

Первые результаты применения комбинированной терапии «атезолизумаб + бевацизумаб» у пациентов с распространенным гепатоцеллюлярным раком

И.А. Джанян¹✉, ORCID: 0000-0002-6323-511X, i-dzhanyan@mail.ru

М.В. Натрусова², ORCID: 0000-0003-4244-7110, maryvit14@gmail.com

В.В. Бредер¹, ORCID: 0000-0002-6244-4294, vbreder@yandex.ru

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

² Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; 119991, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1

Резюме

Введение. Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) является актуальной проблемой современной онкологии. В РФ при подавляющем преобладании случаев распространенного опухолевого процесса показатель одногодичной летальности составляет 66%. В статье представлены первые результаты применения комбинированной терапии «атезолизумаб + бевацизумаб» при распространенном ГЦР в первой линии лечения в рамках III фазы исследования IMbrave 150.

Цель. Оценить эффективность и переносимость антиVEGF/PD-L1-терапии атезолизумабом в комбинации с бевацизумабом на примере 20 пациентов с неоперабельными формами ГЦР.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализирован опыт НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина на примере 20 пациентов с распространенным ГЦР, получавших первую линию терапии атезолизумабом 1200 мг и бевацизумабом 15 мг/кг 1 раз в 21 день до прогрессирования или до непереносимой токсичности, 11 пациентов из которых участвовали в глобальном открытом исследовании 3 фазы IMbrave150^{23,24} (NCT03434379/YO40245; Спонсор исследования F. Hoffmann-La Roche Ltd). Эффективность оценивалась по критериям RECIST 1.1. Анализ и визуализация данных проводились с использованием среды для статистических вычислений R 3.6.3 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия). Описательные статистики для количественных переменных представлены в виде среднего (стандартное отклонение) и медианы (1–3-й квартили), для категориальных – в виде абсолютного числа наблюдений (процент). Для сравнения количественных переменных (уровень АФП) в динамике использовался тест Вилкоксона, различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для оценки общей выживаемости и выживаемости до прогрессирования использовался метод Каплана – Майера.

Результаты и обсуждение. Медиана наблюдения составила 9,3 мес. (1–3-й квартили: 6,0–14,4). Медиана ВДП составила 14,9 мес. (95% ДИ: 9,0 мес. – НЕ). Одногодичная выживаемость без прогрессирования для группы из 20 пациентов составила 56,2% (95% ДИ: 34,4–91,8%). Одногодичная ОВ для 20 составила 70,0% (95% ДИ: 49–100). Эффективность терапии: частичный ответ зарегистрирован у 3 (15,0%), стабилизация процесса (по RECIST 1.1) – у 13 (65,0%) пациентов, прогрессирование – у 4 (20,0%). Нежелательные явления 3-й степени выявлены у 7 из 20 пациентов (35%). Случаи артериальной гипертензии 3-й степени отмечались у 20%; только у двух пациентов (10%) наблюдались аутоиммунные реакции (аутоиммунные панкреатит 2-й степени длительностью 6 мес. и миозит 2-й степени длительностью 2 мес.). Также в нашем исследовании был один случай осложнения цирроза печени – кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода 3-й степени.

Вывод. Режим «атезолизумаб + бевацизумаб» показал высокую эффективность в первой линии терапии распространенного ГЦР.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярный рак, иммунотерапия, атезолизумаб, бевацизумаб, антиVEGF/PD-L1, цирроз печени

Для цитирования: Джанян И.А., Натрусова М.В., Бредер В.В. Первые результаты применения комбинированной терапии «атезолизумаб + бевацизумаб» у пациентов с распространенным гепатоцеллюлярным раком. *Медицинский совет.* 2021;(4S):8–15. doi: 10.21518/2079-701X-2021-4S-8-15.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Preliminary results of retrospective analysis Atezolizumab and Bevacizumab in first-line therapy of advanced HCC

Irina A. Dzhanyan¹✉, ORCID: 0000-0002-6323-511X, i-dzhanyan@mail.ru

Maria V. Natrusova², ORCID: 0000-0003-4244-7110, maryvit14@gmail.com

Valeriy V. Breder¹, ORCID: 0000-0002-6244-4294, vbreder@yandex.ru

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

² Lomonosov Moscow State University; 1, Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russia

Abstract

Introduction. HCC is a challenge for clinical oncology. 1-year mortality for advanced HCC accounts for 66% in the Russian Federation. The results obtained in the combined Atezolizumab and Bevacizumab therapy in the advanced HCC cases are reported.

Objective. To assess efficacy and safety of anti-VEGF/PD-L1 Atezolizumab plus Bevacizumab therapy in 20 unresectable HCC patients.

Materials and methods. This analyses carried out in Blokhin National Cancer Research Centre included 20 patients with unresectable HCC treated with the first-line Atezolizumab (1200 mg) and Bevacizumab (15 mg/kg) once every 21 days, 11 patients participated into the global open-label phase 3 trial IMbrave150 23,24 (NCT03434379 / YO40245; Sponsor of study F. Hoffmann-La Roche, Ltd). The therapy was discontinued in cases of tumor progression or intolerant toxicity. The efficacy was evaluated according to RECIST 1.1 criteria. The results were analyzed and visualized on the basis of statistical calculations R 3.6.3 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Descriptive statistics for quantitative variables are presented as mean (standard deviation) and median (lower and upper quartiles), for categorial variables as absolute number of observations (%). To compare quantitative variables (AFP level) in progress Wilcoxon test was used. The differences were considered statistically significant with $p < 0.05$. Overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) data were evaluated according to Kaplan-Meier methodology.

Results and discussion. Median follow up was 9.3 months (quartile 1–3: 6.0–14.4) for 20 patients. Median progression free survival was 14.9 months (lower bound, 95% CI, 9.0 months, upper bound NA). 12-month progression-free survival rate from the fixed date of the initial therapy was 56.2% (95% CI: 34.4–91.8%). One-year survival for 20 patients from the fixed date of the initial therapy was 70.0% (95% CI: 49–100). Treatment resulted in objective response (partial regression) in 3 (15%) pts, stable disease in 13 (65.0%) and progression in 4 (20.0%), patients. 35% of patients experienced Gr 3–4 adverse events with Gr3–4 arterial hypertension was the most common one in 20%. In 1 case esophageal varices hemorrhage Gr3 took place.

Conclusion. Atezolizumab and Bevacizumab seems to be highly efficient in advanced HCC.

Keywords: HCC, immunotherapy, atezolizumab, bevacizumab, anti-VEGF/PD-L1, cirrhosis

For citation: Dzhanyan I.A., Natrusova M.V., Breder V.V. Preliminary results of retrospective analysis Atezolizumab and Bevacizumab in first-line therapy of advanced HCC. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(45):8–15. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-45-8-15.

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

ВВЕДЕНИЕ

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) является одной из наиболее часто встречаемых опухолевых патологий печени, занимая четвертое место по частоте смертности от онкологических заболеваний во всем мире [1]. Пятилетняя выживаемость ГЦР, которая не превышает 18%, говорит об агрессивном течении и неблагоприятном прогнозе заболевания [2]. В РФ при подавляющем преобладании случаев распространенного опухолевого процесса показатель одногодичной летальности составляет 66% [3].

В связи с бессимптомным течением болезни и несвоевременным обращением за медицинской помощью только у 9,8% пациентов ГЦР регистрируется на ранних стадиях заболевания (I и II), когда возможно применение хирургических вмешательств, таких как ортотопическая трансплантация печени (ОТП) или резекция печени (РП), а также абляции и ТАХЭ печени. Но даже после оперативного лечения ГЦР частота рецидивов увеличивается с каждым годом и достигает 80% к 5-му году наблюдения [4].

Однако у более чем 80% пациентов заболевание диагностируется на распространенной стадии и не может быть подвергнуто локальным методам терапии, а также хирургическим методам, что оказывает прямое влияние на прогноз у данной группы пациентов [5]. Для этих пациентов именно системная терапия является приоритетной.

СИСТЕМНАЯ ТЕРАПИЯ

В настоящее время в РФ в качестве первой линии терапии распространенного ГЦР одобрены мультикиназные ингибиторы сорафениб и ленватиниб, а также комби-

нированная терапия «атезолизумаб + бевацизумаб», которая получила одобрение более чем в 30 странах, включая США и Китай.

В III фазе клинического исследования (КИ) SHARP сорафениб в сравнении с плацебо показал увеличение общей выживаемости (10,7 мес. против 7,9 мес. ОР 0,69, 95% ДИ 0,55–0,87, $p < 0,001$) [6]. Ленватиниб в III фазе исследования REFLECT продемонстрировал равные возможности по ОВ в сравнении с сорафенибом (13,6 мес. против 12,3 мес.), но статистически значимое увеличение ЧОО (24,1% против 9,2%) и ВДП (8,9 мес. против 3,7 мес.) [7]. Однако прием мультикиназных ингибиторов в большинстве случаев сочетается с выраженными побочными эффектами и ухудшает качество жизни, особенно у пациентов с циррозом печени.

Следующим этапом в развитии системной терапии 1-й линии распространенного ГЦР стала иммунотерапия, что обусловлено особенностью микроокружения опухоли с наличием инфильтрирующих опухоль лимфоцитов [8]. Ингибитор белка программируемой клеточной гибели 1 (PD-1) ниволумаб по результатам исследования I/II фазы CheckMate 040 получил одобрение FDA в качестве 2-й линии терапии ГЦР [9]. III фаза исследования CheckMate 459 показала обнадеживающие результаты в отношении ниволумаба как агента 1-й линии терапии распространенного ГЦР в сравнении с сорафенибом: по ОВ (16,4 мес. против 14,7 мес.) и по частоте НЯ (22% против 49%). Однако в исследовании не была достигнута первичная конечная точка по ОВ [10].

В литературе описано влияние нескольких механизмов на развитие и прогрессирование рака печени, используемых опухолью для ускользания из-под иммун-

ного надзора, которые включают гиперэкспрессию фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF) [11, 12]. Препараты, подавляющие активность VEGF, уменьшают иммуносупрессию, опосредованную этим фактором как в самой опухоли, так и в ее микроокружении [13]. Вместе с тем антиVEGF-агенты способны увеличивать эффективность терапии ингибиторами PD-1, ликвидируя опосредованную VEGF иммуносупрессию и содействуя инфильтрации опухоли Т-клетками [14, 15]. Сейчас активно изучается взаимодействие ингибиторов иммунных контрольных точек (PD-L/ PD-L1) с антиVEGF, воздействующих на сигнальный путь, у пациентов с ГЦР [16].

Селективный ингибитор контрольной точки, воздействующий на PD-L1, атезолизумаб препятствует взаимодействию этого лиганда с рецепторами PD-1 и B7-1, таким образом, устраняя супрессию активности Т-лимфоцитов [17]. Бевацизумаб представляет собой моноклональное антитело, связывающееся с VEGF и ингибирующее ангиогенез и рост опухоли [18]. В исследованиях II фазы у пациентов с распространенным раком печени частота ответов в виде монотерапии составила от 13 до 14% [16, 17], а частота встречаемости побочных эффектов в виде геморрагических осложнений 3-й степени и выше составила от 7 до 19% [19–21]. Данные ранние исследования включали также пациентов с циррозом класса В по Чайлд – Пью, группу пациентов с более высоким риском портальной гипертензии.

Таким образом, возросший интерес к комбинации VEGF/PD-L1-ингибиторов в терапии ГЦР привел к клиническому исследованию GO30140, в котором M.S. Lee исследовал эффективность атезолизумаба, PD-L1-ингибитора в сравнении с комбинацией «атезолизумаб + бевацизумаб», антиVEGF/PD-L1-терапии у пациентов с неоперабельным ГЦР [22]. Комбинированная схема показала высокую эффективность в агт А с ЧОО 36% (95% ДИ 26–46%) на основании 104 пациентов. Комбинация препаратов также показала увеличение медианы ВДП в сравнении с сорафенибом в рукаве F: 5,6 мес. (95% ДИ 3,6–7,4) против 3,4 мес. (95% ДИ 1,9–5,2; отношение рисков 0,55; 80% ДИ 0,40–0,74; $p = 0,011$). Результаты 1b-фазы исследования привели к 3-й фазе исследования IMBrave 150 по изучению сочетания «атезолизумаб + бевацизумаб» в сравнении с сорафенибом в 1-й линии терапии неоперабельного ГЦР.

Результаты рандомизированного исследования III фазы IMBrave 150 показали несомненную лучшую эффективность комбинации «атезолизумаб + бевацизумаб» в сравнении с сорафенибом в отношении медианы выживаемости без прогрессирования (ВБП) 6,8 против 4,3 мес. ($OR = 0,59$; $p < 0,0001$) и частоты объективных ответов – 30 против 11% ($p < 0,0001$ по критериям оценки эффективности RECIST) и 35 против 14% ($p < 0,0001$ по критериям mRECIST) [23]. Медиана ОВ в группе комбинированной терапии и сорафениба составила 19,2 и 13,4 мес. соответственно, $OR = 0,66$ (95% ДИ 0,52–0,85). В популяции Китая комбинация препаратов показала медиану ОВ 24,0 мес. против 11,4 мес. в группе сорафениба ($OR = 0,53$, 95% ДИ 0,35–0,80) [24].

Согласно мнению исследователей, комбинация препаратов показала самую высокую ОВ в исследованиях III фазы при неоперабельном ГЦР, кроме того, обращает на себя внимание клинически значимое улучшение качества жизни пациентов. По результатам III фазы исследования IMBrave 150 комбинация препарата атезолизумаб с бевацизумабом стала стандартом 1-й линии неоперабельного ГЦР.

В нашем исследовании приводится опыт НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина в применении комбинированной терапии атезолизумабом в сочетании с бевацизумабом у 20 пациентов с распространенной стадией ГЦР.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В анализ включены 20 случаев 1-й линии терапии распространенного ГЦР, соответствующего по классификации BCLC стадиям В и С, включая случаи опухолевого тромбоза ствола воротной вены (табл. 1) с морфологическим подтверждением диагноза. Основным критерием включения в исследование было отсутствие системной терапии по поводу ГЦР в анамнезе. Пациенты, ранее получавшие локальное или хирургическое лечение и имеющие прогрессирование, также допускались к включению. Обязательным условием было наличие измеримых очагов согласно RECIST 1.1. Кроме того, были включены пациенты с циррозом печени согласно критериям Американской ассоциации по изучению болезней печени (AASLD) [25], с компенсированной функцией печени (не хуже CP-B, 7 баллов) и тромбоцитозом не хуже 75 тыс/мкл. До начала лечения по ЭГДС оценивалась степень варикозного расширения вен пищевода как осложнение портальной гипертензии, и при выявлении 3-й степени расширения выполнялось их лигирование. Во всех случаях сопутствующие заболевания были компенсированы и позволяли проводить иммунотерапию и антиангиогенную терапию. Функциональный статус пациентов был 0 или 1 по шкале ECOG.

Все пациенты получали комбинированную терапию в режиме «атезолизумаб 1200 мг каждые 3 нед. и бевацизумаб 15 мг/кг каждые 3 нед.» до развития неприемлемых токсических эффектов или до утраты клинической пользы (коррекции дозы не было).

В исследование было включено 20 пациентов, из них 16 мужчин. Средний возраст составил 57,6 года. Прогрессирование опухолевого процесса после оперативного лечения было отмечено у 6 (30%) пациентов. Оценка эффективности лечения на основании данных объективного обследования с использованием мультифазной КТ с контрастированием по критериям RECIST 1.1.

Анализ и визуализация данных проводились с использованием среды для статистических вычислений R 3.6.3 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия). Описательные статистики для количественных переменных представлены в виде среднего (стандартное отклонение) и медианы (1–3-й квартили), для категориальных – в виде абсолютного числа наблюдений (процент). Для сравнения уровня АПФ до начала терапии и во время последнего введения комбинации препаратов использовался парный тест Вилкоксона, различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

● **Таблица 1.** Характеристика пациентов

● **Table 1.** Characteristics of patients

Характеристика		n (%)
ECOG	0	16 (80)
	I	4 (20)
Цирроз	Отсутствует	1 (5)
	Child - Pugh A	13 (65)
	Child - Pugh B	6 (30)
Вирусный гепатит	Отсутствует	2 (10)
	Гепатит В	5 (25)
	Гепатит С	12 (60)
	Гепатит В + С	1 (5)
	Противовирусная терапия	13 (72)
Степень дифференцировки	G1	1 (5)
	G2	17 (85)
	G3	2 (10)

Максимальный размер первичной опухоли составил в среднем 7,4 см (1–3-й квартили: 4,0–10,8) У 11 (55%) наблюдалось поражение двух долей печени, у 11 (55%) пациентов было выявлено 2 очага в печени, у 5 (25%) пациентов – 3 и более очага. Медианная концентрация альфа-фетопротеина (АФП) до начала иммунотерапии составила 100,7 (1–3-й квартили: 5,8–2460,8). Средний индекс массы тела пациентов составил 25,9 (1–3-й квартили: 24,0–26,2) кг/м². Медианное время от постановки диагноза «ГЦК» до начала терапии составило 1,9 (1–3-й квартили: 1,2–6,8) мес.

● **Таблица 2.** Результаты терапии «атезолизумаб + бевацизумаб» у 20 пациентов

● **Table 2.** Results of atezolizumab + bevacizumab therapy in 20 patients

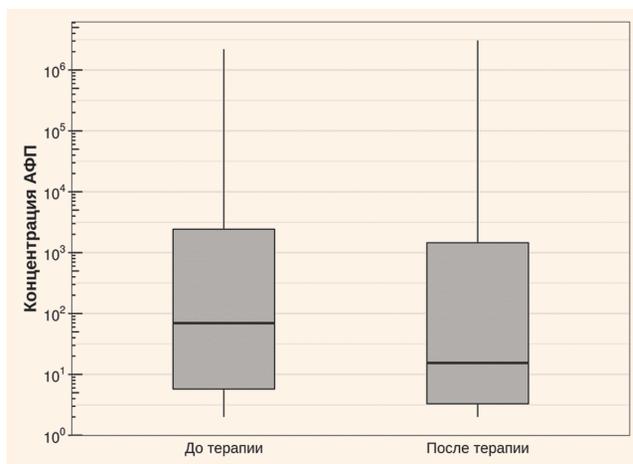
№	Стадия BCLC	Класс цирроза CP	АФП, нг/мл	Объективный ответ	Время до объективного ответа, мес.	ВДП, мес.
1	B	B	2,92	Стабилизация	1,4	xx+
2	C	A	284,6	Стабилизация	23,1	xx+
3	B	A	838	Стабилизация	19,7	xx+
4	C	A	3,14	Стабилизация	8,9	xx+
5	C	A	8,25	Прогрессирование	9,9	9,9
6	C	A	5,91	Прогрессирование	9,9	14,9
7	C	A	2,72	Прогрессирование	7,2	7,2
8	B	A	1 2470	Прогрессирование	2,7	2,7
9	C	A	180 000	Частичная регрессия	24,5	xx+
10	C	A	8 505	Стабилизация	9,0	xx+
11	C	A	1 548	Стабилизация	25,0	xx+
12	C	A	3 065 000	Стабилизация	1,4	xx+
13	B	A	2,56	Стабилизация	3,1	xx+
14	C	B	11,1	Частичная регрессия	9,3	xx+
15	B	A	2,1	Стабилизация	7,0	xx+
16	c	B	1 200	Стабилизация	3,5	xx+
17	B	B	21,4	Частичная регрессия	5,3	xx+
18	B	B	3,8	Стабилизация	12,1	xx+
19	B	B	3,2	Стабилизация	8,1	xx+
20	B	0	2	Стабилизация	3,0	xx+

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

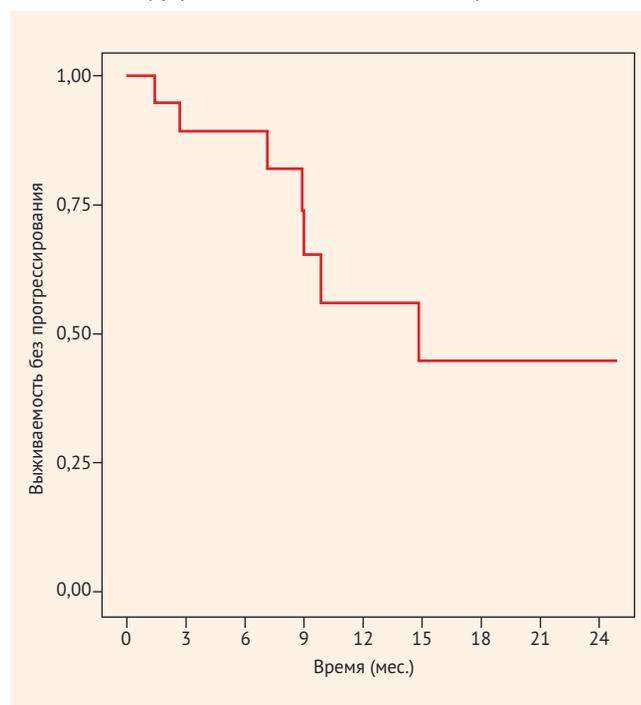
Эффект комбинированной терапии «атезолизумаб + бевацизумаб»: частичная регрессия – у 3 (15,0%) пациентов, стабилизация процесса – у 13 (65,0%), прогрессирование – у 4 (20,0%). Медиана наблюдения составила 9,3 (1–3-й квартили: 6,0–14,4) мес. Медиана продолжительности лечения до объективного ответа составила 8,5 (1–3-й квартили: 3,4–10,5). При медиане наблюдения 9,3 мес. медиана общей выживаемости не достигнута (табл. 2). На рис. 1 представлен график по

● **Рисунок 1.** Концентрация АФП до начала терапии и на момент последнего введения комбинированной иммунотерапии (атезолизумаб + бевацизумаб)

● **Figure 1.** AFP concentrations before therapy and at the time of the last administration of combination immunotherapy (atezolizumab + bevacizumab)



- **Рисунок 2.** Выживаемость пациентов без прогрессирования после проведения иммунотерапии (атеволизумаб + бевацизумаб)
- **Figure 2.** Progression-free survival of patients after immunotherapy (atezolizumab + bevacizumab)



изменению концентрации АФП до начала терапии и на момент последнего введения комбинации препаратов ($p = 0,7983$).

Двенадцатимесечная выживаемость без прогрессирования для пациентов с установленной датой начала терапии (рис. 2) от начала терапии составила 56,2% (95% ДИ: 34,4–91,8%).

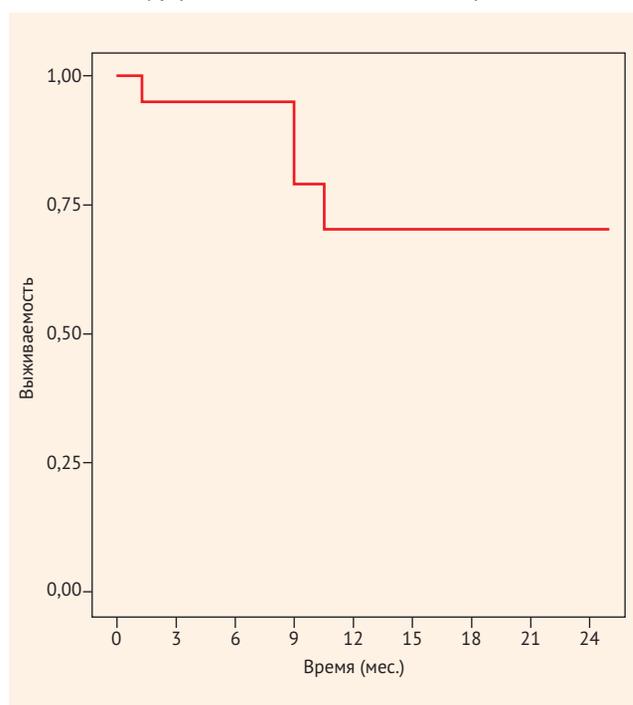
Медиана выживаемости до прогрессирования составила 14,9 мес. (95% ДИ: 9,0 мес. – NE). Одногодичная выживаемость для 20 пациентов от установленной даты начала терапии (рис. 3) составила 70,0% (95% ДИ: 49–100).

В настоящее время лечение комбинацией атеволизумаба с бевацизумабом продолжено у 15 пациентов. В качестве 2-й линии терапии у одной пациентки после прогрессирования была назначена терапия левнатинибом. У четырех пациентов зарегистрирована смерть.

Побочные эффекты комбинированной терапии атеволизумаба с бевацизумабом представлены в табл. 3.

Только у двух пациентов (10%) наблюдались аутоиммунные реакции (аутоиммунные панкреатит 2-й степени длительностью 6 мес. и миозит 2-й степени длительностью 2 мес.), что послужило поводом для отмены терапии, несмотря на отсутствие рентгенологического прогрессирования опухолевого процесса. Так же причинами временной отмены бевацизумаба у одного пациента (5,0%) стал гипертонический криз и у одного пациента (5%) эпизод кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода через 9 мес. после начала терапии.

- **Рисунок 3.** Общая выживаемость пациентов после проведения комбинированной иммунотерапии (атеволизумаб + бевацизумаб)
- **Figure 3.** Overall survival of patients after combination immunotherapy (atezolizumab + bevacizumab)



- **Таблица 3.** Побочные эффекты комбинированной терапии атеволизумаба с бевацизумабом
- **Table 3.** Side effects of combination therapy of atezolizumab + bevacizumab

ПЭ	Общее число случаев, n (%)	ПЭ 1–2-й степени, n (%)	ПЭ 3-й степени, n (%)
Артериальная гипертензия	7 (35)	3 (15)	4 (20,0)
Тромбоцитопения	6 (30)	5 (25)	1 (5,0)
Билирубинемия	5 (20)	4 (15)	1 (5,0)
Подъем температуры	5 (25,0)	5 (25,0)	–
Снижение веса	5 (25,0)	5 (25,0)	–
Подъем трансаминаз	4 (20)	3 (15)	1 (5,0)
Аутоиммунные реакции	2 (10)	2 (10)	–

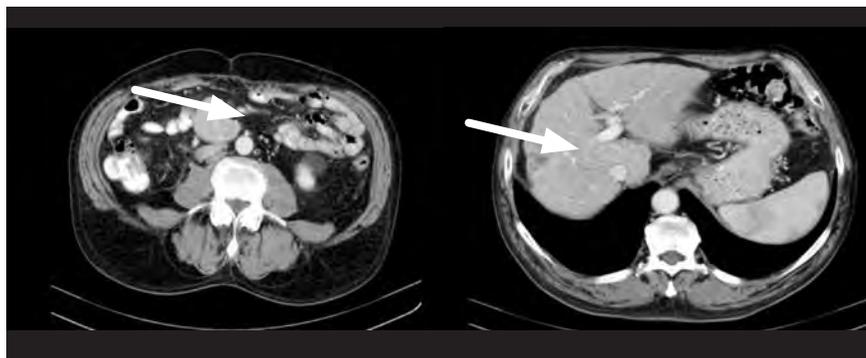
ПРИМЕРЫ КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ

Наблюдение 1

Пациент К. 70 лет наблюдался у гепатолога по поводу цирроза печени в исходе хронического вирусного гепатита В с 1998 г. (противовирусная терапия – энтекавир 1 мг ежедневно с 2016 г.), сахарный диабет 2-го типа, инсулинпотребный. В анамнезе – кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода в 2016 г., состояние после лигирования. При очередном обследовании по месту жительства при УЗИ брюшной полости выявлено два опухолевых очага в печени размерами 2,7 см в диа-

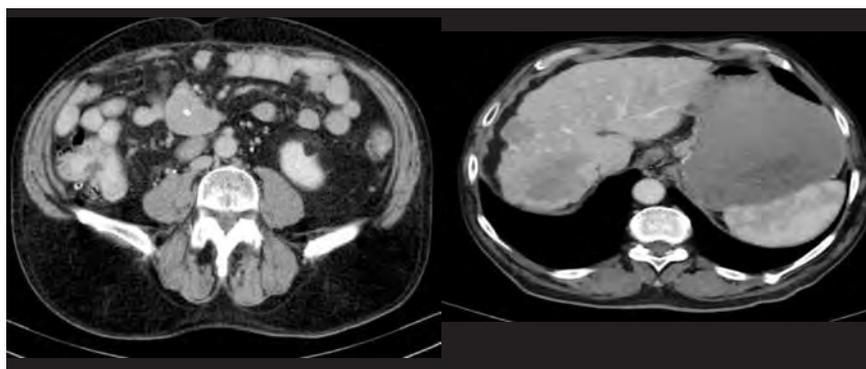
● **Рисунок 4.** КТ органов брюшной полости с в/в усилением пациента К. от 05.07.2018 г. Стрелкой указаны опухоль в правой доле печени и метастаз в брыжейке тонкой кишки

● **Figure 4.** CT scan of the abdominal organs with IV contrast of patient K. from 05.07.2018



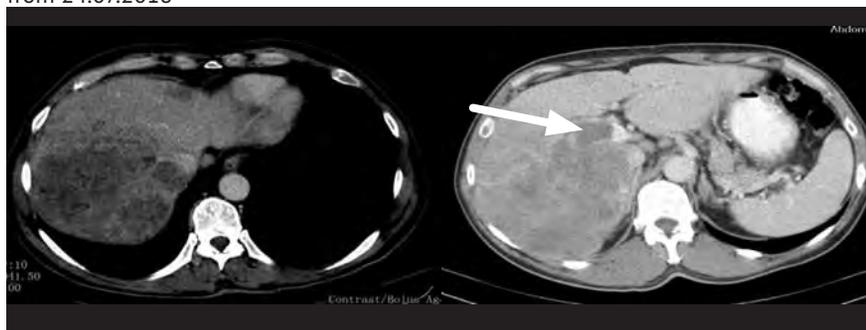
● **Рисунок 5.** КТ органов брюшной полости с в/в усилением пациента К. от 25.05.2020 г. Стрелкой указана инфильтрация в правой доле печени

● **Figure 5.** Contrast-enhanced abdominal CT scan of patient K. dated May 25, 2020. The arrow indicates the infiltration of right hepatic lobe



● **Рисунок 6.** КТ органов брюшной полости с в/в усилением пациента А. от 24.07.2018 г. Стрелкой указан тромбоз правой ветви воротной вены

● **Figure 6.** CT scan of the abdominal organs with IV contrast of patient A. from 24.07.2018



метре, а также метастаз в лимфоузле корня брыжейки тонкой кишки.

Для верификации диагноза и выработки тактики терапии пациент был направлен в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, где в марте 2018 г. при тонкоигольной биопсии лимфоузла брыжейки тонкой кишки диагностирована гепатоцеллюлярная карцинома T2N0M1 IVb-стадии, BCLC-C (рис. 4). У пациента имелась сопутствующая патология – артериальная гипертензия 1-й степени, цирроз печени CP – А (5 баллов); АФП на момент диагностирования ГЦР 27,86 МЕ/мл.

С 12.07.2018 по 16.04.2019 г. было проведено 14 циклов по схеме «атеволизумаб (1200 мг каждые 3 нед.) + бевацизумаб (15 мг/кг каждые 3 нед.)» с эффектом – стабилизация опухолевого процесса по RECIST 1.1.

16.04.2019 г. на фоне цирроза печени CP – А на 3-и сут. после очередного курса терапии у пациента развилось кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода (ВРВП). После повторного лигирования вен пищевода и восстановления показателей крови с 17.05.2020 г. была продолжена монотерапия атеволизумабом в связи с высоким риском развития повторного кровотечения. На фоне проводимой терапии 25.05.2020 г. (после 33 цикла) по данным КТ органов брюшной полости было отмечено прогрессирование заболевания в виде появления нового опухолевого очага в печени (рис. 5). Уровень АФП вырос до 1 132 МЕ/мл. Учитывая прогрессирование опухолевого процесса, стабильно удовлетворительную функцию печени и хороший объективный статус пациента, 09.07.2020 г. он был возвращен на комбинированную иммунотерапию. В настоящее время спустя 27 мес. с момента начала терапии по данным КТ органов брюшной полости отмечается стабилизация опухолевого процесса и уменьшение уровня АФП до 272 МЕ/мл.

Наблюдение 2

Пациент А., 61 год, наблюдался у гепатолога по поводу хронического вирусного гепатита В с 2003 г. Противовирусную терапию не получал. В июне 2018 г. по месту жительства по данным УЗИ было

выявлено объемное образование в печени и пациент был направлен для дообследования в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. При компьютерной томографии органов брюшной полости от 24.07.2020 г. было выявлено многоузловое образование в печени размерами 15,5 x 12,5 см и одиночный узел 3,4 x 2,5 см, а также опухолевый тромбоз правой ветви воротной вены. Установлен и морфологически верифицирован ГЦР, T4N0M0, IIIb-стадии, BCLC-C, уровень АФП 288600,0 МЕ/мл (рис. 6). Сопутствующие заболевания: артериальная гипертензия 1-й степени, калькулезный холецистит.

- **Рисунок 7.** КТ органов брюшной полости с в/в усилением пациента А. 25.05.2020 г. Стрелкой указаны сохраняющийся тромбоз правой ветви воротной вены и остаточная опухоль
- **Figure 7.** CT scan of the abdominal organs with IV contrast of patient A. from 25.05.2020



С 24.07.2018 по 23.09.2020 г. было проведено 36 циклов комбинированной терапии по схеме «атезолизумаб (1200 мг каждые 3 нед.) + бевацизумаб (15 мг/кг каждые 3 нед.)» с частичной регрессией опухоли и значимым снижением уровня АФП до 0,72 МЕ/мл (рис. 7). За время терапии не было нежелательных явлений, которые бы привели к отсрочке введения терапии, лечение пациент переносит удовлетворительно, остается работоспособным. В настоящее время рассматривается возможность выполнения правосторонней гемигепатэктомии. На данный момент длительность лечения составляет 28 мес.

ВЫВОДЫ

Сегодня режим комбинированной терапии «атезолизумаб + бевацизумаб» зарегистрирован FDA, EMEA и МЗ РФ в качестве 1-й линии лечения распространенного ГЦР. По данным исследования IMbrave 150, ЧОО составила 30 и 35% по RECIST и mRECIST соответственно, медиана ВДП – 6,8 мес., медиана ОВ – 19,2 мес. Основываясь на данных исследования IMbrave 150 по хорошей переносимости, в наш ретроспективный анализ мы включали также случаи лечения пациентов с функцией печени, соответствующей СР – В (7 баллов).

В нашем наблюдении зарегистрирована расчетная медиана выживаемости до прогрессирования – 14,9 мес. (95% ДИ: 9,0 мес. – NE), случаи выраженной токсичности отмечались у каждого третьего пациента и в основном были представлены клинически незначимыми лабораторными отклонениями и артериальной гипертензией. Было зарегистрировано только два случая серьезных нежелательных явлений: кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и гипертонический криз. В исследовании IMbrave 150 кровотечения как осложнения лечения зарегистрированы у 25% больных на комбинированной терапии «атезолизумаб + бевацизумаб» и в 17% случаев в группе сорафениба, однако геморрагические осложнения 3–4-й степени регистрировались одинаково – в 6% в обеих группах [26]. И в нашем случае это грозное осложнение связано не только с проводимой терапией, но и с

сопутствующей патологией у пациента – циррозом печени и портальной гипертензией. Для данной комбинации могут наблюдаться и другие серьезные нежелательные явления, как, например, иммуопосредованные, так и ассоциированные с блокадой VEGF, например гипертонические кризы, кровотечения или гипопротеинемия, что требует постоянного контроля и возможной коррекции терапии.

Мы считаем обязательным у пациентов с циррозом печени, осложненным варикозным расширением вен пищевода/желудка, до начала противоопухолевой терапии и профилактически в процессе лечения проводить медикаментозное лечение портальной гипертензии бета-блокаторами, а также регулярно (не реже одного раза в 6 мес.) выполнять контрольную ЭГДС, а при выявлении 3-й степени варикозного расширения вен обсуждать лигирование варикозно расширенных вен.

Кроме того, следует отметить, что, по данным исследования IMbrave 150, комбинация атезолизумаба с бевацизумабом вне зависимости от опухолевой нагрузки дает клинически значимое преимущество над мультикиназным ингибитором сорафенибом. Так, например, было показано, что пациенты с ГЦР с метастазами в легких или с лимфогенным метастазированием (однако обычно небольших размеров) могут иметь еще более высокий уровень объективного ответа на монотерапию ингибитором иммунных контрольных точек [27, 28].

Наше ретроспективное исследование также показывает высокую эффективность и безопасность комбинации «атезолизумаб + бевацизумаб» в лечении неоперабельного ГЦР, как и опубликованные результаты III фазы исследования IMbrave 150 [23, 24]. При правильном подборе кандидатов на лечение, мониторинге потенциальных осложнений противоопухолевого лечения, фоновой патологии печени и других сопутствующих состояний этот режим будет отличной первой опцией эффективного лечения ГЦР.



Поступила / Received 14.10.2020
Поступила после рецензирования / Revised 23.04.2021
Принята в печать / Accepted 27.04.2021

Список литературы / References

- Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394–424. doi: 10.3322/caac.21492.
- Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(1):7–30. doi: 10.3322/caac.21442.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.). *Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2018. 250 с. Режим доступа: https://glavonco.ru/upload/pages/cancer-register/statistika_zabol_2017.pdf.
- Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. (eds.). *Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality)*. Moscow: P. Hertsens Moscow Oncology Research Institute - branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2018. 250 p. (In Russ.) Available at: https://glavonco.ru/upload/pages/cancer-register/statistika_zabol_2017.pdf.
- Imamura H., Matsuyama Y., Tanaka E., Ohkubo T., Hasegawa K., Miyagawa S. et al. Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *J Hepatol.* 2003;38(2):200–207. doi: 10.1016/s0168-8278(02)00360-4.
- Boland P., Wu J. Systemic therapy for hepatocellular carcinoma: beyond sorafenib. *Chin Clin Oncol.* 2018;7(5):50. doi: 10.21037/cco.2018.10.10.
- Llovet J.M., Ricci S., Mazzaferro V., Hilgard P., Gane E., Blanc J.F. et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008;359(4):378–390. doi: 10.1056/NEJMoa0708857.
- Kudo M., Finn R.S., Qin S., Han K., Ikeda K., Piscaglia F. et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2018;391(10126):1163–1173. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30207-1.
- Yong K.F., McNab G., Hübscher S.G., Adams D.H. Vascular adhesion protein-1 and ICAM-1 support the adhesion of tumour-infiltrating lymphocytes to tumour endothelium in human hepatocellular carcinoma. *J Immunol.* 1998;160(8):3978–3988. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9558106>.
- El-Khoueiry A.B., Sangro B., Yau T., Crocenzi T., Kudo M., Hsu C. et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet.* 2017;389(10088):2492–2502. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31046-2.
- Yau T., Park J.W., Finn R.S., Cheng A., Mathur M., Edeline J. et al. CheckMate 459: A randomized, multi-center phase III study of nivolumab (NIVO) vs sorafenib (SOR) as first-line (1L) treatment in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC). *Ann Oncol.* 2019;30(5 Suppl.):851–934. Available at: <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-2019-congress/CheckMate-459-A-Randomized-Multi-Center-Phase-3-Study-of-Nivolumab-NIVO-vs-Sorafenib-SOR-as-First-Line-1L-Treatment-in-Patients-pts-With-Advanced-Hepatocellular-Carcinoma-aHCC>.
- Morse M.A., Sun W., Kim R., He A.R., Abada P.B., Mynderse M., Finn R.S. The role of angiogenesis in hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2019;25(3):912–920. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1254.
- Zhu A.X., Duda D.G., Sahani D.V., Jain R.K. HCC and angiogenesis: possible targets and future directions. *Nat Rev Clin Oncol.* 2011;8(5):292–301. doi: 10.1038/nrclinonc.2011.30.
- Motz G.T., Santoro S.P., Wang L-P, Garrabrant T., Lastra R.R., Hagemann I.S. et al. Tumor endothelium FasL establishes a selective immune barrier promoting tolerance in tumors. *Nat Med.* 2014;20(6):607–615. doi: 10.1038/nm.3541.
- Wallin J.J., Bendell J.C., Funke R., Sznol M., Korski K., Jones S. et al. Atezolizumab in combination with bevacizumab enhances antigen-specific T-cell migration in metastatic renal cell carcinoma. *Nat Commun.* 2016;7:12624. doi: 10.1038/ncomms12624.
- Hegde P.S., Wallin J.J., Mancao C. Predictive markers of anti-VEGF and emerging role of angiogenesis inhibitors as immunotherapeutics. *Semin Cancer Biol.* 2018;52(Pt. 2):117–124. doi: 10.1016/j.semcancer.2017.12.002.
- Chen D.S., Hurwitz H. Combinations of bevacizumab with cancer immunotherapy. *Cancer J.* 2018;24(4):193–204. doi: 10.1097/PP0.0000000000000327.
- Herbst R.S., Soria J.-C., Kowanetz M., Fine G.D., Hamid O., Gordon M.S. et al. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature.* 2014;515(7528):563–567. doi: 10.1038/nature14011.
- Finn R.S., Bentley G., Britten C.D., Amado R., Busuttil R.W. Targeting vascular endothelial growth factor with the monoclonal antibody bevacizumab inhibits human hepatocellular carcinoma cells growing in an orthotopic mouse model. *Liver Int.* 2009;29(2):284–290. doi: 10.1111/j.1478-3231.2008.01762.x.
- Boige V., Malka D., Bourredjem A., Dromain C., Baey C., Jacques N. et al. Efficacy, safety, and biomarkers of single-agent bevacizumab therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Oncologist.* 2012;17(8):1063–1072. doi: 10.1634/theoncologist.2011-0465.
- Siegel A.B., Cohen E.I., Ocean A., Lehrer D., Goldenberg A., Knox J.J. et al. Phase II trial evaluating the clinical and biological effects of bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol.* 2008;26(18):2992–2998. doi: 10.1200/JCO.2007.15.9947.
- Thomas M.B., Garrett-Mayer E., Anis M., Anderton K., Bentz T., Edward A. et al. A randomized phase II open-label multi-institution study of the combination of bevacizumab and erlotinib compared to sorafenib in the first-line treatment of patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Oncology.* 2018;94(6):329–339. doi: 10.1159/000485384.
- Lee M.S., Ryoo B.-Y., Hsu C.-H., Numata K., Stein S., Verret W. et al. Atezolizumab with or without bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma (GO30140): an open-label, multicentre, phase 1b study. *Lancet Oncol.* 2020;21(6):808–820. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30156-X.
- Finn R.S., Qin S., Ikeda M., Qin S., Ikeda M., Galle P. et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med.* 2020;382(20):1894–1905. doi: 10.1056/NEJMoa1915745.
- Finn R.S., Qin S., Ikeda M., Galle P.R., Ducreux M., Kim T.-Y. et al. IMbrave150: updated overall survival data from a global, randomized, open-label Phase III study of atezolizumab + bevacizumab vs sorafenib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. In: *Gastrointestinal Cancers Symposium. January 15–17, 2021*. Available at: <https://bit.ly/3m2WYcl>.
- Marrero J.A., Kulik L.M., Sirlin C.B., Zhu A.X., Finn R.S., Abecassis M.M. et al. Diagnosis, staging, and management of hepatocellular carcinoma: 2018 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2018;68(2):723–750. doi: 10.1002/hep.29913.
- Ikeda M., Zhu A.X., Qin S., Kim T.-Y., Lim H.-Y., Kudo M. et al. IMbrave150: management of adverse events of special interest (AESIs) for atezolizumab (atezo) and bevacizumab (bev) in unresectable HCC. European Society for Medical Oncology (ESMO). *Ann Oncol.* 2020;31(4 Suppl.):698–699. doi: 10.1016/j.annonc.2020.08.1124.
- Lu L.C., Hsu C., Shao Y.Y., Chao Y., Yen C.J., Shih I.L. et al. Differential organ-specific tumor response to immune checkpoint inhibitors in hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer.* 2019;8(6):480–490. doi: 10.1159/000501275.
- Kim H.S., Hong J.Y., Cheon J., Kim I., Kim C.G., Kang B. et al. Different organ-specific response to nivolumab to determine the survival outcome of patients with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC). *J Clin Oncol.* 2020;38(15S):4584. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4584.

Информация об авторах:

Джания Ирина Анатольевна, врач-онколог отделения химиотерапии №17 Научно-исследовательского института клинической онкологии имени Н.Н. Трапезникова, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; i-dzhanyan@mail.ru

Натrusова Мария Витальевна, студент факультета фундаментальной медицины, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; 119991, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1; maryvit14@gmail.com

Бредер Валерий Владимирович, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии №17 Научно-исследовательского института клинической онкологии имени Н.Н. Трапезникова, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; vbredere@yandex.ru

Information about the authors:

Irina A.Dzhanyan, Oncologist of the Department of Chemotherapy № 17 of the Research Institute of Clinical Oncology named after N.N. Trapeznikov, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; i-dzhanyan@mail.ru

Maria V. Natrusova, Student of the Department of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University; 1, Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russia; maryvit14@gmail.com

Valeriy V. Breder, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Department of Chemotherapy № 17 of the Research Institute of Clinical Oncology named after N.N. Trapeznikov, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; vbredere@yandex.ru