

УДК 616.36-006.04-07-08

<http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2025-3-3-15-27>

## ПЕРВАЯ ЛИНИЯ СИСТЕМНОЙ ТЕРАПИИ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ

<sup>1,2</sup>Р.В. Орлова, <sup>2</sup>Н.В. Попова\*, <sup>2,3</sup>С.И. Кутукова, <sup>4,5</sup>В.А. Чубенко, <sup>4</sup>Р.Ш. Агбальян, <sup>4</sup>М.В. Пугин

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»,

Россия, 199106, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а

<sup>2</sup>СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»,

Россия, 198255, Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, д. 56

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

<sup>4</sup>ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н. П. Напалкова»,

Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68а, лит. А

<sup>5</sup>Санкт-Петербургский медико-социальный институт,

Россия, 195271, Санкт-Петербург, Кондратьевский пр., 72, лит. А

**Контакты:** Попова Наталья Викторовна, e-mail: [nvpopova@yandex.ru](mailto:nvpopova@yandex.ru)

### Аннотация

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) — наиболее частая первичная злокачественная опухоль печени, развивающаяся из гепатоцитов. ГЦР занимает шестое место в мире по уровню заболеваемости и третье по показателям смертности среди всех онкологических заболеваний [1]. Лечение ГЦР требует комплексного мультидисциплинарного подхода, включающего локорегиональные методы воздействия, хирургическое лечение, трансплантацию печени, а также системную терапию при прогрессирующих формах заболевания. В настоящий момент невозможно представить себе полноценное ведение пациента с ГЦР без взаимодействия с врачами гастроэнтерологами и инфекционистами. На протяжении многих лет медикаментозное лечение распространенного ГЦР оставалось серьезным вызовом для клинической онкологии. Благодаря стремительному развитию противоопухолевой лекарственной терапии в онкологии в настоящее время доступны несколько вариантов высокоэффективных режимов лечения в рамках первой линии лечения нерезектабельного и распространенного ГЦР.

Статья рассматривает современные подходы к подбору схем первой линии терапии нерезектабельного ГЦР, уделяя особое внимание комбинированному режиму двух иммунотерапевтических препаратов — дурвалумаба и тремелимумаба, включенному в обновленные клинические рекомендации. Кроме того, описан практический опыт СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» и ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н. П. Напалкова» в использовании комбинации тремелимумаба и дурвалумаба в первой линии лечения.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** гепатоцеллюлярный рак, иммунотерапия, тремелимумаб, дурвалумаб

**Для цитирования:** Орлова Р.В., Попова Н.В., Кутукова С.И., Чубенко В.А., Агбальян Р.Ш., Пугин М.В. Первая линия системной терапии гепатоцеллюлярного рака: новые возможности // *Клинический случай в онкологии*. 2025. Т. 3, № 3. С. 15–27, doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2025-3-3-15-27>.

## FIRST-LINE SYSTEMIC THERAPY FOR HEPATOCELLULAR CARCINOMA: NEW OPTIONS

<sup>1,2</sup>Rashida V. Orlova, <sup>2</sup>Natalia V. Popova\*, <sup>2,3</sup>Svetlana I. Kutukova, <sup>4,5</sup>Viacheslav A. Chubenko,

<sup>4</sup>Rima S. Agbalyan, <sup>4</sup>Michael V. Pugin

<sup>1</sup>St. Petersburg State University, 7/9 Universitetskaya Emb., St. Petersburg, 199034, Russia

<sup>2</sup>St. Petersburg City Clinical Oncology Dispensary, 56 Veteranov Ave., St. Petersburg, 193318, Russia

<sup>3</sup>Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6–8 L. Tolstoy Str., St. Petersburg 197022, Russia

<sup>4</sup>St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named N. P. Napalkov», 68a, lit. A Leningradskaya street, Pesochny settlement, Saint Petersburg, 197758, Russia

<sup>5</sup>St. Petersburg Medical and Social Institute, 72, lit. A, Kondratyevsky Ave., Saint Petersburg, 195271, Russia

**Contacts:** Popova Natalia V., e-mail: [nvpopova@yandex.ru](mailto:nvpopova@yandex.ru)

### Annotation

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common primary malignant tumor of the liver, originating from hepatocytes. HCC ranks as the sixth most frequently diagnosed cancer globally and the third leading cause of cancer-related mortality [1]. The management of HCC requires a comprehensive, multidisciplinary approach, which includes locoregional therapies, surgical intervention, liver transplantation, as well as systemic therapy for advanced forms of the disease. Contemporary, comprehensive management of HCC patients is inconceivable without collaboration with gastroenterologists and infectious disease specialists. For many years, the pharmacological treatment of advanced hepatocellular carcinoma posed a significant challenge in clinical oncology. Due to the rapid advancement of oncological therapeutics, several highly effective first-line treatment options are now available for unresectable and advanced HCC. This article reviews the current approach to selecting first-line treatment regimens for unresectable HCC, with a particular focus on the combination immunotherapy of durvalumab and tremelimumab, which has been incorporated into updated clinical guidelines. Furthermore, the practical experience of two clinics of specialized types of medical care (Oncology) in utilizing the tremelimumab and durvalumab combination in the first-line setting is described.

**KEYWORDS:** hepatocellular carcinoma, immunotherapy, tremelimumab, durvalumab

**For citation:** Orlova R.V., Popova N.V., Kutukova S.I., Chubenko V.A., Agbalyan R.S., Pugin M.V. First-line systemic therapy for hepatocellular carcinoma: new options // *Clinical case in oncology*. 2025. Vol. 3, No. 3. P. 15–27, doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2025-3-3-15-27>.

### ВВЕДЕНИЕ

Рак печени представляет собой серьезную проблему для глобального здравоохранения, и, по прогнозам, к 2025 году число новых случаев заболевания может превысить 1 млн в год [1]. За последние два десятилетия заболеваемость раком печени в мире увеличилась на 53,7%, а смертность — на 48,0%. Рак печени диагностируется преимущественно у людей среднего и старшего возраста. Средний возраст на момент постановки диагноза составляет 62 года. Прогноз при раке печени остается неблагоприятным: общая 5-летняя выживаемость составляет менее 20% [2].

В Российской Федерации ГЦР по распространенности по данным 2022 г. занимает 12-е место. В 2022 г. выявлен 9831 новый случай ГЦР и внутривнутрипеченочной холангиокарциномы, из них 40% у женщин и 60% у мужчин. При этом летальность на первом году с момента установления диагноза составила 63,7%, по этому показателю ГЦР уступает лишь раку поджелудочной железы — на 0,2%. С 2012 по 2022 г. для ГЦР наблюдается самый высокий прирост как «грубого», так и стандартизованного показателя заболеваемости среди всех ЗНО — 47,78% и 32,28% соответственно. В 2022 г. от ГЦР и внутривнутрипеченочной холангиокарциномы умерли 9705 пациентов, что сопоставимо с количеством новых случаев [3].

### Этиология

Хронические вирусные гепатиты (гепатит В и С) традиционно были основными этиологическими факторами, однако недавние достижения в области противовирусной терапии и стратегий профилактики вирусных гепатитов меняют эпидемиологический ландшафт. Так, стеатоз печени, связанный с метаболической дисфункцией, а также структурные изменения ткани печени, связанные с употреблением алкоголя, становятся все более заметными факторами риска, особенно в западных популяциях.

Менее распространенные причины включают наследственный гемохроматоз, первичный склерозирующий холангит, аутоиммунный гепатит и воздействие афлатоксина. Все вышеуказанные состояния приводят к метаболическим нарушениям и фиброзу печени.

Примерно 80–90% пациентов с ГЦР имеют предсуществующий цирроз. Пятилетний совокупный риск развития ГЦР у лиц с циррозом печени колеблется от 5% до 30%, в зависимости от основной этиологии, тяжести цирроза, этнической принадлежности и географического региона [4].

Однако, независимо от этиологии, именно цирроз печени является ведущим фактором риска развития ГЦР. Оценка функционального статуса печени проводится по критериям

Чайлд-Пью (Child-Pugh). Дополнительный инструмент оценки функции печени — коэффициент АЛБИ (ALBI, ALbumin-Bilirubin).

Варианты терапии ГЦР строго зависят от стадии заболевания по Барселонской классификации (BCLC по градации O, A, B, C, D), которая учитывает распространенность опухолевого процесса, функциональное состояние печени, объективное состояние больного (ECOG) и предполагаемую эффективность лечения.

Обновленная в 2022 г. система классификации BCLC решила одну из основных проблем в рамках промежуточной стадии. Для стадии BCLC B проведена стратификация на три группы пациентов в соответствии с опухолевой нагрузкой и функцией печени, что привело к изменению парадигмы лечения и появлению системной терапии для стадии BCLC B3.

Подходы к лечению ГЦР на ранней стадии в настоящее время включают резекцию печени, радиочастотную абляцию и трансплантацию.

Трансартериальная химиоэмболизация (TACE) остается эталонным методом лечения ГЦР для промежуточной стадии BCLC B 2 [1].

#### СИСТЕМНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Системное лечение показано пациентам с ГЦР на продвинутой стадии (BCLC C), промежуточной стадии с обширным, инфильтративным вовлечением печени (BCLC B3), а также для тех, у кого зарегистрировано прогрессирование заболевания, после лечения ранних стадий, несмотря на локорегиональную терапию.

Системная терапия распространенного ГЦР длительное время была ограничена использованием препарата из класса ингибиторов тирозин-киназы (ИТК) сосудистого фактора роста VEGFR — сорафенибом.

Препарат получил одобрение FDA в качестве терапии первой линии на основании клинического испытания III фазы SHARP. Терапия сорафенибом в рамках первой линии увеличила медиану общей выживаемости (ОВ) с 7,9 до 10,7 мес [1].

Другое исследование III фазы, проведенное в Азиатско-Тихоокеанском регионе (ORIENTAL), показало похожие результаты: медиана ОВ для сорафениба составила 6,5 мес по сравнению с 4,2 мес в группе плацебо. Важно отметить, что в оба исследования были включены только пациенты с сохраненной функцией печени (A по шкале Чайлд-Пью, 5–6 баллов) [5].

В проспективном исследовании GIDEON с участием 3202 пациентов исследователи продемонстрировали безопасное применение сорафениба у пациентов с более выраженным циррозом печени (B по шкале Чайлд-Пью, 6–8 баллов) [5].

Ленватиниб стал вторым препаратом из этой же группы, одобренным для лечения запущенного ГЦР. Препарат обладает противоопухолевыми, антипролиферативными и антиангиогенными свойствами. Одобрение ленватиниба основано на результатах многоцентрового исследования III фазы REFLECT. Исследователи продемонстрировали, что ленватиниб не уступает сорафенибу в отношении медианы ОВ, которая составила 13,6 мес в группе ленватиниба и 12,3 мес в группе сорафениба. Кроме того, показатели объективного ответа улучшились до 24,1% при назначении ленватиниба в сравнении с 9,2% в группе сорафениба [5]. Широкое изучение ингибиторов контрольных точек иммунитета (ИКТ) при злокачественных опухолях дало начало исследованиям и при ГЦР. Первое рандомизированное исследование III фазы IMbrave150 сравнило комбинацию атезолизумаба (ингибитора контрольной точки иммунитета PDL-1) и бевацизумаба (моноклональное антитело рецептора VEGFR) с монотерапией сорафенибом у пациентов с нерезектабельным или метастатическим ГЦР без предшествующей системной терапии. В первичной публикации было показано статистически значимое улучшение времени до прогрессирования (ВВП) и ОВ в группе комбинации.

На основании данных IMbrave150 FDA в мае 2020 г. одобрила комбинацию атезолизумаба с бевацизумабом для лечения взрослых пациентов с нерезектабельным или метастатическим ГЦР, не получавших ранее системную терапию. Европейские и международные руководства (в том числе NCCN, ESMO и другие общества) включили эту комбинацию в список предпочтительных или рекомендуемых схем первой линии в соответствующих клинических группах [6].

Обновленный анализ данных IMbrave150 показал, что медиана ОВ пациентов, получавших сорафениб, составила 13,4 мес, а медиана выживаемости получавших комбинированную терапию — 19,2 мес. Показатель ВВП был улучшен с 4,3 мес в группе сорафениба до 6,8 мес в группе комбинированной терапии [7]. Эти результаты стали основанием для

быстрого внедрения комбинации в клиническую практику.

Основные ограничения при назначении этой опции связаны анти-VEGF-ассоциированными осложнениями (гипертензия, риск кровотечений и тромбозов, протеинурия).

Несмотря на расширение арсенала противоопухолевых препаратов, которые используются для лечения ГЦР в последние годы, потребность в новых терапевтических опциях сохраняется. Одним из перспективных направлений является сочетание ингибиторов контрольных точек, поскольку стратегия совместного применения ингибиторов PD-L1 и CTLA-4 давно обсуждается как способ создать более мощный и устойчивый иммунный ответ. Комбинация дурвалумаба (анти-PD-L1) и тремелиумаба (анти-CTLA-4) — один из таких подходов.

Особенность схемы STRIDE состоит в использовании однократной дозы 300 мг тремелиумаба и 1500 мг дурвалумаба в рамках 1 цикла, с последующей монотерапией дурвалумабом каждые 4 недели. Пациенты получали лечение до развития неприемлемой токсичности или прогрессирования основного заболевания.

Медиана ОВ составила 16,43 мес (95% доверительный интервал [ДИ], от 14,16 до 19,58) при использовании схемы STRIDE и 13,77 мес (95% ДИ от 12,25 до 16,13) в группе сорафениба [8]

Пятилетний рубеж в онкологии традиционно считается важным показателем эффективности и неоспоримым успехом современной противоопухолевой терапии.

В 2025 г. опубликованы данные по ОВ после пяти лет наблюдения за пациентами в исследовании HIMALAYA.

Показатели общей выживаемости у больных ГЦР при использовании режима STRIDE против сорафениба по данным обновленного 5-летнего анализа данных

Таблица 1

Table 1

## OS for STRIDE vs. sorafenib in the 5-year updated analysis

Показатель	STRIDE (n=393)	Сорафениб (n=389)
События ОВ, абс. (%)	309 (78,6)	332 (85,3)
Медиана ОВ (95% ДИ), мес	16,43 (14,16–19,58)	13,77 (12,25–16,13)
ОР (95% ДИ)	0,76 (0,65–0,89)	
p-Значение (двустороннее)	0,0008	
Медиана периода наблюдения (95% ДИ)	62,49 (59,47–64,79)	59,86 (58,32–61,54)

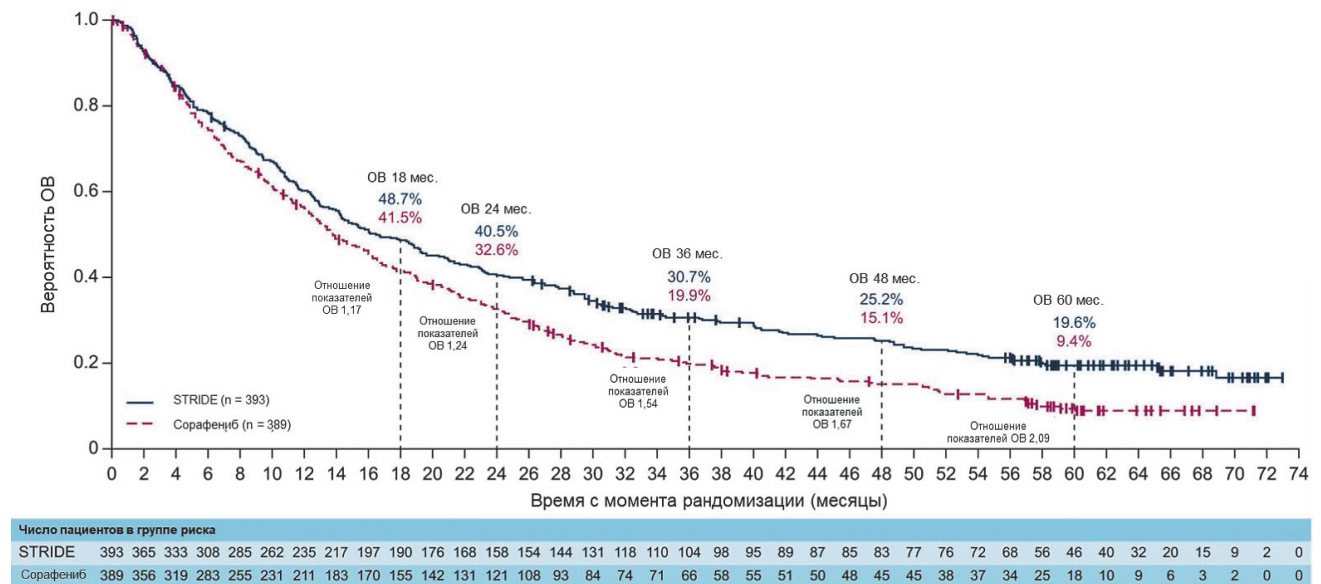
В ноябре 2022 г. FDA одобрило первую комбинацию двух иммунотерапевтических препаратов — дурвалумаба и тремелиумаба для пациентов с запущенным ГЦР.

В исследовании III фазы HIMALAYA (NCT03298451) при гепатоцеллюлярной карциноме режим STRIDE (Single Tremelimumab Regular Interval Durvalumab) значительно улучшил ОВ по сравнению с сорафенибом.

В исследование были включены в общей сложности 1171 пациент с нерезектабельным ГЦР, ранее не получавшие системного лечения. Допускалось включение пациентов со стадией BCLC В или С, класс А по классификации Чайлд–Пью, оценка состояния по ECOG 0 или 1 и по крайней мере одно измеримое поражение в соответствии с критериями оценки ответа при солидных опухолях, версия 1.1 (RECIST v1.1). Пациенты были рандомизированы на три когорты: режим STRIDE (n =393), дурвалумаб в монорежиме (n=389) или сорафениб (n=389).

Как показано в табл. 1, через 5 лет наблюдения пациенты с ГЦР из группы режима STRIDE получили преимущество по ОВ в сравнении с пациентами из группы сорафениба (16,43 мес против 13,77 мес соответственно). Медиана (95% ДИ) продолжительности наблюдения составила 62,49 (59,47–64,79) мес (STRIDE) и 59,86 (58,32–61,54) мес (сорафениб). Коэффициент риска ОВ (95% ДИ) для STRIDE по сравнению с сорафенибом составил 0,76 (0,65–0,89). Показатели ОВ через 60 мес наблюдения для STRIDE по сравнению с сорафенибом составили 19,6% против 9,4% [9].

Не только эффективность, но и ожидаемая токсичность лечения играют важную роль при выборе тактики лечения. Диарея (26,5%), кожный зуд (22,9%) и сыпь (22,4%) были наиболее частыми нежелательными явлениями у пациентов в группе комбинации дурвалумаба и тремелиумаба. Нежелательные явления, приводящие к прекращению лечения, произошли у 5,7% пациентов, получающих



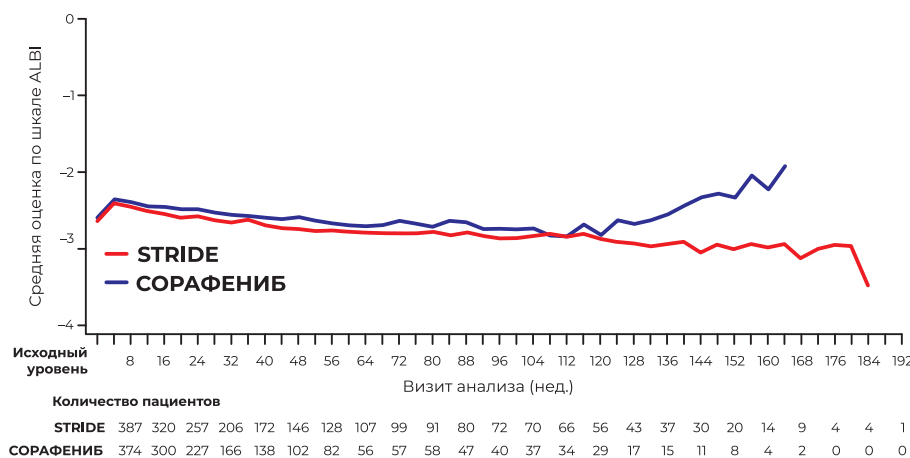
**Рис. 1.** Динамические показатели выживаемости пациентов с гепатоцеллюлярным раком, получающих режим STRIDE и получающих сорафениб

**Fig. 1.** OS for STRIDE vs. sorafenib

STRIDE и у 1,6% пациентов в группе сорафениба. Частота и тяжесть побочных эффектов для режима STRIDE соответствовали известным профилям безопасности каждого агента, никаких новых нежелательных явлений выявлено не было. Кровотечения, связанные с лечением 3 или 4 степени, произошли у 0,5% и 1,1% пациентов, получавших STRIDE и сорафениб соответственно [8].

ния функционального состояния печени в течение курса лечения в режиме STRIDE не произошло [10]. Следовательно, терапия в режиме STRIDE, применяемая в рамках III фазы исследования HIMALAYA, не оказала негативного воздействия на функциональные резервы печени.

В настоящий момент по результатам рандомизированных исследований у нас есть



**Рис. 2.** Оценка динамики показателей ALBI у пациентов с гепатоцеллюлярным раком при проведении терапии в режиме STRIDE и при назначении сорафениба [10]

**Fig. 2.** ALBI dynamics in patients with HCC treated with STRIDE and sorafenib [10]

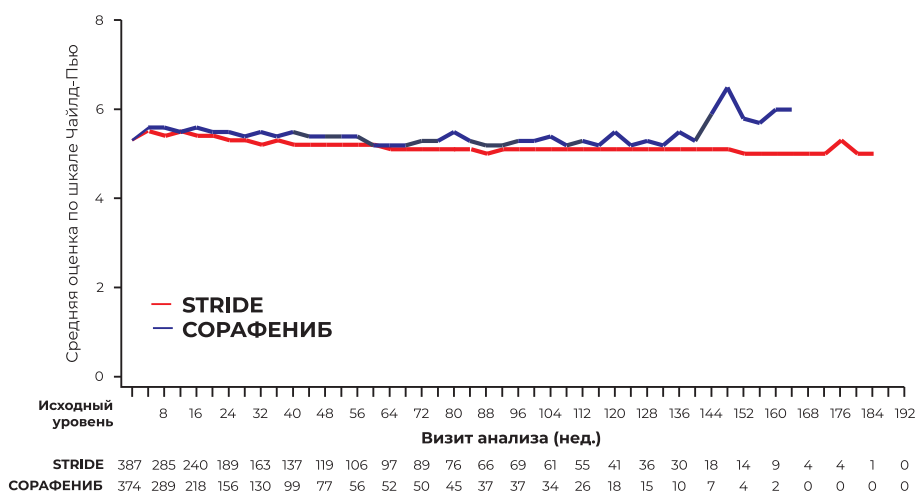
При определении стратегии лечения пациентов с ГЦР ключевыми факторами выступают степень выраженности цирротических изменений и риски декомпенсации функции печени. При анализе показателей по шкалам ALBI и Чайлд–Пью ухудшения в процессе наблюдения не отмечено [10].

При анализе показателей по шкалам ALBI и Child-Pugh было установлено, что ухудше-

несколько возможных вариантов выбора терапии первой линии.

**Клинические рекомендации  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации «Рак печени»  
(гепатоцеллюлярный)**

В 2025 г. были обновлены клинические рекомендации МЗ РФ по гепатоцеллюлярному



**Рис. 3.** Оценка динамики показателей Чайлд–Пью у пациентов с гепатоцеллюлярным раком при проведении терапии в режиме STRIDE и при назначении сорafenиба [10]

**Fig. 3.** Dynamics of the Child-Pugh scores in patients with HCC treated with STRIDE and sorafenib [10]

раку. В раздел лекарственной терапии внесены новые режимы первой линии лекарственного лечения. Версия 2025 сохраняет основу 2021, но добавляет новые доказательные опции первой линии иммунотерапии — режим STRIDE (тремелимуаб + дурвалумаб) и моно-терапию дурвалумабом.

В качестве предпочтительной первой линии системной терапии ГЦР рекомендована комбинация PD-L1-ингибитора атезолизумаба в дозе 1200 мг и моноклонального анти-VEGF антитела бевацизумаба в дозе 15 мг/кг внутривенно 1 раз в 21 день для улучшения контроля роста опухоли и выживаемости пациентов. Относительными противопоказаниями к назначению данной схемы терапии являются аутоиммунные заболевания, активная ко-инфекция вирусами гепатита В и С, состоявшаяся ранее в течение 6 месяцев желудочно-кровотечение или высокий риск кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка (расширение вен пищевода 3 степени на эффективной профилактике неселективными  $\beta$ -блокаторами, менее 2 недель после лигирования варикозно-расширенных вен пищевода 3 степени).

Кроме того, предпочтительным методом выбора терапии первой линии также может быть комбинация анти-CTLA4 препарата тремелимуаба в дозе 300 мг в виде однократной начальной дозы с PD-L1 ингибитором дурвалумабом в дозе 1500 мг в первый день первого цикла, с последующей монотерапией дурвалумабом (режим STRIDE) один раз в 4 недели.

На рис. 4 представлен алгоритм выбора лекарственного лечения ГЦР в рамках клинических рекомендаций МЗ РФ [11].

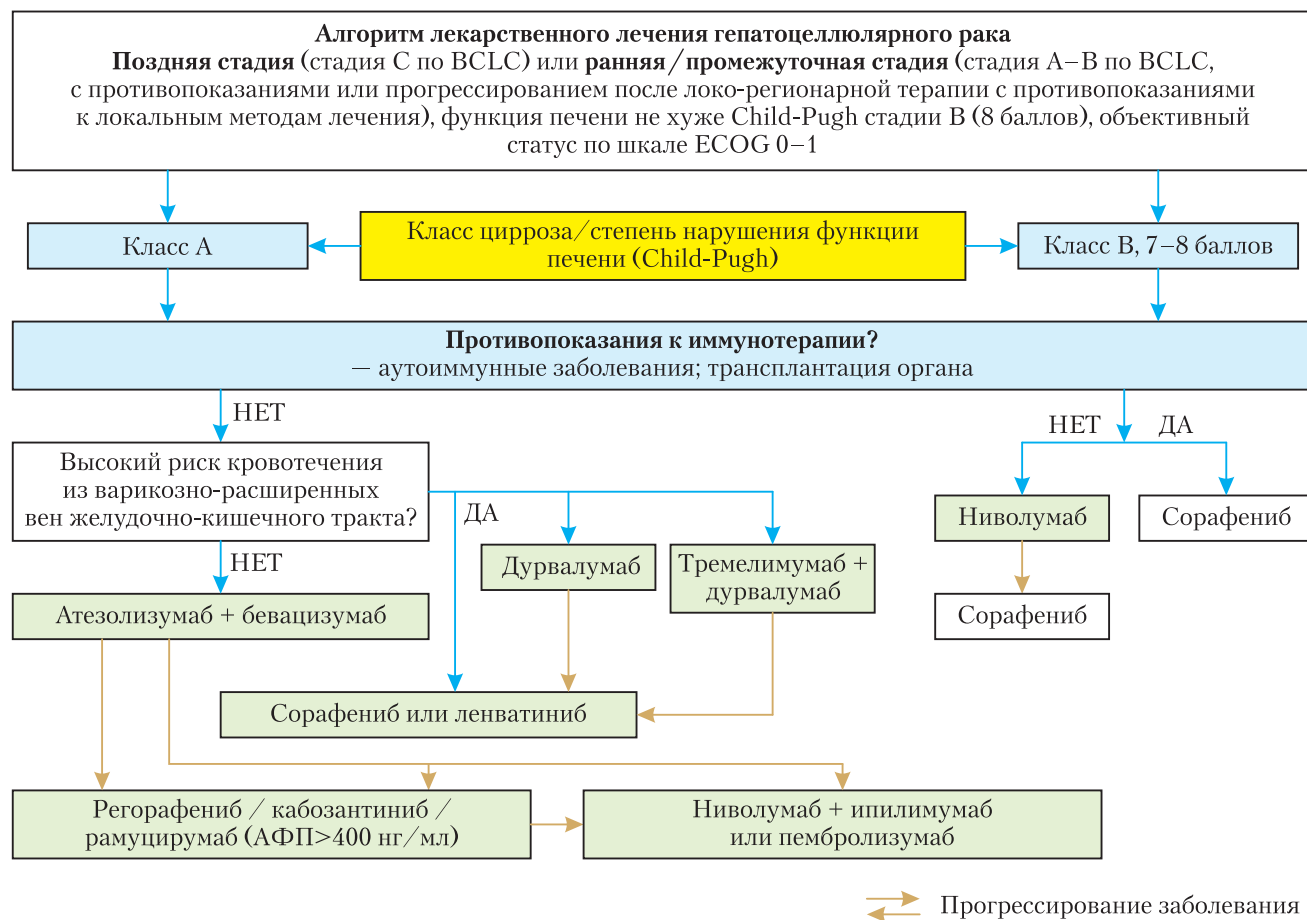
Безусловно, современные клинические рекомендации предлагают онкологам выбор схем первой линии терапии, однако оставляют решение за лечащим врачом исходя из его профессионального опыта, практических предпочтений и возможностей клиники.

Учитывая результаты проведенных клинических исследований HIMALAYA и IMbrave150, пациентам с повышенным риском кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода или наличием эпизодов кровотечения в прошлом, а также лицам с угрозой декомпенсации сердечно-сосудистой патологии может быть рекомендована стратегия комбинированного использования ингибиторов PD-L1 и CTLA-4 в качестве оптимального режима терапии первой линии.

Имеющиеся данные о безопасности и эффективности комбинации атезолизумаба и бевацизумаба у пациентов с тромбозом воротной вены позволяют рассматривать данную комбинацию как оптимальный вариант лечения этой группы пациентов.

Полученные в рамках исследования HIMALAYA данные свидетельствуют об эффективности сочетания препаратов дурвалумаб и тремелимуаб у пациентов с невирусной этиологией развития ГЦР, однако на сегодняшний день отсутствуют точные и однозначно интерпретируемые доказательства превосходства какой-либо конкретной схемы лечения в зависимости от этиологии ГЦР. Таким образом, в настоящее время преждевременным является принятие решений о тактике лечения исключительно на основе этиологии гепатоцеллюлярной карциномы.

Еще одним важным аспектом, влияющим на выбор схемы лечения, может выступать



**Рис. 4.** Алгоритм лекарственного лечения гепатоцеллюлярного рака (рекомендации МЗ РФ, версия 2025 г.)

**Fig. 4.** Algorithm for drug treatment of HCR (recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation, version 2025)

наличие у пациента хронических заболеваний почек с признаками протеинурии. Учитывая известный риск осложнений, вызванных введением бевацизумаба и проявляющихся развитием протеинурии, а также возможные негативные последствия чрезмерной потери белка для пациента с имеющимся циррозом печени, схема с использованием дурвалумаба и тремелиумаба представляется более целесообразной.

Таким образом данные о противопоказаниях, сопутствующей патологии и потенциальных рисках назначаемой терапии должны играть ключевую роль при выборе оптимальной схемы первичного лечения пациента с ГЦР.

#### Исследования реальной клинической практики

Клинические исследования и реальная медицинская практика представляют собой два взаимодополняющих аспекта современной медицины. Теоретическая база формируется на основе клинических исследований, которые позволяют оценить эффективность и безопасность новых методов лечения, пре-

доставляют статистически значимые результаты, обеспечивают стандартизированные условия проведения и создают доказательную базу для медицинских решений.

Реальная клиническая практика имеет ряд существенных особенностей. Отсутствие строгого отбора пациентов и разнообразие сопутствующих заболеваний вынуждают нас ежедневно адаптировать знания, полученные в ходе клинических исследований, применяя их в различных клинических ситуациях.

Гармоничное сочетание результатов клинических исследований и практического опыта позволяет создавать наиболее эффективные подходы к лечению пациентов. При этом важно понимать, что именно реальная клиническая практика является конечным критерием эффективности любых медицинских инноваций.

Учитывая тот факт, что комбинация дурвалумаба и тремелиумаба получила регистрацию сравнительно недавно, у нас пока недостаточно сведений о результатах ее применения в повседневной клинической практике.

На сегодняшний день имеется ограниченное число публикаций, касающихся применения указанной комбинации иммунотерапевтических препаратов в терапии распространенного ГЦР.

В одном из таких исследований японские коллеги провели ретроспективное исследование реальной клинической практики, в котором оценили состояние 21 пациента с ГЦР, проходивших лечение по схеме STRIDE в качестве первой линии терапии в университетской больнице Хиросимы с апреля по декабрь 2023 года. По критериям оценки RECIST объективный ответ был представлен только частичным регрессом и составил 52,4% (11 из 21 пациента), а контроль над заболеванием достиг 71,4% (15 из 21 пациента); полных ремиссий зафиксировано не было. Медиана времени до прогрессирования заболевания составила 6,8 месяца (доверительный интервал 95% — от 4,0 до неопределенного значения). Показатель ОВ не достиг медианного уровня в течение всего периода наблюдения [12].

В целом, исходя из результатов данного исследования, в настоящее время мы можем уверенно говорить лишь о схожести показателя ВВП заболевания в реальной клинической практике (6,8 мес) с аналогичными показателями, представленными в исследовании HIMALAYA (5,4 мес).

Таким образом, на сегодняшний день существует ряд высокоэффективных схем лечения первой линии, однако необходимы дальнейшие исследования и накопление клинического опыта для обоснованного подбора подходящей терапевтической стратегии каждому пациенту.

#### Опыт применения режима STRIDE

в Санкт-Петербургском государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер» (СПб ГБУЗ «ГКОД»)

Санкт-Петербургский городской клинический онкологический диспансер принимал активное участие в клиническом исследовании HIMALAYA. В этой статье мы хотели бы поделиться первым опытом использования режима STRIDE в стенах СПб ГБУЗ «ГКОД».

#### Клинический пример № 1

Пациентка А., 73 лет, обратилась СПб ГБУЗ «ГКОД» в июле 2017 г. с жалобами на слабость.

Ранее, начиная с 2013 г., находилась под наблюдением инфекциониста по поводу хронического вирусного гепатита С. При контрольном ультразвуковом исследовании

(УЗИ) органов брюшной полости (ОБП) выявлено образование в правой доле печени, пациентка направлена на дообследование.

При выполнении компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости от июля 2017 г. были выявлены два образования правой доли печени размерами 34×41×49 мм и 11×11 мм соответственно.

По результатам лабораторного обследования выявлены следующие показатели онкомаркеров: раковый эмбриональный антиген (РЭА) — 8,0 нг/мл, раковый антиген (СА) 19-9 — 3,3 ед/мл, альфа-фетопротеин (АФП) — 178 нг/мл.

Из сопутствующих заболеваний стоит отметить:

— хронический вирусный гепатит С 3-го генотипа с исходом в цирроз, Чайлд-Пью А, с 2013 года — состояние после противовирусной терапии, тест полимеразной цепной реакции (ПЦР) отрицательный;

— ишемическая болезнь сердца (ИБС), гипертоническая болезнь (ГБ) II степени, артериальная гипертензия (АГ) первой степени, сахарный диабет 2-го типа.

Со слов пациентки, алкоголем не злоупотребляла.

Госпитализирована в хирургическое отделение СПб ГБУЗ «ГКОД».

В июле 2017 г. выполнена анатомическая резекция пятого и шестого сегментов печени с атипичной резекцией третьего и восьмого сегментов.

По результатам гистологического исследования полученный материал соответствовал гепатоцеллюлярной карциноме высокой степени дифференцировки (G1).

По результатам обследований установлен диагноз: С22.0 Гепатоцеллюлярный рак, Т3N0M0, стадия IIIA, стадия по Барселонской системе стадирования рака печени (BCLC) B, сумма по шкале Чайлд-Пью составила 5 баллов, что соответствует классу А.

После хирургического лечения пациентка находилась под наблюдением в течение 7 мес.

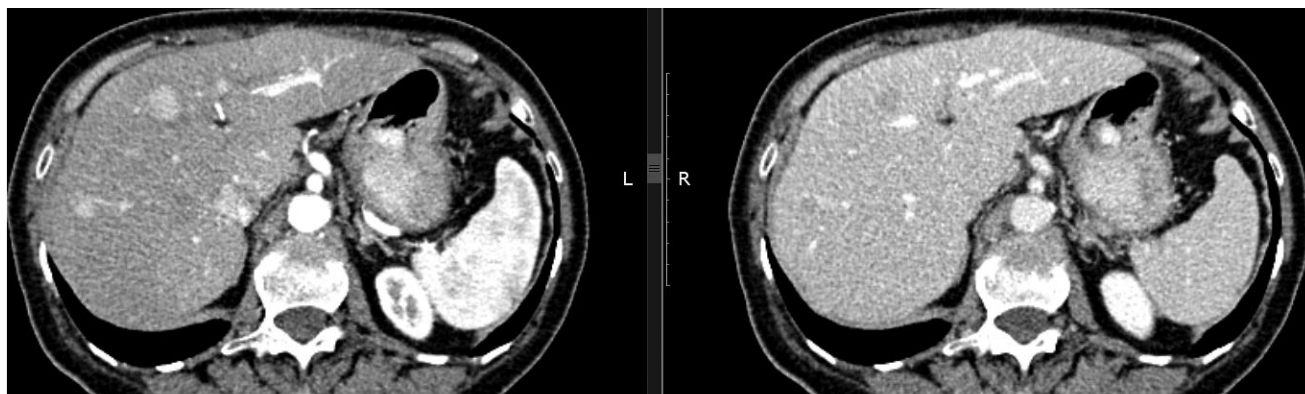
Далее по данным контрольного обследования методом магнитно-резонансной томографии (МРТ) в феврале 2018 г. выявлено появление новых очагов в печени и единичный метастаз в левом яичнике, лабораторно без повышения СА 125.

#### Обследование до начала терапии

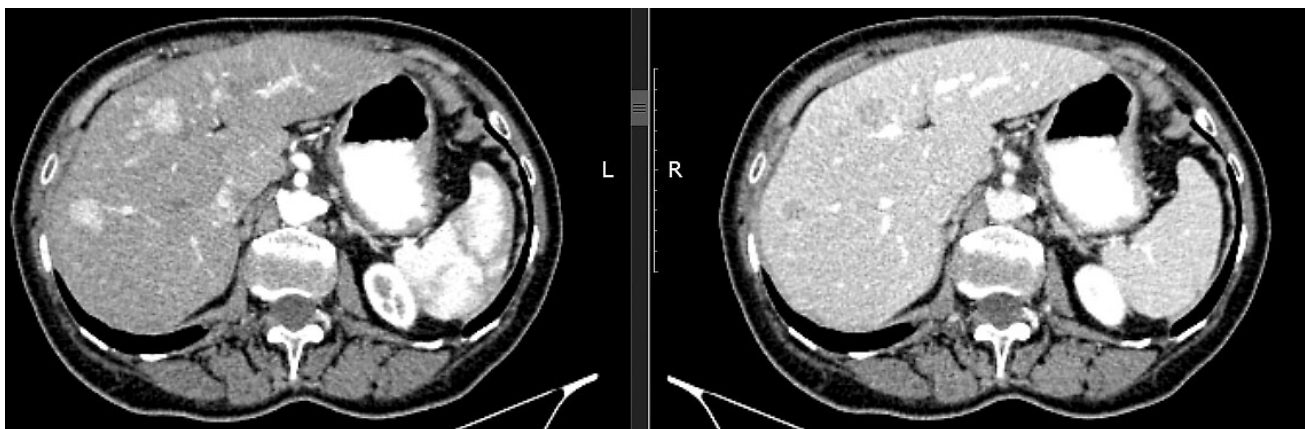
На КТ органов грудной клетки (ОГК), ОБП и малого таза (ОМТ) выявлены следующие очаги (рис. 5):

- в левой доле печени очаг размерами 18×11 мм;
- в четвертом сегменте печени очаг размерами 16×12 мм;
- в левом яичнике очаг размерами 21×15 мм метастатического характера.

- в левой доле печени очаг размерами 18×11 мм — без изменений;
- в четвертом сегменте печени очаг размерами 20×19 мм (ранее — 16×12 мм);
- в левом яичнике метастатический очаг размерами 16×13 мм (ранее — 21×15 мм);



**Рис. 5.** Компьютерные томограммы пациентки А. до начала лечения  
**Fig. 5.** CT data before the start of treatment



**Рис. 6.** Компьютерные томограммы пациентки А. после трех циклов лечения  
**Fig. 6.** CT after three treatment cycles

Пациентка была включена в исследование HIMALAYA, с марта 2018 г. получала первую линию системного лечения комбинацией иммунотерапевтических (ИТ) препаратов тремелимуаб (300 мг однократно внутривенно капельно) и дурвалумаб (1500 мг внутривенно капельно один раз в четыре недели до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности).

На фоне лечения наблюдалось повышение аланинаминотрансферазы (АЛТ) второй степени и аспаратаминотрансферазы (АСТ), также второй степени, которые были купированы после назначения гепатотропной терапии, без назначения глюкокортикостероидов.

#### **Контрольное обследование после трех циклов терапии**

На КТ ОГК, ОБП и ОМТ определялись следующие очаги (рис. 6):

- очаг в восьмом сегменте печени размерами 8×9 мм (новый).

С учетом отсутствия отрицательной динамики по общесоматическому состоянию и клинико-биохимическим показателям появление нового очага было расценено как псевдопрогрессирование, и терапия решено было продолжить с контрольным обследованием через 4–8 нед согласно iRECIST.

#### **Контрольное обследование после шести циклов терапии**

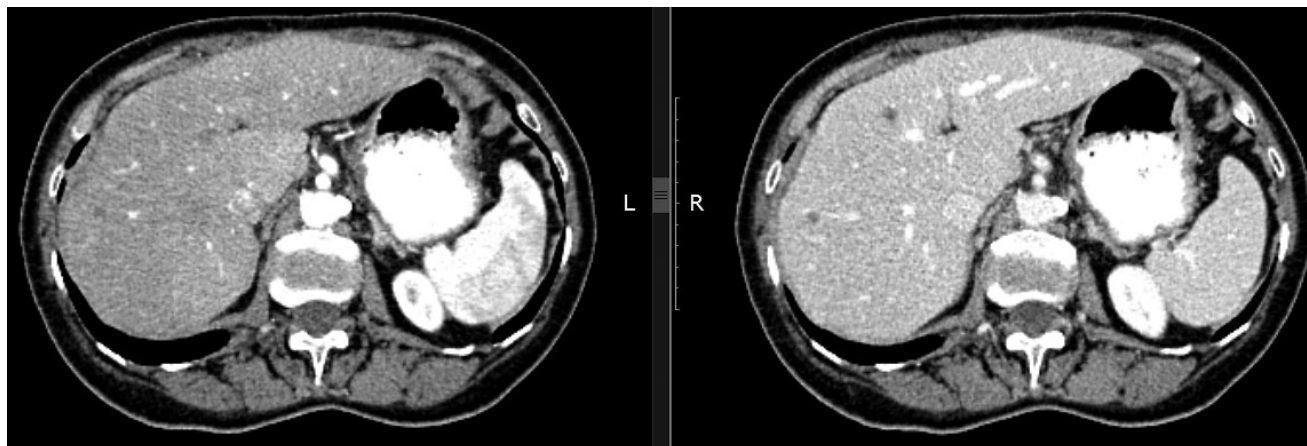
На КТ ОГК, ОБП и ОМТ выявлены следующие очаги (рис. 7):

- в левой доле печени очаг размерами 18×11 мм — без изменений;
- в четвертом сегменте печени очаг размерами 7×6 мм (ранее — 20×19 мм);
- в левом яичнике метастатический очаг размерами 13×8 мм (ранее — 16×13 мм);

— очаг в восьмом сегменте печени не определялся (ранее — 8×9 мм).

Результаты были интерпретированы как частичный регресс после подтвержденного псевдопрогрессирования.

вирусологическим ответом у 119 (5,8%) развился ГЦР. Частота ГЦР составила 1,90%, 4,21%, 6,47% через 12, 24 и 36 месяцев после окончания ПВТ соответственно. Возраст, генотип 3, сахарный диабет, уровень тромбо-



**Рис. 7.** Компьютерные томограммы пациентки А. после шести циклов лечения  
**Fig. 7.** CT after 6 treatment cycles

Пациентка получала первую линию терапии комбинацией ИТ препаратов тремелимумаб (300 мг однократно внутривенно капельно) и дурвалумаб (1500 мг внутривенно капельно один раз в четыре недели) с марта 2018 по август 2019 г. (18 мес), когда было выявлено прогрессирование заболевания, проявившееся в виде появления множественных новых очагов в печени, максимальными размерами до 22×18 мм.

С сентября 2019 по июнь 2020 г. проводилась вторая линия терапии препаратом сорафениб в дозе 800 мг/сут (10 мес). В июне 2020 г. при контрольном обследовании выявлено прогрессирование за счет появления множественных новых и роста ранее наблюдавшихся очагов в печени, максимальными размерами до 81×51 мм.

С июня 2020 по август 2020 г. была проведена третья линия терапии регорафенибом в дозе 160 мг в сутки, которая завершилась прогрессированием и последовавшей за ним смертью пациентки.

Интересной особенностью этого случая было возникновение ГЦР у пациента после успешного проведения противовирусной терапии (ПВТ). Онкологи нередко наблюдают ситуации, когда у пациентов развивается ГЦР даже при наличии устойчивого вирусологического ответа после проведения ПВТ.

Опубликован ряд исследований реальной клинической практики, посвященных этой проблеме. К примеру, в итальянском исследовании после окончания ПВТ (медиана наблюдения: 28,47 мес) из 2064 пациентов с полным

цитов (PLT)  $\leq 120\,000$ /мкл и альбумина  $\leq 3,5$  г/дл были независимыми предикторами развития ГЦР до начала лечения [13].

У нашей пациентки ГЦР диагностирован через четыре года после завершения ПВТ, что подчеркивает важность тщательного наблюдения и регулярных обследований у данной когорты пациентов в амбулаторных условиях.

Данный клинический пример иллюстрирует отсутствие значимых побочных эффектов при проведении двойной иммунотерапии, достижение периода без прогрессирования заболевания в 18 мес и общей продолжительности жизни в 29 мес у пациентки с распространенным ГЦР.

**Опыт применения режима STRIDE в ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н. П. Напалкова»**

#### **Клинический пример № 2**

Пациент С., 57 лет, проходил обследование по поводу сердечно-сосудистой патологии. По данным УЗИ органов брюшной полости от марта 2024 г. выявлены очаговые образования в печени. По результатам КТ органов брюшной полости от марта 2024 г. выявлено образование в S6/S7 печени размером 80×50 мм, а также узлы размерами 15×14 и 27×25 мм. Данных, свидетельствующих о сосудистой инвазии и тромбозе воротной вены, не выявлено. Данных, свидетельствующих о наличии хронических вирусных гепатитов, нет.

Гистологическая верификация (биопсия образования печени от апреля 2024 г.): умеренно-дифференцированная гепатоцеллюлярная карцинома с лимфоваскулярной инвазией.

По результатам обследований установлен диагноз: С22.0: Гепатоцеллюлярный рак cT3N0M0/III ст. BCLC B.

Из сопутствующих заболеваний стоит отметить ИБС, ГБ 2 степени, АГ 1 степени, хроническую сердечную недостаточность, 2 функциональный класс (ХСН 2 ФК).

По результатам лабораторного обследования уровень АФП 7,5 МЕ/мл. В качестве локального метода лечения пациенту выполнена суперселективная химиоэмболизация ветвей правой печеночной артерии от 08.05.2025 г., 04.07.2024 г., 27.11.2025 г. На фоне достигнутого частичного ответа с января по май 2025 г. проводилось динамическое наблюдение.

В мае 2025 г. по данным КТ органов брюшной полости зафиксировано прогрессирующие заболевания: увеличение размеров

с гиперваскулярными включениями и неправильной формы, а также билобарно определяются множественные гиперваскулярные очаги (не менее 7).

Решением ВК от июля 2025 г. рекомендована системная лекарственная терапия.

С июля 2025 г. по настоящее время проводится терапия первой линии по схеме STRIDE. В июле 2025 г. введен тремелимуаб 300 мг + дурвалумаб 1500 мг, а с августа 2025 г. проведен первый поддерживающий цикл дурвалумабом. Лечение пациент переносит удовлетворительно. По данным контрольного обследования в августе 2025 г. отмечено уменьшение очагов в печени в рамках стабилизации процесса (RECIST 1,1–12,3%). Уровень АФП сохраняется в пределах нормы, до начала терапии — 7,5 МЕ/мл, АФП в сентябре 2025 г. — 4,2 МЕ/мл.

Результаты КТ от 23.05.2025 г. и от 25.08.2025 г. представлены на рис. 8.

На КТ от сентября 2025 г. отмечено уменьшение размеров образований в S6, S7, S8

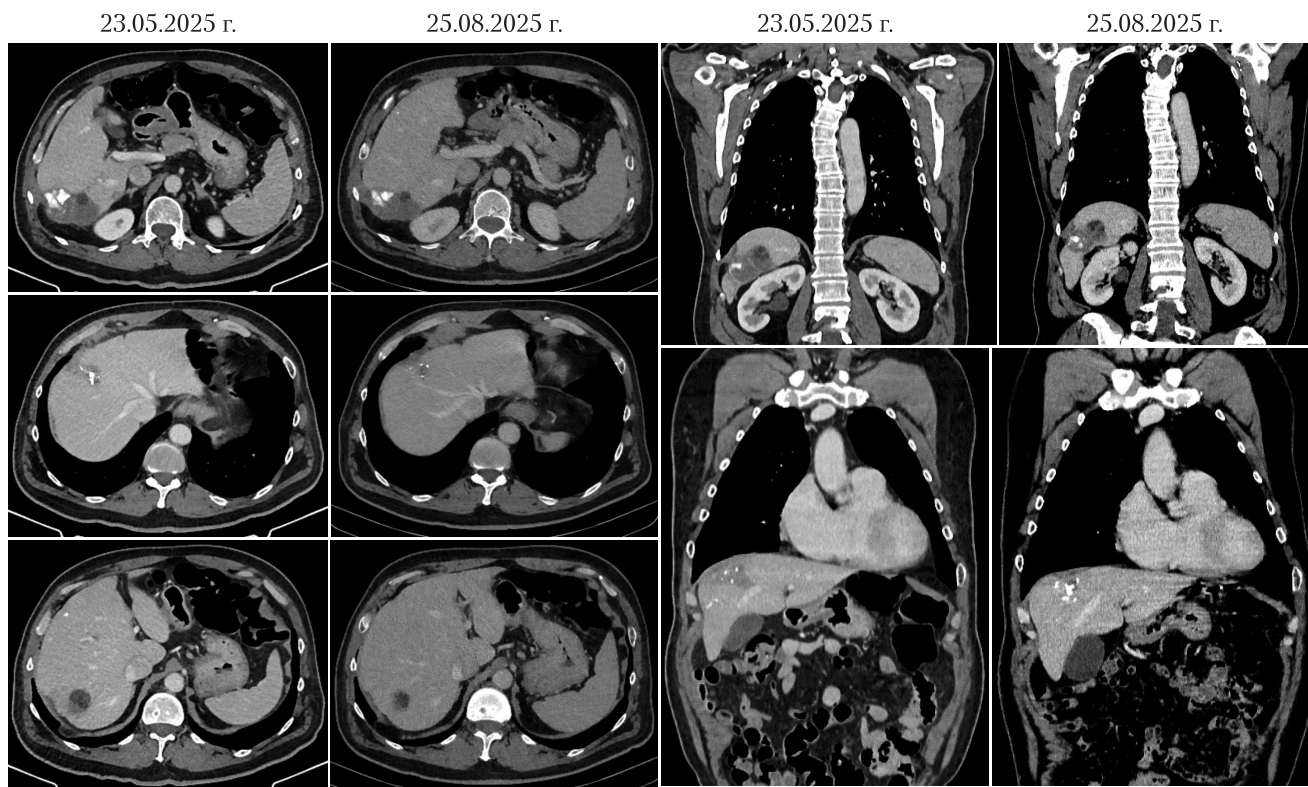


Рис. 8. Компьютерные томограммы пациента С. от 23.05.2025 и 25.08.2025 г.

Fig. 8. CT 23.05.2025 and 25.08.2025

образования в S4a печени и появление очага в S6 печени. По данным ПД-КТ (плоскодетекторная компьютерная томография) от 19.06.2025 г. в S8 определяется гиповаскулярное образование размером 21×17×19 мм

сегментах печени. Лабораторные показатели без значимых клинических изменений.

В настоящий момент проведение системной терапии продолжено, нежелательных явлений на момент публикации не отмечено.

Таблица 2

## Лабораторные показатели пациента С.

Table 2

Laboratory values		
Показатель	14.08.2025	15.09.2025
Лейкоциты	5,6	5,8
Тромбоциты	164	156
Аланинаминотрансфераза	29	28
Аспаргатаминотрансфераза	17	22
Общий билирубин	14,6	20
Международное нормализованное отношение	1,05	1,06

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные клинические случаи иллюстрируют применение новейших стандартов комбинированной иммунотерапии распространенного ГЦР в рамках клинических исследований и реальной клиниче-

ской практике. Использование комбинации тремелидумаба и дурвалумаба (схема STRIDE) характеризуется контролируемым профилем безопасности независимо от вирусной или невирусной природы происхождения ГЦР.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Zheng J., Wang S., Xia L. et al. Hepatocellular carcinoma: signaling pathways and therapeutic advances // *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2025. Vol. 10, No. 1. P. 35. doi: 10.1038/s41392-024-02075-w.
- Hwang S.Y., Danpanichkul P., Agopian V. et al. Hepatocellular carcinoma: updates on epidemiology, surveillance, diagnosis and treatment // *Clinical and Molecular Hepatology*. 2025. Vol. 31, Suppl. S. P. S228–S254. doi: 10.3350/cmh.2024.0824.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии», 2023. 250 с. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. Malignant neoplasms in Russia in 2022 (incidence and mortality). Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Center of Radiology, 2023. 250 p. (In Russ.)].
- Fattovich G., Stroffolini T., Zagni I., Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Incidence and risk factors // *Gastroenterology*. 2004. Vol. 127, Suppl. S1. P. S35–S50. doi: 10.1053/j.gastro.2004.09.014.
- Tümen D., Heumann P., Gülow K. et al. Pathogenesis and Current Treatment Strategies of Hepatocellular Carcinoma // *Biomedicines*. 2022. Vol. 10, No. 12. P. 3202. doi: 10.3390/biomedicines10123202.
- U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA approves atezolizumab plus bevacizumab for unresectable hepatocellular carcinoma. 2020. Режим доступа: <https://www.fda.gov/>. Дата обращения: 15.10.2025.
- Finn R.S., Qin S., Ikeda M. et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma // *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 382. P. 1894–1905. doi: 10.1056/NEJMoa1915745.
- Abou-Alfa G.K., Lau G., Kudo M. et al. Tremelimumab plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma // *NEJM Evidence*. 2022. Vol. 1, No. 8. Art. EVIDoA2100070. doi: 10.1056/EVIDoA2100070.
- Rimassa L., Chan S.L., Sangro B. et al. Five-year overall survival update from the HIMALAYA study of tremelimumab plus durvalumab in unresectable HCC // *Journal of Hepatology*. 2025. Vol. 83, No. 4. P. 899–908. doi: 10.1016/j.jhep.2025.03.033.
- Vogel A., Chan S., Furuse J. et al. Outcomes by baseline liver function in patients with unresectable hepatocellular carcinoma treated with tremelimumab and durvalumab in the phase 3 HIMALAYA study // *Ann. Oncol.* 2022. Vol. 33. P. S380–S381.
- Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. Рак печени (гепатоцеллюлярный), C22.0. Год утверждения: 2025. Возрастная категория: взрослые / под ред. В. В. Бредер и др. М., 2025. [Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation. Liver cancer (hepatocellular), C22.0. Year of approval: 2025. Age category: adults / edited by V. V. Breder et al. Moscow, 2025 (In Russ.)].
- Fujii Y., Kawaoka T., Shirane Y. et al. First-Line Durvalumab plus Tremelimumab Treatment for Unresectable Hepatocellular Carcinoma in Real-World Clinical Practice // *Oncology*. 2025. Vol. 103, No. 8. P. 742–747. doi: 10.1159/000541234.

13. Kondili L., Panetta V. et al. Profiling the risk of hepatocellular carcinoma after long-term HCV eradication in patients with liver cirrhosis in the PITER cohort // *Digestive and Liver Disease*. 2023. Vol. 55, No. 7. P. 907–917. doi: 10.1016/j.dld.2023.01.004.

**Вклад авторов**

**Р. В. Орлова:** разработка концепции, научное редактирование рукописи, окончательное утверждение рукописи.

**Н. В. Попова:** написание текста рукописи, участие в лечении пациентов, редактирование рукописи.

**С. И. Кутукова:** участие в лечении пациентов, редактирование.

**В. А. Чубенко:** участие в лечении пациентов, редактирование.

**Р. Ш. Агбальян:** написание текста рукописи, участие в лечении пациентов.

**М. В. Пугин:** участие в лечении пациентов.

**Authors' contributions**

**R. V. Orlova:** development of the study concept, scientific editing of the manuscript, final approval of the manuscript.

**N. V. Popova:** writing the manuscript text, participation in patient treatment, editing the manuscript.

**S. I. Kutukova:** participation in patient treatment, editing of manuscript.

**V. A. Chubenko:** participation in patient treatment, editing of manuscript.

**R. S. Agbalyan:** writing the manuscript text, participation in patient treatment.

**M. V. Pugin:** participation in patient treatment.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

**Р. В. Орлова / R. V. Orlova**

<https://orcid.org/0000-0003-4447-9458>

**Н. В. Попова / N. V. Popova**

<https://orcid.org/0000-0002-3241-6460>

**С. И. Кутукова / S. I. Kutukova**

<https://orcid.org/0000-0003-2221-4088>

**В. А. Чубенко / V. A. Chubenko**

<https://orcid.org/0000-0001-6644-6687>

**Р. Ш. Агбальян / R. S. Agbalyan**

<https://orcid.org/0009-0007-8811-7527>

**М. В. Пугин / M. V. Pugin**

<https://orcid.org/0009-0009-7593-2906>

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

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

**Финансирование:** исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Funding:** this study was not sponsored.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

**Compliance with patient rights and bioethical standards.** All patients signed voluntary informed consent to participate in the study.

Статья поступила/Received to the editor: 01.10.2025

Прошла рецензирование/Was reviewed: 15.10.2025

Принята в печать/Accepted for publication: 18.10.2025