_{1-2} и T_{3-4}) и средних показателей концентрации (рис. 5; табл. 4). Полученные результаты подтвердили предположение, что минимизация ИТ увеличивает продолжительность безрецидивного периода, особенно у пациентов с распространенной формой ГЦК (T_{3-4}). Различия в группах были статистически значимыми ($p=0,00003$) преимущественно для 4-й группы пациентов. Статистическая значимость между группами 3 и 4 составила $p=0,034$.

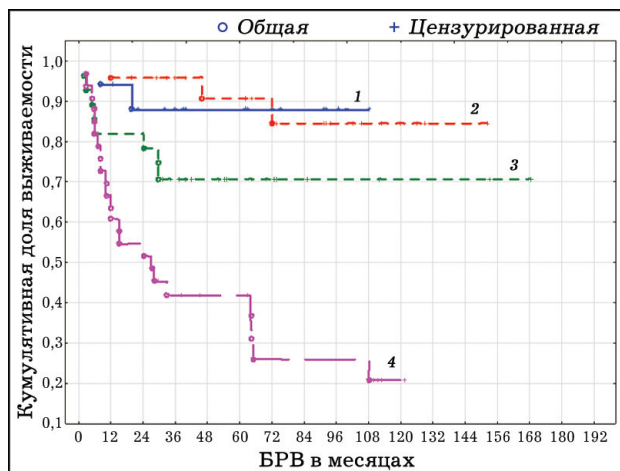


Рис. 5. Безрецидивная выживаемость после трансплантации печени у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой и концентрация ингибиторов кальциневрина: 1 – Миланские критерии, концентрация Тас $\leq 6,0$ нг/мл; СуА ≤ 100 нг/мл; 2 – Миланские критерии, Тас $> 6,0$ нг/мл; СуА > 100 нг/мл; 3 – вне Миланских критериев, Тас $\leq 6,0$ нг/мл; СуА ≤ 100 нг/мл; 4 – вне Миланских критериев, Тас $> 6,0$ нг/мл; СуА > 100 нг/мл

Fig. 5. Relapse-free survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma and blood level of calcineurin inhibitors: 1 – Milan criteria, Tac concentration ≤ 6.0 ng/mL; CyA ≤ 100 ng/mL; 2 – Milan criteria, Tac > 6.0 ng/mL; CyA > 100 ng/mL; 3 – outside the Milan criteria, Tac ≤ 6.0 ng/mL; CyA ≤ 100 ng/mL; 4 – outside the Milan criteria, Tac > 6.0 ng/mL; CyA > 100 ng/mL

Обсуждение

Иммуносупрессивная терапия – неотъемлемый и постоянный компонент посттрансплантационного периода. Базовые элементы ИТ у реципиентов печени представлены СуА и Тас, являющимися наиболее эффективными агентами в профилактике реакции острого клеточного отторжения. С другой стороны, нельзя забывать что основная роль противоопухолевой защиты принадлежит естественному иммунитету организма и искусственное (и, увы, пока еще неизбежное) его подавление может провоцировать

прогрессию онкологического заболевания [10]. Роль CNI как медиатора прогрессии онкологического заболевания подробно освещена в работах М. Rodríguez-Perálvarez и М. Vivarelli [5–9]. В частности, М. Vivarelli et al. отмечают, что превышение концентрации СуА выше 170 нг/мл и Тас выше 8,6 нг/мл после трансплантации печени является независимым фактором риска (в том числе – по результатам многомерного анализа) прогрессии ГЦК [5–6]. М. Rodríguez-Perálvarez et al. отмечают, что превышение базовой концентрации Тас в 10 нг/мл в течение первого трансплантационного месяца является независимым фактором риска прогрессии ГЦК [8]. Важно отметить, что позитивный эффект от минимизации ИТ, выражающийся в продолжительности ОВ, наблюдается и у пациентов с доказанной прогрессией ГЦК [11]. J. Lerut отмечает, что не только тип иммуносупрессивного препарата или схемы ИТ, но, что еще более важно, общая иммуносупрессивная нагрузка имеют значение в рецидиве ГЦК [10].

Таблица 4. Влияние концентрации ингибитора кальциневрина на частоту прогрессии гепатоцеллюлярной карциномы после трансплантации печени у пациентов

Table 4. The impact of the blood level of calcineurin inhibitor on the rate of hepatocellular carcinoma progression after liver transplantation in patients

Группы пациентов	БРВ			Медиана БРВ, мес
	1-летняя, %	3-летняя, %	5-летняя, %	
Миланские критерии, концентрация Тас $\leq 6,0$ нг/мл; СуА ≤ 100 нг/мл	96	96	90	62
Миланские критерии, Тас $> 6,0$ нг/мл; СуА > 100 нг/мл	93	88	88	91
Вне Миланских критериев, Тас $\leq 6,0$ нг/мл; СуА ≤ 100 нг/мл	82	70	70	40
Вне Миланских критериев, Тас $> 6,0$ нг/мл; СуА > 100 нг/мл	60	42	42	27

Результаты нашего исследования позволяют предположить, что роль ИТ в прогрессии ГЦК сохраняется на всем протяжении послеоперационного периода. И чем больше исходная опухо-

левая нагрузка, тем более редуцирована должна быть ИТ. Следует отметить, что мы не выявили разницу в развитии рецидива ГЦР при назначении Тас или СуА. Из результатов нашего исследования следует, что для пациентов, перенесших трансплантацию печени по поводу ГЦК, предпочтительными показателями базовой концентрации для Тас и СуА являются значения, не превышающие 6,0 нг/мл и 100 нг/мл соответственно. Соблюдение этого требования снижает риск послеоперационной прогрессии ГЦК как минимум в 2 раза, что оказалось особенно актуальным у пациентов, имевших исходную опухолевую нагрузку, превышавшую Миланские критерии. Полученные результаты, позволившие достичь 70% 5-летней БРВ в одной из самых неблагоприятных по риску онкопрогрессии групп пациентов, в настоящее время составляют основу протокола ИТ у пациентов с ГЦК, оперированных в нашем центре.

Заключение

Подбор оптимального режима иммуносупрессивной терапии требует тщательного и регулярного лабораторного мониторинга. Идеальная схема иммуносупрессивной терапии должна быть

представлена минимальной эффективной дозой иммуносупрессивного агента или их комбинацией и отвечать требованиям безопасности, что означало бы соблюдение баланса между профилактикой реакции острого клеточного отторжения и повышенной иммуносупрессивной нагрузкой, провоцирующей прогрессию онкологического процесса. Минимизация экспозиции ингибиторов кальциневрина приобретает важнейшее значение для пациентов, имеющих опухолевую нагрузку, превышающую T₂. В этой связи наиболее перспективной схемой иммуносупрессивной терапии у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой представляется комбинация низких доз ингибиторов кальциневрина и ингибиторов mTOR-рецепторов [7, 10, 12].

Вывод

Экспозиция концентрации ингибиторов кальциневрина выше 6,0 нг/мл для такролимуса и 100 нг/мл для циклоспорина А сопровождается двукратным повышением частоты прогрессирования гепатоцеллюлярной карциномы после трансплантации печени у пациентов, исходно имевших ее местнораспространенный вариант (размер опухоли > T₂).

Список литературы/References

1. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 1996;334(11):693–699. PMID: 8594428 <https://doi.org/10.1056/NEJM199603143341104>
2. Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PM, Gores GJ, Langer B, Perrier A. OLT for HCC Consensus Group. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *Lancet Oncol*. 2012;13(1):e11–e22. PMID: 22047762 [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70175-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70175-9)
3. Восканян С.Э., Найденов Е.В., Артемьев А.И., Колышев И.Ю., Забешинский Д.А., Губарев К.К. и др. Отдаленные результаты трансплантации печени при гепатоцеллюлярном раке. *Анналы хирургической гепатологии*. 2021;26(2):68–82. Voskanyan SE, Naidenov EV, Artemiev AI, Kolyshev IYu, Zabezhinsky DA, Gubarev KK, et al. Long-term results of liver transplantation for hepatocellular cancer. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery*. 2021;26(2):68–82. (In Russ.). <https://doi.org/10.16931/10.16931/1995-5464.2021-2-68-82>
4. Готье С.В., Монахов А.Р., Цирульникова О.М., Зубенко С.И., Ситникова Е.В., Умрик Д.В. и др. Результаты трансплантации печени при гепатоцеллюлярном раке: опыт одного центра. *Анналы хирургической гепатологии*. 2020;25(2):67–76. Gautier SV, Monakhov AR, Tsurulnikova OM, Zubenko SI, Sitnikova EV, Umrik DV, et al. Outcomes of liver transplantation in hepatocellular carcinoma: a single-center experience. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery*. 2020;25(2):67–76. (In Russ.). <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2020267-76>
5. Vivarelli M, Cucchetti A, Piscaglia F, La Barba G, Bolondi L, Cavallari A, et al. Analysis of risk factors for tumor recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: key role of immunosuppression. *Liver Transpl*. 2005;11(5):497–503. PMID: 15838913 <https://doi.org/10.1002/lt.20391>
6. Vivarelli M, Cucchetti A, La Barba G, Ravaioli M, Del Gaudio M, Lauro A, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma under calcineurin inhibitors: reassessment of risk factors for tumor recurrence. *Ann Surg*. 2008;248(5):857–862. PMID: 18948815 <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181896278>
7. Vivarelli M, Dazzi A, Zanello M, Cucchetti A, Cescon M, Ravaioli M, et al. Effect of different immunosuppressive schedules on recurrence-free survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Transplantation*. 2010;89(2):227–231. PMID: 20098287 <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3181c3c540>
8. Rodríguez-Perálvarez M, Tsochatzis E, Naveas MC, Pieri G, García-Caparrós C, O'Beirne J, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors early after liver transplantation prevents recurrence of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2013;59(6):1193–1199. PMID: 23867318 <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.07.012>
9. Rodríguez-Perálvarez M, De la Mata M, Burroughs AK. Liver transplantation: immunosuppression and oncology. *Curr Opin Organ Transplant*. 2014;19(3):253–260. PMID: 24685671 <https://doi.org/10.1097/MOT.0000000000000069>
10. Lerut J, Iesari S, Foguene M, Lai Q. Hepatocellular cancer and recurrence after liver transplantation: what about the impact of immunosuppression? *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2017;2:80. PMID: 29167827 <https://doi.org/10.21037/tgh.2017.09.06> eCollection 2017.
11. Ossami Saidy RR, Postel MP, Pflüger MJ, Schoening W, Öllinger R, Gül-Klein S, et al. Minimization of immunosuppressive therapy is associated with improved survival of liver transplant patients with recurrent hepatocellular carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2021;13(7):1617. PMID: 33807392 <https://doi.org/10.3390/cancers13071617>
12. Verna EC, Patel YA, Aggarwal A, Desai AP, Frenette C, Pillai AA, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: management after the transplant. *Am J Transplant*. 2020;20(2):333–347. PMID: 31710773 <https://doi.org/10.1111/ajt.15697>

Информация об авторах

Олег Даниелович Олисов	канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения трансплантации печени ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», https://orcid.org/0000-0002-0691-5581 , OlisovOD@sklif.mos.ru 30% – разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи
Мурад Сафтарович Новрузбеков	д-р мед. наук, заведующий научным отделением трансплантации печени ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», https://orcid.org/0000-0002-6362-7914 , NovruzbekovMS@sklif.mos.ru 30% – разработка дизайна исследования, общее руководство исследованием
Владимир Алексеевич Гуляев	д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения трансплантации почки и поджелудочной железы ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», https://orcid.org/0000-0001-8650-0855 , vgulyaev-8@yandex.ru 30% – получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи
Константин Николаевич Луцык	канд. мед. наук, заведующий операционным блоком трансплантации печени ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», https://orcid.org/0000-0003-2305-4055 , LutsykKN@sklif.mos.ru 10% – получение данных для анализа

Information about the authors

Oleg D. Olisov	Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department for Liver Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, https://orcid.org/0000-0002-0691-5581 , OlisovOD@sklif.mos.ru 30%, development the study design, data collection for analysis, analyzing the obtained data, writing the text of the manuscript, review of publications on the topic of the article
Murad S. Novruzbekov	Dr. Sci. (Med.), Head of the Scientific Department for Liver Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, https://orcid.org/0000-0002-6362-7914 , NovruzbekovMS@sklif.mos.ru 30%, development the study design, general management of the study
Vladimir A. Gulyaev	Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Kidney and Pancreas Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, https://orcid.org/0000-0001-8650-0855 , vgulyaev-8@yandex.ru 30%, data collection for analysis, review of publications on the topic of the article
Konstantin N. Lutsyk	Cand. Sci. (Med.), Head of the Operating Theatre for Liver Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, https://orcid.org/0000-0003-2305-4055 , LutsykKN@sklif.mos.ru 10%, obtaining data for analysis

Статья поступила в редакцию 09.05.2022;
одобрена после рецензирования 03.06.2022;
принята к публикации 29.06.2022

The article was received on May 9, 2022;
approved after reviewing June 3, 2022;
accepted for publication June 29, 2022