

Для цитирования: Валишин В.А., Меньшиков К.В., Султанбаев А.В., Абдеев Р.Р., Уразин Р.Р., Мусин Ш.И., Валишина Л.А., Згоников В.И., Аюпов Р.Т., Старцев-Светличный И.Н. Конверсионная лекарственная терапия в лечении гепатоцеллюлярной карциномы. Клиническое наблюдение. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(4): 170–177. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-4-170-177

For citation: Valishin V.A., Menshikov K.V., Sultanbaev A.V., Abdeev R.R., Urazin R.R., Musin Sh.I., Valishina L.A., Zgonikov V.I., Ayupov R.T., Startsev-Svetlichny I.N. Conversion therapy for hepatocellular carcinoma: a case report. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(4): 170–177. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-4-170-177

КОНВЕРСИОННАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

В.А. Валишин¹, К.В. Меньшиков¹, А.В. Султанбаев¹, Р.Р. Абдеев¹,
Р.Р. Уразин¹, Ш.И. Мусин¹, Л.А. Валишина², В.И. Згоников³, Р.Т. Аюпов¹,
И.Н. Старцев-Светличный¹

¹ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан

Россия, 450054, г. Уфа, проспект Октября, 73/1

²Клинико-диагностический центр «МЕДСИ-ПроМедицина»

Россия, 450092, г. Уфа, ул. Авроры, 18

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Россия, 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Аннотация

Введение. В настоящее время комбинация препаратов атезолизумаба и бевацизумаба рекомендована для первой линии терапии распространенной гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Накопленный мировой и отечественный опыт применения данного метода лечения позволяет утверждать, что он значительно улучшает общий прогноз заболевания. Обсуждается возможность применения комбинации атезолизумаб + бевацизумаб в качестве конверсионной терапии при исходно распространенной или функционально нерезектабельной ГЦК. **Цель исследования** – оценить возможность применения комбинации атезолизумаб + бевацизумаб в качестве конверсионной лекарственной терапии ГЦК. **Описание клинического случая.** Представлен клинический случай конверсионной лекарственной терапии функционально нерезектабельной ГЦК правой доли печени. В связи с недостаточным объемом остающейся паренхимы печени (менее 25 %) выполнение правосторонней гемигепатэктомии признано нецелесообразным. На начальном этапе лечения проведено 20 курсов конверсионной лекарственной терапии по схеме атезолизумаб + бевацизумаб, которая сопровождалась минимальным количеством нежелательных явлений. В дальнейшем с учетом частичного ответа опухоли на противоопухолевую терапию выполнено радикальное оперативное вмешательство в объеме резекции S7–8. При гистологическом исследовании операционного материала констатирован полный патоморфологический ответ. **Заключение.** Приведенное клиническое наблюдение демонстрирует эффективность комбинации атезолизумаб + бевацизумаб в качестве конверсионной терапии при ГЦК, которая обеспечила выполнение радикальной резекции печени и полный патоморфологический ответ. Полученный опыт подчеркивает необходимость дальнейших исследований в данном направлении.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярная карцинома, атезолизумаб + бевацизумаб, конверсионная терапия, радикальное хирургическое лечение, полный патоморфологический ответ.

CONVERSION THERAPY FOR HEPATOCELLULAR CARCINOMA: A CASE REPORT

V.A. Valishin¹, K.V. Menshikov¹, A.V. Sultanbaev¹, R.R. Abdeev¹,
R.R. Urazin¹, Sh.I. Musin¹, L.A. Valishina², V.I. Zgonikov³, R.T. Ayupov¹,
I.N. Startsev-Svetlichny¹

¹Republican Clinical Oncology Center, Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan
73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia

²Clinical and diagnostic center "MEDSI-ProMedicine"
18, Aurora St., Ufa, 450092, Russia

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia
8/2, Trubetskaya St., Moscow, 119048, Russia

Abstract

Currently, the combination of atezolizumab and bevacizumab is recommended for first-line therapy of advanced hepatocellular carcinoma (HCC). The accumulated world experience of using this treatment modality allows us to state that it significantly improves the overall prognosis of the disease. **The aim of the study** was to evaluate the feasibility of using the combination of atezolizumab + bevacizumab as a conversion therapy for HCC. **Case presentation.** We report a case of conversion therapy for initially unresectable right-lobe HCC. Due to the insufficient volume of the remaining liver parenchyma (less than 25 %), right-sided hemihepatectomy was considered inappropriate. At the initial stage of treatment, 20 courses of conversion therapy with the atezolizumab + bevacizumab regimen were administered, which was accompanied by a minimum number of adverse events. Subsequently, taking into account the partial response of the tumor to antitumor therapy, radical surgery involving the resection of liver segment S7–8 was performed. Histological examination of the surgical specimen revealed a complete pathological response. **Conclusion.** This case report demonstrates the efficacy of atezolizumab + bevacizumab combination as a conversion therapy for HCC, resulting in complete pathological response. The experience gained emphasizes the need for further research in this area.

Key words: hepatocellular carcinoma, atezolizumab + bevacizumab, conversion therapy, radical surgical treatment, complete pathological response.

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) является одним из самых агрессивных видов злокачественных новообразований (ЗНО). Она занимает 7-е место по распространенности среди всех видов ЗНО и является одной из основных причин смертности от онкологических заболеваний. Высокий уровень смертности связан с поздней диагностикой и агрессивным течением заболевания. Часто ГЦК развивается на фоне цирроза или хронического заболевания печени [1].

Гепатоцеллюлярная карцинома часто проявляет резистентность к такой системной терапии, как химиотерапия, что делает сложным ее лечение. Многочисленные клинические исследования подчеркивают высокую агрессивность ГЦК и низкую неэффективность традиционных методов лечения. Основным методом лечения ГЦК является радикальная операция, к сожалению, в большинстве случаев пациенты не могут рассчитывать на радикальное хирургическое лечение ввиду местного распространения опухоли, нарушения функции печени или сопутствующей патологии. Эта группа пациентов может рассчитывать на такие методы лечения, как локорегионарная терапия (например, трансартериальная химиоэмболизация, чрескожная абляция) и/или системная терапия, отдаленная эффективность которых остается достаточно низкой [2].

Конверсионная лекарственная терапия позволяет улучшить показатели резектабельности и отдаленные результаты при таких ЗНО, как колоректальный рак, рак молочной железы, легкого. Однако в стандарты лечения ГЦК проведение неoadъювантной терапии не входит. Сорафениб, ингибитор тирозинкиназы, является первым препаратом для системной терапии ГЦК, он оставался единственной опцией для лечения распространенной ГЦК более десятилетия, пока исследование REFLECT не продемонстрировало эффективность другого ингибитора тирозинкиназы – ленватиниба [3–5]. Однако при использовании сорафениба или ленватиниба медиана общей выживаемости (ОВ) не превышает 12–14 мес.

Ингибиторы иммунных контрольных точек (ИКТ) доказали свою эффективность при многих солидных опухолях. Благодаря взаимодействию в иммунных контрольных точках опухолевые клетки могут ингибировать Т-клетки и уклоняться от иммунной системы, ИКТ блокируют это взаимодействие и восстанавливают нормальную функцию Т-клеток [6, 7]. Применение ИКТ открыло новую эру в лечении распространенной ГЦК. В исследовании IMbrave150 у пациентов с распространенной ГЦК показано улучшение ОВ при терапии комбинацией атезолизумаб (ингибитор PD-L1) +

бевацизумаб (ингибитор рецептора фактора роста эндотелия сосудов, VEGFR) в сравнении с сорафенибом [8]. Эта комбинация зарегистрирована в качестве терапии первой линии при распространенной ГЦК [9]. Исследование HIMALAYA продемонстрировало эффективность тремелидумаба и дурвалумаба для пациентов с распространенной ГЦК, эта комбинация также одобрена в качестве терапии первой линии [10].

Учитывая полученные результаты в исследованиях ИКТ при распространенной ГЦК, рассматриваются возможности применения данных препаратов при неоадьювантной и адьювантной терапии [11, 12]. А.О. Kaseb et al. [13] провели открытое исследование фазы II, сравнивающее периоперационные режимы ниволумаба (анти-PD-1) и комбинацию ниволумаба и ипилимумаба (анти-CTLA-4) у пациентов с резектабельной ГЦК. Из 27 пролеченных пациентов 20 перенесли резекцию печени. Следует отметить, что отказы от хирургического вмешательства не были вызваны токсичностью, больные не оперировались в связи с прогрессированием заболевания (n=4), невозможностью проведения резекции печени (n=2) и наличием спасечной болезни (n=1). Частота патологического ответа при комбинированной терапии составила 27 % против 33 % – при монотерапии ниволумабом. Однако отдаленные результаты были лучше в группе комбинированной терапии по сравнению с монотерапией ниволумабом, медиана ВБП составила – 19,4 и 9,4 мес соответственно [13]. Данное исследование продолжается, результаты промежуточного анализа были представлены ASCO в 2022 г. Среди 15 пациентов у 1 (7 %) было нежелательное явление III степени, связанное с лечением. Среди 13 пациентов, у которых были таргетные очаги по RECIST, частота объективного ответа составила 23 %, частота контроля заболевания – 92 %. В 9 случаях исследован патоморфологический ответ, в 7 (78 %) наблюдениях подтверждена частичная регрессия, полный ответ был у 2 (22 %) пациентов.

Недавно опубликован метаанализ применения ИКТ в неоадьювантном режиме при ГЦК [14], который включал результаты 4 опубликованных исследований, а также 5 исследований, которые были доступны только в виде тезисов конференций [15–17]. По данным метаанализа, применение ИКТ в качестве неоадьювантной терапии ГЦК давало выигрыш в безрецидивной выживаемости и частоте патоморфологических ответов.

Таким образом, в литературе активно обсуждается возможность применения ИКТ в качестве конверсионной терапии при ГЦК. Мы приводим клиническое наблюдение конверсионной лекарственной терапии в режиме атезолизумаб + бевацизумаб у пациента с ГЦК с последующим хирургическим лечением.

Описание клинического случая

У пациента Б., 69 лет, в ноябре 2022 г. во время диспансеризации при КТ органов грудной и брюшной полости выявлено объемное образование в правой доле печени. Пациент дообследован в условиях Республиканского клинического онкологического диспансера, где по данным КТ с контрастированием (20.01.23) описывалось гипervasкулярное образование в правой доле печени (рис. 1).

Функциональный статус по ECOG на момент обследования – 1 балл, уровень АФП – 2,07 МЕ/мл. По данным ФГДС (10.03.23): хронический атрофический гастрит, варикозного расширения вен пищевода не выявлено. В лабораторных показателях клинически значимых изменений не выявлено. Также не отмечено неконтролируемой артериальной гипертензии и аутоиммунных заболеваний. С целью верификации диагноза 31.03.23 проведена биопсия печени под КТ-контролем. Гистологическое заключение: гепатоцеллюлярная карцинома (рис. 2).

Таким образом, установлен диагноз: Гепатоцеллюлярный рак, IIIA (cT3N0M0) стадия. Стадия по BCLC – B. Класс по Child–Turcotte–Pugh A. На момент исследования опухоль являлась нерезектабельной, поскольку при планировании правосторонней гемигепатэктомии оставшийся объем печени был менее 25 % от первоначального, что является критическим показателем для поддержания жизнеспособности печени в послеоперационном периоде. На онкологическом консилиуме решено начать лечение с системной противоопухолевой терапии комбинацией: атезолизумаб, в дозе 1200 мг, и бевацизумаб, в дозе 15 мг/кг.

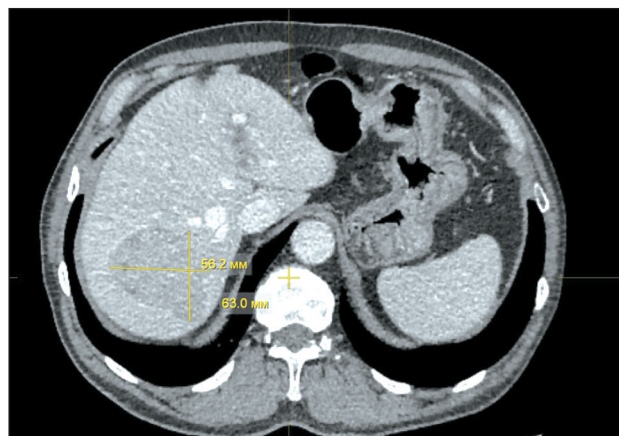


Рис. 1. КТ органов брюшной полости. В S7 печени определяется гипervasкулярное образование с нечеткими неровными контурами, размерами 63×56×49 мм, с наличием псевдокапсулы в отсроченную фазу, плотность +40 – +47 HU, контраст накапливает неоднородно до +94 HU.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 1. CT of the abdomen. In segment 7 of the liver, a hypervascular lesion, measuring 63×56×49 mm, with indistinct irregular contours, is visualized. There is a pseudocapsule with delayed, heterogeneous, positive contrast enhancement (density +40 to +47 HU, with accumulations up to +94 HU).

Note: created by the authors

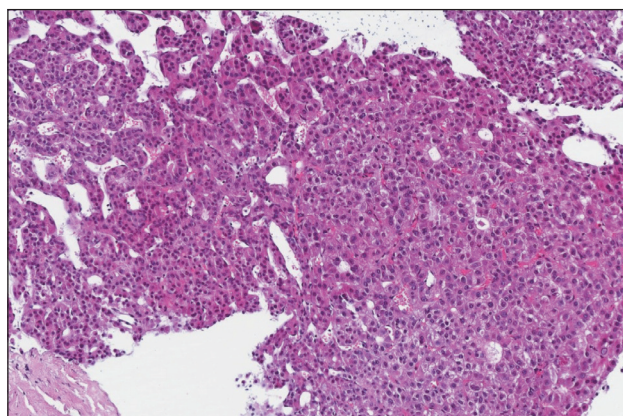


Рис. 2. Микрофото. Опухоль трабекулярного строения представлена клетками с обильной эозинофильной цитоплазмой, расположенными в 2–3 слоя. Ядра крупные с ядрышками, единичные фигуры митоза.

Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 2. Microphoto. The tumor has a trabecular structure consisting of cells with abundant eosinophilic cytoplasm arranged in 2–3 layers. Nuclei are large with nucleoli, individual mitotic figures are present. Hematoxylin-eosin staining, $\times 100$.

Note: created by the authors

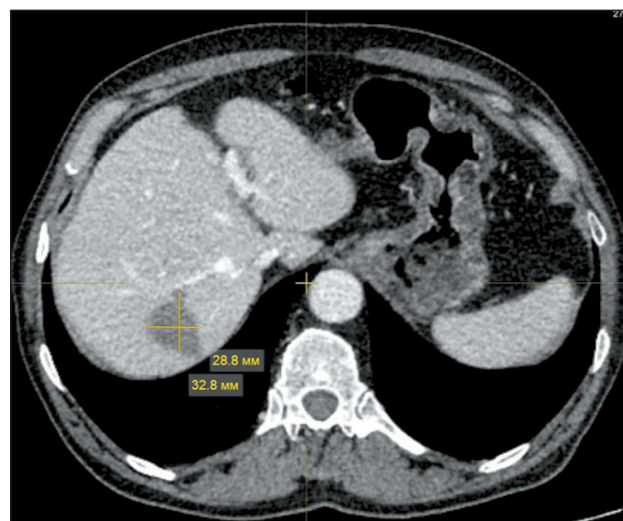


Рис. 3. КТ от 27.05.24. В S7 печени определяется образование с нечеткими неровными контурами, размерами 28,8 $\times$ 32,8 мм. Частичный ответ.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 3. CT scan (May 27, 2024). In segment 7 of the liver, an ill-defined mass is detected with dimensions of 28.8 $\times$ 32.8 mm. A partial response. Note: created by the authors

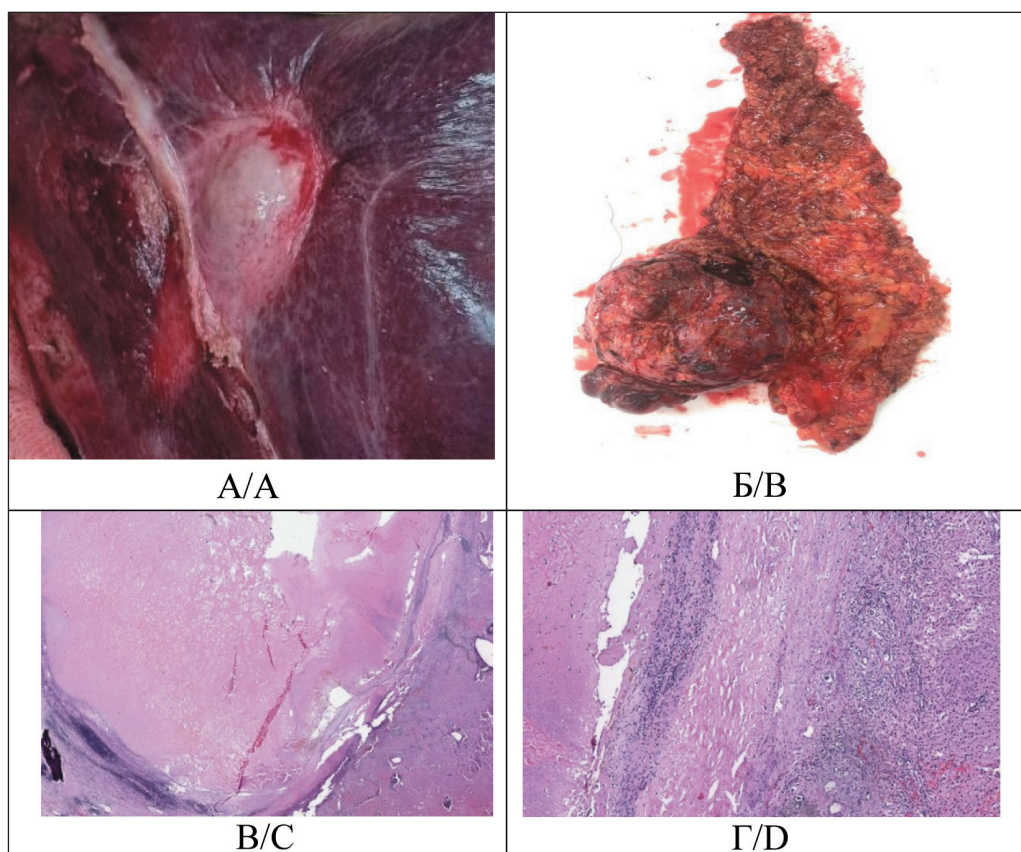


Рис. 4. А. Поверхность печени с кистозной опухолью. Б. Макропрепарат. Резецированные S7–8 правой доли печени. В. Микрофото. Обширный очаг некроза опухоли в печени. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 40$.

Г. Микрофото. Зона некроза опухоли и сохранной печеночной ткани, разделенные зоной фиброза с демаркационным лимфо-лейкоцитарным воспалительным инфильтратом. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 4. A. Surface of the liver with cystic tumor. B. Macrospecimen. Resected S7–8 of the right lobe of the liver. C. Microphoto. Extensive necrosis in the liver tumor. Hematoxylin-eosin stain, $\times 40$. D. Microphoto. Areas of tumor necrosis and preserved hepatic tissue separated by fibrotic zones with demarcating lympho-leukocytic inflammatory infiltrate. Hematoxylin-eosin stain, magnification $\times 100$.

Note: created by the authors

В период с 11.04.23 по 5.05.24 проведено 20 курсов комбинированной терапии в указанном режиме. После первых 4 курсов зарегистрирован частичный ответ (уменьшение размера очага с 63 мм до 41 мм). На фоне терапии отмечен гипотиреоз I степени, который купирован заместительной терапией L-тироксина. При оценке эффективности лечения после 20 курсов по данным КТ от 27.05.24 зарегистрирована частичная регрессия опухоли (рис. 3). С учетом полученных данных решено провести оперативный этап комбинированного лечения.

30.07.24 выполнено радикальное оперативное вмешательство в объеме: лапаротомия, резекция печени S7–8, лимфаденэктомия гепатодуодальной связки (рис. 4 А, Б). Послеоперационный период по шкале Clavien–Dindo соответствовал I классу. Отмечалось повышение уровней АЛТ, АСТ до 3 верхних границ нормы.

По данным гистологического исследования послеоперационного материала – киста печени с некрозами. В лимфатических узлах – реактивная гиперплазия. Таким образом, констатирован полный патоморфологический ответ (рис. 4 В, Г). С учетом полученных данных терапию комбинацией атезолизумаб + бевацизумаб решено не продолжать. Пациент направлен на динамическое наблюдение.

Обсуждение

Достижения в области методов диагностики увеличили количество пациентов с ГЦК, у которых диагноз устанавливается на ранних стадиях, что позволяет провести радикальное лечение [18, 19]. Резекция печени, трансплантация и абляция являются методами, позволяющими излечить пациентов с ГЦК [19–21]. Однако риск прогрессирования после радикального лечения остается высоким, показатели 5-летней безрецидивной выживаемости составляют от 40 до 70 % [21].

В представленном клиническом наблюдении у пациента диагностирована локализованная форма ГЦК, при которой показано хирургическое лечение, но противопоказанием для правосторонней гемигепатэктомии явился недостаточный объем остающейся паренхимы печени. Мы не рассматривали вопрос о неоадьювантной ТАХЭ для пациентов с ГЦК, которым запланирована резекция или трансплантация печени, т.к. роль данного метода неоднозначна. В ретроспективном исследовании K.T. Lee et al. [22] оценивались результаты неоадьювантной ТАХЭ. Частота рецидивов была выше в группе ТАХЭ с последующей резекцией, чем в группе без ТАХЭ (35,90 vs 29,36 %, $p=0,955$), ОВ была также ниже в группе ТАХЭ (47,05 vs 52,46 %, $p=0,025$) и отмечалась более высокая частота повторной госпитализации в течение 6 мес после операции (33,3 vs 20,8 %, $p=0,011$).

В настоящее время при различных солидных ЗНО широкое распространение получила нео- и

адьювантная терапия, рассматриваются возможности применения данных методов лечения и при ГЦК. Так, W.J. Ho et al. [23] провели одногрупповое исследование 1b фазы по оценке эффективности комбинации ниволумаба и кабозантиниба в качестве неоадьювантной терапии при местнораспространенной нерезектабельной ГЦК. Пациенты получали 40 мг кабозантиниба ежедневно в течение 8 нед и 240 мг ниволумаба 1 раз каждые 2 нед, со 2-й нед после начала приема кабозантиниба, всего 4 курса. Оценка эффективности проводилась через 2 нед после окончания терапии. Из 15 пациентов, включенных в исследование, 14 – завершили терапию, а 12 больным проведено хирургическое лечение. Причем до операции стабилизация, согласно критериям RECIST 1.1, была отмечена у 13, частичный ответ – у 1 пациента. В 5 случаях из 12 по данным послеоперационного морфологического исследования отмечен полный или значительный (≥ 90 % некроза опухоли) патоморфологический ответ. Таким образом, данное исследование достигло своей первичной конечной точки.

В представленном случае пациенту с функционально нерезектабельной ГЦК предложен вариант конверсионной лекарственной терапии комбинацией атезолизумаб + бевацизумаб. Принимая решение о назначении данной комбинации, мы рассчитывали на ЧОО, что описано при данном методе лечения в исследовании IMbrave150. В данном исследовании подтвержденные объективные ответы наблюдались у 97 (30 %) из 326 пациентов (95 % ДИ 25–35), получавших атезолизумаб + бевацизумаб, и у 18 (11 %) из 159 пациентов (95 % ДИ 7–17), получавших сорафениб [24]. В исследовании REFLECT, посвященном ленватинибу в монотерапии ГЦК, также получены хорошие результаты. Частота объективного ответа по критериям mRECIST составила 40,6 % [5]. В представленном клиническом наблюдении частичный ответ был зарегистрирован на первом контрольном исследовании через 3 мес терапии. Всего проведено 20 курсов терапии комбинацией атезолизумаб + бевацизумаб при минимальном количестве нежелательных явлений, отмечался лишь субклинический гипотиреоз. В дальнейшем удалось выполнить радикальную операцию.

Заключение

Представленный клинический случай демонстрирует возможность применения комбинации атезолизумаб + бевацизумаб в качестве конверсионной лекарственной терапии при функционально нерезектабельной ГЦК. Достигнутый полный патоморфологический ответ свидетельствует об эффективности данного подхода. Необходимы большие рандомизированные клинические исследования для изучения эффективности неоадьювантной терапии у больных с гепатоцеллюлярной карциномой.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA: A Cancer J Clin. 2020; 70(1): 7–30. doi: 10.3322/caac.21590.
2. Benson A.B., D'Angelica M.I., Abbott D.E., Anaya D.A., Anders R., Are C., Bachini M., Borad M., Brown D., Burgoyne A., Chahal P., Chang D.T., Cloyd J., Covey A.M., Glazer E.S., Goyal L., Hawkins W.G., Iyer R., Jacob R., Kelley R.K., Kim R., Levine M., Paltal M., Park J.O., Raman S., Reddy S., Sahai V., Scheffter T., Singh G., Stein S., Vauthey J.N., Venook A.P., Yopp A., McMillian N.R., Hochstetler C., Darlow S.D. Hepatobiliary Cancers, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2021; 19(5): 541–65. doi: 10.6004/jnccn.2021.0022.
3. Llovet J.M., Ricci S., Mazzaferro V., Hilgard P., Gane E., Blanc J.F., de Oliveira A.C., Santoro A., Raoul J.L., Forner A., Schwartz M., Porta C., Zeuzem S., Bolondi L., Goret T.F., Galle P.R., Seitz J.F., Borbath L., Häussinger D., Giannaris T., Shan M., Moscovici M., Voliotis D., Bruix J.; SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med. 2008; 359(4): 378–90. doi: 10.1056/NEJMoa0708857.
4. Bruix J., Takayama T., Mazzaferro V., Chau G.Y., Yang J., Kudo M., Cai J., Poon R.T., Han K.H., Tak W.Y., Lee H.C., Song T., Roayaie S., Bolondi L., Lee K.S., Makuuchi M., Souza F., Berre M.A., Meinhardt G., Llovet J.M.; STORM investigators. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Oncol. 2015; 16(13): 1344–54. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00198-9.
5. Kudo M., Finn R.S., Qin S., Han K.H., Ikeda K., Piscaglia F., Baron A., Park J.W., Han G., Jassam J., Blanc J.F., Vogel A., Komov D., Evans T.R.J., Lopez C., Dutcs C., Guo M., Saito K., Kraljevic S., Tamai T., Ren M., Cheng A.L. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. Lancet. 2018; 391(10126): 1163–73. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30207-1.
6. Wei Y., Li Z. LAG3-PD-1 combo overcome the disadvantage of drug resistance. Front Oncol. 2022; 12: 831407. doi: 10.3389/fonc.2022.831407.
7. Alsaab H.O., Sau S., Alzharni R., Tatiparti K., Bhise K., Kashaw S.K., Iyer A.K. PD-1 and PD-L1 Checkpoint Signaling Inhibition for Cancer Immunotherapy: Mechanism, Combinations, and Clinical Outcome. Front Pharmacol. 2017; 8: 561. doi: 10.3389/fphar.2017.00561.
8. Finn R.S., Qin S., Ikeda M., Galle P.R., Ducreux M., Kim T.Y., Kudo M., Breder V., Merle P., Kaseb A.O., Li D., Verret W., Xu D.Z., Hernandez S., Liu J., Huang C., Mulla S., Lim H.Y., Zhu A.X., Cheng A.L.; IMbrave150 Investigators. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med. 2020; 382(20): 1894–905. doi: 10.1056/NEJMoa1915745.
9. Reig M., Forner A., Rimola J., Ferrer-Fàbrega J., Burrel M., Garcia-Criado A., Kelley R.K., Galle P.R., Mazzaferro V., Salem R., Sangro B., Singal A.G., Vogel A., Fuster J., Ayuso C., Bruix J. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. J Hepatol. 2022; 76(3): 681–93. doi: 10.1016/j.jhep.2021.11.018.
10. Abou-Alfa G.K., Lau G., Kudo M., Chan S.L., Kelley R.K., Furuse J., Sukeepaisarnjaroen W., Kang Y.K., van Dao T., de Toni E.N., Rimassa L., Breder V., Vasilyev A., Heurgué A., Tam V.C., Mody K., Thungappa S.C., Ostapenko Y., Yau T., Azevedo S., Varela M., Cheng A.L., Qin S., Galle P.R., Ali S., Marcovitz M., Makowsky M., He P., Kurland J.F., Negro A., Sangro B. Tremelimumab plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. NEJM Evid. 2022; 1(8): EVIDoa2100070. doi: 10.1056/EVIDoa2100070.
11. Laschowitz A., Roderburg C., Tacke F., Mohr R. Preoperative immunotherapy in hepatocellular carcinoma: Current state of the art. J Hepatocell Carcinoma. 2023; 10: 181–91. doi: 10.2147/JHC.S347944.
12. Heimbach J.K., Gores G.J., Nagorney D.M., Rosen C.B. Liver transplantation for perihilar cholangiocarcinoma after aggressive neoadjuvant therapy: a new paradigm for liver and biliary malignancies? Surgery. 2006; 140(3): 331–34. doi: 10.1016/j.surg.2006.01.010.
13. Kaseb A.O., Hasanov E., Cao H.S.T., Xiao L., Vauthey J.N., Lee S.S., Yavuz B.G., Mohamed Y.I., Qayyum A., Jindal S., Duan F., Basu S., Yadav S.S., Nicholas C., Sun J.J., Singh Raghav K.P., Rashid A., Carter K., Chun Y.S., Tzeng C.D., Sakamuri D., Xu L., Sun R., Cristini V., Beretta L., Yao J.C., Wolff R.A., Allison J.P., Sharma P. Perioperative nivolumab monotherapy versus nivolumab plus ipilimumab in resectable hepatocellular carcinoma: a randomised, open-label, phase 2 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2022; 7(3): 208–18. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00427-1.
14. Zhao M., Chen S., Li C., Du Y., Li P. Neoadjuvant immune checkpoint inhibitors for resectable hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. Cancers. 2023; 15(3): 600. doi: 10.3390/cancers15030600.
15. Marron T.U., Fiel M.I., Hamon P., Fiaschi N., Kim E., Ward S.C., Zhao Z., Kim J., Kennedy P., Gunasekaran G., Tabrizian P., Doroshov D., Legg M., Hammad A., Magen A., Kamphorst A.O., Shareef M., Gupta N.T., Deering R., Wang W., Wang F., Thanigaimani P., Mani J., Troncoso L., Tabachnikova A., Chang C., Akturk G., Buckup M., Hamel S., Ioannou G., Hennequin C., Jamal H., Brown H., Bonaccorso A., Labow D., Sarpel U., Rosenbloom T., Sung M.W., Kou B., Li S., Jankovic V., James N., Hamon S.C., Cheung H.K., Sims J.S., Miller E., Bhardwaj N., Thurston G., Lowy I., Gnjatich S., Taouli B., Schwartz M.E., Merad M. Neoadjuvant cemiplimab for resectable hepatocellular carcinoma: a single-arm, open-label, phase 2 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2022; 7(3): 219–29. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00385-X.
16. Ho W.J., Zhu Q., Durham J., Popovic A., Xavier S., Leatherman J., Mohan A., Mo G., Zhang S., Gross N., Charmsaz S., Lin D., Quong D., Wilt B., Kamel I.R., Weiss M., Philosophie B., Burkhart R., Burns W.R., Shubert C., Ejaz A., He J., Deshpande A., Danilova L., Stein-O'Brien G., Sugar E.A., Laheru D.A., Anders R.A., Fertig E.J., Jaffee E.M., Yarchon M. Neoadjuvant Cabozantinib and Nivolumab Converts Locally Advanced HCC into Resectable Disease with Enhanced Antitumor Immunity. Nat Cancer. 2021; 2(9): 891–903. doi: 10.1038/s43018-021-00234-4.
17. Xia Y., Tang W., Qian X., Li X., Cheng F., Wang K., Zhang F., Zhang C., Li D., Song J., Zhang H., Zhao J., Yao A., Wu X., Wu C., Ji G., Liu X., Zhu F., Qin L., Xiao X., Deng Z., Kong X., Li S., Yu Y., Xi W., Deng W., Qi C., Liu H., Pu L., Wang P., Wang X. Efficacy and safety of camrelizumab plus apatinib during the perioperative period in resectable hepatocellular carcinoma: a single-arm, open label, phase II clinical trial. J Immunother Cancer. 2022; 10(4): e004656. doi: 10.1136/jitc-2022-004656.
18. Vogel A., Meyer T., Sapisochin G., Salem R., Saborowski A. Hepatocellular carcinoma. Lancet. 2022; 400(10360): 1345–62. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01200-4.
19. Yang J.D., Hainaut P., Gores G.J., Amadou A., Plymoth A., Roberts L.R. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2019; 16(10): 589–604. doi: 10.1038/s41575-019-0186-y.
20. Reig M., Forner A., Rimola J., Ferrer-Fàbrega J., Burrel M., Garcia-Criado A., Kelley R.K., Galle P.R., Mazzaferro V., Salem R., Sangro B., Singal A.G., Vogel A., Fuster J., Ayuso C., Bruix J. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. J Hepatol. 2022; 76(3): 681–93. doi: 10.1016/j.jhep.2021.11.018.
21. Tampaki M., Papatheodoridis G.V., Cholongitas E. Intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after resection: an update. Clin J Gastroenterol. 2021; 14(3): 699–713. doi: 10.1007/s12328-021-01394-7.
22. Lee K.T., Lu Y.W., Wang S.N., Chen H.Y., Chuang S.C., Chang W.T., Shi H.Y., Ker C.G., Chiu H.C. The effect of preoperative transarterial chemoembolization of resectable hepatocellular carcinoma on clinical and economic outcomes. J Surg Oncol. 2009; 99(6): 343–50. doi: 10.1002/jso.21248.
23. Ho W.J., Zhu Q., Durham J., Popovic A., Xavier S., Leatherman J., Mohan A., Mo G., Zhang S., Gross N., Charmsaz S., Lin D., Quong D., Wilt B., Kamel I.R., Weiss M., Philosophie B., Burkhart R., Burns W.R., Shubert C., Ejaz A., He J., Deshpande A., Danilova L., Stein-O'Brien G., Sugar E.A., Laheru D.A., Anders R.A., Fertig E.J., Jaffee E.M., Yarchon M. Neoadjuvant Cabozantinib and Nivolumab Converts Locally Advanced HCC into Resectable Disease with Enhanced Antitumor Immunity. Nat Cancer. 2021; 2(9): 891–903. doi: 10.1038/s43018-021-00234-4.
24. Zhou Y., Li J., Ying J. Anti-PD-1/L1 antibody plus anti-VEGF antibody vs. plus VEGFR-targeted TKI as first-line therapy for unresectable hepatocellular carcinoma: a network meta-analysis. Explor Target Antitumor Ther. 2024; 5(3): 568–80. doi: 10.37349/etat.2024.00236.

Поступила/Received 24.10.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 23.06.2025

Принята к публикации/Accepted 04.09.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Валишин Вадим Аликович, онколог хирургического отделения № 1, ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан (г. Уфа, Россия). ORCID: 0009-0008-4620-120X.

Меньшиков Константин Викторович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии и клинической морфологии, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; онколог отдела химиотерапии,

ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан (г. Уфа, Россия). ORCID: 0000-0003-3734-2779.

Султанбаев Александр Валерьевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры педагогики и психологии, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; заведующий отделом противоопухолевой лекарственной терапии, ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан (г. Уфа, Россия). ORCID: 0000-0003-0996-5995.

Абдеев Рустем Раисович, онколог, заведующий хирургическим отделением № 1, ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан (г. Уфа, Россия). ORCID: 0000-0003-1438-2006.

Уразин Ринат Рафаэлевич, онколог хирургического отделения № 1, ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан (г. Уфа, Россия). ORCID: 0000-0003-4179-3732.

Мусин Шамиль Исмагилович, кандидат медицинских наук, заведующий хирургическим отделением № VI, ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан (г. Уфа, Россия). ORCID: 0000-0003-1185-977X.

Валишина Лена Айратовна, онколог, Клинико-диагностический центр «МЕДСИ-ПроМедицина» (г. Уфа, Россия). ORCID: 0009-0000-0566-0129.

Згоников Владислав Игоревич, студент, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0009-0005-5749-8182.

Аюпов Рустем Талгатович, кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по медицинской части, ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан (г. Уфа, Россия). ORCID: 0000-0002-6769-7194.

Старцев-Светличный Иван Николаевич, патологоанатом отделения патологоанатомической анатомии, ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан (г. Уфа, Россия). ORCID: 0009-0003-8362-0001.

ВКЛАД АВТОРОВ

Валишин Вадим Аликович: разработка концепции, сбор, анализ и интерпретация полученных данных, написание черновика статьи.

Меньшиков Константин Викторович: общее руководство проектом, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, анализ и интерпретация полученных данных, работа с графическим материалом.

Султанбаев Александр Валерьевич: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, подбор и анализ литературных источников.

Абдеев Рустем Раисович: разработка концепции, сбор материала исследования, редактирование статьи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Уразин Ринат Рафаэлевич: разработка концепции и дизайна научной работы, редактирование.

Мусин Шамиль Исмагилович: общее руководство проектом, разработка концепции научной работы, помощь в написании черновика статьи, редактирование.

Валишина Лена Айратовна: сбор материала исследования, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Згоников Владислав Игоревич: разработка дизайна исследования.

Аюпов Рустем Талгатович: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, анализ и интерпретация полученных данных, написание черновика статьи.

Старцев-Светличный Иван Николаевич: разработка концепции, предоставление изображений гистологических данных.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информированное согласие

От пациента получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию клинического случая и фотоматериалов в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания: 01.10.24).

ABOUT THE AUTHORS

Vadim A. Valishin, MD, Oncologist, Surgical Department No. 1, Republican Clinical Oncology Center, Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan (Ufa, Russia). ORCID: 0009-0008-4620-120X.

Konstantin V. Menshikov, MD, PhD, Associate Professor, Department of Oncology and Clinical Morphology, Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia; Oncologist, Department of Chemotherapy, Republican Clinical Oncology Center, Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan (Ufa, Russia). ORCID: 0000-0003-3734-2779.

Alexander V. Sultanbaev, MD, PhD, Associate Professor, Department of Pedagogy and Psychology, Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia; Head of the Department of Antitumor Drug Therapy, Republican Clinical Oncology Center, Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan (Ufa, Russia). ORCID: 0000-0003-0996-5995.

Rustem R. Abdeev, MD, Head of Surgical Department No. 1, Republican Clinical Oncology Center, Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan (Ufa, Russia). ORCID: 0000-0003-1438-2006.

Rinat R. Urazin, MD, Oncologist, Surgical Department No. 1, Republican Clinical Oncology Center, Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan (Ufa, Russia). ORCID: 0000-0003-4179-3732.

Shamil I. Musin, MD, PhD, Head of the Surgical Department No. 1, Republican Clinical Oncology Center, Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan (Ufa, Russia). ORCID: 0000-0003-1185-977X.

Lenara A. Valishina, MD, Oncologist, Clinical and diagnostic center "MEDSI-ProMedicine" (Ufa, Russia). ORCID: 0009-0000-0566-0129.

Vladislav I. Zgonikov, student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0009-0005-5749-8182.

Rustem T. Ayupov, MD, PhD, Deputy Chief Physician for Medical Affairs, Republican Clinical Oncology Center, Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan (Ufa, Russia). ORCID: 0000-0002-6769-7194.

Ivan N. Startsev-Svetlichny, MD, Pathologist, Department of Pathological Anatomy, Republican Clinical Oncology Center, Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan (Ufa, Russia). ORCID: 0009-0003-8362-0001.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Vadim A. Valishin: development of the concept, data collection, data analysis and interpretation, drafting the manuscript, writing the manuscript.

Konstantin V. Menshikov: general management of the project, critical revision with the introduction of valuable intellectual content, analysis and interpretation of the obtained data, work with graphic material.

Alexander V. Sultanbaev: critical revision with the introduction of valuable intellectual content, selection and analysis of literary sources.

Rustem R. Abdeev: development of the concept, collecting research material, editing the manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

Rinat R. Urazin: development of the concept and design of the scientific work, editing.

Shamil I. Musin: general management of the project, development of the concept of the scientific work, assistance in compiling, editing.

Lenara A. Valishina: collecting research materials, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Vladislav I. Zgonikov: research design development.

Rustem T. Ayupov: critical revision with the introduction of valuable intellectual content, analysis and interpretation of the data obtained, drafting of the manuscript.

Ivan N. Startsev-Svetlichny: development of the concept, providing images of histological data.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Voluntary informed consent

Written informed voluntary consent was obtained from the patient for the publication of a case report and facial photographs in medical journal (date of signing 01/10/2024).