

# Эффективность и безопасность атезолизумаба и бевацизумаба в конверсионной терапии пациентов с нерезектабельным и распространенным гепатоцеллюлярным раком в российской реальной клинической практике: мультицентровое ретроспективное обсервационное исследование

И.А. Джанян<sup>1</sup>, О.Д. Олисов<sup>1,2,3</sup>, Е.Ю. Антонова<sup>1</sup>, М.С. Новрузбеков<sup>1,2,3</sup>, И.В. Савченко<sup>1</sup>, Е.А. Мороз<sup>1</sup>, К.К. Лактионов<sup>3</sup>, К.А. Романова<sup>1</sup>, Д.И. Юдин<sup>1</sup>, М.Н. Хагажеева<sup>1</sup>, В.В. Бредер<sup>1✉</sup>, [vbreder@yandex.ru](mailto:vbreder@yandex.ru)

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского; 129090, Россия, Москва, Большая Сухаревская площадь, д. 3

<sup>3</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

## Резюме

**Введение.** В России гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) встречается редко, но годовичная летальность сопоставима с раком поджелудочной железы, что отражает высокую агрессивность и неблагоприятный прогноз. Комбинация «атезолизумаб + бевацизумаб» («А + Б») – стандарт лечения гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) с высоким уровнем частоты объективных ответов.

**Цель.** Оценить возможности системной иммунотаргетной терапии (ИТТ) «А + Б» в понижении стадии распространенного ГЦР и перевода в трансплантабельное состояние, т. е. подходящее под критерии ортотопической трансплантации печени (ОТП), а также изучить безопасность после ИТТ.

**Материалы и методы.** Проведено ретроспективное исследование реальной клинической практики, в котором оценили терапию «А + Б» в конверсии пациентов с распространенным ГЦР в операбельное состояние и результаты выполнения ОТП. Представлены результаты 12 пациентов с ГЦР со стадией BCLC-B3 и BCLC-C, которым была проведена терапия «А + Б» в стандартных дозировках с 1 января 2019 г. по май 2024 г. в российском онкологическом центре и центре трансплантации. Оценивались эффективность терапии, медиана проведенных курсов ИТТ, динамика маркера альфа-фетопroteина (АФП), профиль безопасности и показатели беспрогрессивной (ВБП) и общей выживаемости (ОВ).

**Результаты.** Медиана курсов ИТТ – 8 циклов. Медиана длительности периода ожидания ОТП после завершения ИТТ – до 2 мес. Уровень (медиана) АФП снизился с 1975 до 8,2 нг/мл. В 1 (8,3%) случае отмечен полный эффект, в 2 наблюдениях (16,7%) стадия была понижена до Миланских критериев, в 3 (25%) – до Калифорнийских. Результаты продемонстрировали 1, 3 и 5-летнюю ОВ – 91,7%, 73% и 73% соответственно. Частота летальных исходов составила 33,3%, или 4 из 12 наблюдений, 2 из которых не связаны с прогрессированием.

**Выводы.** В данном ретроспективном исследовании системная терапия «А + Б» показала высокую эффективность и безопасность и может быть перспективным вариантом конверсии неоперабельного ГЦР.

**Ключевые слова:** гепатоцеллюлярный рак печени, трансплантация печени, конверсия ГЦР, атезолизумаб, бевацизумаб

**Для цитирования:** Джанян ИА, Олисов ОД, Антонова ЕЮ, Новрузбеков МС, Савченко ИВ, Мороз ЕА, Лактионов КК, Романова КА, Юдин ДИ, Хагажеева МН, Бредер ВВ. Эффективность и безопасность атезолизумаба и бевацизумаба в конверсионной терапии пациентов с нерезектабельным и распространенным гепатоцеллюлярным раком в российской реальной клинической практике: мультицентровое ретроспективное обсервационное исследование. *Медицинский совет.* 2025;19(21):36–43. <https://doi.org/10.21518/ms2025-513>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Effectiveness and safety of Atezolizumab and Bevacizumab as conversion therapy for unresectable or advanced HCC in real-world clinical practice in Russia: Multicenter retrospective observational study

Irina A. Dzhanian<sup>1</sup>, Oleg D. Olisov<sup>1,2,3</sup>, Elena Yu. Antonova<sup>1</sup>, Murad S. Novruzbekov<sup>1,2,3</sup>, Ilya V. Savchenko<sup>1</sup>, Ekaterina A. Moroz<sup>1</sup>, Konstantin K. Laktionov<sup>3</sup>, Ksenia A. Romanova<sup>1</sup>, Denis I. Yudin<sup>1</sup>, Madina N. Khagazheeva<sup>1</sup>, Valeriy V. Breder<sup>1✉</sup>, [vbreder@yandex.ru](mailto:vbreder@yandex.ru)

<sup>1</sup> Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

<sup>2</sup> Sklifosovsky Research Institute For Emergency Medicine; 3, B. Sukharevskaya Square, Moscow, 129090, Russia

<sup>3</sup> Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

## Abstract

**Introduction.** Hepatocellular carcinoma (HCC) is a rare disorder in Russia, but its 1-year mortality rate is comparable to that of pancreatic cancer, reflecting its high aggressiveness and poor prognosis. Atezolizumab combined with Bevacizumab (A + B) is the standard of care for hepatocellular carcinoma (HCC) with a high objective response rate (ORR).

**Aim.** To evaluate the potential of systemic immunotargeted therapy (ITT) with a combination of A+B to downstage advanced HCC and convert nonsurgical candidates into eligible candidates for transplant, i.e. the state that meets the criteria for orthotopic liver transplantation (OLT), and to explore the safety after ITT.

**Materials and methods.** A real-world retrospective study to evaluate the efficacy of A+B therapy in converting patients with advanced HCC to a state amenable to surgical treatment and outcomes of OLT was conducted. The results of 12 patients with BCLC-B3 and C hepatocellular carcinoma who received A + B therapy at standard doses from January 1, 2019, to May 2024 at the Russian cancer center and the transplant center were presented. The effectiveness of therapy, the median number of ITT cycles administered, changes in the alpha-fetoprotein (AFP) levels, the safety profile, and progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) rates were assessed.

**Results.** The median number of ITT cycles administered was 8. The median waiting period for OLT after completion of ITT was up to 2 months. The median alpha-fetoprotein (AFP) level decreased from 1975 to 8.2 ng/mL. A complete response was observed in 1 case (8.3%), HCC stage was downstaged to Milan Criteria in 2 cases (16.7%), and to University of California, San Francisco (UCSF) Criteria in 3 cases (25%). The results demonstrated 1-, 3-, and 5-year overall survival rates of 91.7%, 73%, and 73%, respectively. The mortality rate was 33.3%, or 4 out of 12 cases, with 2 of these deaths not being associated with tumor progression.

**Conclusion.** In our retrospective study, A + B systemic therapy demonstrated high efficacy and safety and may represent a promising treatment option for conversion therapy of inoperable HCC.

**Keywords:** hepatocellular carcinoma, liver transplantation, HCC conversion, atezolizumab, bevacizumab

**For citation:** Dzhanian IA, Olisov OD, Antonova EYu, Novruzbeikov MS, Savchenko IV, Moroz EA, Laktionov KK, Romanova KA, Yudin DI, Khagazheeva MN, Breder VV. Effectiveness and safety of Atezolizumab and Bevacizumab as conversion therapy for unresectable or advanced HCC in real-world clinical practice in Russia: Multicenter retrospective observational study. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(21):36–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-513>.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflicts of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

В России гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) по количеству случаев встречается редко и занимает 11-е место по смертности. Тем не менее одногодичная летальность сопоставима с раком поджелудочной железы, что отражает высокую агрессивность и неблагоприятный прогноз [1]. Основным эффективным методом лечения локализованного ГЦР на ранних стадиях является хирургический, куда входит в т. ч. и ортотопическая трансплантация печени (ОТП) [2].

К сожалению, в современной практике заболевание является уже на распространенных стадиях в 70%, когда проведение радикального лечения, как правило, невозможно. Пациенты с ГЦР, осложненным опухолевым тромбозом, относятся к наиболее неблагоприятной группе с низкой медианой выживаемости [3]. Следует подчеркнуть, что наличие сосудистой инвазии традиционно считается противопоказанием к ОТП в абсолютном большинстве трансплантационных центров [4, 5].

Однако современное системное лечение – иммунотерапия – в ряде случаев оказывает выраженный противоопухолевый эффект, что реализуется в уменьшении опухолевой нагрузки, позволяет понизить стадию заболевания и перевести опухоль из неоперабельной формы в операбельное состояние в 3–15% случаев [6].

Но функция печени может снижаться на фоне проводимого лечения и ухудшать отдаленные результаты у данной когорты пациентов, именно поэтому в таких случаях только трансплантация печени способна обеспечить благоприятный прогноз. Опыт применения мультикиназных ингибиторов перед ОТП уже обладает доказанной эффективностью [7]. В клинической практике и по данным мировой литературы опция иммунотаргетной терапии (ИТТ) перед ОТП может быть сопряжена с повышенным риском отторжения

в послеоперационном периоде и недостаточностью данных по эффективности и безопасности этого подхода, отсутствием прогностических маркеров [8–10]. В настоящее время появляются первые результаты успешного применения комбинации «атезолизумаб + бевацизумаб» у пациентов с неоперабельным ГЦР с последующим хирургическим лечением и выраженным лечебным патоморфозом по результатам патоморфологического исследования, что указывает на целесообразность применения данных протоколов лечения [11–13].

В одном из опубликованных исследований P. Tabrizian et al. 17 пациентов были с диагнозом «ГЦР», 16 (94,1%) – имели опухолевую распространенность, выходящую за пределы Миланских критериев трансплантации. Неоадьювантная локорегиональная терапия вместе с введением атезолизумаба с бевацизумабом («А + Б») (медиана – 5 мес.; прекращена как минимум за 4 нед. до трансплантации печени) привела к объективному ответу в 94% (полный ответ – 59%), снижению стадии ГЦР до Миланских критериев (82%). В течение 25-месячного медианного периода наблюдения было зарегистрировано два случая легкого (индекс активности отторжения ≤ 4), подтвержденного биопсией отторжения, но не было зарегистрировано ни одного случая тяжелого отторжения аллотрансплантата или потери трансплантата. Показатели выживаемости через 1 и 3 года после трансплантации печени составили 94,2% и 88,2% соответственно [14].

В другом ретроспективном одноцентровом исследовании изучено 12 случаев лечения пациентов, получивших терапию «А + Б» перед трансплантацией печени. У 7 (58,3%) человек изначально была стадия BCLC-C. Пациенты достигли полного или частичного противоопухолевого ответа, и им была успешно проведена ОТП. У всех пациентов, кроме одного, наблюдался полный патоморфологический ответ. У трех пациентов возникли осложнения при заживлении ран, а одному потребовалось повторное обследование,

в результате которого развился сепсис. После наблюдения в среднем в течение 10 мес. (от 4 до 30) ни у одного из выживших пациентов не развился рецидив ГЦК или отторжение трансплантата [15].

На примере опыта НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина и НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ представлена серия успешных ОТП у пациентов с ГЦР со стадией BCLC-B3 и BCLC-C, которым была проведена лекарственная противоопухолевая терапия по схеме: атезолизумаб 1200 мг + бевацизумаб 15 мг/кг в/в капельно 1 раз в 21 день на первом этапе.

**Цель** – оценить возможности системной терапии перевода пациентов с первоначально неоперабельным ГЦР на фоне цирроза печени в операбельное состояние и результаты выполнения трансплантации печени у данной группы пациентов, а также изучить безопасность проведения ОТП после иммунотаргетной терапии и наличие осложнений в раннем послеоперационном периоде.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В условиях НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина и НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ за период с 1 января 2019 г. по май 2024 г. проведено лечение 12 пациентов с неоперабельным гепатоцеллюлярным раком, получавших лекарственное противоопухолевое лечение по схеме: атезолизумаб 1200 мг + бевацизумаб 15 мг/кг в/в капельно 1 раз в 21 день. Проведен ретроспективный анализ данных лечения пациентов.

К моменту начала лекарственной противоопухолевой терапии у 8 из 12 пациентов (66,7%) выявлена опухолевая инвазия в магистральные вены печени. Лишь один пациент (8,3%) исходно соответствовал Миланским критериям. Таким образом, с учетом современных рекомендаций, 8 пациентов не соответствовали критериям трансплантации в связи с наличием макрососудистой инвазии. Характеристика пациентов на момент начала лечения представлена в *табл. 1*.

Эффективность ИТТ оценивали, сравнивая данные лучевых методов исследования (МРТ, ПКТ) до и после ИТТ, согласно критериям mRECIST. Также изучали динамику концентрации альфа-фетопротеина (АФП). Результаты клинико-рентгенологического обследования сопоставляли с данными патоморфологического исследования удаленной печени, где изучали количество и размер опухолевых узлов, сосудистую инвазию, выраженность лечебного патоморфоза после ИТТ – степень некротических изменений в опухолевых узлах и уровень понижения стадии ГЦР относительно трансплантационных критериев (Миланских и Калифорнийских). Оценивали показатели безрецидивной и общей выживаемости, частоту прогрессирования после трансплантации печени.

Использованы методы описательной статистики с учетом нормальности распределения (среднее значение и стандартное отклонение, медиана, 25-й и 75-й квартили), критерий Вилкоксона – для оценки в динамике непараметрических показателей. Анализ общей и безрецидивной выживаемости выполняли по методу Каплана – Мейера.

Динамика АФП до и после лечения (перед ОТП) представлена в *табл. 2*: 1975 vs 8,2,  $p < 0,018$  (уровень АФП перед началом ИТТ был известен у 11 из 12 пациентов, уровень АФП после ИТТ был известен у 7 из 12 пациентов. Таким образом, 5 пациентов исключены из анализа динамики АФП).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

С учетом результатов патолого-морфологического исследования удаленной печени реципиента, ИТТ оказалась неэффективной в 1 (8,3%) наблюдении. В этом наблюдении пациент, исходно соответствовавший Миланским критериям, был доведен до стадии BCLC 0, т. е. имел место полный эффект. В 2 наблюдениях (16,7%) стадия ГЦР была понижена до Миланских критериев, в 3 (25%) – до Калифорнийских. В 5 (41,7%) наблюдениях отмечено снижение опухолевой нагрузки, однако трансплантационные критерии не были достигнуты.

Профиль переносимости терапии на фоне проводимого лечения был удовлетворительный. Гепатотоксичность 3-й степени отмечена в 1 из 12 случаев (8,3%), протеинурия 2-й степени – в 2 случаях (16,6%), повышение артериального давления 1-й степени – в 1 случае (8,3%), 2-й степени – в 1 случае (8,3%). Все нежелательные явления (НЯ) были управляемые, только в 2 случаях была отсрочка в лечении, в 1 – привело к отмене терапии. Следует обратить внимание, что применение ИТТ в предоперационном периоде может увеличивать риск дисфункции аллотрансплантата и в редких случаях приводить к потере трансплантата в раннем послеоперационном периоде. В нашем исследовании был один случай

● **Таблица 1.** Характеристика пациентов на момент начала лечения

● **Table 1.** Patients' characteristics at treatment initiation

Оцениваемая характеристика		Значение показателя
Количество пациентов, n		12
Пол, n (%)	Мужской	11 (91,7%)
	Женский	1 (8,3%)
Возраст, лет	Минимальный	48
	Максимальный	67
	Медиана	57
Лечение	Атезолизумаб + Бевацизумаб	
	Курсы иммунотерапии (медиана)	8 курсов (2–19)
	Интервал ИТТ -> ТП (медиана)	2 мес. (15 дней – 10 мес.)
Вирусные гепатиты	Да	11 (91,7%)
	Нет	1 (8,3%)
Цирроз	Да	12 (100%)
Класс цирроза по Чайлд – Пью	A	2 (16,7%)
	B	10 (83,4%)

● **Таблица 2.** Характеристика опухолевого процесса пациентов на момент начала иммунотаргетной терапии и перед ортотопической трансплантацией печени

● **Table 2.** Patients' tumour characteristics at ITT initiation and before orthotopic liver transplantation

Характеристика пациентов перед ИТТ	
За пределами Миланских критериев	92,0% (11)
Стадия	
• BCLC A	0% (0)
• BCLC B: 1/2/3	0%/8,3% (1) / 33,3% (4)
• BCLC C-D	58,3% (7)
Уровень АФП (медиана, нг/мл)	1975,0 (13,0–167000,0)
Характеристика пациентов перед ОТП	
В пределах Миланских критериев	25,0% (3)
В пределах Калифорнийских критериев	25,0% (3)
Стадия	
• Нет видимых очагов	0% (0)
• BCLC O-A	8,3% (1)
• BCLC B	83,3% (10)
• BCLC C-D	8,3% (1)
Уровень АФП (медиана, нг/мл)	8,2 (4,40–12000,0)

ИТТ – иммунотаргетная терапия, ОТП – ортотопическая трансплантация печени

дисфункции трансплантата 1-й степени, который удалось купировать с помощью усиления иммуносупрессивной терапии.

Частота прогрессирования после ОТП составила 25% (3 пациента из 12). Все 3 случая с посттрансплантационным прогрессированием входили в группу из 8 пациентов, имевших доказанную сосудистую инвазию к моменту начала ИТТ. Таким образом, частота прогрессирования в группе исходной сосудистой инвазии составила 37,5% (3 из 8).

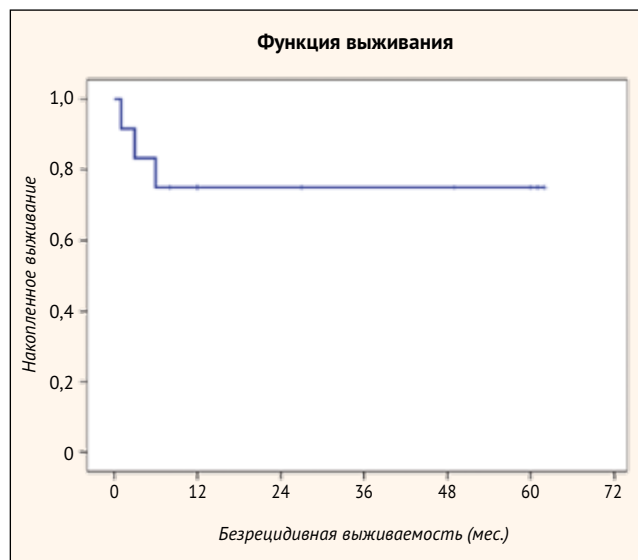
Безрецидивная выживаемость в популяции трансплантированных больных составила: 1-летняя – 75%, 3-летняя – 75%, 5-летняя – 75%, медиана не достигнута (рис. 1).

С учетом выраженности патоморфоза пациенты, достигшие трансплантационных критериев, продемонстрировали максимальные цифры безрецидивной выживаемости. Пациенты, у которых удалось понизить опухолевую нагрузку, но не удалось достичь критериев трансплантации, имели худшие результаты БРВ. У пациента, не ответившего на ИТТ, прогрессирование отмечено в течение 3 мес. после ОТП (рис. 2, табл. 3).

Стоит отметить, что пациент с достигнутым полным эффектом (стадия 0) жив в течение 8 мес. без прогрес-

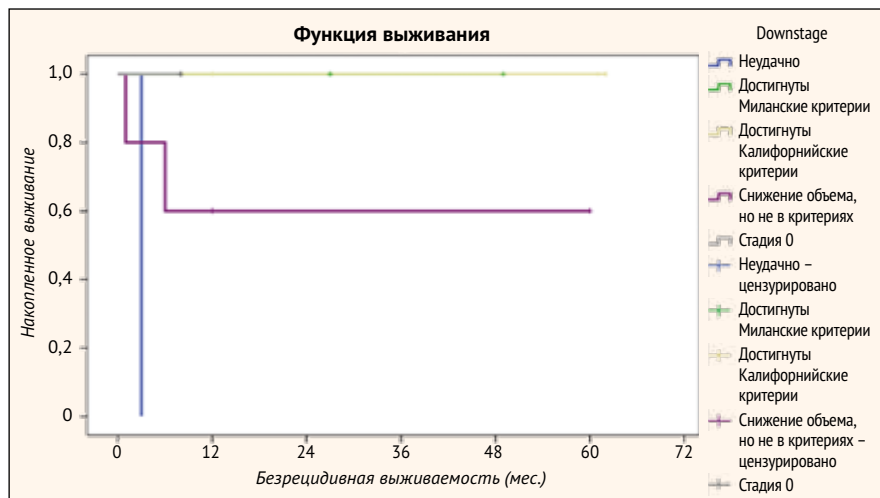
● **Рисунок 1.** Безрецидивная выживаемость в популяции пациентов после иммунотаргетной терапии и ортотопической трансплантации печени

● **Figure 1.** Relapse-free survival rates in the patient population after ITT and orthotopic liver transplantation



● **Рисунок 2.** Безрецидивная выживаемость в зависимости от достижения критериев трансплантации

● **Figure 2.** Relapse-free survival rates according to the achievement of transplantation criteria



● **Таблица 3.** Безрецидивная выживаемость после иммунотаргетной терапии и ортотопической трансплантации печени

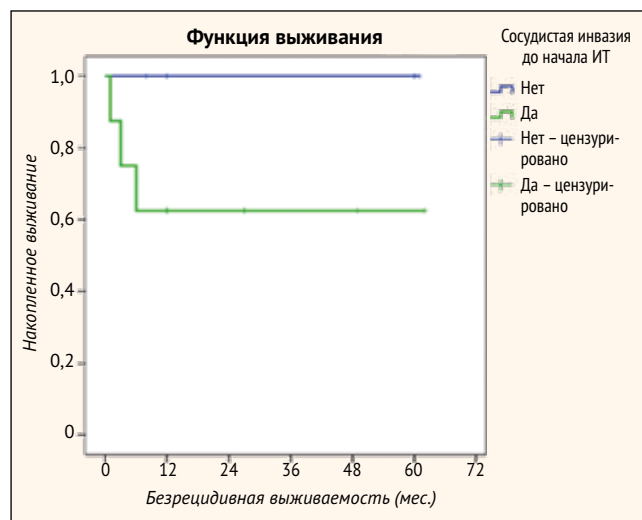
● **Table 3.** Relapse-free survival rates after ITT and orthotopic liver transplantation

Группа	Безрецидивная выживаемость		
	1-летняя	3-летняя	5-летняя
Стадия 0	-		
Достигнуты Миланские критерии	100	100	-
Достигнуты Калифорнийские критерии	100	100	100
Снижен объем, критерии не достигнуты	60	60	60
Нет эффекта	0		

ОТП, p = 0,17

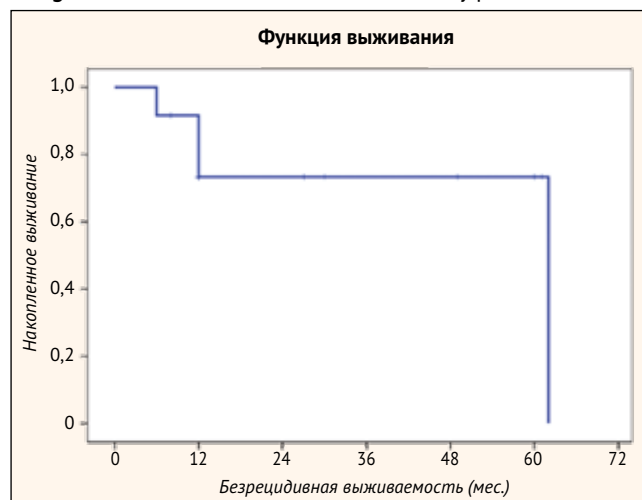
● **Рисунок 3.** Безрецидивная выживаемость в зависимости от сосудистой инвазии

● **Figure 3.** Relapse-free survival rates according to vascular invasion



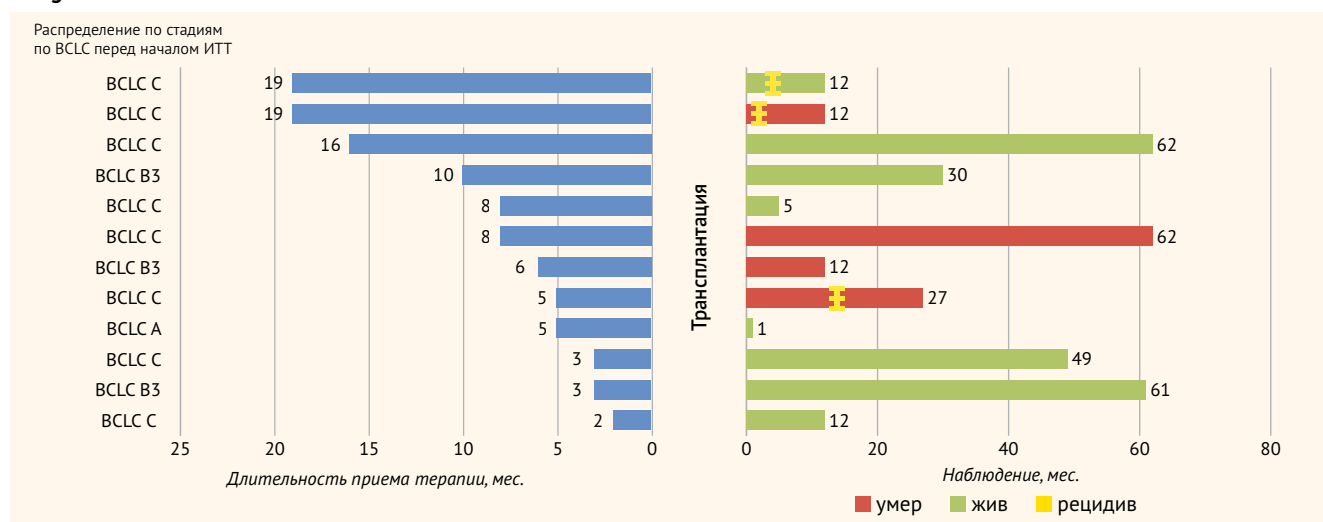
● **Рисунок 4.** Общая выживаемость исследуемых пациентов

● **Figure 4.** Overall survival rates of the study patients



● **Рисунок 5.** Каскадная диаграмма

● **Figure 5.** Waterfall chart



сирования, однолетний период наблюдения не достигнут. В 2 случаях, где пациенты достигли Миланских критериев, безрецидивная выживаемость (БРВ) составляет 27 и 49 мес. соответственно, 5-летний период не достигнут.

Как уже было сказано ранее, пациенты с исходной сосудистой инвазией имели худшие, однако приемлемые показатели безрецидивной выживаемости с учетом требований, применимых к пациентам, выходящим за рамки Миланских критериев. Так, если у пациентов без исходно доказанного сосудистого поражения прогрессирования не выявлено, то в группе сосудистой инвазии показатель 1, 3 и 5-летней БРВ составил 60%,  $p = 0,18$  (рис. 3).

Показатель летальности составил 33,3%, или 4 из 12 наблюдений. Важно отметить, что лишь в 2 случаях летальные исходы были обусловлены прогрессированием ГЦР, смерть наступила через 6 и 12 мес. после ОТП соответственно. Два летальных исхода, не связанных с ГЦР, были обусловлены пневмонией (через 12 мес.) и острым нарушением мозгового кровообращения (через 62 мес.) после ОТП. Таким образом, 1, 3 и 5-летняя общая выживаемость составила 91,7%, 73% и 73% соответственно (рис. 4).

Каскадная диаграмма распределения по стадиям BCLC, длительности терапии и наблюдению после ОТП представлена на рис. 5.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В данном исследовании представлен первый отчетственный опыт использования иммунотаргетной терапии у кандидатов на ОТП с местнораспространенной формой ГЦР. Полученные данные подтверждают, что успешное применение комбинации лекарственной противоопухолевой терапии по схеме «атезолизумаб + бевацизумаб» у пациентов с распространенной стадией ГЦР способно индуцировать глубокий ответ с нормализацией АФП и выраженным лекарственным патоморфозом. Ключевым прогностически негативным фактором остается макрососудистая инвазия: несмотря на приемлемые данные БРВ, именно эта подгруппа при понижении стадии процесса



(по классификации BCLC) несет основной риск раннего посттрансплантационного прогрессирования.

Одним из основных факторов, ограничивающих применение иммунотерапии у пациентов перед трансплантацией, является безопасность ее применения, которая связана с механизмом активации Т-лимфоцитов и их влиянием на функцию аллотрансплантата в раннем послеоперационном периоде. По данным многоцентрового ретроспективного анализа, проведенного Z. Guo на 83 пациентах, получавших ИТТ в предтрансплантационном периоде, отмечалось 28% дисфункций трансплантата в раннем послеоперационном периоде, что явилось независимым фактором риска для общей выживаемости ( $HR = 9,960$ ,  $p = 0,43$ ) и было связано со временем с момента последнего введения ИТТ и трансплантации ( $p < 0,001$ ) менее 30 дней. В нашем исследовании частота дисфункции составила 8,4%, а медиана от окончания иммунотерапии до ОТП составила 2 мес., что стало более благоприятным фактором для безопасности проводимой терапии.

Вторым и не менее значимым фактором прогноза, на наш взгляд, является объективный ответ на проводимую терапию и достижение критериев трансплантации. В мультицентровом исследовании VITALITY по оценке влияния ИТТ с последующей ОТП на 117 пациентах не было получено достоверных различий в ОВ пациентов в группах в Миланских и превышающих Миланские критерии. P. Tabrizian et al. показали, что превышение Миланских критериев ( $p < 0,001$ ), двукратное превышение верхней границы нормы маркера АФП ( $p = 0,014$ ) и радиологический ответ ( $p < 0,001$ ) являлись независимыми факторами выбывания из листа ожидания [14, 16]. По нашим данным, пациенты, достигшие Миланских и Калифорнийских критериев трансплантации, имели одинаково высокие показатели БРВ и ОВ, различий в этих группах также не было выявлено.

Одним из первых исследований по изучению конверсии распространенного ГЦР в операбельное состояние стала работа V. Mazzaferro et al. 2021 г.: в исследовании, основанном на анализе результатов лечения 74 пациентов, утверждается, что при понижении стадии до критериев трансплантации достоверно повышается выживаемость в группе ОТП в сравнении с контрольной группой. Пятилетняя ОВ в группе трансплантаций составила 77,5% (95% ДИ: 61,9–97,1%) по сравнению с контрольной группой – 31,2% (95% ДИ: 16,6–58,5%). Тенденция в пользу более высокой выживаемости после ЛТ наблюдалась при ГЦР с частичным ответом на противоопухолевую терапию (26,5 мес.; 95% ДИ: 13,6–39,3). Данная работа положила начало для поиска эффективных опций и конверсии неоперабельного ГЦР с помощью современной ИТТ [17].

В эру иммунотерапии стало возможным не только достижение частичных и полных ответов, но и последующее радикальное вмешательство с возможностью излечения распространенных стадий. В 2025 г. были получены данные международного исследования Converse, в котором проанализирована эффективность комбинации «атезолизумаб + бевацизумаб» и влияние на снижение стадии с последующим радикальным лечением. В группе «А + Б» 16% пациентов и 13% пациентов на ленватинибе

достигли уменьшения опухоли и снижения уровня АФП, именно поэтому стало возможным радикальное хирургическое вмешательство, которое было выполнено лишь у 3% пациентов обеих групп. Трехлетняя ОВ у пациентов, которым удалось провести радикальное лечение после иммунотерапии, достигала 93%. В нашем исследовании при исключении группы с макрососудистой инвазией получены аналогичные результаты. С одной стороны, небольшое количество пациентов было подвергнуто радикальным методам, но зато были достигнуты очень высокие показатели ОВ, что говорит о том, что при строгом отборе пациентов мы можем их переводить в хроническое состояние с длительным периодом наблюдения [18].

Способность современной комбинированной иммунотерапии *демонстрировать* рентгенологический ответ с последующим подтверждением в виде выраженного лекарственного патоморфоза и связь полного эффекта с отдаленными результатами активно изучается.

T. Aoki et al. в своем исследовании на 51 пациенте с распространенной ГЦК, которые получали «А + Б» в сочетании или без локальных методов, оценили важность полного патоморфологического ответа. У 9 пациентов (18%), достигших полного морфологического регресса, отмечена высокая безрецидивная выживаемость, медиана ОВ не достигнута [19]. В нашей работе 1 пациент (8,4%) с полным патоморфологическим ответом жив в течение 8 мес. без прогрессирования, однолетний период наблюдения не достигнут.

Ретроспективный анализ 32 пациентов после проведения ИТТ с последующим хирургическим лечением показал, что частота полных эффектов коррелировала со временем от начала ИТТ до резекции и составила 55,6%. Достоверных рентгенологических признаков, позволяющих предсказать полный эффект остаточных опухолей, обнаружено не было [20].

## ВЫВОДЫ

Результаты первой серии использования ИТТ позволяют предположить наличие значительного лечебного потенциала для пациентов с местнораспространенной формой ГЦР, однако с той оговоркой, что данное исследование проведено на малочисленной выборке. Следовательно, полученные результаты необходимо валидировать на большем числе наблюдений. Сосудистая инвазия остается важнейшим предиктором неудовлетворительных результатов (раннего прогрессирования) после ОТП. Вместе с тем результаты ИТ-лечения ставят под сомнение правило о неэффективности ОТП у пациентов с сосудистой инвазией: 60% пациентов могут рассчитывать на долгосрочную БРВ и ОВ. Дотрансплантационными критериями эффективности ИТТ могут являться данные, полученные в ходе динамического радиологического обследования, и динамика АФП. При достижении критериев трансплантации, вне зависимости от исходного объема, пациент должен быть рассмотрен в качестве кандидата на ОТП.



Поступила / Received 21.10.2025  
Поступила после рецензирования / Revised 07.11.2025  
Принята в печать / Accepted 14.11.2025

## Список литературы / References

- Каприн АД, Старинский ВВ, Шахзадова АО (ред.). *Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2024. 276 с.
- 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>.
- Costentin CE, Ferrone CR, Arellano RS, Ganguli S, Hong TS, Zhu AX. Hepatocellular Carcinoma with Macrovascular Invasion: Defining the Optimal Treatment Strategy. *Liver Cancer*. 2017;6(4):360–374. <https://doi.org/10.1159/000481315>.
- Puri P, Malik S. Liver Transplantation: Contraindication and Ineligibility. *J Clin Exp Hepatol*. 2023;13(6):1116–1129. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2023.04.005>.
- Espinoza Loyola PS, Muratalla Bautista DL, Hernández Bautista KA, White EG, González Moreno JA, Torres Del Real DA et al. Prognostic role of selection criteria for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: Review and bibliometric. *ILIVER*. 2024;3(1):100077. <https://doi.org/10.1016/j.iliver.2024.100077>.
- Finn RS, Qin S, Ikeda M. IMbrave150: updated overall survival (OS) data from a global, randomized, open-label phase III study of atezolizumab (atezo) + bevacizumab (bev) versus sorafenib (sor) in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol*. 2021;39(3):267. [https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.3\\_suppl.267](https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.3_suppl.267).
- Liu MC, Lizaola-Mayo B, Jayasekera CR, Mathur AK, Katariya N, Aqel B et al. Downstaging Hepatocellular Carcinoma with Checkpoint Inhibitor Therapy Improves Access to Curative Liver Transplant. *J Gastrointest Cancer*. 2024;55(2):969–974. <https://doi.org/10.1007/s12029-024-01040-8>.
- Liu D, Wang X, Liu X, Li J. Navigating the risks: a systematic review of immune checkpoint inhibitor therapy before liver transplant for hepatocellular carcinoma and its impact on allograft rejection and survival outcomes. *Front Oncol*. 2025;15:1689820. <https://doi.org/10.3389/fonc.2025.1689820>.
- Topalovski T, Pervez NK, Qureshi T. Evaluating the safety of immune checkpoint inhibitors prior to liver transplant. *J Clin Oncol*. 2025;43(4):614. [https://doi.org/10.1200/JCO.2025.43.4\\_suppl.614](https://doi.org/10.1200/JCO.2025.43.4_suppl.614).
- Yang Zhou J, Eder D, Weber F, Heumann P, Kronenberg K, Werner JM et al. Case report: Predictability of clinical response and rejection risk after immune checkpoint inhibition in liver transplantation. *Front Transplant*. 2023;2:1211916. <https://doi.org/10.3389/frtra.2023.1211916>.
- Abdelrahman M, Esmail A, Umoro G, Westhart K, Abudayyeh A, Saharia A et al. Immunotherapy as a neoadjuvant therapy for a patient with hepatocellular carcinoma in the pretransplant setting: a case report. *Curr Oncol*. 2022;29(6):4267–4273. <https://doi.org/10.3390/curroncol29060341>.
- Chouik Y, Erard D, Demian H, Schulz T, Mazard T, Hartig-Lavie K et al. Case report: successful liver transplantation after achieving complete clinical remission of advanced HCC with atezolizumab plus bevacizumab combination therapy. *Front Immunol*. 2023;14:1205997. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1205997>.
- Schmiderer A, Zoller H, Niederreiter M, Effenberger M, Oberhuber G, Krendl FJ et al. Liver transplantation after successful downstaging of a locally advanced hepatocellular carcinoma with systemic therapy. *Dig Dis*. 2023;41(4):641–644. <https://doi.org/10.1159/000529023>.
- Tabrizian P, Marino R, Bhoori S, Zeitlhoefer M, Mehta N, Banz V et al. Neoadjuvant atezolizumab plus bevacizumab prior liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *JHEP Rep*. 2024;7(2):101246. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2024.101246>.
- Kulkarni AV, Kumaraswamy P, Menon B, Sekaran A, Rambhatla A, Iyengar S et al. Downstaging with atezolizumab-bevacizumab: a case series. *J Liver Cancer*. 2024;24(2):224–233. <https://doi.org/10.17998/jlc.2024.05.12>.
- Xia W, Ke Q, Guo H, Wang W, Zhang M, Shen Y et al. Expansion of the Milan criteria without any sacrifice: combination of the Hangzhou criteria with the pre-transplant platelet-to-lymphocyte ratio. *BMC Cancer*. 2017;17(1):14. <https://doi.org/10.1186/s12885-016-3028-0>.
- Mazzaferro V, Citterio D, Bhoori S, Bongini M, Miceli R, De Carlis L et al. Liver transplantation in hepatocellular carcinoma after tumour downstaging (XXL): a randomised, controlled, phase 2b/3 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(7):947–956. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30224-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30224-2).
- Vitale A, Kim JS, Cabibbo G, Casadei-Gardini A, Iavarone M, Rimassa L et al. Conversion Ability of Immunotherapy in Hepatocellular Carcinoma: Insights from the International Converse Study. *Liver Cancer*. 2025. <https://doi.org/10.1159/000547792>.
- Aoki T, Kudo M, Nishida N, Ueshima K, Tsuchiya K, Tada T et al. Proposal of discontinuation criteria of atezolizumab plus bevacizumab after curative conversion therapy for unresectable early-to-intermediate-stage hepatocellular carcinoma: a multicenter proof-of-concept study. *J Gastroenterol*. 2025;60(6):738–753. <https://doi.org/10.1007/s00535-025-02233-z>.
- Shen YC, Liu TH, Nicholas A, Soyama A, Yuan CT, Chen TC et al. Clinical Outcomes and Histologic Findings of Patients With Hepatocellular Carcinoma With Durable Partial Response or Durable Stable Disease After Receiving Atezolizumab Plus Bevacizumab. *J Clin Oncol*. 2024;42(34):4060–4070. <https://doi.org/10.1200/JCO.24.00645>.

## Вклад авторов:

Концепция статьи – И.А. Джаниян, М.С. Новрузбеков, В.В. Бредер  
 Концепция и дизайн исследования – И.А. Джаниян, О.Д. Олисов, Е.Ю. Антонова, В.В. Бредер  
 Написание текста – И.А. Джаниян, О.Д. Олисов, Е.Ю. Антонова, В.В. Бредер  
 Сбор и обработка материала – И.А. Джаниян, О.Д. Олисов, Е.Ю. Антонова, И.В. Савченко, Д.И. Юдин  
 Обзор литературы – Е.Ю. Антонова, И.В. Савченко, К.А. Романова, Д.И. Юдин  
 Анализ материала – О.Д. Олисов, Е.А. Мороз, К.А. Романова, Д.И. Юдин  
 Статистическая обработка – О.Д. Олисов, М.С. Новрузбеков, М.Н. Хагажеева  
 Редактирование – И.А. Джаниян, О.Д. Олисов, К.К. Лактионов, М.Н. Хагажеева

## Contribution of authors:

Concept of the article – Irina A. Dzhanian, Murad S. Novruzbekov, Valeriy V. Breder  
 Study concept and design – Irina A. Dzhanian, Oleg D. Olisov, Elena Yu. Antonova, Valeriy V. Breder  
 Text development – Irina A. Dzhanian, Oleg D. Olisov, Elena Yu. Antonova, Murad S. Novruzbekov, Valeriy V. Breder  
 Collection and processing of material – Irina A. Dzhanian, Oleg D. Olisov, Elena Yu. Antonova, Ilya V. Savchenko, Denis I. Yudin  
 Literature review – Elena Yu. Antonova, Ilya V. Savchenko, Ksenia A. Romanova, Denis I. Yudin  
 Material analysis – Oleg D. Olisov, Ekaterina A. Moroz, Ksenia A. Romanova, Denis I. Yudin  
 Statistical processing – Oleg D. Olisov, Murad S. Novruzbekov, Madina N. Khagazheeva  
 Editing – Irina A. Dzhanian, Oleg D. Olisov, Konstantin K. Laktionov, Madina N. Khagazheeva

## Информация об авторах:

**Джаниян Ирина Анатольевна**, врач-онколог отделения абдоминальной онкологии №5, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; <https://orcid.org/0000-0002-6323-511X>; i-dzhanian@mail.ru  
**Олисов Олег Данилович**, д.м.н., заведующий хирургическим отделением по трансплантации органов, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; ведущий научный сотрудник отделения трансплантации печени, Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского; 129090, Россия, Москва, Большая Су-харевская площадь, д. 3; доцент кафедры трансплантологии и искусственных органов имени В.П. Демикова, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-0691-5581>; OlisovOD@sklif.mos.ru

**Антонова Елена Юрьевна**, к.м.н., врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №3 отдела лекарственного лечения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; <https://orcid.org/0000-0002-9740-3839>; SPIN-код: 6335-7053; elenaantonova5@mail.ru

**Новрузбеков Мурад Сафтарович**, д.м.н., заведующий отделом трансплантации органов, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина, 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; заведующий научным отделением трансплантации печени, Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского; 129090, Россия, Москва, Большая Сухаревская площадь, д. 3; заведующий кафедрой трансплантологии и искусственных органов имени В.П. Демикова, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-6362-7914>; [m.s.novruzbekov@transpl.moscow](mailto:m.s.novruzbekov@transpl.moscow)

**Савченко Илья Вячеславович**, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №3 отдела лекарственного лечения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; <https://orcid.org/0000-0003-2142-661X>; [sv2505.is2006@gmail.com](mailto:sv2505.is2006@gmail.com)

**Мороз Екатерина Александровна**, к.м.н., старший научный сотрудник, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; <https://orcid.org/0000-0002-6775-3678>; [moroz-kate@yandex.ru](mailto:moroz-kate@yandex.ru)

**Лактионов Константин Константинович**, д.м.н., профессор, профессор кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0003-4469-502X>; Scopus Author ID: 160970; SPIN-код: 7404-5133; [lkoskos@mail.ru](mailto:lkoskos@mail.ru)

**Романова Ксения Александровна**, к.м.н., врач-рентгенолог отдела лучевых методов диагностики опухолей консультативно-диагностического центра, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; <https://orcid.org/0000-0002-8938-3313>; SPIN-код: 3084-5827; [luksenia@gmail.com](mailto:luksenia@gmail.com)

**Юдин Денис Иванович**, к.м.н., старший научный сотрудник, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №3 отдела лекарственного лечения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; <https://orcid.org/0000-0002-3963-1999>; [yudinden@mail.ru](mailto:yudinden@mail.ru)

**Хагазеева Мадина Назировна**, к.м.н., врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №3 отдела лекарственного лечения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; <https://orcid.org/0000-0002-3744-6802>; [khagazheeva.madina@mail.ru](mailto:khagazheeva.madina@mail.ru)

**Бредер Валерий Владимирович**, д.м.н., заведующий лекарственным отделом, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; <https://orcid.org/0000-0002-6244-4294>; Scopus Author ID: 280121; SPIN-код: 9846-4360; [vbrededer@yandex.ru](mailto:vbrededer@yandex.ru)

#### **Information about the authors:**

**Irina A. Dzhanayan**, Surgeon, Department of Antitumor Drug Therapy No. 5, Department of Drug Treatment, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6323-511X>; [i-dzhanayan@mail.ru](mailto:i-dzhanayan@mail.ru)

**Oleg D. Olisov**, Dr. Sci. (Med.), Head of the Surgical Department of Organ Transplantation, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; Leading Researcher at the Liver Transplantation Department, Sklifosovsky Research Institute For Emergency Medicine; 3, B. Sukharevskaya Square, Moscow, 129090, Russia; Associate Professor of the Department of Transplantation and Artificial Organs named after V.P. Demikhov, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0691-5581>; [Dr.Olisov@gmail.com](mailto:Dr.Olisov@gmail.com)

**Elena Yu. Antonova**, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Department of Antitumor Drug Therapy No. 3, Department of Drug Treatment, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9740-3839>; [elenaantonova5@mail.ru](mailto:elenaantonova5@mail.ru)

**Murad S. Novruzbekov**, Dr. Sci. (Med.), Head of the Organ Transplantation Department, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; Head of the Scientific Department of Liver Transplantation, Sklifosovsky Research Institute For Emergency Medicine; 3, B. Sukharevskaya Square, Moscow, 129090, Russia; Head of the Department of Transplantation and Artificial Organs named after V.P. Demikhov, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6362-7914>; [m.s.novruzbekov@transpl.moscow](mailto:m.s.novruzbekov@transpl.moscow)

**Ilya V. Savchenko**, Oncologist, Department of Antitumor Drug Therapy No. 3, Department of Drug Treatment, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2142-661X>; [sv2505.is2006@gmail.com](mailto:sv2505.is2006@gmail.com)

**Ekaterina A. Moroz**, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Pathologist of the Pathology Department, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6775-3678>; [moroz-kate@yandex.ru](mailto:moroz-kate@yandex.ru)

**Konstantin K. Laktionov**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Oncology and Radiation Therapy, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4469-502X>; Scopus Author ID: 160970; [lkoskos@mail.ru](mailto:lkoskos@mail.ru)

**Ksenia A. Romanova**, Cand. Sci. (Med.), Radiologist, Department of Radiation Methods for Tumor Diagnostics, Consultative and Diagnostic Center, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8938-3313>; [luksenia@gmail.com](mailto:luksenia@gmail.com)

**Denis I. Yudin**, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Oncologist, Department of Antitumor Drug Therapy No. 3, Department of Drug Treatment, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3963-1999>; [yudinden@mail.ru](mailto:yudinden@mail.ru)

**Madina N. Khagazheeva**, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Department of Antitumor Drug Therapy No. 3, Department of Drug Treatment, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3744-6802>; [khagazheeva.madina@mail.ru](mailto:khagazheeva.madina@mail.ru)

**Valeriy V. Breder**, Dr. Sci. (Med.), Head of the Medicine Department, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6244-4294>; Scopus Author ID: 280121; [vbrededer@yandex.ru](mailto:vbrededer@yandex.ru)