

Иммунотерапия распространенной гепатоцеллюлярной карциномы: обзор литературы и клинический случай

К.В. Меньшиков^{1,2✉}, kmenshikov80@bk.ru, А.В. Султанбаев¹, Ш.И. Мусин¹, И.А. Меньшикова², Р.Р. Абдеев¹, Н.И. Султанбаева¹, В.Г. Нигматуллин¹, Е.В. Попова¹

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

² Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3

Резюме

Гепатоцеллюлярная карцинома – распространенный тип злокачественных новообразований печени и одна из ведущих причин смерти от рака во всем мире. В Российской Федерации, по данным статистических отчетов, также отмечается рост заболеваемости. Более 10 лет тирозинкиназный ингибитор сорафениб был единственным зарегистрированным средством лечения распространенной гепатоцеллюлярной карциномы. Вторым препаратом для терапии в первой линии был зарегистрирован ленаватиниб. В эру ингибиторов контрольных точек актуальной остается возможность такой терапии в первой и последующих линиях распространенной гепатоцеллюлярной карциномы. Результаты рандомизированного исследования III фазы IMbrave150 показали несомненно лучшую эффективность комбинации «атеволизумаб + бевацизумаб» в сравнении с сорафенибом в отношении медианы выживаемости без прогрессирования – 6,8 против 4,3 мес. Комбинация атеволизумаба и бевацизумаба улучшила такие результаты лечения, как общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования. В приведенном клиническом наблюдении демонстрируется результат лечения пациентки с распространенной гепатоцеллюлярной карциномой комбинацией атеволизумаба и бевацизумаба. После верификации диагноза с января 2021 г. начата терапия комбинацией атеволизумаба 1200 мг, бевацизумаба 15 мг/кг с интервалом в 21 день. В настоящее время проведено 20 курсов терапии в указанном режиме, сохраняется стабилизация заболевания. На фоне проводимой терапии не отмечено нежелательных явлений, в том числе и иммуноопосредованных, потребовавших отмены или редукции доз препаратов. В приведенном клиническом наблюдении пациентка с выраженной сопутствующей патологией достигла стабилизации заболевания в первые 3 мес. терапии. Комбинированная терапия показала благоприятный профиль переносимости.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярная карцинома, иммунотерапия, атеволизумаб, бевацизумаб, ингибиторы контрольных точек, антиангиогенная терапия

Для цитирования: Меньшиков К.В., Султанбаев А.В., Мусин Ш.И., Меньшикова И.А., Абдеев Р.Р., Султанбаева Н.И., Нигматуллин В.Г., Попова Е.В. Иммунотерапия распространенной гепатоцеллюлярной карциномы: обзор литературы и клинический случай. *Медицинский совет.* 2022;16(9):31–39. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9-31-39>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Immunotherapy of advanced hepatocellular carcinoma: case report and literature review

Konstantin V. Menshikov^{1,2✉}, kmenshikov80@bk.ru, Alexander V. Sultanbaev¹, Shamil I. Musin¹, Irina A. Menshikova², Rustem R. Abdeev¹, Nadezhda I. Sultanbaeva¹, Vadim G. Nigmatullin¹, Ekaterina V. Popova¹

¹ Republican Clinical Oncology Center; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia

² Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450008, Russia

Abstract

Hepatocellular carcinoma is a common type of liver malignancy and one of the leading causes of cancer death worldwide. In the Russian Federation, according to statistical reports, there is also an increase in the incidence. For over 10 years, the tyrosine kinase inhibitor sorafenib has been the only approved treatment for advanced hepatocellular carcinoma. Lenvatinib was registered as the second drug for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma in the first line. In the era of checkpoint inhibitors, the possibility of such therapy in the first and subsequent lines of advanced hepatocellular carcinoma remains relevant. The combination of atezolizumab with bevacizumab in a phase III study (IMbrave150) improved treatment outcomes such as overall survival and progression-free survival. The results of the phase III randomized trial IMbrave 150 showed undoubtedly better efficacy of the atezolizumab + bevacizumab combination compared to sorafenib in terms of a median progression-free survival of 6.8 vs 4.3 months. The above clinical observation demonstrates the result of treatment of a patient with advanced hepatocellular carcinoma with a combination of atezolizumab and bevacizumab. After verification of the diagnosis, since January 2021, therapy with a combination of atezolizumab 1200 mg, bevacizumab 15 mg/kg was started with an interval of 21 days.

At present, 20 courses of therapy have been carried out in this regimen, and the stabilization of the disease is maintained. Against the background of the ongoing therapy, no adverse events were noted, including immune-mediated ones that required the abolition or reduction of doses of drugs. In the above clinical observation, a patient with severe comorbidity achieved stabilization of the disease in the first three months of therapy. Combination therapy showed a favorable tolerability profile.

Keywords: hepatocellular carcinoma, immunotherapy, atezolizumab, bevacizumab, checkpoint inhibitors, antiangiogenic therapy

For citation: Menshikov K.V., Sultanbaev A.V., Musin Sh.I., Menshikova I.A., Abdeev R.R., Sultanbaeva N.I., Nigmatullin V.G., Popova E.V. Immunotherapy of advanced hepatocellular carcinoma: case report and literature review. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(9):31–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9-31-39>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) – распространенный тип злокачественных новообразований печени и одна из ведущих причин смерти от рака во всем мире [1]. В Соединенных Штатах заболеваемость ГЦК растет в течение ряда лет и в настоящее время является одним из наиболее часто диагностируемых новых видов рака [2]. Изучение эпидемиологии ГЦК продемонстрировало следующие результаты: число случаев заболеваний увеличилось почти в 4 раза за последние 4 десятилетия – с 1,6 на 100 000 в 1975–1977 гг. до 4,8 на 100 000 в 2005–2007 гг. Следует ожидать, что подобный тренд сохранится и в будущем [3].

Имеется ряд факторов риска, роль которых доказана в развитии ГЦК (рис. 1) [4].

Общей характеристикой среди факторов риска является повреждение печени, приводящее к возможному развитию цирроза. Однако, как показывают эпидемиологические исследования хронических заболеваний печени в Соединенных Штатах, изменилось и количе-

ство случаев ГЦК без цирроза печени. Например, неалкогольная жировая болезнь печени сейчас является наиболее распространенной этиологией хронического заболевания печени [5].

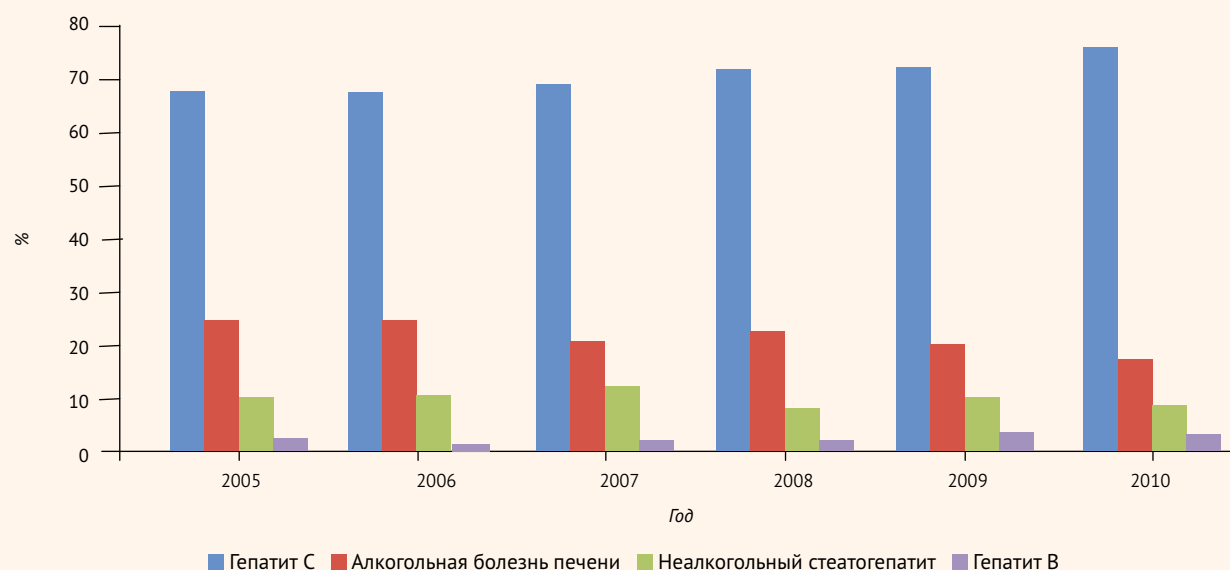
В Российской Федерации (РФ) по данным статистических отчетов также отмечается рост заболеваемости ГЦК. Так, в 2020 г. в РФ зарегистрировано 5799 пациентов, из них имели IV стадию заболевания 57,3%. С I и II стадией выявлено только 21,8% пациентов. Таким образом, только каждый пятый пациент на момент установления диагноза мог рассчитывать на радикальное лечение. Большая часть пациентов являлись кандидатами на системную терапию, в том случае если она была переносима [6, 7].

ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ РАСПРОСТРАНЕННОЙ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ

Более 10 лет тирозинкиназный ингибитор сорафениб был единственным зарегистрированным средством лечения распространенной ГЦК. Внедрение сорафени-

● **Рисунок 1.** Распространенность гепатоцеллюлярной карциномы по определенному фактору риска [4]

● **Figure 1.** HCC prevalence by specific risk factor [4]



ба в качестве стандартного лечения прогрессирующей ГЦК основано на результатах двух рандомизированных исследований III фазы: рандомизированного исследования оценки эффективности сорафениба при распространенной ГЦК (SHARP) и азиатско-тихоокеанского (AP) исследования [8, 9]. Оба исследования продемонстрировали улучшение общей выживаемости (ОВ) пациентов с распространенной ГЦК в группе сорафениба на 3 мес. по сравнению с плацебо у рандомизированных пациентов. Необходимо отметить, что в исследовании SHARP включались пациенты с хорошо сохраненной функцией печени (Чайлд – Пью А). Пациенты с классом цирроза Чайлд – Пью В и С не подходили для участия. Тем не менее Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) и Европейское агентство по оценке лекарственных средств (EMA) дали сорафенибу более широкие терапевтические показания, чем критерии приемлемости исследования SHARP [10]. Таким образом, на протяжении нескольких лет сорафениб – пероральный мультикиназный ингибитор – являлся единственной системной терапией, которая, как было доказано, увеличивает ОВ при использовании в качестве терапии первой линии для лечения ГЦК, демонстрируя среднее улучшение на 2,8 мес. по сравнению с плацебо (10,7 мес. против 7,9 мес.), несмотря на низкое количество объективных ответов (2%) [10].

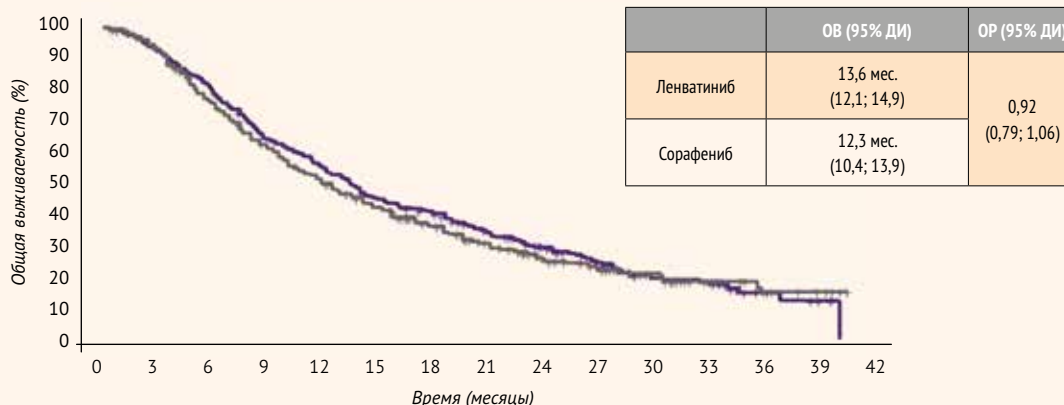
Вторым препаратом для терапии распространенной ГЦК в первой линии был зарегистрирован ленватиниб. Ленватиниб – пероральный мультикиназный ингибитор, мишенью которого являются рецепторы VEGF 1, 2 и 3, рецепторы FGF 1, 2, 3 и 4, PDGFR α , RET и c-KIT. 22 сентября 2017 г. препарат зарегистрирован FDA в качестве первой линии лечения распространенного гепатоцел-

люлярного рака (ГЦР) по результатам опубликованных исследований III фазы. REFLECT – это открытое исследование III фазы по оценке не меньшей эффективности и безопасности ленватиниба (n = 478) по сравнению с сорафенибом (n = 476), при применении в качестве системной терапии первой линии у пациентов с ГЦР [11–17]. Исследование проводилось в период с 1 марта 2013 г. по 30 июля 2015 г. Данное исследование достигло своей основной конечной точки не меньшей эффективности в отношении ОВ ленватиниба по сравнению с сорафенибом (медианы: ленватиниб 13,6 мес. по сравнению с сорафенибом 12,3 мес.; отношение рисков (ОР) 0,92; 95%-й доверительный интервал (ДИ) 0,79–1,06). Наиболее частыми побочными эффектами любой степени были артериальная гипертензия (42,2%), диарея (38,7%), снижение аппетита (34,0%) и снижение веса (30,9%) для ленватиниба и ладонно-подошвенная эритродизестезия (52,4%), диарея (46,3%), гипертония (30,3%) и снижение аппетита (26,7%) для сорафениба. Данные по общей выживаемости представлены на рис. 2 [11, 12].

Это исследование являлось первым после известного исследования SHARP (ОР 0,92; верхняя граница 95% ДИ 1,06) по ОВ по сравнению с сорафенибом в терапии первой линии для лечения ГЦК. Также следует отметить, что ленватиниб продемонстрировал статистически и клинически значимое улучшение по всем вторичным конечным точкам эффективности (выживаемость без прогрессирования, время до прогрессирования и частота объективного ответа) в подгруппах, а также по оценке качества жизни.

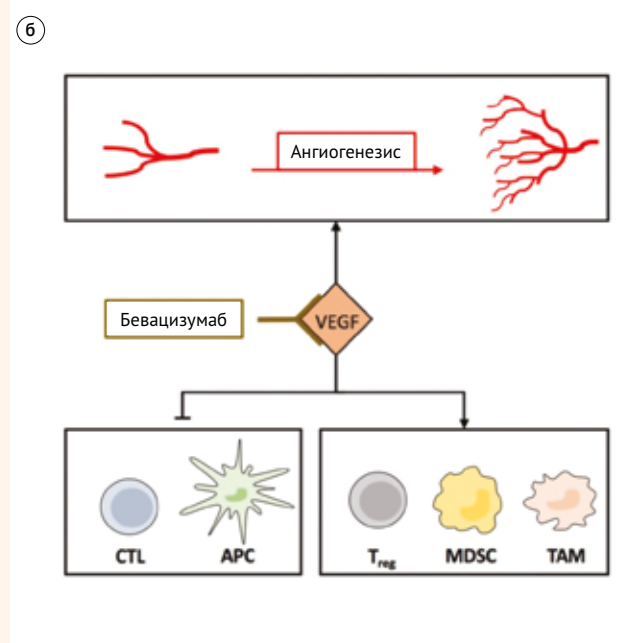
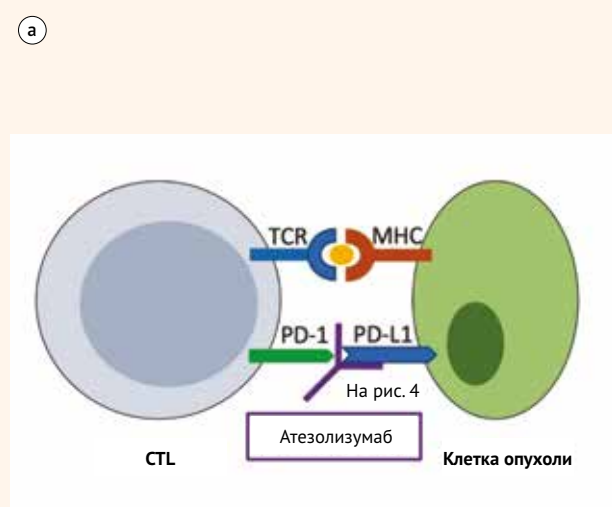
В эру ингибиторов контрольных точек остается актуальной возможность такой терапии в первой и последующих линиях распространенной ГЦК. Исследования, посвя-

- **Рисунок 2.** Первичная конечная точка: оценка общей выживаемости по методу Каплана – Мейера [11, 12]
- **Figure 2.** Primary end point: Kaplan-Meier estimate of overall survival [11, 12]



Количество пациентов в группе риска														
Ленватиниб	478	436	374	297	253	207	178	140	102	67	40	21	8	2
Сорафениб	476	440	348	282	230	192	156	116	83	57	33	16	8	4

● **Рисунок 3.** Механизмы действия атезолизумаба (а) и бевацизумаба (б) [24]
 ● **Figure 3.** Mechanisms of action of atezolizumab (a) and bevacizumab (b) [24]



APC – антигенпрезентирующая клетка; CTL – цитотоксические Т-лимфоциты; MDSC – супрессорная клетка миелоидного происхождения; MHC – главный комплекс гистосовместимости; PD-1 – белок 1 запрограммированной гибели клеток; PD-L1 – лиганд 1 запрограммированной гибели клеток; TAM – ассоциированный с опухолью макрофаг; TCR – Т-клеточный рецептор; Treg – регуляторные Т-клетки; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов.

щенные терапии распространенной ГЦК, такие как ниволумаб против сорафениба в первой линии и пембролизумаб против плацебо во второй, в том числе у пациентов со стадией В по шкале Чайлд – Пью, не достигли первичных конечных точек – увеличения ОБ [18, 19]. Исследование комбинации ниволумаба с ипилимумабом III фазы продолжается (NCT04039607). Следует отметить, что в настоящее время активно исследуются антиангиогенные (анти-VEGF) препараты в комбинации с ингибиторами контрольных точек [20, 21]. Комбинации ленватиниба с пембролизумабом, а также бевацизумаба (моноклональное антитело против VEGF) с атезолизумабом (моноклональное антитело против PD-L1) получили статус прорывной терапии в США на основе обнадеживающих результатов исследований Ib фазы [22–28]. Комбинация атезолизумаба с бевацизумабом в исследовании III фазы (IMbrave150) улучшила такие результаты лечения распространенной ГЦК, как ОБ и выживаемость без прогрессирования (6,8 против 4,3 мес.) [29]. Профиль безопасности данной комбинации оказался не хуже, чем в группе сорафениба. Гипертония и протеинурия – типичные побочные эффекты бевацизумаба – входили в тройку самых неблагоприятных нежелательных явлений. Кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта – еще один известный побочный эффект бевацизумаба и основная проблема у пациентов с циррозом

печени – возникла у 7% пациентов в этой группе, что находится в пределах ряда предыдущих исследований по оценке бевацизумаба при ГЦК [30, 31].

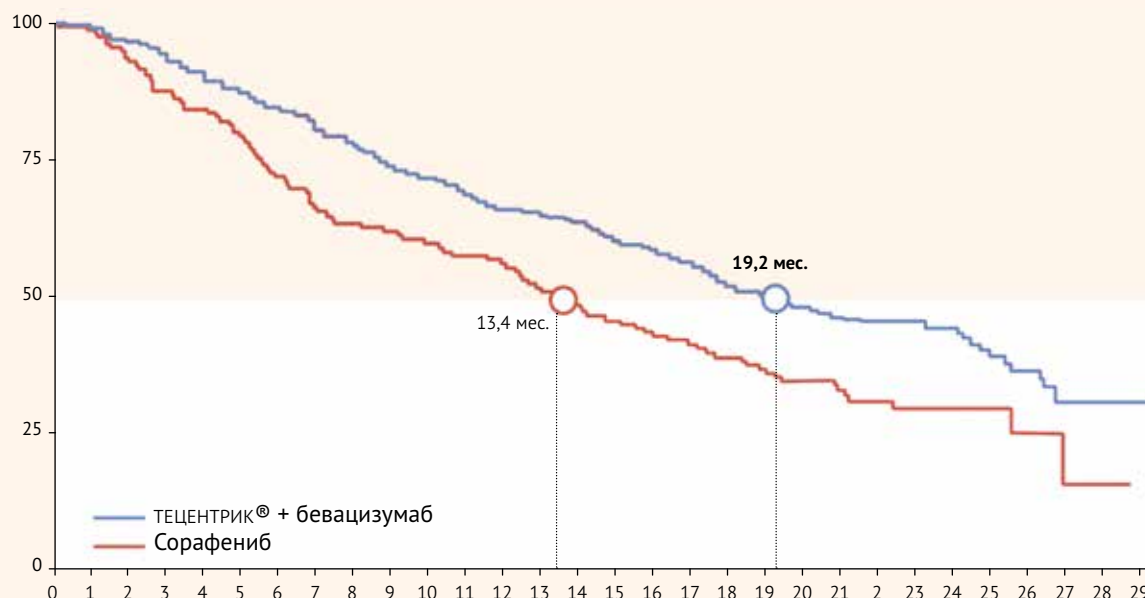
Механизмы действия атезолизумаба и бевацизумаба представлены на рис. 3а и 3б [24]. Атезолизумаб представляет собой моноклональное антитело против PD-L1. Он предотвращает взаимодействие между ингибирующими молекулами иммунных контрольных точек PD-1 и PD-L1. Помимо индуцирования ангиогенеза в опухоли, VEGF также опосредует иммуносупрессию в микроокружении опухоли, стимулируя иммуносупрессивные клетки, такие как Treg (регуляторные Т-клетки), MDSC (клетка-супрессор миелоидного происхождения) и TAM (опухоль-ассоциированные макрофаги) при подавлении антигенпрезентирующих клеток. Бевацизумаб – это моноклональное антитело против VEGF, которое меняет ангиогенный и иммунодепрессивный эффекты в микроокружении опухоли.

В исследовании IMbrave150 впервые медиана ОБ для распространенного ГЦК превысила 19 мес. и впервые полный ответ встречался у 8% пациентов на комбинации бевацизумаба и атезолизумаба. На рис. 4 представлены данные по ОБ [25].

Ниже приводим клиническое наблюдение лечения распространенной ГЦК комбинацией атезолизумаба и бевацизумаба.

● **Рисунок 4.** Медиана общей выживаемости в группе атезолизумаба и бевацизумаба 19,2 мес. против 13,4 мес. в группе сорафениба [25]

● **Figure 4.** Median OS: 19.2 months in the atezolizumab plus bevacizumab group vs 13.4 months in the sorafenib group [25]



КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

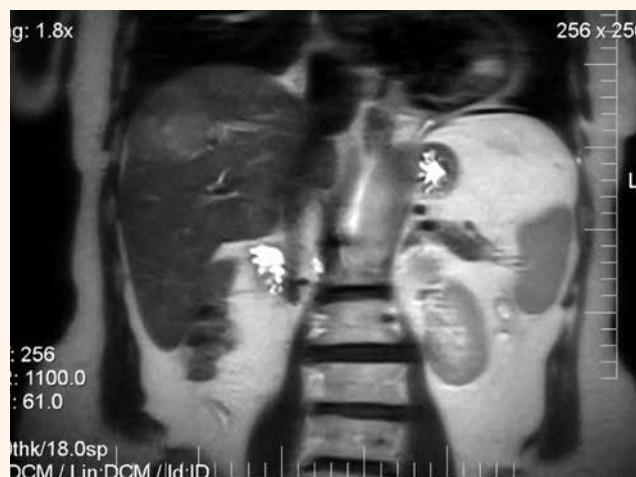
Пациентка 1951 года рождения, в декабре 2020 г. впервые отметила боли в правом подреберье, эпизоды немотивированной слабости. Обратилась к участковому терапевту. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) выявлена опухоль в печени, и пациентка направлена в Республиканский клинический онкологический диспансер (Уфа), где ей было проведено клини-

ческое обследование. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) выявлена опухоль печени (рис. 5а и 5б). Опухоль имела признаки инвазии в ветви воротной вены.

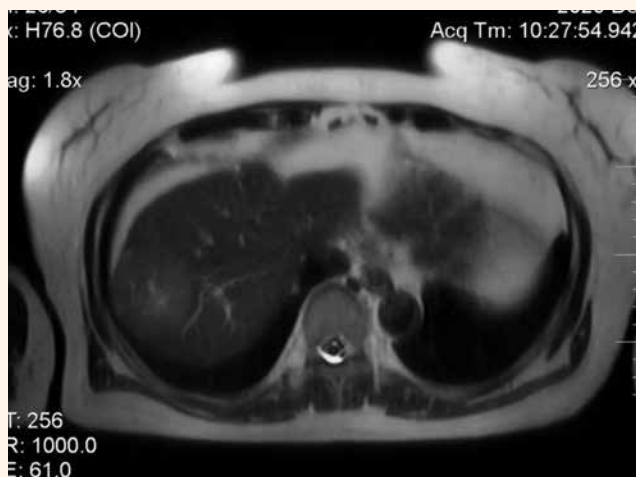
12 января 2021 г. проведено оперативное лечение: лапаротомия, биопсия печени под УЗИ-навигацией, лимфодиссекция гепатодуоденальной связки. Диагноз верифицирован морфологически и иммуногистохимически: умеренно-дифференцированный печеночно-клеточный рак.

● **Рисунок 5.** Магнитно-резонансная томография (а – фронтальный срез, б – аксиальный срез): опухоль правой доли печени до 60 × 75 мм с неоднородной структурой

● **Figure 5.** Magnetic resonance imaging (a – frontal section, b – axial section): a heterogeneous tumour (up to 60 × 75 mm) in the right liver lobe



а



б

На момент установления диагноза уровень альфа-фетопротеина (АФП) от 22.12.2020 г. 74 МЕ/мл, каких-либо клинически значимых расстройств со стороны органов и систем отмечено не было. Из сопутствующей патологии следует отметить ишемическую болезнь сердца, стенокардию, функциональный класс 1–2-й ст., хроническую сердечную недостаточность 0–1-й ст., гипертоническую болезнь 2-й степени I стадии риска 3. Следует отметить, что у пациентки отсутствовали вирусные гепатиты. Проведена фиброгастродуоденоскопия, варикозно расширенных вен пищевода не выявлено.

Таким образом, установлен диагноз «Гепатоцеллюлярный рак ст. IVA T4N1M0. BCLC-C. Метастазы в гепатодуоденальную связку. Цирроз печени. Класс А по Чайлд – Пью».

С учетом стадии заболевания, не предполагающей радикальное хирургическое лечение, и класса А по Чайлд – Пью пациентке решено начать противоопухолевую лекарственную терапию комбинацией атезолизумаба и бевацизумаба согласно клиническим рекомендациям.

С января 2021 г. начата терапия комбинацией атезолизумаба 1200 мг и бевацизумаба 15 мг/кг с интервалом в 21 день. Переносимость отмечена удовлетворительная. По данным контрольного МРТ-исследования через 3 мес. терапии констатируется стабилизация заболевания по RECIST 1.1 (Response evaluation criteria in solid tumours – критерии оценки ответа солидных опухолей) (рис. 6).

Результаты рандомизированного исследования III фазы IMbrave150 показали несомненно лучшую эффективность комбинации «атезолизумаб + бевацизумаб» в сравнении с сорафенибом в отношении медианы

выживаемости без прогрессирования – 6,8 против 4,3 мес. (ОР 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) (modified RECIST) [32, 33].

В настоящее время пациентке проведено 20 курсов комбинированной терапии. По данным контрольных исследований сохраняется стабилизация заболевания. На фоне проводимой терапии не отмечено нежелательных явлений, в том числе и иммуноопосредованных, потребовавших отмены или редукции доз препаратов.

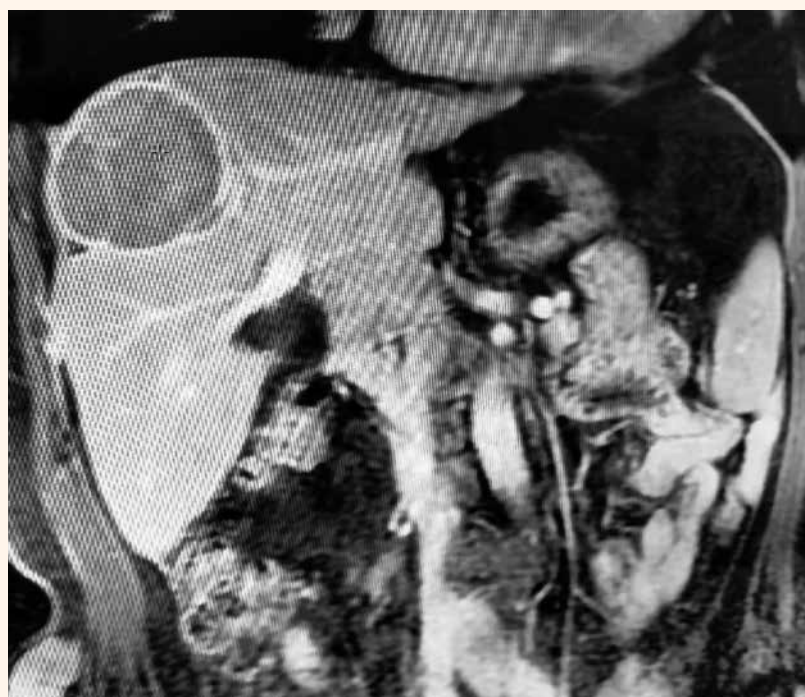
В исследовании IMbrave150 кровотечения как осложнения лечения зарегистрированы у 25% больных на комбинированной терапии «атезолизумаб + бевацизумаб» и в 17% случаев в группе сорафениба, однако геморрагические осложнения 3–4-й степени регистрировались одинаково – в 6% в обеих группах¹ [24, 34–37].

В приведенном клиническом наблюдении у пациентки не отмечено эпизодов желудочно-кишечного кровотечения, на фоне продолжающейся терапии проводился анализ кала на скрытую кровь с интервалом в 2 мес. Также контролировались гормоны щитовидной железы, гипотиреоза не отмечено.

В настоящее время у пациентки сохраняется стабилизация заболевания по данным МРТ, уровень АФП 2,4 МЕ/мл. Пациентка достаточно активна, функциональный статус по ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group – Восточная кооперативная онкологическая группа)

¹ NCCN guidelines. Hepatobiliary cancers. Version 1.2022. Available at: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1438>.

- **Рисунок 6.** Контрольная магнитно-резонансная томография: констатируется стабилизация заболевания по RECIST 1.1
- **Figure 6.** Check-up MRI showed stable disease according to RECIST 1.1



на протяжении лечения составляет 1 балл. Пациентке предполагается продолжить терапию до прогрессирующего или непереносимой токсичности.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленный клинический случай демонстрирует эффективность комбинации иммуноонкологического и ангиогенного препарата. В литературе опубликованы данные о проведенных клинических исследованиях, посвященных комбинациям иммуноонкологических препаратов с различными агентами в терапии ГЦР. Встречаются публикации о лечении пациентов с ГЦР, осложненным опухолевым тромбозом или инвазией воротной вены, где авторы отмечают, что возможности терапии в данных ситуациях ограничены. Известно, что опухолевый тромбоз или инвазия воротной вены являются специфической особенностью ГЦР [38]. В ранее опубликованных исследованиях по применению сорафениба и леватиниба в качестве терапевтических агентов при ГЦР пациенты с макрососудистой инвазией не включались. Инвазия в воротную вену и ее ветви существенно ухудшает прогноз течения заболевания. В связи с тромбозом воротной вены происходит ухудшение функционирования клеток паренхимы печени, развиваются синдром портальной гипертензии, асцит, возможен разрыв варикозно расширенных вен пищевода, а также массивное внутрипеченочное метастазирование [39]. В свою очередь, следует отметить, что в исследовании IMbrave150 включались пациенты с макрососудистой

инвазией. В клиническом наблюдении отмечено небольшое количество нежелательных явлений, III–IV степени не встречались.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время комбинация «атезолизумаб + бевацизумаб» зарегистрирована FDA, EMEA и Министерством здравоохранения РФ в качестве первой линии лечения распространенного ГЦР. Эффективность и безопасность этого режима продемонстрированы в исследовании IMbrave150. В рутинной клинической практике также следует отметить удовлетворительную переносимость данной комбинации.

В приведенном клиническом наблюдении пациентка с выраженной сопутствующей патологией достигла стабилизации заболевания в первые 3 мес. терапии. Комбинированная терапия показала благоприятный профиль переносимости. Не отмечено иммуноопосредованных нежелательных явлений.

При адекватном отборе пациентов с распространенным ГЦР, тщательном мониторинге возможных нежелательных явлений и их своевременной профилактике комбинация атезолизумаба и бевацизумаба является высокоэффективным режимом первой линии терапии.



Поступила / Received 05.03.2022
Поступила после рецензирования / Revised 28.03.2022
Принята в печать / Accepted 06.04.2022

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. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>.
- Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016;66(1):7–30. <https://doi.org/10.3322/caac.21332>.
- El-Serag H.B., Mason A.C. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med.* 1999;340(10):745–750. <https://doi.org/10.1056/NEJM199903113401001>.
- Massarweh N.N., El-Serag H.B. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Cancer Control.* 2017;24(3):1073274817729245. <https://doi.org/10.1177/1073274817729245>.
- Adams L.A., Lindor K.D. Nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Epidemiol.* 2007;17(11):863–869. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2007.05.013>.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред.). *Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году*. М.: МНИОИ; 2020. 239 с. Режим доступа: https://glavonco.ru/cancer_register/Помощь%202019.pdf.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (eds.). *The state of oncological care for the population of Russia in 2019*. Moscow: MNIIOI; 2020. 239 p. (In Russ.) Available at: https://glavonco.ru/cancer_register/Помощь%202019.pdf.
- Ахметгареева К.Т., Липатов О.Н., Меньшиков К.В., Султанбаев А.В. Заболеваемость первичным раком печени в Республике Башкортостан. В: *Белые ночи 2020: тезисы VI Петербургского международного онкологического форума, Санкт-Петербург, 25–28 июня 2020 года*: Вопросы онкологии; 2020. С. 22. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=43263402>.
- Akhmetgareeva K.T., Lipatov O.N., Menshikov K.V., Sultanbaev A.V. The incidence of primary liver cancer in the Republic of Bashkortostan. In: *White Nights 2020: Abstracts of the VI St Petersburg International Cancer Forum, St Petersburg, 25–28 June 2020*: Voprosy Onkologii; 2020, p. 22. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=43263402>.
- Cheng A.L., Kang Y.K., Chen Z., Tsao C.J., Qin S., Kim J.S. et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* 2009;10(1):25–34. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70285-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70285-7).
- 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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0708857>.
- Шахнович Е.Б., Кербилов О.Б., Кулага Е.А. Роль таргетной терапии в лечении распространенного гепатоцеллюлярного рака. *Современная онкология*. 2015;17(1):50–54. Режим доступа: <https://modernonco.orscience.ru/1815-1434/article/view/26999>.
- Shakhnovich E.B., Kerbikov O.B., Kulaga E.A. The role of targeted therapy in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *Journal of Modern Oncology*. 2015;17(1):50–54. (In Russ.) Available at: <https://modernonco.orscience.ru/1815-1434/article/view/26999>.
- Kudo M., Finn R.S., Qin S., Han K.H., 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30207-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30207-1).
- Bruix J., Qin S., Merle P., Granito A., Huang Y.H., Bodoky G. et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;389(10064):56–66. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32453-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32453-9).
- Меньшиков К.В., Султанбаев А.В., Ахметгареева К.Т., Липатов Д.О. Лечение метастатического гепатоцеллюлярного рака леватинибом. Клинический случай и обзор литературы. *Современная онкология*. 2021;23(1):156–161. <https://doi.org/10.26442/18151434.2021.1.200785>.
- Menshikov K.V., Sultanbaev A.V., Akhmetgareeva K.T., Lipatov D.O. Treatment of metastatic hepatocellular carcinoma with lenvatinib. Case report and literature review. *Journal of Modern Oncology*. 2021;23(1):156–161. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/18151434.2021.1.200785>.

14. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018;69(1):182–236. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.019>.
15. Heimbach J.K., Kulik L.M., Finn R.S., Sirlin C.B., Abecassis M.M., Roberts L.R. et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2018;67(1):358–380. <https://doi.org/10.1002/hep.29086>.
16. Matsui J., Yamamoto Y., Funahashi Y., Tsuruoka A., Watanabe T., Wakabayashi T. et al. E7080, a novel inhibitor that targets multiple kinases, has potent antitumor activities against stem cell factor producing human small cell lung cancer H146, based on angiogenesis inhibition. *Int J Cancer*. 2008;122(3):664–671. <https://doi.org/10.1002/ijc.23131>.
17. Tamai T., Hayato S., Hojo S., Suzuki T., Okusaka T., Ikeda K., Kumada H. Dose Finding of Lenvatinib in Subjects With Advanced Hepatocellular Carcinoma Based on Population Pharmacokinetic and Exposure-Response Analyses. *J Clin Pharmacol*. 2017;57(9):1138–1147. <https://doi.org/10.1002/jcph.917>.
18. Меньшиков К.В., Султанбаев А.В., Мусин Ш.И., Измайлов А.А., Меньшикова И.А., Насретдинов А.Ф., Шайхутдинов И.Р. Лечение метастатического гепатоцеллюлярного рака. Клинический случай и обзор литературы. *Поволжский онкологический вестник*. 2020;11(4):75–81. Режим доступа: <https://oncort.ru/wp-content/uploads/2021/02/pov4-20.pdf>.
19. Bussolino F., Di Renzo M.F., Ziche M., Bocchietto E., Olivero M., Naldini L. et al. Hepatocyte growth factor is a potent angiogenic factor which stimulates endothelial cell motility and growth. *J Cell Biol*. 1992;119(3):629–641. <https://doi.org/10.1083/jcb.119.3.629>.
20. Finn R.S., Ryoo B.Y., Merle P., Kudo M., Bouattour M., Lim H.Y. et al. Pembrolizumab As Second-Line Therapy in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma in KEYNOTE-240: A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(3):193–202. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01307>.
21. Yau T., Park J.W., Finn R.S., Cheng A.L., Mathurin P., Edeline J. et al. Nivolumab versus sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 459): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022;23(1):77–90. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00604-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00604-5).
22. Datta M., Coussens L.M., Nishikawa H., Hodi F.S., Jain R.K. Reprogramming the Tumor Microenvironment to Improve Immunotherapy: Emerging Strategies and Combination Therapies. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2019;39:165–174. https://doi.org/10.1200/EDBK_237987.
23. Fukumura D., Kloepper J., Amoozgar Z., Duda D.G., Jain R.K. Enhancing cancer immunotherapy using antiangiogenics: opportunities and challenges. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(5):325–340. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2018.29>.
24. Pinter M., Scheiner B., Peck-Radosavljevic M. Immunotherapy for advanced hepatocellular carcinoma: a focus on special subgroups. *Gut*. 2021;70(1):204–214. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321702>.
25. 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. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-1254>.
26. Motz G.T., Santoro S.P., Wang L.P., Garra-brant 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. <https://doi.org/10.1038/nm.3541>.
27. Voron T., Colussi O., Marcheteau E., Pernot S., Nizard M., Pointet A.L. et al. VEGF-A modulates expression of inhibitory checkpoints on CD8+ T cells in tumors. *J Exp Med*. 2015;212(2):1397–148. <https://doi.org/10.1084/jem.20140559>.
28. El-Khoueiry A.B., Sangro B., Yau T., Crocenzi T.S., 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31046-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31046-2).
29. Finn R.S., Ikeda M., Zhu A.X., Sung M.W., Baron A.D., Kudo M. et al. Phase Ib Study of Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2020;38(26):2960–2970. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00808>.
30. Pishvaian M., Lee M.S., Ryoo B., Stein S., Lee K., Verret W. et al. Updated safety and clinical activity results from a phase Ib study of atezolizumab + bevacizumab in hepatocellular carcinoma (HCG). *Ann Oncol*. 2018;29(Suppl. 8):VIII718–VIII719. <https://doi.org/10.1093/annonc/ndy424.028>.
31. Finn R.S., Qin S., Ikeda M., Galle P.R., Ducreux M., Kim T.Y. et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 2020;382(20):1894–1905. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915745>.
32. Pinter M., Ulbrich G., Sieghart W., Kölblinger C., Reiberger T., Li S. et al. Hepatocellular Carcinoma: A Phase II Randomized Controlled Double-Blind Trial of Transarterial Chemoembolization in Combination with Biweekly Intravenous Administration of Bevacizumab or a Placebo. *Radiology*. 2015;277(3):903–912. <https://doi.org/10.1148/radiol.2015142140>.
33. Siegel A.B., Cohen E.I., Ocean A., Lehrer D., Goldenberg A., Knox J.J. et al. Phase II trial evaluating the clinical and biologic effects of bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*. 2008;26(18):2992–2998. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.9947>.
34. 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. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2011.30>.
35. Джанян И.А., Натрусова М.В., Бредер В.В. Первые результаты применения комбинированной терапии «атеволизумаб + бевацизумаб» у пациентов с распространенным гепатоцеллюлярным раком. *Медицинский совет*. 2021;(45):8–15. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/6206>.
36. Dzhanyan I.A., Natrusova M.V., Breder V.V. Preliminary results of retrospective analysis Atezolizumab and Bevacizumab in first-line therapy of advanced HCC. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(45):8–15. (In Russ.) Available at: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/6206>.
37. Ikeda M., Zhu A.X., Qin S., Kim T.-Y., Lim H.Y., Kudo M. et al. 1008P 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(Suppl. 4):698–699. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.1124>.
38. Vogel A., Cervantes A., Chau I., Daniele B., Llovet J.M., Meyer T. et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018;29(Suppl. 4):iv238–iv255. <https://doi.org/10.1093/annonc/ndy308>.
39. Li Q., Wang J., Sun Y., Cui Y.L., Juzi J.T., Li H.X. et al. Efficacy of postoperative transarterial chemoembolization and portal vein chemotherapy for patients with hepatocellular carcinoma complicated by portal vein tumor thrombosis – a randomized study. *World J Surg*. 2006;30(11):2004–2011. <https://doi.org/10.1007/s00268-006-0271-6>.
40. Владимирова Л.Ю., Миташок И.С., Калабанова Е.А., Мещеряков П.Н., Снежко Т.А., Кабанов С.Н. и др. Клиническое наблюдение применения сорафениба при лечении гепатоцеллюлярной карциномы. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2017;6(5):70–73. <https://doi.org/10.17116/onkolog20176570-73>.
41. Vladimirova L.Yu., Mitashok I.S., Kalabanova E.A., Meshcheryakov P.N., Snezhko T.A., Kabanov S.N. et al. A clinical case of sorafenib use in the treatment of hepatocellular carcinoma. *PA. Herzen Journal of Oncology*. 2017;6(5):70–73. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/onkolog20176570-73>.

Информация об авторах:

Меньшиков Константин Викторович, к.м.н., доцент кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии Института дополнительного профессионального образования, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3; врач-онколог отдела химиотерапии, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0003-3734-2779>; kmenshikov80@bk.ru

Султанбаев Александр Валерьевич, к.м.н., заведующий отделом противоопухолевой лекарственной терапии, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0003-0996-5995>; rkodrb@yandex.ru

Мусин Шамиль Исмаилович, к.м.н., заведующий хирургическим отделением №6, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0003-1185-977X>

Меньшикова Ирина Асхатовна, к.м.н., доцент, доцент кафедры биологической химии, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-8665-8895>; i-menshikova@bk.ru

Абдеев Рустем Раисович, врач-онколог, заведующий хирургическим отделением №1, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0003-1438-2006>

Султанбаева Надежда Ивановна, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0001-5926-0446>; nd.sultan@rambler.ru

Нигматуллин Вадим Гадилович, врач-онколог, заведующий отделением химиотерапии, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0003-1647-9397>

Попова Екатерина Владимировна, врач-онколог, заведующая отделением амбулаторной противоопухолевой лекарственной терапии, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0003-1242-759X>

Information about authors:

Konstantin V. Menshikov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Oncology with Courses of Oncology and Pathological Anatomy of the Institute of Additional Professional Education, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450008, Russia; Oncologist, Department of Chemotherapy, Republican Clinical Oncology Center; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3734-2779>; kmenshikov80@bk.ru

Alexander V. Sultanbaev, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Antitumor Drug Therapy, Republican Clinical Oncology Center; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0996-5995>; rkodrb@yandex.ru

Shamil I. Musin, Cand. Sci. (Med.), Head of the Surgical Department No. 6, Republican Clinical Oncology Center; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1185-977X>

Irina A. Menshikova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Biological Chemistry, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450008, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8665-8895>; i-menshikova@bk.ru

Rustem R. Abdeev, Oncologist, Head of the Surgical Department No. 1, Republican Clinical Oncology Center; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1438-2006>

Nadezhda I. Sultanbaeva, Oncologist, Department of Antitumor Drug Therapy No. 1, Republican Clinical Oncology Center; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5926-0446>; nd.sultan@rambler.ru

Vadim G. Nigmatullin, Oncologist, Head of the Department of Chemotherapy, Republican Clinical Oncology Center; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1647-9397>

Ekaterina V. Popova, Oncologist, Head of the Outpatient Antitumor Drug Therapy Department, Republican Clinical Oncology Center; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1242-759X>