

Резолюция консультационного совета на тему «Место комбинации атезолизумаба и бевацизумаба в качестве адъювантной терапии у пациентов с гепатоцеллюлярным раком с высоким риском рецидива после хирургической резекции или абляции»

В.В. Бредер¹, vbreder@yandex.ru, **И.А. Покатаев**², **В.В. Петкау**^{3,4}, **М.Ю. Федянин**^{1,5,6}, **Е.В. Ледин**⁷, **В.Е. Загайнов**^{8,9}, **С.В. Шаповал**¹⁰, **Д.А. Гранов**¹⁰, **П.В. Балахнин**¹¹, **Н.Е. Кудашкин**¹, **И.В. Погребняков**¹, **Н.В. Попова**¹², **Е.А. Мороз**¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

² Городская клиническая онкологическая больница №1; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18А, стр. 7

³ Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

⁴ Свердловский областной онкологический диспансер; 620036, Россия, Екатеринбург, ул. Соболева, 29

⁵ Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка»; 108814, Россия, Москва, пос. Коммунарка ул. Сосенский стан, д. 8

⁶ Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова; 105203, Россия, Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70

⁷ Международный центр онкологии МЕДСИ; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 5, корп. 4 ГКБ имени Боткина

⁸ Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1

⁹ Нижегородский областной клинический онкологический диспансер; 603093, Россия, Нижний Новгород, ул. Деловая, д. 11/1

¹⁰ Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 70

¹¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68

¹² Городской клинический онкологический диспансер; 197022, Россия, Санкт-Петербург, 2-я Березовая аллея, д. 3/5

ДАТА ЗАСЕДАНИЯ: 7 июля 2023 г.

ВОПРОСЫ ПОВЕСТКИ ДНЯ:

1. Место комбинации атезолизумаба и бевацизумаба в качестве адъювантной терапии у пациентов с гепатоцеллюлярным раком (ГЦР) с высоким риском рецидива после хирургической резекции или абляции. Профиль пациента, который получит максимальные преимущества от данной терапии.

2. Оценить перспективы тактики лечения пациентов с ранним ГЦР в России.

Резюме

Рак печени остается глобальной проблемой здравоохранения, и заболеваемость растет во всем мире. Ранняя, точная диагностика и своевременное лечение способствуют повышению общей и безрецидивной выживаемости. Важно, что при выявлении ГЦР на очень ранней и ранней стадии болезни может быть применен весь арсенал методов локального лечения (резекция, абляция и трансплантация печени (ТП)). Сложной и малоизученной проблемой в лечении больных ГЦР являются рецидивы опухолевого процесса после хирургического лечения, абляции. Описано множество факторов, способных предсказать риск рецидива после хирургического лечения: размер опухоли >5 см, >3 очагов, микро- или макрососудистая (Vp1-2) инвазии, низкая степень дифференцировки опухоли (G3-4). На экспертном совете мы попытались выделить наиболее важные факторы риска раннего рецидива, а также определить роль и влияние на клиническую практику результатов первого позитивного клинического исследования, посвященного проблеме раннего ГЦР, IMbrave050: исследование III фазы адъювантной терапии атезолизумабом + бевацизумабом в сравнении с активным наблюдением у пациентов с ГЦР с высоким риском рецидива заболевания после резекции или абляции.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярный рак, мультидисциплинарный подход, IMbrave050, внутривенные рецидивы, атезолизумаб, бевацизумаб

Для цитирования: Бредер ВВ, Покатаев ИА, Петкау ВВ, Федянин МЮ, Ледин ЕВ, Загайнов ВЕ, Шаповал СВ, Гранов ДА, Балахнин ПВ, Кудашкин НЕ, Погребняков ИВ, Попова НВ, Мороз ЕА. Резолюция консультационного совета на тему «Место комбинации атезолизумаба и бевацизумаба в качестве адъювантной терапии у пациентов с гепатоцеллюлярным раком с высоким риском рецидива после хирургической резекции или абляции». *Медицинский совет*. 2023;17(22):20–28. <https://doi.org/10.21518/ms2023-450>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Advisory board resolution: The role of the adjuvant atezolizumab plus bevacizumab in patients with hepatocellular carcinoma at high risk of recurrence following surgical resection or ablation

Valeriy V. Breder^{1✉}, vbreder@yandex.ru, Ilya A. Pokataev², Vladislav V. Petkau^{3,4}, Mikhail Yu. Fedyanin^{1,5,6}, Evgeniy V. Ledin⁷, Vladimir E. Zagainov^{8,9}, Sergey V. Shapoval¹⁰, Dmitriy A. Granov¹⁰, Pavel V. Balakhnin¹¹, Nikolay E. Kudashkin¹, Igor V. Pogrebnyakov¹, Natalia V. Popova¹², Ekaterina A. Moroz¹

¹ Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

² City Clinical Oncology Hospital No. 1; 18A, Bldg. 7, Zagorodnoe Shosse, Moscow, 117152, Russia

³ Urals State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia

⁴ Sverdlovsk Regional Oncology Center; 29, Sobolev St., Ekaterinburg, 620036, Russia

⁵ Kommunarka Moscow Multidisciplinary Medical Center; 8, Sosenskiy Stan St., Kommunarka Settlement, Moscow, 108814, Russia

⁶ National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov; 70, Nizhnyaya Pervomayskaya St., Moscow, 105203, Russia

⁷ MEDSI International Oncology Center; 5, Bldg. 4 of Botkin City Clinical Hospital, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125284, Russia

⁸ Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia

⁹ Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Dispensary; 11/1, Delovaya St., Nizhny Novgorod, 603093, Russia

¹⁰ Granov Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies; 70, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia

¹¹ Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia

¹² City Clinical Oncology Center; 3/5, 2-ya Berezhovaya Alleya St., St Petersburg, 197022, Russia

MEETING DATE: July 7, 2023

ITEMS ON THE AGENDA:

1. The role of the adjuvant atezolizumab plus bevacizumab in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) at high risk of recurrence following surgical resection or ablation. Profile of the patient who will benefit the most from this therapy.
2. To evaluate the prospects for therapeutic options for patients with early HCC in Russia.

Abstract

Liver cancer remains a public health concern globally, with an increasing trend in the number of incident cases worldwide. Early, precise diagnosis and timely treatment contribute to the improvement in overall and relapse-free survival. It is important that the entire arsenal of local treatments (resection, ablation and liver transplantation) can be applied in cases when HCC is detected at a very early and early stage of the disease. Tumour recurrence after surgical treatment or ablation is a complex and underexplored problem in the treatment of patients with HCC. Many factors that can predict the risk of relapse after surgical treatment have been described: tumour size >5 cm, >3 foci, micro- or macrovascular (Vp1-2) invasion, poor degree of tumour differentiation (G3-4). Our advisory board tried to identify the most important risk factors for early relapse, and to determine the role and impact of the results of the first positive clinical trial focused on the issue of early HCC, IMbrave050: a phase 3 trial of adjuvant atezolizumab + bevacizumab vs active surveillance in patients with HCC at high risk of disease recurrence following resection or ablation.

Keywords: hepatocellular cancer, multidisciplinary approach, IMbrave050, intrahepatic relapses, atezolizumab, bevacizumab

For citation: Breder VV, Pokataev IA, Petkau VV, Fedyanin MYu, Ledin EV, Zagainov VE, Shapoval SV, Granov DA, Balakhnin PV, Kudashkin NE, Pogrebnyakov IV, Popova NV, Moroz EA. Advisory board resolution: The role of the adjuvant atezolizumab plus bevacizumab in patients with hepatocellular carcinoma at high risk of recurrence following surgical resection or ablation. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(22):20–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-450>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Рак печени остается глобальной проблемой здравоохранения, и заболеваемость растет во всем мире [1, 2]. Число новых случаев заболевания и смертей от рака печени может вырасти более чем на 55% к 2040 г. [3].

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) является наиболее частой формой рака печени и составляет ~90% случаев [4].

К сожалению, в РФ у большей части пациентов заболевание выявляется уже на распространенной стадии: I–II стадии – 16%, III – 24%, IV – 57%, у 3% пациентов нет данных о стадии [5]. По данным регистра ФГБУ «НМИЦ

онкологии им. Н.Н. Блохина», пациенты стадии BCLC 0-A составляют 17,9%, BCLC B – 29,7%, BCLC C – 40,3%, BCLC D – 2,3%, неизвестно – 9,2%.

Ведение пациентов с ГЦР заметно улучшилось с начала 2010-х годов. Растущее число исследований, оценивающих комбинированную терапию и переходы между видами терапии вследствие прогрессирования или регрессии во время последующего наблюдения, подчеркивают важность тесного сотрудничества и коммуникации между специалистами различных дисциплин. Соответственно, мультидисциплинарный подход имеет решающее значение для ведения пациентов с ГЦР с целью анализа клинических данных для верификации диагноза и стадирования ГЦР, определения оптимальных методов лечения и, таким образом, улучшения клинических результатов [6–9].

Последние достижения в хирургии и методах визуализации улучшили прогноз больных ГЦР [10]. Однако уровень смертности пациентов с ГЦР хотя и снижается, но по-прежнему остается чрезвычайно высоким [11].

В России тактика лечения больных ГЦР в большинстве случаев определяется согласно Барселонской системе стадирования (BCLC) [7, 12, 13].

Ранняя, точная диагностика и своевременное лечение способствуют повышению общей и безрецидивной выживаемости (БРВ). Важно, что при выявлении ГЦР на очень ранней и ранней стадии болезни может быть применен весь арсенал методов локального лечения (резекция, абляция и трансплантация печени (ТП)) [14]. Однако следует учитывать, что выбор метода лечения в ряде случаев ограничен функциональными резервами печени в связи с тем, что ГЦР возникает на фоне диффузных заболеваний паренхимы печени [15–17].

Сложной и малоизученной проблемой в лечении больных ГЦР являются рецидивы опухолевого процесса после хирургического лечения, абляции. Даже после ТП печени частота рецидивов при условии соблюдения жестких (Миланских) критериев отбора составляет около 13% случаев [18], и эти показатели, по-видимому, значительно хуже после резекции или абляции, достигая 70% случаев через 5 лет [7]. Внутривнутрипеченочные рецидивы остаются серьезной проблемой в хирургическом лечении ГЦР [19, 20]. Оценивая влияние рецидива на общую выживаемость (ОВ), выделяют ранние (до 1–2 лет, по различным данным, группа неблагоприятного прогноза ОВ) и поздние рецидивы.

Технологии чрескожной энергетической абляции (радиочастотная абляция, микроволновая абляция, криоабляция, необратимая электропорация) являются эффективными методами локальной терапии раннего ГЦР (BCLC 0, BCLC A) у пациентов, не подлежащих хирургическому лечению или трансплантации печени [9]. Хотя риск раннего и позднего рецидива после чрескожной энергетической абляции значительно выше по сравнению с резекцией печени (ОР: 1872; 95% ДИ: 1290–2717), преимуществом абляции является возможность проведения повторных вмешательств [21–25]. Так, в крупном исследовании частота 5-летней безрецидивной выживаемости (БРВ) очень раннего ГЦР (BCLC 0) составила

49% и 25% в группах резекции печени и радиочастотной абляции, однако общая 5-летняя выживаемость различалась незначительно и составила 81% против 76% соответственно [24]. Одним из объяснений этого факта стало проведение повторных сеансов чрескожной абляции во второй группе пациентов.

ФАКТОРЫ РИСКА РЕЦИДИВА ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА

Предложенные A.W.H. Chan et al. [26] модели оценки раннего рецидива опухоли печени, выделяют три группы риска, при которых 2-летняя БРВ составила 64,8% для группы низкого риска, 42,5% – для группы промежуточного риска и 20,7% – для группы высокого риска.

H. Imamura et al. [27] описали бимодальность рецидивов после операций. Одной из первых локализаций рецидива становится печень, позже у некоторых пациентов появляются метастазы в легкие, головной мозг или кости. Общая частота рецидивов после вмешательств достигает пика в течение одного года (0,4/год), затем постепенно снижается к 2–3 годам. Общеизвестно, что данный рецидив («истинный», или «ранний» рецидив) вызван предшествующими микрометастазами. Далее возникает второй, более низкий пик, через 4–5 лет после операции (приблизительно 0,35/год), связанный с развитием опухолей *de novo* («поздний» рецидив), как следствие фонового заболевания печени – цирроза, вирусного или неалкогольного гепатита [28] (рисунок). Именно поэтому для разделения раннего и позднего рецидива обычно используется двухлетний интервал [19].

Кроме того, лечение больных с рецидивом, как правило, более сложное, чем лечение первого поражения, из-за изменения анатомического и/или функционального состояния печени. Описано множество факторов, связанных как с соматическим статусом больного, так и с характеристиками опухолевого процесса, типом и видом лечения, способных предсказать риск рецидива после хирургического лечения или ТП [14]. Хотя многие предикторы являются общими для раннего и позднего рецидива,

● **Рисунок.** Бимодальный рецидив гепатоцеллюлярного рака после резекции печени (адаптировано из [27])

● **Figure.** Bimodal hepatocellular carcinoma recurrence following liver resection (adapted from [27])



но некоторые из них могут быть исключительными для одной формы из-за различного патогенеза.

Основными ведущими факторами риска поздних рецидивов выступают вирусная этиология (высокий уровень предоперационной вирусемии (уровень HVB-DNA >10⁴ копий/мл [29] и HBsAg >200 МЕ/мл [30], а также степень цирроза [14, 31].

Факторы, влияющие на возможность раннего рецидива ГЦР после резекции/трансплантации или локорегионарного лечения, можно разделить на три категории:

- факторы, связанные с характеристиками опухолевого процесса (размер, количество узлов, дифференцировка, опухолевые маркеры и др.)

- факторы, связанные с соматическим статусом больного (например, возраст, сопутствующая патология, функция печени, возможная вирусная нагрузка, наличие и активность гепатита, противовирусная терапия в анамнезе и ее эффективность, наличие и выраженность цирроза печени)

- факторы, связанные с видом и типом лечения (тип лечения, границы, характеристики резекции и др.) [32, 33].

Согласно данным многочисленных исследований наиболее важными факторами, определяющими высокий риск развития рецидива и выживаемость больных с ГЦР, являются низкая дифференцировка опухоли (G3), микрососудистая инвазия, макрососудистая инвазия, в т. ч. в воротную вену Vp1/Vp2, большие размеры опухоли, наличие более трех опухолевых очагов [14, 34, 35].

Адекватная стратификация риска рецидива позволила бы персонализировать стратегию послеоперационного наблюдения и лечения для каждого пациента и в идеале могла бы стимулировать изучение, валидацию и использование адъювантной терапии у пациентов с высоким риском послеоперационного рецидива, а может, изучение проблемы позволит найти место адъювантной терапии и у больных с низким и средним риском развития рецидива [36–38].

Одним из таких исследований, посвященных проблеме раннего ГЦР, явилось клиническое исследование IMbrave050: исследование III фазы адъювантной терапии «атезолизумаб + бевацизумаб» в сравнении с активным наблюдением у пациентов с ГЦР с высоким риском рецидива заболевания после резекции или абляции. В исследовании IMbrave050 были выбраны следующие критерии высокого риска раннего рецидива: размер и количество опухолевых очагов, микро- и макрососудистая инвазия, степень дифференцировки опухоли (таблица) [39].

Перечисленные критерии включены в рекомендации AASLD 2023 (American Association for the Study of Liver Diseases) как факторы высокого риска раннего рецидива [40].

Эксперты консультационного совета признали важность вышеперечисленных факторов высокого риска рецидива и отметили, что данные факторы имеют удобное практическое применение.

Факторы высокого риска рецидива после резекции (мнение экспертов):

- Размер очага > 5 см
- Количество очагов > 3

● **Таблица.** Критерии высокого риска рецидива при радикальном лечении гепатоцеллюлярного рака, используемые исследователями в IMbrave050 [39]

● **Table.** Criteria for high risk of recurrence in definitive treatment of hepatocellular carcinoma used by IMbrave050 investigators [39]

Радикальное лечение	Критерии высокого риска рецидива ГЦР
Резекция	<ul style="list-style-type: none"> • ≤3 опухолей, с наиболее крупной опухолью > 5 см независимо от сосудистой инвазии^а или низкая степень дифференцировки опухоли (3-я или 4-я ст.) • ≥4 опухолей, с наиболее крупной опухолью ≤ 5 см независимо от сосудистой инвазии^а или низкая степень дифференцировки опухоли (3-я или 4-я ст.) • ≤3 опухолей, с наиболее крупной опухолью ≤ 5 см с сосудистой инвазией^б и/или низкая степень дифференцировки опухоли (3-я или 4-я ст.)
Абляция^б	<ul style="list-style-type: none"> • 1 опухоль > 2 см, но ≤ 5 см • Множественные опухоли (≤4 опухолей), все размером ≤ 5 см

Примечание: ^аМикрососудистая инвазия или незначительная макрососудистая инвазия воротной вены Vp1/Vp2; ^бВ исследовании IMbrave050 использовалась радиочастотная или микроволновая абляция.

- Микрососудистая инвазия или макрососудистая инвазия (Vp1/2)

- Низкая степень дифференцировки опухолей (GRADE степень 3 или 4)

- Расстояние от края резекции < 10 мм.

Факторы высокого риска рецидива после абляции (мнение экспертов):

- Размер очага > 2 см

- Количество очагов ≥ 2

- Расстояние от края абляции < 5 мм также является фактором риска, но этот критерий очень сложен в практическом применении.

По мнению экспертов, достаточно наличия хотя бы одного фактора риска, чтобы отнести пациента к группе высокого риска.

Существуют и другие факторы (например, сателлитные микроузлы, наличие и целостность капсулы и псевдокапсулы и пр.), но к консенсусу об их значимости и практической применимости медицинское сообщество пока не пришло.

СТАНДАРТ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

В связи с тем, что микрососудистая, макрососудистая инвазия и низкая степень дифференцировки опухолей играют роль в определении прогноза ГЦР, большое значение приобретает правильно выполненный и оформленный протокол патоморфологического исследования. К сожалению, в настоящее время полный протокол патоморфологического исследования резецированной печени/экспланта/биоптата, включающий микрососудистую, макрососудистую инвазию и степень дифференцировки, осуществляется не во всех диагностических центрах. Кроме того, определение степени дифференцировки (Grade) носит очень субъективный характер.

Прежде чем формулировать морфологическое заключение по материалу диагностической биопсии (если она проводится пациенту до оперативного вмешательства), необходимо досконально изучить клинические данные пациента (анамнез, данные лабораторных и визуальных методов исследования с указанием локализации и размера узла/узлов в печени) [41], а также цель взятия биопсии (дифференциальная диагностика, материал для молекулярно-генетического исследования, оценка терапевтического воздействия).

Адекватность биопсии далеко не всегда соответствует размеру взятого биоптата. Количество материала, необходимого для решения той или иной диагностической задачи, не установлено, в каждом отдельном случае морфолог решает самостоятельно, достаточно ли ему материала или нет, указывая это в заключении. Для диагностики (например, в типичных случаях) иногда бывает достаточно небольшого количества материала, тогда как в сложных случаях, требующих проведения дополнительных методов исследования (ИГХ-исследования с широкой панелью антител, проведение молекулярно-генетического исследования), биопсийный материал должен быть представлен в достаточном количестве (4–5 биоптатов при количестве опухолевых клеток более чем в 50% фрагментов при использовании биопсийной иглы 18–20g) [42]. Оценка качества и количественную достаточность биоптата морфолог может произвести только после гистологического исследования. При неадекватной биопсии обязательно указание в заключении о необходимости последующей повторной биопсии. При подозрении на ГЦР в материале должна присутствовать прилежащая паренхима печени.

В гистологическом заключении (диагностическая биопсия) по поводу первичного рака печени должны быть указаны следующие критерии [43, 44]:

- Вариант (подтип)
- Дифференцировка (G1, G2, G3) [45]
- Наличие/отсутствие ангиолимфатической инвазии [46, 47]
- Доля некроза в биоптате.

В гистологическом заключении после исследования операционного материала (резекция печени) макроскопически оцениваются следующие параметры:

- Оценка органокомплекса (все структуры)
- Правильная ориентация материала (возможна помощь хирурга)
- Оценка размеров (количество и размер узлов (3 размера))
- Оценка поверхности (капсулы)
- Оценка края резекции
- Локализация основного узла/узлов и наличие узлов-сателлитов (при их наличии), размеры, цвет, консистенция, наличие некрозов, кровоизлияний (с указанием доли, если были проведены неоадьювантная химиотерапия, трансартериальная химиоэмболизация), наличие капсулы вокруг узла/узлов
- Сосудистая инвазия (наличие опухолевых тромбов)
- Паренхима печени вне узла/узлов
- Лимфатические узлы.

Среди микроскопических параметров наиболее важными считаются следующие:

- Гистологический тип опухоли, степень дифференцировки и вариант (подтип)
- Наличие/отсутствие фиброза (отсутствует, слабый, умеренный, выраженный, цирроз)
- Ангиолимфатическая инвазия
- Оценка прилежащей паренхимы (цирроз, накопление железа, иные опухоли, наличие опухолевых эмболов, наличие диспластических узлов, гепатиты)
- Регионарные лимфатические узлы (количество исследованных и пораженных)¹.

Важно указывать степень дифференцировки (GRADE) всех очагов, которые есть в наличии, т. к. в материале могут присутствовать очаги с разной дифференцировкой. Имеет смысл указывать в операционном материале два варианта степени дифференцировки – самую высокую и самую низкую [48].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ IMBRAVE050

IMbrave050 (NCT04102098) – это открытое исследование III фазы, изучавшее адьювантную терапию комбинации «атезолизумаб + бевацизумаб» по сравнению с активным наблюдением у больных с ГЦР с высоким риском раннего рецидива после радикальной резекции печени или абляции опухолев(ого)ых очаг(а)ов [39].

При первом промежуточном анализе (окончание сбора клинических данных в октябре 2022 г.) была достигнута первичная конечная точка БРВ, по независимой оценке, при этом терапия комбинацией «атезолизумаб + бевацизумаб» показала статистически и клинически значимое преимущество по сравнению с активным наблюдением. Комбинация «атезолизумаб + бевацизумаб» снижала риск рецидива или смерти на 28% (OR = 0,72; 95% ДИ: 0,56–0,93; $p = 0,012$) в сравнении с активным наблюдением. Доля пациентов без рецидива заболевания в течение 12 мес. составляла 77,8% (95% ДИ: 73,2–82,4) при применении комбинации «атезолизумаб + бевацизумаб» в сравнении с 65,3% (95% ДИ: 60,0–70,5%) при активном наблюдении. Что касается вторичной конечной точки времени до рецидива, комбинация «атезолизумаб + бевацизумаб» улучшала прогноз, что ассоциировалось со стратифицированным OR = 0,67 (95% ДИ: 0,52–0,88; $p = 0,0030$) в сравнении с активным наблюдением.

Данные, касающиеся ОВ, являются на настоящий момент незрелыми. До момента проведения анализа было отмечено лишь 7% событий, что означает, что в общей сложности у 668 пациентов, включенных в исследование, было отмечено лишь 47 случаев ОВ. На этом этапе вынести заключение в отношении ОВ невозможно.

IMbrave050 стал первым позитивным исследованием III фазы адьювантной терапии ГЦР.

Профиль безопасности соответствовал известному профилю каждого препарата и основного заболевания,

¹ Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Hepatocellular Carcinoma
Version: 4.3.0.0 Protocol Posting Date: June 2022.

а комбинированная терапия в целом была контролируемой, с небольшим количеством случаев выхода из исследования, связанного с лечением.

В целом у 88,3% пациентов, которые получали комбинацию «атезолизумаб + бевацизумаб», отмечалось развитие НЯ, связанных с лечением. Наиболее распространенными НЯ при применении комбинации «атезолизумаб + бевацизумаб» были протеинурия (46,4%), артериальная гипертензия (38,3%) и снижение числа тромбоцитов (19,9%) [39].

В IMbrave050 наблюдалось два (0,6%) связанных с лечением НЯ 5-й ст. в группе «атезолизумаб + бевацизумаб». Одним из них был ишемический инсульт, а другим – кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода. В группе наблюдения (до перехода) наблюдалось одно (0,3%) НЯ 5-й ст., что также было связано с кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода.

Анализ исходов, сообщаемых пациентами (ИСП) в исследовании IMbrave050, не обнаружил клинически значимого ухудшения качества жизни, обусловленного состоянием здоровья (КЖОСЗ) и функционирования, в сравнении с группой активного наблюдения. Этот предварительно заданный поисковый анализ свидетельствует о том, что оценки КЖОСЗ, а также физического, ролевого, эмоционального и социального функционирования при сравнении между группой терапии комбинацией «атезолизумаб + бевацизумаб» и группой активного наблюдения были сопоставимыми на протяжении 12 мес. лечения (17 циклов) [49].

Полученные результаты клинического исследования IMbrave050 позволили AASLD 2023 (American Association for the Study of Liver Diseases) рекомендовать проведение адъювантной терапии комбинацией «атезолизумаб + бевацизумаб» пациентам с факторами высокого риска рецидива [40].

ОБСУЖДЕНИЕ

Эксперты консультационного совета отметили, что в РФ более отягощенная популяция пациентов, чем в IMbrave050, в ней больше пациентов с двумя и более факторами риска раннего рецидива. Например, 70% оперированных пациентов в НМИЦ им. Н.Н. Блохина имеют два и более факторов риска (в IMbrave050 только 40% пациентов имеют ≥ 2 факторов риска). Большинство пациентов в РФ имеют хотя бы один фактор риска из представленных в исследовании.

Учитывая двухфазную кривую рецидивирования и первый пик раннего рецидива через 12 мес. [27], расходящиеся кривые БРВ показывают пользу для пациентов, получавших атезолизумаб и бевацизумаб. Необходимо учитывать, что второй пик рецидивов после двух лет возникает в связи с опухолями *de novo* на фоне основного заболевания печени [28].

Сложно будет трактовать ожидаемые данные по ОВ, учитывая разрешенный переход пациентов из группы наблюдения на терапию комбинацией «атезолизумаб + бевацизумаб» в случае рецидива. Из 133 пациентов

группы активного наблюдения при прогрессировании рака 81 пациент (61%), т. е. довольно большая доля пациентов, перешел в группу активного лечения атезолизумабом с бевацизумабом, что может повлиять на увеличение ОВ в группе активного наблюдения.

Кроме того, большая часть случаев прогрессирования была за счет внутривисцеральных рецидивов, когда возможно повторное локорегионарное лечение, что может нивелировать различие по ОВ (пациенты, вероятно, могут жить долго за счет повторного локорегионарного лечения).

Комбинация «атезолизумаб + бевацизумаб» продемонстрировала известный профиль безопасности, новых сигналов о безопасности получено не было. Несмотря на большее количество циклов терапии в IMbrave050, чем в IMbrave150 (17/15 циклов vs 11/10), число НЯ в IMbrave050 было ниже, чем в IMbrave150, вероятно, благодаря большей сохранности пациентов.

Для окончательного вывода о влиянии адъювантной терапии на общую выживаемость необходим более длительный период последующего наблюдения. Увеличение показателя БРВ в IMbrave050 подтверждает ценность адъювантной терапии, но требует получения финальных результатов БРВ и ОВ.

Комбинация «атезолизумаб + бевацизумаб» может стать изменяющим практику вариантом адъювантной терапии для пациентов с ГЦР высокого риска. Оптимальным профилем пациента для адъювантной терапии представляется пациент после резекции печени или абляции опухолевого очага с наличием одного и более факторов риска. После получения заключительных данных по исследованию будет рассмотрена возможность внесения изменений в клинические рекомендации по лечению ГЦР в РФ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для улучшения текущей клинической практики ведения пациентов с ранними стадиями ГЦР представляются важными следующие решения:

- Необходимо выстраивать маршрутизацию пациентов и развивать мультидисциплинарные команды для более раннего выявления пациентов с ГЦР, определения наиболее оптимальной тактики лечения.
- Важны разработка и усовершенствование лучевых технологий предоперационной оценки факторов риска раннего рецидива ГЦР: зоны абляции, микрососудистой инвазии, наличия сателлитных (микро)метастазов, наличия и целостности капсулы и псевдокапсулы опухоли в кооперации с патоморфологами.
- Необходимо включение стандартизированного протокола патоморфологического исследования в национальные клинические рекомендации: обязательное определение микро- и макрососудистой инвазии, степени дифференцировки (Grade), гистологического типа опухоли, количества опухолевых узлов и их линейные размеры.
- Необходимы образовательные активности среди патоморфологов в отношении соблюдения всех критериев протокола патоморфологического исследования для

отработки единых подходов, стандартизации понятий и определений при формировании патоморфологического заключения.

■ Будет крайне полезен проект по референсной оценке биопсийного материала ГЦР (выбор референсных центров, куда будут направляться все материалы по ГЦР от регионов для перепроверки с последующим анализом данных материалов с выработкой единого подхода к протоколу, критериям определения GRADE).

■ Будет крайне полезно дополнить пункт 1.8 федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями» в части пункта «Создание 18 (федеральных и межрегиональных) референс-центров иммуногистохимических, патоморфологических исследований и лучевых методов исследований» задачей на оснащение всех референс-центров единым стандартизированным протоколом патоморфологического скрининга пациентов с диагнозом «ГЦР» или с подозрением на ГЦР с фокусом на степени микро- и макрососудистой инвазии и определении степени дифференцировки и гистотипа патоморфологического материала.

■ Следует выделить критерии высокого риска раннего рецидива с последующим включением в национальные клинические рекомендации с целью определения подходов к расширенной и более тщательной диагностике раннего послеоперационного прогрессирования опухолевого процесса и возможности применения адъювантной лекарственной терапии.

■ Проработать с последующим включением в национальные клинические рекомендации дополнительные критерии факторов риска раннего рецидива, а именно: вида резекции печени при ГЦР (анатомическая и атипичная резекция), адекватности «ширины» хирургического края резекции, объема интраоперационной кровопотери и т. д.

■ Для персонализированного подхода к выбору терапии необходима инициация локальных клинических исследований, направленных на выявление маркеров эффективности иммунотерапии (например, мутации в гене *CTNNB1*).



Поступила / Received 17.10.2023

Поступила после рецензирования / Revised 06.11.2023

Принята в печать / Accepted 14.11.20233

Список литературы / References

- Llovet JM, Zucman-Rossi J, Pikarsky E, Sangro B, Schwartz M, Sherman M, Gores G. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16018. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.18>.
- Villanueva A. Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 2019;380(15):1450–1462. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1713263>.
- Rumgay H, Arnold M, Ferlay J, Lesi O, Cabasag CJ, Vignat J et al. Global burden of primary liver cancer in 2020 and predictions to 2040. *J Hepatol*. 2022;77(6):1598–1606. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.08.021>.
- Cholankeril G, Patel R, Khurana S, Satapathy SK. Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic steatohepatitis: Current knowledge and implications for management. *World J Hepatol*. 2017;9(11):533–543. <https://doi.org/10.4254/wjh.v9.i11.533>.
- Каприн АД, Старинский ВВ, Шахзадова АО (ред.). *Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена; 2022. 252 с. Режим доступа: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/11/zlokachestvennye-novooobrazovaniya-v-rossii-v-2021-g_zabolevaemost-i-smertnost.pdf.
- Llovet JM, Montal R, Sia D, Finn RS. Molecular therapies and precision medicine for hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(10):599–616. <https://doi.org/10.1038/s41571-018-0073-4>.
- EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018;69(1):182–236. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.019>.
- Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;68(2):723–750. <https://doi.org/10.1002/hep.29913>.
- Llovet JM, De Baere T, Kulik L, Haber PK, Greten TF, Meyer T, Lencioni R. Locoregional therapies in the era of molecular and immune treatments for hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(5):293–313. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-00395-0>.
- Takayama T, Makuuchi M, Hirohashi S, Sakamoto M, Yamamoto J, Shimada K et al. Early hepatocellular carcinoma as an entity with a high rate of surgical cure. *Hepatology*. 1998;28(5):1241–1246. <https://doi.org/10.1002/hep.510280511>.
- Ding J, Wen Z. Survival improvement and prognosis for hepatocellular carcinoma: analysis of the SEER database. *BMC Cancer*. 2021;21(1):1157. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08904-3>.
- Llovet JM, Villanueva A, Marrero JA, Schwartz M, Meyer T, Galle PR et al. AASLD Panel of Experts on Trial Design in HCC. Trial Design and Endpoints in Hepatocellular Carcinoma: AASLD Consensus Conference. *Hepatology*. 2021;73(Suppl 1):158–191. <https://doi.org/10.1002/hep.31327>.
- Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis*. 1999;19(3):329–338. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1007122>.
- Nevola R, Ruocco R, Criscuolo L, Villani A, Alfano M, Beccia D et al. Predictors of early and late hepatocellular carcinoma recurrence. *World J Gastroenterol*. 2023;29(8):1243–1260. <https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i8.1243>.
- Couri T, Pillai A. Goals and targets for personalized therapy for HCC. *Hepatol Int*. 2019;13(2):125–137. <https://doi.org/10.1007/s12072-018-9919-1>.
- Vitale A, Saracino E, Boccagni P, Brolese A, D'Amico F, Gringeri E et al. Validation of the BCLC prognostic system in surgical hepatocellular cancer patients. *Transplant Proc*. 2009;41(4):1260–1263. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2009.03.054>.
- Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado Á et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol*. 2022;76(3):681–693. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.11.018>.
- Tan DJH, Wong C, Ng CH, Poh CW, Jain SR, Huang DQ, Muthiah MD. A Meta-Analysis on the Rate of Hepatocellular Carcinoma Recurrence after Liver Transplant and Associations to Etiology, Alpha-Fetoprotein, Income and Ethnicity. *J Clin Med*. 2021;10(2):238. <https://doi.org/10.3390/jcm10020238>.
- Yamamoto J, Kosuge T, Takayama T, Shimada K, Yamasaki S, Ozaki H et al. Recurrence of hepatocellular carcinoma after surgery. *Br J Surg*. 1996;83(9):1219–1222. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2168.1996.02342.x>.
- Tung-Ping Poon R, Fan ST, Wong J. Risk factors, prevention, and management of postoperative recurrence after resection of hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*. 2000;232(1):10–24. <https://doi.org/10.1097/0000658-200007000-00003>.
- Lee HA, Lee YS, Kim BK, Jung YK, Kim SU, Park JY et al. Change in the Recurrence Pattern and Predictors over Time after Complete Cure of Hepatocellular Carcinoma. *Gut Liver*. 2021;15(3):420–429. <https://doi.org/10.5009/gnl20101>.
- Hasegawa K, Kokudo N, Makuuchi M, Izumi N, Ichida T, Kudo M et al. Comparison of resection and ablation for hepatocellular carcinoma: a cohort study based on a Japanese nationwide survey. *J Hepatol*. 2013;58(4):724–729. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.11.009>.
- Yin Z, Jin H, Ma T, Zhou Y, Yu M, Jian Z. A meta-analysis of long-term survival outcomes between surgical resection and radiofrequency ablation in patients with single hepatocellular carcinoma ≤ 2 cm (BCLC very early stage). *Int J Surg*. 2018;56:61–67. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2018.04.048>.
- Liu PH, Hsu CY, Hsia CY, Lee YH, Huang YH, Chiou YY et al. Surgical Resection Versus Radiofrequency Ablation for Single Hepatocellular Carcinoma ≤ 2 cm in a Propensity Score Model. *Ann Surg*. 2016;263(3):538–545. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001178>.
- Wang JH, Wang CC, Hung CH, Chen CL, Lu SN. Survival comparison between surgical resection and radiofrequency ablation for patients in BCLC very early/early stage hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2012;56(2):412–418. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.05.020>.
- Chan AWH, Zhong J, Berhane S, Toyoda H, Cucchetti A, Shi K et al. Development of pre and post-operative models to predict early recur-

- rence of hepatocellular carcinoma after surgical resection. *J Hepatol*. 2018;69(6):1284–1293. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.08.027>.
27. Imamura H, Matsuyama Y, Tanaka E, Ohkubo T, Hasegawa K, Miyagawa S et al. Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *J Hepatol*. 2003;38(2):200–207. [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(02\)00360-4](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(02)00360-4).
 28. Feng LH, Zhu YY, Zhou JM, Cong WM, Dong H, Wang L. ASO Author Reflections: Early Recurrence in Hepatocellular Carcinoma Patients with Microvascular Invasion After Hepatectomy. *Ann Surg Oncol*. 2023;30(1):373–374. <https://doi.org/10.1245/s10434-022-12682-y>.
 29. Wang MD, Li C, Liang L, Xing H, Sun LY, Quan B et al. Early and Late Recurrence of Hepatitis B Virus-Associated Hepatocellular Carcinoma. *Oncologist*. 2020;25(10):e1541–e1551. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0944>.
 30. Lee IC, Lei HJ, Chau GY, Yeh YC, Wu CJ, Su CW et al. Predictors of long-term recurrence and survival after resection of HBV-related hepatocellular carcinoma: the role of HBsAg. *Am J Cancer Res*. 2021;11(7):3711–3725. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34354870>.
 31. Wu CJ, Chau GY, Lee IC, Huo TI, Su CW, Hou MC, Huang YH. Early and late recurrence of surgically resected hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma on nucleos(t)ide analogues therapy. *J Formos Med Assoc*. 2021;120(8):1563–1571. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2020.11.019>.
 32. Yao LQ, Chen ZL, Feng ZH, Diao YK, Li C, Sun HY et al. Clinical Features of Recurrence After Hepatic Resection for Early-Stage Hepatocellular Carcinoma and Long-Term Survival Outcomes of Patients with Recurrence: A Multi-institutional Analysis. *Ann Surg Oncol*. 2022. <https://doi.org/10.1245/s10434-022-11454-y>.
 33. Hong YM, Cho M, Yoon KT, Chu CW, Yang KH, Park YM, Rhu JH. Risk factors of early recurrence after curative hepatectomy in hepatocellular carcinoma. *Tumour Biol*. 2017;39(10):1010428317720863. <https://doi.org/10.1177/1010428317720863>.
 34. Lim KC, Chow PK, Allen JC, Siddiqui FJ, Chan ES, Tan SB. Systematic review of outcomes of liver resection for early hepatocellular carcinoma within the Milan criteria. *Br J Surg*. 2012;99(12):1622–1629. <https://doi.org/10.1002/bjs.8915>.
 35. Saito A, Toyoda H, Kobayashi M, Koike Y, Fujii H, Fujita K et al. Prediction of early recurrence of hepatocellular carcinoma after resection using digital pathology images assessed by machine learning. *Mod Pathol*. 2021;34(2):417–425. <https://doi.org/10.1038/s41379-020-00671-z>.
 36. Jung SM, Kim JM, Choi GS, Kwon CHD, Yi NJ, Lee KW et al. Characteristics of Early Recurrence After Curative Liver Resection for Solitary Hepatocellular Carcinoma. *J Gastrointest Surg*. 2019;23(2):304–311. <https://doi.org/10.1007/s11605-018-3927-2>.
 37. Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V, Chau GY, Yang J, Kudo M et al. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(13):1344–1354. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00198-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00198-9).
 38. Wang H, Liu A, Bo W, Feng X, Hu Y, Tian L et al. Adjuvant immunotherapy with autologous cytokine-induced killer cells for hepatocellular carcinoma patients after curative resection, a systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis*. 2016;48(11):1275–1282. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2016.07.010>.
 39. Qin S, Chen M, Cheng AL, Kaseb AO, Kudo M, Lee HC et al. Atezolizumab plus bevacizumab versus active surveillance in patients with resected or ablated high-risk hepatocellular carcinoma (IMbrave050): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;S0140-6736(23)01796-8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01796-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01796-8).
 40. Singal AG, Llovet JM, Yarchoan M, Mehta N, Heimbach JK, Dawson LA et al. AASLD Practice Guidance on prevention, diagnosis, and treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2023. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000466>.
 41. Wee A, Sampatanukul P, Jhala N. *Cytohistology of Focal Liver Lesions*. Cambridge: Cambridge University Press; 2000.
 42. Levy EB, Fiel MI, Hamilton SR, Kleiner DE, McCall SJ, Schirmacher P et al. State of the Art: Toward Improving Outcomes of Lung and Liver Tumor Biopsies in Clinical Trials-A Multidisciplinary Approach. *J Clin Oncol*. 2020;38(14):1633–1640. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02322>.
 43. Di Tommaso L, Spadaccini M, Donadon M, Personeni N, Elamin A, Aghemo A, Lleo A. Role of liver biopsy in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2019;25(40):6041–6052. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i40.6041>.
 44. Chan AWH, Quaglia A, Haugk B, Burt A. *Atlas of liver pathology*. Springer New York, NY; 2014. 248 p. <https://doi.org/10.1007/978-1-4614-9114-9>.
 45. Lauwers GY, Terris B, Balis UJ, Batts KP, Regimbeau JM, Chang Y et al. Prognostic histologic indicators of curatively resected hepatocellular carcinomas: a multi-institutional analysis of 425 patients with definition of a histologic prognostic index. *Am J Surg Pathol*. 2002;26(1):25–34. <https://doi.org/10.1097/00000478-200201000-00003>.
 46. Fan L, Mac MT, Frishberg DP, Fan X, Dhall D, Balzer BL et al. Interobserver and intraobserver variability in evaluating vascular invasion in hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25(9):1556–1561. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2010.06304.x>.
 47. Iguchi T, Shirabe K, Aishima S, Wang H, Fujita N, Ninomiya M et al. New pathologic stratification of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma: predicting prognosis after living-donor liver transplantation. *Transplantation*. 2015;99(6):1236–1242. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000000489>.
 48. Han DH, Choi GH, Kim KS, Choi JS, Park YN, Kim SU et al. Prognostic significance of the worst grade in hepatocellular carcinoma with heterogeneous histologic grades of differentiation. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28(8):1384–1390. <https://doi.org/10.1111/jgh.12200>.
 49. Kudo M, Chen M, Chow PKH, Kaseb AO, Lee HC, Yopp AC et al. Efficacy, safety and patient-reported outcomes from the Phase III IMbrave050 trial of adjuvant atezolizumab + bevacizumab vs active surveillance in patients with hepatocellular carcinoma at high risk of disease recurrence following resection or ablation. *J Clin Oncol*. 2023;41(Suppl 16):4002–4002. https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.4002.

Участники консультационного совета:

Сопредседатель:

Бредер Валерий Владимирович, д.м.н., Президент Общества МОСОП, заведующий отделом лекарственного лечения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; <https://orcid.org/0000-0002-6244-4294>; vbredner@yandex.ru

Члены консультационного совета:

Покатаев Илья Анатольевич, д.м.н., руководитель службы химиотерапевтического лечения, Городская клиническая онкологическая больница №1; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18А, стр. 7; <https://orcid.org/0000-0001-9864-3837>; ipokataev@gmail.com

Петкау Владислав Владимирович, к.м.н., доцент кафедры онкологии и лучевой диагностики, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; заместитель главного врача по лекарственной терапии, Свердловский областной онкологический диспансер; 620036, Россия, Екатеринбург, ул. Соболева, 29; <https://orcid.org/0000-0002-0342-4007>; vpetkau@yandex.ru

Федянин Михаил Юрьевич, д.м.н., врач-онколог, руководитель службы химиотерапевтического лечения, Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка»; 108814, Россия, Москва, пос. Коммунарка ул. Сосенский стан, д. 8; старший научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; заведующий кафедрой онкологии, Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова; 105203, Россия, Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70; <https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>; fedianinmu@mail.ru

Ледин Евгений Витальевич, к.м.н., врач-химиотерапевт, онколог, руководитель центра химиотерапии, заведующий отделением химиотерапии, Международный центр онкологии МЕДСИ; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 5, корп. 4 ГКБ имени Боткина; <https://orcid.org/0000-0002-1834-0981>; ledin@inbox.ru

Загайнов Владимир Евгеньевич, д.м.н., профессор, главный внештатный трансплантолог Министерства здравоохранения Нижегородской области, заведующий кафедрой хирургических болезней, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; врач-онколог, Нижегородский областной клинический онкологический диспансер; 603093, Россия, Нижний Новгород, ул. Деловая, д. 11/1; <https://orcid.org/0000-0002-5769-0378>; zagainov@gmail.com

Шаповал Сергей Владимирович, к.м.н., врач-онколог, старший научный сотрудник отдела интервенционной радиологии и оперативной хирургии, Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 70; <https://orcid.org/0000-0002-3743-393X>; gotina@yandex.ru

Гранов Дмитрий Анатольевич, академик РАН, д.м.н., профессор, научный руководитель, Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 70; <https://orcid.org/0000-0002-8746-8452>; dmitriigranov@gmail.com

Балахнин Павел Васильевич, к.м.н., заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, врач по рентгено-эндоскопической диагностике и лечению, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; <https://orcid.org/0000-0002-3042-6729>; balahnin_p@mail.ru

Кудашкин Николай Евгеньевич, к.м.н., старший научный сотрудник, врач-онколог, инструктор-методист, отделение абдоминальной онкологии №2 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны), Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; <https://orcid.org/0000-0003-0504-585X>; dr.kudashkin@mail.ru

Погребняков Игорь Владимирович, к.м.н., заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; <https://orcid.org/0000-0002-4587-4153>; i.pogr@mail.ru

Попова Наталья Викторовна, врач-онколог, онкологическое химиотерапевтическое отделение (противоопухолевой лекарственной терапии) №11, Городской клинической онкологической диспансер; 197022, Россия, Санкт-Петербург, 2-я Березовая аллея, д. 3/5; <https://orcid.org/0000-0002-3241-6460>; nvpopova@yandex.ru

Мороз Екатерина Анатольевна, к.м.н., врач-патологоанатом, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; <https://orcid.org/0000-0002-6775-3678>; moroz-kate@yandex.ru

Advisory Board members:

Co-chairman:

Valeriy V. Breder, Dr. Sci. (Med.), Chairman of Interdisciplinary Liver Tumour Society (MOSOP), Head of Department of Anti-cancer Drug Therapy, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6244-4294>; vbreder@yandex.ru

Advisory board members:

Ilya A. Pokataev, Dr. Sci. (Med.), Head of Chemotherapeutic Service, City Clinical Oncology Hospital No. 1; 18A, Bldg. 7, Zagorodnoe Shosse, Moscow, 117152, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9864-3837>; ipokataev@gmail.com

Vladislav V. Petkau, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Oncology and Diagnostic Radiology, Urals State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; Deputy Chief Medical Officer for Pharmaceutical Therapy, Sverdlovsk Regional Oncology Center; 29, Sobolev St., Ekaterinburg, 620036, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0342-4007>; vpetkau@yandex.ru

Mikhail Yu. Fedyanin, Dr. Sci. (Med.), Head of Chemotherapeutic Service, Oncologist, Kommunarka Moscow Multidisciplinary Medical Center; 8, Sosenskiy Stan St., Kommunarka Settlement, Moscow, 129301, Russia; Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; Head of Department of Oncology, National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov; 70, Nizhnaya Pervomayskaya St., Moscow, 105203, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>; fedianinmu@mail.ru

Evgeniy V. Ledin, Cand. Sci. (Med.), Chemotherapeutist, Oncologist, Head of Chemotherapy Center, Head of Department of Chemotherapy, MEDSI International Oncology Center; 5, Bldg. 4 of Botkin City Clinical Hospital, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125284, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1834-0981>; ledin@inbox.ru

Vladimir E. Zagainov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief External Transplantologist of the Ministry of Health for Nizhny Novgorod region, Head of Department of Surgical Diseases, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia; Oncologist, Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Dispensary; 11/1, Delovaya St., Nizhniy Novgorod, 603093, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5769-0378>; zagainov@gmail.com

Sergey V. Shapoval, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Senior Research Associate of the Department of Interventional Radiology and Operative Surgery, Granov Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies; 70 Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3743-393X>; gotina@yandex.ru

Dmitriy A. Granov, Academician RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Scientific Supervisor of the Center, Granov Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies; 70 Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8746-8452>; dmitriigranov@gmail.com

Pavel V. Balakhnin, Cand. Sci. (Med.), Head of Department of X-ray Surgical Diagnostic Methods and Treatment, Physician for X-ray Endovascular Diagnosis and Treatment, Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3042-6729>; balahnin_p@mail.ru

Nikolay E. Kudashkin, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Associate, Oncologist, Instruction Coordinator, Department of Abdominal Oncology No. 2 (Hepato-pancreato-biliary Malignancies), Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0504-585X>; dr.kudashkin@mail.ru

Igor V. Pogrebnyakov, Cand. Sci. (Med.), Head of Department of X-ray Surgical Diagnostic Methods and Treatment, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4587-4153>; i.pogr@mail.ru

Natalia V. Popova, Oncologist, Oncological Chemotherapeutic (Anti-tumour Drug Therapy) Department No. 11, City Clinical Oncology Center; 3/5, 2-ya Berzovaya Alleya St., Saint Petersburg, 197022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3241-6460>; nvpopova@yandex.ru

Ekaterina A. Moroz, Cand. Sci. (Med.), Anatomopathologist, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6775-3678>; moroz-kate@yandex.ru