

Клинический случай длительного ответа на терапию распространенного гепатоцеллюлярного рака

И.А. Филиппов¹, М.С. Шведский^{2✉}, Shvedsky99@gmail.com, Л.А. Бахова^{1,2}, В.А. Шведская³, А.Н. Бурдукова⁴, К.М. Зиновьева³, Н.М. Федоров²

¹ Многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город»; 625041, Россия, Тюмень, ул. Барнаурская, д. 32

² Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54

³ Городская поликлиника №3; 625003, Россия, Тюмень, ул. Ленина, д. 23, стр. 1

⁴ Городская поликлиника №17; 625046, Россия, Тюмень, ул. Монтажников, д. 41, корп. 1

Резюме

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) остается одной из ведущих причин онкологической смертности в мире, в особенности в регионах с высокой распространенностью вирусных гепатитов и цирроза печени. Системные методы лечения остаются стандартом терапии распространенного ГЦР. Наиболее значимым прорывом стало появление комбинации ингибитора PD-L1 атезолизумаба и антиангиогенного препарата бевацизумаба, показавшей превосходство над тирозинкиназным ингибитором сорафенибом в ключевых исследованиях. Представлен клинический случай лечения пациента 61 года с распространенным ГЦР на фоне цирроза печени вирусной этиологии, тромбоза воротной вены и нижней полой вены с экстрапеченочными очагами. На первом этапе была проведена терапия по схеме «атезолизумаб + бевацизумаб» в соответствии с протоколом первой линии лечения. Несмотря на развитие иммуноопосредованного токсического гепатита и клинически значимого кровотечения, потребовавших временной отмены лечения, повторное введение препаратов привело к длительной стабилизации процесса, подтвержденной данными последующих контрольных рентгенологических исследований. Случай иллюстрирует эффективность комбинации иммуотаргетной терапии, в том числе у пациентов с тяжелой сопутствующей патологией, а также важность мультидисциплинарного подхода и гибкости в коррекции возникающих осложнений.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярный рак, тромбоз, иммунотерапия, таргетная терапия, длительный ответ, кровотечение, химиотерапия

Для цитирования: Филиппов ИА, Шведский МС, Бахова ЛА, Шведская ВА, Бурдукова АН, Зиновьева КМ, Федоров НМ. Клинический случай длительного ответа на терапию распространенного гепатоцеллюлярного рака. *Медицинский совет.* 2025;19(10):154–157. <https://doi.org/10.21518/ms2025-202>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

A clinical case of prolonged response to therapy for advanced hepatocellular carcinoma

Illarion A. Filippov¹, Maksim S. Shvedsky^{2✉}, Shvedsky99@gmail.com, Lilia A. Bakhova^{1,2}, Victoria A. Shvedskaya³, Anastasiya N. Burdukova⁴, Kamila M. Zinovyeva³, Nikolay M. Fedorov²

¹ Medical Center “Medical City”; 32, Barnaulskaya St., Tyumen, 625041, Russia

² Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia

³ City Polyclinic No. 3; 23, Bldg. 1, Lenin St., Tyumen, 625003, Russia

⁴ City Polyclinic No. 17; 41, Bldg. 1, Montazhnikov St., Tyumen, 625046, Russia

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) remains one of the leading causes of cancer mortality in the world, especially in regions with a high prevalence of viral hepatitis and cirrhosis of the liver. Systemic treatments remain the standard of treatment for common HCC. The most significant breakthrough was the appearance of a combination of the PD-L1 inhibitor Atezolizumab and the antiangiogenic drug Bevacizumab, which showed superiority over the tyrosine kinase inhibitor Sorafenib in key studies. A clinical case of treatment of a 61-year-old patient with advanced HCC on the background of cirrhosis of the liver of viral etiology, thrombosis of the portal vein and inferior vena cava with extrahepatic foci is presented. At the first stage, Atezolizumab and Bevacizumab were treated according to the first-line treatment protocol. Despite the development of immune-mediated toxic hepatitis and clinically significant bleeding, which required temporary discontinuation of treatment, repeated administration of the drugs led to a long-term stabilization of the process, confirmed by data from subsequent X-ray control studies. The case illustrates the effectiveness of a combination of immunotargeting therapy, including in patients with severe concomitant pathology, as well as the importance of a multidisciplinary approach and flexibility in correcting emerging complications.

Keywords: hepatocellular carcinoma, thrombosis, immunotherapy, targeted therapy, long-term response, bleeding, chemotherapy

ВВЕДЕНИЕ

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) остается одной из ведущих причин онкологической смертности в мире, особенно в регионах с высокой распространенностью вирусных гепатитов и цирроза печени. В Российской Федерации более чем у 60% пациентов ГЦР впервые диагностируется на запущенных стадиях, что приводит к росту одногодичной летальности, которая составляет 61,9% [1].

Локальные методы лечения ГЦР занимают ведущую роль в терапии пациентов без признаков внепеченочного распространения или сосудистой инвазии. К таким методам относят резекцию, трансплантацию печени, абляцию, трансартериальную химио- или радиоэмболизацию и стереотаксическую лучевую терапию. Согласно рекомендациям Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC), локальные методы являются стандартом для лечения стадий 0 и A, а также B1 и B2, обеспечивая 5-летнюю выживаемость до 60–70% [2]. Однако их эффективность резко снижается при экстрапеченочном распространении процесса, наличии множественных очагов или макроваскулярной инвазии, что диктует необходимость перехода к применению противоопухолевой лекарственной терапии [3].

Системные методы лечения являются стандартом терапии распространенного ГЦР. В течение 10 лет сорафениб был единственной опцией системной терапии для лечения ГЦР со статистически значимым ($p < 0,001$) улучшением общей выживаемости по сравнению с лучшей поддерживающей терапией (5,5 мес. против 2,8 мес.) [4]. Наиболее значимым прорывом стало появление комбинации ингибитора PD-L1 атезолизумаба и антиангиогенного препарата бевацизумаба, показавшей превосходство над сорафенибом в ключевых исследованиях. Механизм действия данной комбинации основан на синергическом эффекте: атезолизумаб блокирует взаимодействие PD-L1 с рецепторами PD-1 и B7-1, восстанавливая противоопухолевый иммунный ответ Т-лимфоцитов, тогда как бевацизумаб подавляет ангиогенез через ингибирование VEGF, одновременно модулируя иммуносупрессивную микросреду опухоли [5]. Экспериментальные данные свидетельствуют, что антиангиогенная терапия может усиливать проникновение цитотоксических Т-клеток в опухоль, потенцируя эффект иммунотерапии [6]. Ключевые данные получены в рандомизированном исследовании III фазы IMbrave150, где комбинация атезолизумаба и бевацизумаба продемонстрировала статистически значимое улучшение медианы общей выживаемости (19,2 мес. против 13,4 мес. при терапии сорафенибом; HR = 0,66, $p < 0,001$) и выживаемости без прогрессирования (6,9 мес. против 4,3 мес.; HR = 0,65, $p < 0,001$) [7]. Отдаленные результаты исследования подтвердили устойчивый эффект: 2-летняя общая выживаемость составила 40,5% в исследуемой группе против 32,7% в контроле [8],

что позволило внести данную схему в качестве стандарта первой линии лечения нерезектабельного ГЦР. Отдаленные результаты исследований реальной практики также подтверждают длительный эффект. Например, в исследовании Тайваня 5-летняя общая выживаемость у пациентов с ГЦР на терапии комбинацией атезолизумаба и бевацизумаба составила 25,7% [9]. Ретроспективный анализ 23 пациентов с опухолевым тромбозом воротной вены показал одногодичную общую выживаемость 75,4%, одногодичную выживаемость без прогрессирования 51,6% [10].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент С. 61 года в сентябре 2023 г. обратился к участковому терапевту с жалобами на тяжесть в правом подреберье. Проведено комплексное обследование в объеме компьютерной томографии органов грудной клетки, брюшной полости и органов малого таза с внутривенным контрастированием, где были обнаружены множественные очаги в легких, а также объемное образование печени с тромбозом воротной вены. Конгломерат увеличенных забрюшинных лимфоузлов с прорастанием нижней полой вены и ее тромбозом. Из анамнеза известно, что был подтвержден факт инфицирования вирусным гепатитом С. Уровень альфа-фетопroteина (АФП) от октября 2023 г. = 23 871 нг/мл.

В октябре 2023 г. на мультидисциплинарном консилиуме было принято решение о том, что морфологическое подтверждение диагноза, согласно клиническим рекомендациям, не требуется. Установлен диагноз «ГЦР правой доли (без морфологической верификации). Тромбоз правой ветви воротной вены. Цирроз печени. Варикозное расширение вен пищевода. Множественные метастазы в легкие, в забрюшинные лимфоузлы с инвазией и тромбозом нижней полой вены, сТ3а, N1, M1, Стадия IVB».

С учетом установленного диагноза было показано начало противоопухолевого лечения в рамках стандарта 1-й линии терапии комбинацией атезолизумаба 1 200 мг с бевацизумабом 15 мг/кг каждый 21-й день.

На фоне проведения первого цикла иммунотаргетной терапии (ИТ + ТТ) (от 17.10.2023) наблюдалось развитие иммуноопосредованных нежелательных явлений (токсический гепатит 2-й степени тяжести), в связи с чем проведение очередного введения ИТ + ТТ было противопоказано. 23.11.2023 проведен 2-й курс. При поступлении на очередной курс лечения – кровотечение из геморроидально расширенных вен прямой кишки, анемия средней степени тяжести. Учитывая сочетание тромбоза и кровотечения, поднимался вопрос об отмене текущего режима лекарственной терапии. Согласно данным КТ контроля от 10.01.2024, динамика положительная за счет уменьшения количества и размеров метастатических очагов в паренхиме легких, забрюшинных лимфоузлов, восстановления контрастирования

нижней полой и подвздошных вен. Достигнут быстрый рентгенологический и клинический ответ на лечение спустя 2 курса, что позволило возобновить терапию по схеме «атеволизумаб + бевацизумаб». С 16.05.2024 по 20.05.2024 находился на стационарном лечении в Областной клинической больнице №1 г. Тюмени с желудочно-кишечным кровотечением из варикозно-расширенных вен пищевода 3-й степени. Выполнено лигирование. В межкурсовом периоде с 27.12.2024 по 06.01.2025 получал лечение в кардиохирургическом отделении ОКБ №1 с диагнозом «Атеросклероз висцеральных ветвей аорты. Субокклюзия верхней брыжеечной артерии (85%)». 28.12.2024 выполнено стентирование висцеральных артерий, стентирование верхней брыжеечной артерии. По данным контрольного КТ от февраля 2025 г. отмечена стабилизация процесса. Суммарно пациенту проведено 19 курсов ИТ + ТТ. Лечение переносит удовлетворительно. Уровень АФП от апреля 2025 г. = 1,94 нг/мл. На момент описания данного клинического случая пациент продолжает терапию в прежнем объеме.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленный клинический случай демонстрирует сложности в коррекции осложнений, возникающих в процессе лечения, и демонстрирует эффективность терапии распространенного ГЦР у пациентов с тяжелой сопутствующей патологией. Успешное применение комбинации атеволизумаба и бевацизумаба, несмотря на развитие иммуноопосредованного токсического гепатита 2-й степени тяжести и кровотечения на фоне тромбоза воротной и нижней полой вены, подтверждает данные исследования IMbrave150, где эта схема показала превосходство над сорафенибом в улучшении общей выживаемости [11]. Уникальность данного случая заключается в сочетании тромбоза воротной

вены и нижней полой вены, экстрапеченочных очагов и цирроза печени, что традиционно ассоциируется с неблагоприятным прогнозом [12]. Стабилизация процесса и регресс метастатических очагов после возобновления терапии подчеркивают потенциал комбинации у пациентов с исходно высоким риском осложнений. Возникновение токсического гепатита 2-й степени и кровотечения соответствует известному профилю безопасности атеволизумаба и бевацизумаба, где иммуноопосредованные реакции и геморрагические события встречаются в 15–20% случаев [13]. Временная отмена терапии с последующим возобновлением после стабилизации состояния отражает клинические рекомендации, предусматривающие гибкий подход к управлению токсичностью [14]. Ограничением случая является отсутствие морфологической верификации ГЦР, что, однако, соответствует современным рекомендациям, допускающим установление диагноза на основе клинико-рентгенологических критериев у пациентов с циррозом и типичными признаками опухоли [15, 16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение комбинации атеволизумаба и бевацизумаба продемонстрировало клиническую эффективность у пациента с распространенным ГЦР, включая регресс метастатических очагов и восстановление проходимости воротной и нижней полой вены. Случай подтверждает возможность применения комбинации у пациентов с макроваскулярной инвазией, тромбозом и кровотечением после разрешения осложнений, что расширяет представления о ее безопасности в реальной клинической практике.

Поступила / Received 16.04.2025
Поступила после рецензирования / Revised 05.05.2025
Принята в печать / Accepted 12.05.2025



Список литературы / References

- Villanueva A. Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med.* 2019;380(15):1450–1462. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1713263>.
- Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet.* 2018;391(10127):1301–1314. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30010-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30010-2).
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2025;82(2):315–374. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.08.028>.
- Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008;359(4):378–390. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0708857>.
- Petitprez F, Meylan M, De Reyniès A, Sautès-Fridman C, Fridman WH. The Tumor Microenvironment in the Response to Immune Checkpoint Blockade Therapies. *Front Immunol.* 2020;11:784. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00784>.
- Fukumura D, Klopper J, Amoozgar Z, Duda DG, Jain RK. Enhancing cancer immunotherapy using antiangiogenics: opportunities and challenges. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018;15(5):325–340. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2018.29>.
- Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med.* 2020;382(20):1894–1905. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915745>.
- 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>.
- Chen CT, Feng YH, Yen CJ, Chen SC, Hsu CH, Shao YY. Long-term survival outcomes of atezolizumab plus bevacizumab treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol.* 2025;43(4 Suppl):600. https://doi.org/10.1200/JCO.2025.43.4_suppl.600.
- Джанын ИА, Хагажеева МН, Бредер ВВ, Юдин ДИ, Погребняков ИВ, Кузьминов АЕ и др. Атеволизумаб и бевацизумаб в лечении распространенного гепатоцеллюлярного рака с неблагоприятными факторами и опухолевым тромбозом. *Медицинский совет.* 2023;17(11):10–16. <https://doi.org/10.21518/ms2023-177>.
- Dzhanyan IA, Khagazheeva MN, Breder VV, Yudin DI, Pogrebnyakov IV, Kuzminov AE et al. Atezolizumab and bevacizumab in the treatment of advanced hepatocellular cancer with adverse factors and tumor thrombosis. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(11):10–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.5009/gnl240085>.
- 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>.
- Galle PR, Finn RS, Qin S, Ikeda M, Zhu AX, Kim TY et al. Patient-reported outcomes with atezolizumab plus bevacizumab versus sorafenib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (IMbrave150): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(7):991–1001. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00151-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00151-0).
- Celsa C, Caribbo G, Fulgenzi CAM, Scheiner B, D'Alessio A, Manfredi GF et al. Characteristics and outcomes of immunotherapy-related liver injury in patients with hepatocellular carcinoma versus other advanced solid tumours. *J Hepatol.* 2024;80(3):431–442. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.10.040>.
- Balogh J, Victor D, Asham EH, Burroughs G, Boktour M, Saharia A et al. Hepatocellular carcinoma: a review. *J Hepatocell Carcinoma.* 2016;3:41–53. <https://doi.org/10.2147/JHC.S61146>.
- Tümen D, Heumann P, Gülöw K, Demirci CN, Cosma LS, Müller M, Kandulski A. Pathogenesis and Current Treatment Strategies of Hepatocellular Carcinoma. *Biomedicines.* 2022;10(12):3202. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10123202>.
- 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).

Вклад авторов:

Концепция статьи – И.А. Филиппов
 Написание текста – И.А. Филиппов, М.С. Шведский
 Сбор и обработка материала – Л.А. Бахова, Н.М. Федоров
 Обзор литературы – В.А. Шведская
 Анализ материала – А.Н. Бурдукова, К.М. Зиновьева
 Редактирование – И.А. Филиппов, М.С. Шведский
 Утверждение окончательного варианта статьи – И.А. Филиппов

Contribution of authors:

Concept of the article – Illarion A. Filippov
 Text development – Illarion A. Filippov, Maksim S. Shvedsky
 Collection and processing of material – Lilia A. Bakhova, Nikolay M. Fedorov
 Literature review – Victoria A. Shvedskaya
 Material analysis – Anastasiya N. Burdukova, Kamila M. Zinovyeva
 Editing – Illarion A. Filippov, Maksim S. Shvedsky
 Approval of the final version of the article – Illarion A. Filippov

Согласие пациентов на публикацию: пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patient signed informed consent regarding publishing their data.

Информация об авторах:

Филиппов Илларион Александрович, врач-онколог, заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии №1, Многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город»; 625041, Россия, Тюмень, ул. Барнаульская, д. 32; <https://orcid.org/0009-0009-9573-6478>; Zelanas@mail.ru

Шведский Максим Сергеевич, аспирант кафедры онкологии, радиологии и радиотерапии, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; <https://orcid.org/0000-0002-8854-2773>; Shvedsky99@gmail.com

Бахова Лилия Адиповна, старший преподаватель кафедры онкологии, радиологии и радиотерапии Института клинической медицины, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №2, Многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город»; 625041, Россия, Тюмень, ул. Барнаульская, д. 32; <https://orcid.org/0000-0002-8918-6264>; lilya8913@mail.ru

Шведская Виктория Андреевна, врач – участковый терапевт, Городская поликлиника №3; 625003, Россия, Тюмень, ул. Ленина, д. 23, стр. 1; <https://orcid.org/0009-0000-4948-2475>; Shvedsky99@mail.ru

Бурдукова Анастасия Николаевна, врач-терапевт, Городская поликлиника №17; 625046, Россия, Тюмень, ул. Монтажных, д. 41, корп. 1; <https://orcid.org/0009-0004-6338-3595>; burdukovanastya45@gmail.com

Зиновьева Камила Маликовна, врач – участковый терапевт, Городская поликлиника №3; 625003, Россия, Тюмень, ул. Ленина, д. 23, стр. 1; <https://orcid.org/0009-0009-4022-5929>; kamili4ka9@yandex.com

Федоров Николай Михайлович, к.м.н., доцент кафедры онкологии, радиологии и радиотерапии Института клинической медицины, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; fnm1948@mail.ru

Information about the authors:

Illarion A. Filippov, Oncologist, Head of the Department of Antitumor Drug Therapy No. 1, Medical Center "Medical City"; 32, Barnaulskaya St.; Tyumen, 625041, Russia; <https://orcid.org/0009-0009-9573-6478>; Zelanas@mail.ru

Maksim S. Shvedsky, Postgraduate Student of the Department of Oncology, Radiology and Radiotherapy, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8854-2773>; Shvedsky99@gmail.com

Lilia A. Bakhova, Senior Lecturer of the Department of Oncology, Radiology and Radiotherapy, Institute of Clinical Medicine, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; Oncologist of the Department of Antitumor Drug Therapy No. 2, Medical Center "Medical City"; 32, Barnaulskaya St.; Tyumen, 625041, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8918-6264>; lilya8913@mail.ru

Victoria A. Shvedskaya, District Therapist, City Polyclinic No. 3; 23, Bldg. 1, Lenin St., Tyumen, 625003, Russia; <https://orcid.org/0009-0000-4948-2475>; Shvedsky99@mail.ru

Anastasiya N. Burdukova, Therapist, City Polyclinic No. 17; 41, Bldg. 1, Montazhnikov St., Tyumen, 625046, Russia; <https://orcid.org/0009-0004-6338-3595>; burdukovanastya45@gmail.com

Kamila M. Zinovyeva, District Therapist, City Polyclinic No. 3; 23, Bldg. 1, Lenin St., Tyumen, 625003, Russia; <https://orcid.org/0009-0009-4022-5929>; kamili4ka9@yandex.com

Nikolay M. Fedorov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Oncology, Radiology and Radiotherapy, Institute of Clinical Medicine, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; fnm1948@mail.ru