

Случай длительной терапии гепатоцеллюлярной карциномы комбинацией «бевацизумаб и атезолизумаб»

К.В. Меньшиков^{1,2✉}, kmenshikov80@bk.ru, А.В. Султанбаев^{1,2}, Ш.И. Мусин², В.А. Валишин², И.А. Меньшикова¹, В.С. Чалов³, Н.И. Султанбаева², Ш.Н. Галимов¹

¹ Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3

² Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1

³ Центр ядерной медицины «ПЭТ-Технолоджи»; 450008, Россия, Уфа, ул. Рихарда Зорге, д. 58, стр. 2

Резюме

Гепатоцеллюлярная карцинома является наиболее распространенным первичным злокачественным новообразованием печени, на долю которого приходится более 90% случаев. До внедрения таргетной терапии опций в лечении нерезектабельной ГЦК практически не было. В настоящее время сорафениб и лenvатиниб зарегистрированы в качестве первой линии терапии нерезектабельного ГЦК. Внедрение в практику комбинации атезолизумаба и бевацизумаба значительно улучшило результаты лечения ГЦК. В исследовании IMbrave 150 медиана ОВ составила 19,2 мес. в группе атезолизумаба и бевацизумаба и 13,4 мес. в группе сорафениба. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 6,9 и 4,3 соответственно. В приведенном клиническом наблюдении описан случай лечения пациента с нерезектабельной ГЦК, большой опухолевой нагрузкой и тромбозом ветви воротной ветви. В первой линии терапии мы рассмотрели комбинацию атезолизумаба и бевацизумаба. Получен быстрый ответ на проводимую терапию, зарегистрирован полный ответ после 42 мес. терапии комбинацией атезолизумаба и бевацизумаба. Отмечено минимальное количество нежелательных явлений, удовлетворительная переносимость. В настоящее время пациент продолжает терапию данной комбинацией. В настоящее время все большее количество пациентов получают терапию атезолизумабом и бевацизумабом длительное время. Накапливается опыт в реальной клинической практике наблюдения за пациентами, длительно получающими комбинацию иммуноонкологического и таргетного препаратов.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярная карцинома, атезолизумаб, бевацизумаб, полный ответ, длительная терапия

Для цитирования: Меньшиков КВ, Султанбаев АВ, Мусин ШИ, Валишин ВА, Меньшикова ИА, Чалов ВС, Султанбаева НИ, Галимов ШН. Случай длительной терапии гепатоцеллюлярной карциномы комбинацией «бевацизумаб и атезолизумаб». *Медицинский совет.* 2025;19(10):49–54. <https://doi.org/10.21518/ms2025-256>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

A case of long-term therapy of hepatocellular carcinoma with atezolizumab and bevacizumab combination

Konstantin V. Menshikov^{1,2✉}, kmenshikov80@bk.ru, Alexander V. Sultanbaev^{1,2}, Shamil I. Musin², Vadim A. Valishin², Irina A. Men'shikova¹, Vitaliy S. Chalov³, Nadezda I. Sultanbaeva², Shamil N. Galimov¹

¹ Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia

² Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia

³ PET-Technology Nuclear Medicine Centre; 58, Bldg. 2, Richard Sorge St., Ufa, 450008, Russia

Abstract

Hepatocellular carcinoma is the most common primary malignant neoplasm of the liver, accounting for more than 90% of cases. Before the introduction of targeted therapy, there were virtually no options for the treatment of unresectable HCC. Currently, sorafenib and lenvatinib are registered as first-line therapy for unresectable HCC. The introduction of the combination of atezolizumab and bevacizumab has significantly improved the results of HCC treatment. In the IMbrave 150 study, the median OS was 19.2 months in the atezolizumab and bevacizumab group and 13.4 months in the sorafenib group. The median progression-free survival was 6.9 and 4.3, respectively. The presented clinical observation describes a case of treatment of a patient with unresectable HCC, a large tumor burden and portal vein thrombosis. In the first line of therapy, we considered the combination of atezolizumab and bevacizumab. A rapid response to the therapy was obtained, a complete response was registered after 42 months of therapy with a combination of atezolizumab and bevacizumab. A minimum number of adverse events and satisfactory tolerability were noted. Currently, the patient continues therapy with this combination. Currently, an increasing number of patients receive therapy with atezolizumab and bevacizumab for a long time. Experience is accumulating in real clinical practice of monitoring patients who have been receiving a combination of immuno-oncologic and targeted drugs for a long time.

Keywords: hepatocellular carcinoma, atezolizumab, bevacizumab, complete response, long-term therapy

For citation: Menshikov KV, Sultanbaev AV, Musin ShI, Valishin VA, Men'shikova IA, Chalov VS, Sultanbaeva NI, Galimov ShN. A case of long-term therapy of hepatocellular carcinoma with atezolizumab and bevacizumab combination. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(10):49–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-256>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) является наиболее распространенным первичным злокачественным новообразованием печени, на долю которого приходится более 90% случаев. Во всем мире это третья по значимости причина смерти от рака с относительной 5-летней выживаемостью около 18% [1]. По последним данным, с 2025 г. ежегодно раком печени будет страдать более 1 млн человек [2, 3]. Исторически сложилось так, что большинство пациентов с ГЦК имеют в анамнезе хроническое заболевание печени, вызванное вирусом гепатита В или С, а также злоупотреблением алкоголя [2, 4]. Частота ГЦК варьируется в зависимости от географического региона и этнической принадлежности. ГЦК является новообразованием, вызванным множеством факторов; около 80–90% случаев развиваются у пациентов с циррозом, что ограничивает терапевтические возможности из-за соматического статуса пациентов. Возможности скрининговых программ, передовые диагностические инструменты и методы лечения ГЦК были разработаны за последнее десятилетие, но, к сожалению, такие показатели, как общая выживаемость (ОВ), остаются неудовлетворительными при запущенной стадии или неоперабельной ГЦК [5].

До внедрения таргетной терапии опций в лечении нерезектабельной ГЦК практически не было. Внедрение сорафениба в качестве стандартного лечения прогрессирующей ГЦК основано на результатах двух рандомизированных исследований III фазы: рандомизированного исследования оценки эффективности сорафениба при распространенной ГЦК (SHARP) и азиатско-тихоокеанского исследования [6, 7]. Результаты, полученные в клиническом исследовании, подтверждены клиническими наблюдениями в реальной практике [8]. Вторым препаратом для терапии распространенной ГЦК в первой линии был зарегистрирован ленватиниб. Ленватиниб – пероральный мультикиназный ингибитор, мишенью которого являются рецепторы VEGF 1, 2 и 3, рецепторы FGF 1, 2, 3 и 4, PDGFR-α, RET и c-KIT. 22 сентября 2017 г. препарат зарегистрирован FDA в качестве 1-й линии лечения распространенной ГЦК по результатам опубликованных исследований III фазы. REFLECT – это открытое исследование фазы III по оценке не меньшей эффективности и безопасности ленватиниба по сравнению с сорафенибом в качестве системной терапии первой линии у пациентов с ГЦК [9–11]. Эффективность ленватиниба также подтверждена данными реальной клинической практики [12]. Также проводились исследования

другого мультикиназного ингибитора регорафениба, но в качестве второй линии терапии после прогрессирования на сорафенибе [13].

Внедрение в практику комбинации атезолизумаба и бевацизумаба значительно улучшило результаты лечения ГЦК. В исследовании III фазы IMbrave 150 комбинация атезолизумаба и бевацизумаба сравнивалась с сорафенибом у пациентов с местнораспространенной метастатической или неоперабельной ГЦК. Атезолизумаб представляет собой моноклональное антитело против PD-L1. Он предотвращает взаимодействие между ингибирующими молекулами иммунных контрольных точек PD-1 и PD-L1. Помимо индуцирования ангиогенеза в опухоли, VEGF также опосредует иммуносупрессию в микроокружении опухоли, стимулируя иммуносупрессивные клетки, такие как Treg (регуляторные Т-клетки), MDSC (клетка-супрессор миелоидного происхождения) и TAM (опухоль-ассоциированные макрофаги) при подавлении антигенпрезентирующих клеток. Бевацизумаб – это моноклональное антитело против VEGF, которое меняет ангиогенный и иммунодепрессивный эффекты в микроокружении опухоли [8]. С 15 марта 2018 г. по 30 января 2019 г. 501 пациент был рандомизирован в группы атезолизумаба и бевацизумаба (n = 336) или сорафениба (n = 165). 31 августа 2020 г. после среднего периода наблюдения в 15,6 (диапазон 0–28,6) мес. медиана ОВ составила 19,2 мес. (95% ДИ 17,0–23,7) в группе атезолизумаба и бевацизумаба и 13,4 мес. (95% ДИ 11,4–16,9) в группе сорафениба (коэффициент риска [HR] 0,66; 95% ДИ 0,52–0,85; описательный p < 0,001). Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 6,9 (95% ДИ 5,7–8,6) и 4,3 (95% ДИ 4,0–5,6) мес. в соответствующих группах лечения (HR 0,65; 95% ДИ 0,53–0,81; описательное p < 0,001). Нежелательные явления 3–4-й степени, связанные с лечением, наблюдались у 143 (43%) из 329 и 72 (46%) из 156 пациентов, а нежелательные явления 5-й степени, связанные с лечением, наблюдались у 6 (2%) и 1 (<1%) пациентов соответственно [14].

С момента регистрации комбинации атезолизумаба и бевацизумаба для нерезектабельной или метастатической ГЦК большая когорта пациентов получала данную терапию достаточно длительное время. Опубликованы результаты корейского исследования, где изучались характеристики пациентов, получавших комбинацию атезолизумаба и бевацизумаба более года. В ретроспективное исследование были включены пациенты с нерезектабельной ГЦК в Южной Корее в период с мая 2020 г. по апрель 2022 г. Критериями исключения были следующие: вторая и последующие линии терапии атезолизумабом

и бевацизумабом, отсутствие таргетных очагов по критериям RECIST 1.1, класс С по Чайлд – Пью или стадия А по Барселонской системе стадирования (BCLC). Пациенты разделены на две группы: группа длительной терапии (≥ 1 года) и группа краткосрочного лечения (< 1 года) [15].

В группе длительного периода терапии у большего количества пациентов внутрипеченочная опухолевая нагрузка составляла $< 25\%$ объема паренхимы органа по сравнению с группой краткосрочного лечения (73,9% против 46,9%, $p = 0,002$). Опухолевый тромбоз воротной вены встречался реже в группе длительной терапии (29,0% против 46,3%, $p = 0,013$). Кроме того, у большего количества пациентов статус ECOG был равен 0 (63,8% против 32,8%, $p < 0,001$), чаще отмечался класс А по Чайлд – Пью (66,7% против 46,3%, $p = 0,006$) или ALBI I степени (68,1% против 44,6%, $p = 0,002$), чем в группе краткосрочного лечения. Другие исходные характеристики, включая известные прогностические факторы [16–19], такие как С-реактивный белок, соотношение нейтрофилов и лимфоцитов, соотношение тромбоцитов и лимфоцитов, не продемонстрировали существенных различий между группами длительного и краткосрочного лечения.

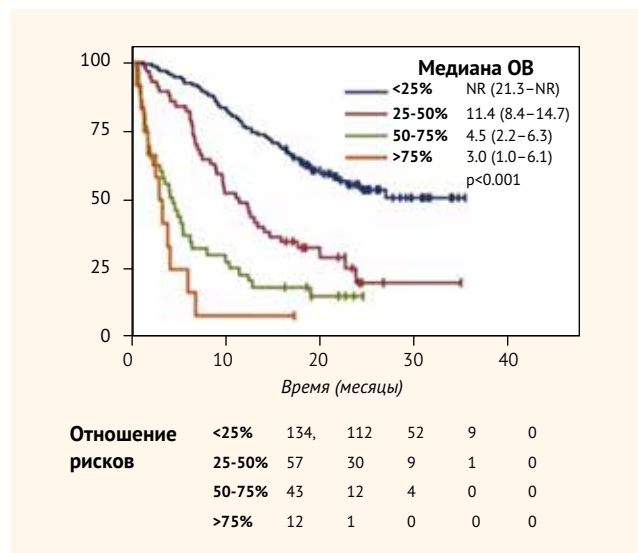
На момент окончания сбора данных 10 мая 2023 г. медиана продолжительности наблюдения составила 15,5 мес. В целом медиана ВБП и ОВ составила 6,9 мес. (95% ДИ от 4,4 до 8,6) и 15,8 мес. (95% ДИ от 12,5 до 19,9) соответственно. ЧОО составила 32,1% (79/246). Рассматривая результаты выживаемости в зависимости от продолжительности лечения, группа длительного лечения продемонстрировала лучшие показатели ВБП (25,0 против 3,5 мес., $p < 0,001$) и ОВ (не достигнуто против 9,8 мес., $p < 0,001$), чем группа краткосрочного лечения. ЧОО была значительно выше в группе длительного лечения, чем в группе краткосрочного лечения (75,4% против 15,3%, $p < 0,001$) [15].

Интересным представляется зависимость показателей ЧОО, ВБП от опухолевой нагрузки. ВБП значительно различалась в зависимости от внутрипеченочной опухолевой нагрузки. Медиана ВБП у пациентов с нагрузкой $< 25\%$, 25–50%, 50–75% и $> 75\%$ составила 11,3, 4,0, 3,5 и 1,5 мес. соответственно ($p < 0,001$). Данные по ОВ продемонстрировали схожую картину. Медиана ОВ у пациентов с нагрузкой $< 25\%$ не была достигнута, в группе 25–50% 11,1 мес., в группе 50–75% 4,5 мес. и в группе $> 75\%$ 3,0 мес. соответственно ($p < 0,001$) (рис. 1). Впоследствии была изучена ЧОО в зависимости от внутрипеченочной опухолевой нагрузки. ЧОО снижалась по мере увеличения внутрипеченочной опухолевой нагрузки ($p = 0,002$). ЧОО у пациентов с опухолевой нагрузкой $< 25\%$, 25–50%, 50–75% и $> 75\%$ составили 41,1, 26,3, 18,6 и 8,3% соответственно. Полный ответ был достигнут у 7,5% (10/134) и 1,8% (1/57) пациентов с опухолевой нагрузкой $< 25\%$ и 25–50% соответственно. Однако случаев полного ответа не наблюдалось у пациентов с опухолевой нагрузкой 50–75% и $> 75\%$ [15].

Вызывает интерес частота нежелательных явлений (НЯ) при длительном применении атезолизумаба и бевацизумаба. Такие НЯ, как нарушения со стороны щитовидной железы (10,2% против 31,9%, $p < 0,001$), кожная

● **Рисунок 1.** Результаты ОВ в зависимости от внутрипеченочной опухолевой нагрузки

● **Figure 1.** OS results depending on intrahepatic tumor load



токсичность (14,7% против 29,0%, $p = 0,010$) и артрит (1,7% против 7,2%, $p = 0,041$), возникали чаще в группе длительной терапии. Более того, частота НЯ, связанных с бевацизумабом, таких как артериальная гипертензия (22,6% против 44,9%, $p = 0,001$) и протеинурия (38,4% против 69,6%, $p < 0,001$), также была выше в группе длительного лечения. Не отмечено случаев отмены атезолизумаба вследствие НЯ, но 34 пациента (13,8%) прекратили терапию бевацизумабом. Частота отмены бевацизумаба была выше в группе длительной терапии (8,5% против 27,5%, $p < 0,001$) [15].

Таким образом, в настоящее время накоплен некоторый опыт в длительном применении комбинации атезолизумаба и бевацизумаба при нерезектабельном ГЦК. Ниже мы приводим клиническое наблюдение лечения пациента с нерезектабельной ГЦК.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

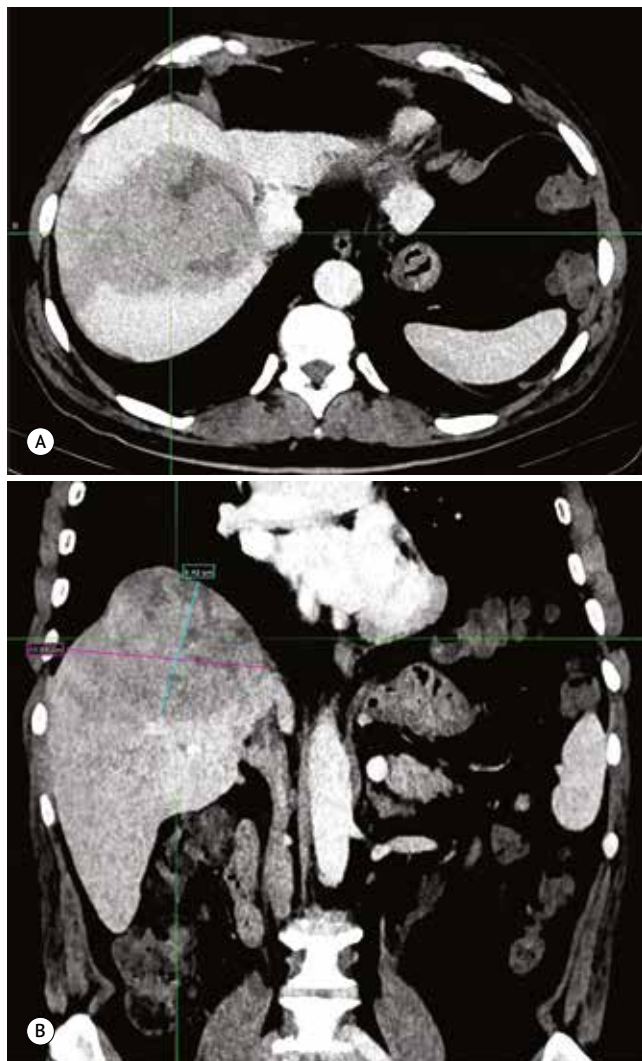
Пациент Ц. 1958 г.р. болен с 2021 г. Поводом для обращения в Республиканский клинический онкологический диспансер послужило выявленное по данным КТ объемное образование печени. По данным КТ, в S8 печени объемное округлое образование округлой формы с нечеткими, неровными контурами, размером 87 x 98 мм, плотностью +26...+44 ед. Н. Данные КТ представлены на рис. 2 (А, Б). Выявлен также тромбоз правой ветви воротной вены и ишемия S5-сегмента. Уровень АФП на момент обращения составил 1 764,2 МЕ/мл. В анамнезе вирусный гепатит С, противовирусной терапии не получал.

С целью верификации диагноза 07.09.2021 г. произведена диагностическая лапароскопия, атипичная резекция печени. Морфологически – гепатоцеллюлярный рак.

Установлен диагноз «Гепатоцеллюлярный рак, стадия С по BCLC, класс А по Чайлд – Пью, ALBI I степени». Уровень АЛТ и АСТ в пределах нормы, общий билирубин 19,34 мкмоль/л.

● **Рисунок 2.** КТ до начала терапии. В S8 печени объемное округлое образование округлой формы с нечеткими, неровными контурами, размером 87 x 98 мм

● **Figure 2.** CT scan before initiation of therapy. A rounded mass 87 x 98 mm in diameter with uneven or jagged edges is identified in the liver (S8).



А – аксиальный скан КТ, опухоль в S8; В – фронтальный скан КТ, опухоль в S8

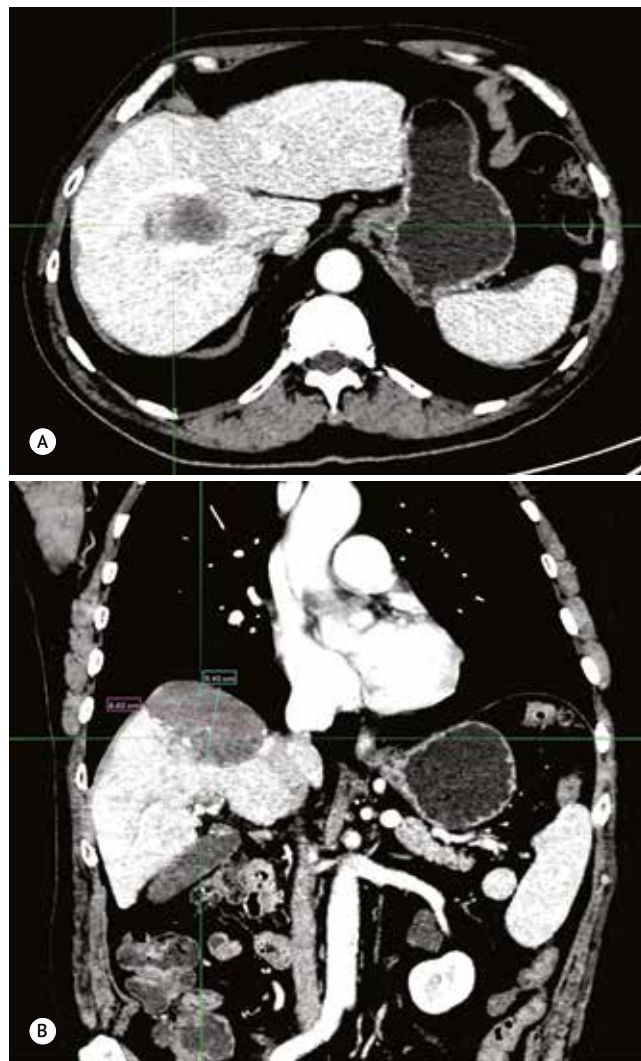
Проведено ФГДС, признаков расширения вен пищевода не выявлено. Из сопутствующей патологии следует отметить артериальную гипертензию, язвенную болезнь двенадцатиперстной кишки в стадии рубцовой деформации.

С 20 сентября 2021 г. пациенту начата терапия в режиме «атезолизумаб 1200 мг, бевацизумаб 15 мг/кг». Первая оценка эффективности проведена после 4 курсов терапии в данном режиме. Проведена контрольная КТ от 06.12.2021 г., где было отмечено наличие в S8 опухоли практически с теми же размерами, что и до начала терапии, – 94 x 78 x 93 мм, но структура изменилась. Структура опухоли стала неоднородной, кистозно-солидной, плотностью +14...+42 ед. Н., со слабым накоплением контрастного вещества.

С учетом полученного результата пациент продолжил терапию в прежнем режиме. Всего проведено 63 курса терапии в режиме «атезолизумаб, бевацизумаб».

● **Рисунок 3.** Компьютерная томограмма от 12.02.2025 г: пациент получил 60 курсов терапии атезолизумабом, бевацизумабом

● **Figure 3.** CT scan dated February 12, 2025: the patient received 60 cycles of atezolizumab plus bevacizumab therapy



А – аксиальный скан КТ, опухоль в S8; В – фронтальный скан КТ, опухоль в S8

Контрольная КТ от 12.02.2025 г.: в S8 правой доли печени сохраняется гиподенсивное образование с четкими контурами, размерами 62 x 67 x 64 мм, несколько неоднородной структуры, плотностью +37...+46 Нu, контрастное вещество не накапливает. Данные КТ представлены на рис. 3 (А, В). За время терапии пациент дважды перенес COVID19-ассоциированную пневмонию, тайминг противоопухолевой лекарственной терапии нарушался до трех недель. Биохимические показатели в пределах референсных значений за все время терапии. Уровень АФП нормализовался в течение полугода терапии.

Из нежелательных явлений отмечался гипотериоз I ст., субклинический, вероятно иммуноопосредованный, купирован приемом L-тироксина, эпизоды артериальной гипертензии, связанные с бевацизумабом. Гипертензия купирована антигипертензивной терапией, доза бевацизумаба не редуцировалась.

ОБСУЖДЕНИЕ

Приведенное клиническое наблюдение демонстрирует возможность комбинации атезолизумаба и бевацизумаба при нерезектабельной ГЦК, выживаемость без прогрессирования составила 42 мес. на настоящий момент. В регистрационном исследовании III фазы IMbrave150 были получены следующие результаты: медиана ОВ в группе комбинации атезолизумаба и бевацизумаба составила 19,2 мес. (95% ДИ 17,0–23,7). Показатели выживаемости через 12 и 18 мес., соответственно, составили 214 (67%) и 164 (52%) пациентов в группе атезолизумаба и бевацизумаба [14]. Медиана ВБП по RECIST 1.1 составила 6,9 мес. (95% ДИ 5,7–8,6) в группе атезолизумаба и бевацизумаба, в группе сорафениба – 4,3 мес. (95% ДИ 4,0–5,6) [14].

Следует отметить, по данным контрольной КТ, в настоящее время зарегистрирован полный ответ. Опухоль в S8 представляет собой гиподенсивное образование с четкими контурами, размерами 62 x 67 x 64 мм, неоднородной структуры, без накопления контрастного вещества. В исследовании IMbrave150 подтвержденные объективные ответы наблюдались у 97 из 326 пациентов (30%; 95% ДИ 25–35) в группе атезолизумаба и бевацизумаба против 18 из 159 пациентов (11%; 95% ДИ 7–17) в группе сорафениба. У 25 пациентов (8%) в группе атезолизумаба и бевацизумаба был зарегистрирован полный ответ, тогда как в группе сорафениба только 1 (<1%) [14].

У пациента отмечена достаточно большая опухолевая нагрузка, поражение 2–50% паренхимы печени. Медиана ВБП в исследовании, приведенном выше для пациентов с нагрузкой 25–50%, составила 4,0, мес. [15]. В данном клиническом случае отмечена ВБП в течение 42 мес. Таким образом, опухолевая нагрузка не всегда коррелирует с более длительной ВБП. Вероятно, стоит учитывать другие факторы, включая функциональное состояние печени, наличие опухолевого тромба в воротной вене. Вовлечение воротной вены считается одним из самых серьезных осложнений ГЦК. Опухолевый тромбоз воротной вены связан с агрессивной биологией опухоли, высокой опухолевой нагрузкой, высокими уровнями сывороточных маркеров (АФП), нарушением функции печени [20].

Также обращают на себя внимание нежелательные явления при длительной терапии атезолизумабом и бевацизумабом. В группе длительного лечения иммуноопосредованные нежелательные явления со стороны щитовидной железы (10,2% против 31,9%, $p < 0,001$), дерматологическая токсичность (14,7% против 29,0%, $p = 0,010$) и артрит (1,7% против 7,2%, $p = 0,041$) возникали чаще в группе длительной терапии [15]. В приведенном клиническом наблюдении отмечен иммуноопосредованный гипотиреоз, вероятно связанный с атезолизумабом, и артериальная гипертензия, связанная с бевацизумабом. Данные нежелательные явления не потребовали отмены терапии. В регистрационном исследовании IMbrave150 нежелательные явления по всем причинам любой степени тяжести встречались у 322 (98%) в группе атезолизумаба плюс бевацизумаба и 154 (99%) из 156 пациентов в группе сорафениба. Нежелательные явления 3-й или 4-й степени тяжести отмечены у 207 (63%) пациентов в группе атезолизумаба и бевацизумаба. Серьезные нежелательные явления отмечены у 160 (49%) пациентов на комбинированной терапии [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время отмечается рост заболеваемости ГЦК. К сожалению, большая часть пациентов могут рассчитывать только на системную терапию ввиду распространенности опухолевого процесса. До внедрения таргетной терапии опций в лечении нерезектабельной ГЦК практически не было. В настоящее время сорафениб и лenvатиниб зарегистрированы в качестве первой линии терапии нерезектабельного ГЦК. Внедрение в практику комбинации атезолизумаба и бевацизумаба значительно улучшило результаты лечения ГЦК. Приведенное клиническое наблюдение демонстрирует длительный ответ на терапию атезолизумабом и бевацизумабом у пациента с нерезектабельной ГЦК с наличием тромбоза ветви воротной вены и большой опухолевой нагрузкой.



Поступила / Received 03.04.2025

Поступила после рецензирования / Revised 04.06.2025

Принята в печать / Accepted 09.06.2025

Список литературы / References

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022;72(1):7–33. <https://doi.org/10.3322/caac.21708>.
2. Yang JD, Hainaut P, Gores GJ, Amadou A, Plymoth A, Roberts LR. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;16(10):589–604. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0186-y>.
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
4. Vogel A, Meyer T, Sapisochin G, Salem R, Saborowski A. Hepatocellular carcinoma. *Lancet.* 2022;400(10360):1345–1362. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01200-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01200-4).
5. Серебренников ГА, Меньшиков КВ, Султанбаев АВ, Мусин ШИ, Меньшикова ИА, Султанбаева НИ и др. Атезолизумаб и бевацизумаб у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой в реальной клинической практике. *Креативная хирургия и онкология.* 2023;13(2):131–142. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-2-131-142>.
6. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* 2009;10(1):25–34. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70285-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70285-7).
7. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF et al. SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008;359(4):378–390. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0708857>.
8. Меньшиков КВ, Султанбаев АВ, Мусин ШИ, Меньшикова ИА, Абдеев РР, Султанбаева НИ и др. Иммуноterapia распространенной гепатоцеллюлярной карциномы: обзор литературы и клинический случай. *Медицинский совет.* 2022;16(9):31–39. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9-31-39>.
9. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 noninferiority trial. *Lancet.* 2018;391(10126):1163–1173. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30207-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30207-1).

10. Matsui J, Yamamoto Y, Funahashi Y, Tsuruoka A, Watanabe T, Wakabayashi T et al. E7080, a novel inhibitor that targets multiple kinases, has potent antitumor activities against stem cell factor producing human small cell lung cancer H146, based on angiogenesis inhibition. *Int J Cancer*. 2008;122(3):664–671. <https://doi.org/10.1002/ijc.23131>.
11. Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, Sirlin CB, Abecassis MM, Roberts LR et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2018;67(1):358–380. <https://doi.org/10.1002/hep.29086>.
12. Меньшиков КВ, Султанбаев АВ, Ахметгареева КТ, Липатов ДО. Лечение метастатического гепатоцеллюлярного рака левватинибом. Клинический случай и обзор литературы. *Современная онкология*. 2021;23(1):156–161. <https://doi.org/10.26442/18151434.2021.1.200785>.
Menshikov KV, Sultanbaev AV, Akhmetgarееva KT, Lipatov DO. Treatment of metastatic hepatocellular carcinoma with len-vatinib. Case report and literature review. *Journal of Modern Oncology*. 2021;23(1):156–161. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/18151434.2021.1.200785>.
13. Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389(10064):56–66. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32453-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32453-9).
14. Cheng AL, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY et al. Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2022;76(4):862–873. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.11.030>.
15. Kim Y, Kim JS, Kang B, Kim I, Kim H, Lee WS et al. Distinct Characteristics and Changes in Liver Function of Patients with Hepatocellular Carcinoma Treated with Atezolizumab Plus Bevacizumab for More Than 1 Year. *Cancer Res Treat*. 2024;56(4):1231–1239. <https://doi.org/10.4143/crt.2024.237>.
16. Zheng Z, Zhou L, Gao S, Yang Z, Yao J, Zheng S. Prognostic role of C-reactive protein in hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Int J Med Sci*. 2013;10:65364. <https://doi.org/10.7150/ijms.6050>.
17. Cheon J, Yoo C, Hong JY, Kim HS, Lee DW, Lee MA et al. Efficacy and safety of atezolizumab plus bevacizumab in Korean patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Liver Int*. 2022;42:674–681. <https://doi.org/10.1111/liv.15102>.
18. Li DZ, Guo J, Song QK, Hu XJ, Bao XL, Lu J. Prognostic prediction of the platelet-to-lymphocyte ratio in hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Transl Cancer Res*. 2022;11:4037–4050. <https://doi.org/10.21037/tcr-22-1197>.
19. Zhang D, Liu Z, Yin X, Qi X, Lu B, Liu Y et al. Prognostic value of PIVKA-II in hepatocellular carcinoma patients receiving curative ablation: a systematic review and meta-analysis. *Int J Biol Markers*. 2018;33:266–274. <https://doi.org/10.1177/1724600818760234>.
20. Khan AR, Wei X, Xu X. Portal Vein Tumor Thrombosis and Hepatocellular Carcinoma – The Changing Tides. *J Hepatocell Carcinoma*. 2021;8:1089–1115. <https://doi.org/10.2147/JHC.S318070>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – К.В. Меньшиков, В.С. Чалов
 Написание текста – Ш.И. Мусин, В.А. Валишин
 Сбор и обработка материала – Н.И. Султанбаева
 Обзор литературы – И.А. Меньшикова
 Анализ материала – А.В. Султанбаев, Ш.Н. Галимов
 Редактирование – В.С. Чалов
 Утверждение окончательного варианта статьи – Ш.Н. Галимов

Contribution of authors:

Concept of the article – Konstantin V. Menshikov, Vitaliy S. Chalov
 Text development – Shamil I. Musin, Vadim A. Valishin
 Collection and processing of material – Nadezda I. Sultanbaeva
 Literature review – Irina A. Men'shikova
 Material analysis – Alexander V. Sultanbaev, Shamil N. Galimov
 Editing – Vitaliy S. Chalov
 Approval of the final version of the article – Shamil N. Galimov

Информация об авторах:

Меньшиков Константин Викторович, к.м.н., доцент кафедры онкологии и клинической морфологии, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; врач-онколог отдела химиотерапии, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0003-3734-2779>; kmenshikov80@bk.ru
Султанбаев Александр Валерьевич, к.м.н., доцент кафедры педагогики и психологии, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; заведующий отделом противоопухолевой лекарственной терапии, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0003-0996-5995>; rkodrb@yandex.ru
Мусин Шамиль Исмагилович, к.м.н., заведующий хирургическим отделением опухолей «голова – шея», Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0003-1185-977X>; musin_shamil@mail.ru
Валишин Вадим Аликович, врач-онколог хирургического отделения №1, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0009-0008-4620-120X>
Меньшикова Ирина Асхатовна, к.м.н., доцент, доцент кафедры биологической химии, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-8665-8895>; i-menshikova@bk.ru
Чалов Виталий Сергеевич, заведующий отделением радиотерапии, врач-радиотерапевт, Центр ядерной медицины «ПЭТ-Технолоджи»; 450008, Россия, Уфа, ул. Рихарда Зорге, д. 58, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-8779-4074>; v.chalov@pet-net.ru
Султанбаева Надежда Ивановна, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0001-5926-0446>; nd.sultan@rambler.ru
Галимов Шамиль Нариманович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой биологической химии, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-5871-5151>

Information about the authors:

Konstantin V. Menshikov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Oncology with Courses in Oncology and Pathological Anatomy, Institute of Continuing Professional Education, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; Oncologist of the Department of Chemotherapy, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3734-2779>; kmenshikov80@bk.ru
Alexander V. Sultanbaev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pedagogy and Psychology, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; Head of the Department of Antitumor Drug Therapy, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0996-5995>; rkodrb@yandex.ru
Shamil I. Musin, Cand. Sci. (Med.), Head of the Surgical Department of Head and Neck Tumors, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1185-977X>; musin_shamil@mail.ru
Vadim A. Valishin, Oncologist, Surgical Department No. 1, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; <https://orcid.org/0009-0008-4620-120X>
Irina A. Men'shikova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Biological Chemistry, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8665-8895>; i-menshikova@bk.ru
Vitaliy S. Chalov, Head of the Radiotherapy Department, Radiotherapist, PET-Technology Nuclear Medicine Centre; 58, Bldg. 2, Richard Sorge St., Ufa, 450008, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8779-4074>; v.chalov@pet-net.ru
Nadezda I. Sultanbaeva, Oncologist, Department of Antitumor Drug Therapy No. 1, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5926-0446>; nd.sultan@rambler.ru
Shamil N. Galimov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Biological Chemistry, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5871-5151>