

Атезолизумаб и бевацизумаб в лечении распространенного гепатоцеллюлярного рака с неблагоприятными факторами и опухолевым тромбозом

И.А. Джанян^{1✉}, i-dzhanyan@mail.ru, М.Н. Хагажеева¹, В.В. Бредер¹, Д.И. Юдин¹, И.В. Погребняков¹, А.Е. Кузьминов¹, Е.Ю. Антонова¹, Н.М. Старостин²

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

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Резюме

Введение. Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) в Российской Федерации остается актуальной проблемой онкологии в связи с высокими показателями одногодичной летальности – 61,9%, а также большой долей впервые выявленных пациентов с запущенными стадиями – около 60%. В статье представлены результаты применения комбинированной терапии «атезолизумаб + бевацизумаб» в первой линии у пациентов с ГЦР и опухолевым тромбозом внутрипеченочных ветвей и ствола воротной вены.

Цель. Оценить эффективность применения схемы анти-VEGF/PD-L1-терапии атезолизумаба в комбинации с бевацизумабом в качестве терапии первой линии на примере 23 пациентов с ГЦР и опухолевым тромбозом системы воротной вены в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ материала Национального медицинского исследовательского центра онкологии имени Н.Н. Блохина, включающий 23 случая лечения пациентов с распространенным ГЦР, осложненным опухолевым тромбозом воротной вены. Пациенты получали первую линию терапии атезолизумабом 1200 мг и бевацизумабом 15 мг/кг 1 раз в 21 день до прогрессирования или непереносимой токсичности. Эффективность терапии оценивалась по критериям RECIST 1.1. Анализ и статистическая обработка результатов проводились с использованием программы SPSS Statistics 23.0. Анализ выживаемости проведен с помощью метода Каплана – Майера. Для анализа социодемографических и клинических характеристик пациентов использованы методы описательной статистики.

Результаты. При медиане наблюдения одногодичная выживаемость составила 51,6%, медиана выживаемости до прогрессирования в группе неблагоприятного прогноза – 13,2 мес., медиана общей выживаемости не достигнута. Частота объективных эффектов зарегистрирована у 4 (17,5%) пациентов, контроль болезни – у 16 (65,5%), прогрессирование – у 3 (13%). Нежелательные явления отмечены у 6 (26%) пациентов. Случаи артериальной гипертензии отмечались у 2 пациентов (9%), кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода – у 3 (13%), только у 1 пациента (4%) наблюдался иммуноопосредованный гепатит, диарея была у 1 пациента (4%).

Заключение. Применение комбинации препаратов атезолизумаб + бевацизумаб показывает хорошую эффективность даже в группе пациентов с ГЦР, осложненным тромбозом ветвей и ствола воротной вены. Более того, общая выживаемость без прогрессирования была выше, чем у пациентов с тромбозом дистальных участков воротной вены.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярный рак, тромбоз воротной вены, мультикиназные ингибиторы, сорафениб, декомпенсация цирроза, первая линия терапии, симптоматическая терапия

Для цитирования: Джанян И.А., Хагажеева М.Н., Бредер В.В., Юдин Д.И., Погребняков И.В., Кузьминов А.Е., Антонова Е.Ю., Старостин Н.М. Атезолизумаб и бевацизумаб в лечении распространенного гепатоцеллюлярного рака с неблагоприятными факторами и опухолевым тромбозом. *Медицинский совет.* 2023;17(11):10–16. <https://doi.org/10.21518/ms2023-177>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Atezolizumab and bevacizumab in the treatment of advanced hepatocellular cancer with adverse factors and tumor thrombosis

Irina A. Dzhanyan^{1✉}, i-dzhanyan@mail.ru, Madina N. Khagazheeva¹, Valeriy V. Breder¹, Denis I. Yudin¹, Igor V. Pogrebnyakov¹, Alexander E. Kuzminov¹, Elena Yu. Antonova¹, Nikita M. Starostin²

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

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Abstract

Introduction. Hepatocellular cancer in the Russian Federation remains an important problem due to the high one-year mortality rate, which is 61.9%. Percentage of advanced stages of newly diagnosed patients – about 60%. We present the results combination therapy atezolizumab + bevacizumab in the first line in patients with HCC and unfavorable prognostic factors.

Aim. To evaluate the efficacy of using the anti-VEGF/PD-L1 regimen of atezolizumab in combination with bevacizumab as first-line therapy in 23 patients with HCC and tumor thrombosis of the portal vein in real clinical practice.

Materials and methods. The material of Blokhin National Medical Research Center of Oncology on the 23 patients with advanced HCC and tumor thrombosis of the portal vein, we receive the first line of therapy Atezolizumab 1200 mg + Bevacizumab 15 mg/kg 1 time in 21 days until progression or until intolerable toxicity. Efficiency was assessed according to RECIST 1.1 criteria. Analysis and statistical processing of the study results was carried out using the SPSS Statistics 23.0 program, based on the collected database. Survival analysis was performed using the Kaplan-Meier method. Descriptive statistics methods were used to analyze the socio-demographic and clinical characteristics of patients.

Results. At median follow-up, one-year survival is estimated at 51.6%. Median progression-to-progression survival in the poor prognosis group was 13.2 months. The median overall survival was not reached. Efficacy of therapy: a partial response registered in 4 (17.5%), stabilization in 16 (65.5%), progression in 3 (13%). Grade 3 adverse events were detected in 6 (26%) patients. Cases of arterial hypertension of the 3 were observed in 2 patients (9%); bleeding from esophageal varices of the 3rd degree in 3 patients (13%); only 1 patient (4%) had autoimmune hepatitis, grade 3 diarrhea in one patient (4%).

Conclusions. The use of atezolizumab + bevacizumab shows effective efficacy even in the group of patients with HCC complicated by thrombosis of the branches and trunk of the portal vein. Moreover, progression-free overall survival was better than in patients with distal portal vein thrombosis.

Keywords: hepatocellular carcinoma, hepatic portal vein thrombosis, multikinase inhibitors, sorafenib, cirrhosis decompensation, first-line therapy, symptomatic therapy

For citation: Dzhanyan I.A., Khagazheeva M.N., Breder V.V., Yudin D.I., Pogrebnyakov I.V., Kuzminov A.E., Antonova E.Yu., Starostin N.M. Atezolizumab and bevacizumab in the treatment of advanced hepatocellular cancer with adverse factors and tumor thrombosis. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(11):10–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-177>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) является самой частой первичной злокачественной опухолью печени, занимающей около 85% от всей совокупности опухолей печени. ГЦР плохо поддается химиотерапевтическому лечению, поэтому в качестве системного лечения предпочтение отдается молекулярно-направленной терапии, а в последнее время активно изучается и внедряется комбинация антиангиогенной и иммунотерапии в качестве первой линии лечения [1, 2]. Исследование IMbrave150 показало, что применение комбинации атезолизумаба + бевацизумаба у пациентов с диссеминированной или нерезектабельной гепатоцеллюлярной карциномой имело большую эффективность, чем применение мультикиназного ингибитора сорафениба. Общая выживаемость (ОВ) была значительно выше и составила 19,2 мес. (95% доверительный интервал (ДИ) 17,0–23,7) в группе атезолизумаба и бевацизумаба и 13,4 мес. (95% ДИ 11,4–16,9) в группе сорафениба (относительный риск (ОР) 0,66; 95% ДИ 0,52–0,85; $p < 0,001$). Показатели выживаемости через 12 и 18 мес. составили 67 и 52% соответственно в группе атезолизумаба и бевацизумаба и 56 и 40% в группе сорафениба. То же самое наблюдалось и в отношении выживаемости без прогрессирования (ВБП), которая была значительно выше в группе атезолизумаба + бевацизумаба, чем в группе сорафениба: медиана 6,9 мес. (95% ДИ 5,7–8,6) против 4,3 мес. (95% ДИ 4,0–5,6). Кроме того, использование комбинации препаратов показало практически идентичную частоту нежелательных явлений 3-й и 4-й степени, что и применение сорафениба [3–7].

Особенностью исследования IMbrave150 было включение в исследуемую когорту пациентов с неблагоприятным прогнозом (20% исследуемой популяции): тромбозом ствола воротной вены, массивным (опухоль более 50% объема) поражением печени, инвазией желчных протоков. Эффективность комбинации атезолизумаба + бевацизумаба в этой группе пациентов превосходила сорафениб как в ОВ (медиана ОВ 7,6 против 5,5 мес.), так и ВБП (медиана ВБП 5,4 против 2,8 мес.).

После успеха IMbrave150 стало очевидно, что комбинация атезолизумаба + бевацизумаба является одной из наиболее эффективных опций для лекарственного лечения пациентов с ГЦР. Учитывая эффективность данной схемы лечения, встал вопрос о ее применении в прогностически более негативной когорте пациентов с опухолевым тромбозом воротной вены. Крупное исследование С.А.М. Fulgenzi et al., посвященное оценке использования режима «атезолизумаб + бевацизумаб» в мировой практике, подтвердило его эффективность, а также выделило несколько факторов, влияющих на ОВ и ВБП при использовании данной схемы лечения. При многофакторном анализе тромбоз воротной вены был признан независимым прогностическим фактором, негативно влияющим на ОВ, однако не влияющим на ВБП. В данном исследовании ($N = 433$) 35% пациентов имели тромбоз воротной вены, однако даже такие пациенты получили эффект от проведенного лечения [8–12].

Цель – оценить эффективность применения схемы анти-VEGF/PD-L1-терапии в качестве терапии первой линии на примере 23 пациентов с ГЦР и опухолевым тромбозом системы воротной вены.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективный анализ были включены 23 пациента с установленным гистологически или клинко-рентгенологически ГЦР, осложненным опухолевым тромбозом системы воротной вены. Пациенты получали лекарственное лечение по схеме «атезолизумаб + бевацизумаб» в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии имени Н.Н. Блохина. Оценка эффективности терапии проводилась каждые два курса с помощью магнитно-резонансной томографии с внутривенным контрастированием. Статистическая обработка результатов исследования выполнялась с использованием программы SPSS Statistics 23.0 на основе собранной базы данных. Анализ выживаемости проведен с помощью метода Каплана – Майера. Для анализа социодемографических

и клинических характеристик пациентов использованы методы описательной статистики. Подробная характеристика пациентов, включенных в данную работу, представлена в *табл. 1*.

РЕЗУЛЬТАТЫ

ОВ и ВБП графически представлены для исследуемой группы пациентов с начала противоопухолевого лечения (*рис. 1, 2*). Медиана ВБП от начала лечения составила 13,2 мес. (нижняя граница 95% ДИ – 7,5).

Как видно из представленных выше данных, ОВ на период 12 мес. в этой работе составила 75,4%, в то время как в исследовании IMbrave150 аналогичный показатель составил 67%, что говорит о воспроизводимости полученных в исследовании результатов лечения.

● **Таблица 1.** Характеристика пациентов и однофакторный анализ общей выживаемости

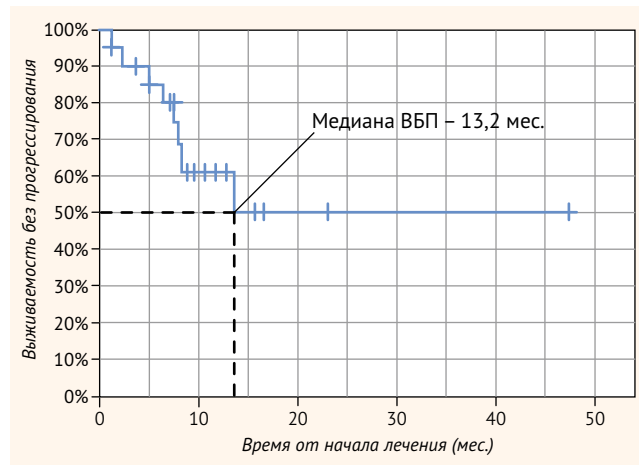
● **Table 1.** Patient characteristics and univariate analysis for overall survival

Характеристика	Значение, n/N (%)	ОР использования характеристики в качестве предиктора ОВ (95% ДИ)
Пол: • женский; • мужской	5/23 (21,7%) 18/23 (78,3%)	1,61 (0,75–2,43)
Возраст на момент постановки диагноза, лет: • среднее (стандартное отклонение); • медиана (1–3-й квартили); • минимум – максимум	55,7 (11,1) 59 (52,5–62,0) 18–72	0,85 (0,13–1,52)
Фактор риска ГЦР: • вирусный гепатит; • алиментарно-токсический гепатит	19/23 (82,6%) 4/23 (17,4%)	0,65 (0,43–0,87)
Функция печени (класс Чайлд – Пью): • А (5 баллов); • А (6 баллов); • В (7 баллов)	11/23 (47,8%) 9/23 (39,2%) 3/23 (13,0%)	1,12 (0,11–2,27)
Противовирусная терапия до начала противоопухолевой терапии	10/23 (43,5%)	1,17 (0,43–1,75)
АФП до начала лечения: • медиана (1–3-й квартили); • минимум – максимум	65 000 (533,6–2 198 800) 1,6–2 198 800	1,32 (0,89–1,79)
Количество курсов	10 (8–18)	1,99 (0,14–4,31)
Максимальное снижение АФП: • медиана (1–3-й квартили); • минимум – максимум	4,4 (2–44,8) 0–314 000	0,87 (0,44–1,23)
ECOG: • 0; • 1	15/23 (65,2%) 4/23 (17,4%)	0,97 (0,52–1,37)
Объем поражения печени: • более 50%; • менее 50%	6/23 (26,0%) 17/23 (74,0%)	1,34 (0,91–1,76)
Распространенность опухолевого тромбоза: • VP 1–3; • VP 4	15/23 (65,2%) 8/23 (34,8%)	1,02 (0,56–1,61)
Максимальный эффект: • стабилизация; • частичный эффект; • полный эффект	17/23 (74,0%) 2/23 (8,6%) 4/23 (17,4%)	0,86 (0,19–1,63)

Примечание. ОР – относительный риск; ОВ – общая выживаемость; ГЦР – гепатоцеллюлярный рак; АФП – альфа-фетопропротеин; ДИ – доверительный интервал; ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group – Восточная кооперативная онкологическая группа) – шкала оценки общего состояния пациента.

● **Рисунок 1.** Выживаемость без прогрессирования от начала специфического лечения

● **Figure 1.** Progression-free survival from initiation of specific treatment



В то же время медиана ВБП в настоящем исследовании составила 13,2 мес., что практически в 2 раза больше медианы ВБП, достигнутой в исследовании IMbrave150 в когорте пациентов, получавших атезолизумаб + бевацизумаб, – 6,9 мес., и медианы ВБП при использовании данной схемы лечения, полученной в исследовании C.A.M. Fulgenzi et al., – 6,9 мес [12]. Полученные нами данные показывают, что, несмотря на то что наша группа пациентов целиком состояла из прогностически менее благоприятных случаев (тромбоз различных участков воротной вены печени), результаты лечения оказались сопоставимы с мировыми данными, а по некоторым параметрам даже превосходили [12–24].

При анализе полученных данных была обнаружена тенденция к различию в ВБП в зависимости от максимального эффекта лечения ($p = 0,0593$). Статистически значимой разницы в ОВ выявлено не было ($p = 0,1029$).

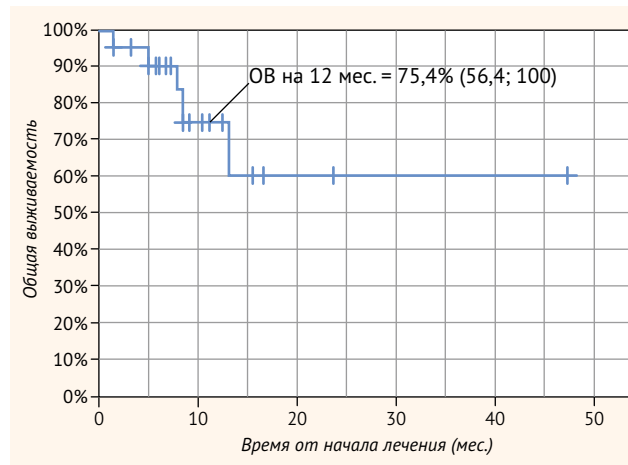
Исходя из полученных данных, был произведен расчет ОР использования социодемографических и клинических характеристик пациентов, приведенных в *табл. 1*, в качестве предикторов увеличения ОВ. Прямая положительная связь с величиной ОВ была установлена со следующими характеристиками:

- пол: ОР 1,61 (95% ДИ 0,75–2,43);
- функция печени: ОР 1,12 (95% ДИ 0,11–2,27);
- противовирусная терапия до начала противоопухолевой терапии: ОР 1,17 (95% ДИ 0,43–1,75);
- альфа-фетопrotein до начала лечения: ОР 1,32 (95% ДИ 0,89–1,79);
- количество курсов: ОР 1,99 (95% ДИ 0,14–4,31);
- объем поражения печени: ОР 1,34 (95% ДИ 0,91–1,76);
- распространенность опухолевого тромбоза: ОР 1,02 (95% ДИ 0,56–1,61).

Из этого следует, что такие факторы, как мужской пол, функция печени (класс Чайлд – Пью) А, 5–6 баллов, получение противовирусной терапии до начала противоопухолевой терапии, количество курсов больше 10, а в меньшей степени распространенность опухолевого тромбоза VP 4 ассоциируются с более благоприятным прогнозом по ОВ.

● **Рисунок 2.** Общая выживаемость от начала специфического лечения

● **Figure 2.** Overall survival from initiation of specific treatment



На период наблюдения 12 мес. ВБП составила 51,6%, ОВ – 63,8% в группе пациентов, максимальный противоопухолевый ответ которых был расценен как стабилизация. У пациентов с частичным и полным ответом на лечение при медиане наблюдения 36 мес. не было зарегистрировано ни одного прогрессирования заболевания и ни одного летального исхода.

Как уже говорилось выше, опухолевый тромбоз различных участков воротной вены является негативным прогностическим фактором при ГЦР. Тромбоз возможен в различных участках воротной вены, однако тромбоз ствола воротной вены является наиболее гемодинамически значимым по сравнению с тромбозом других участков воротной вены. В связи с этим было проведено сравнение ОВ и безрецидивной выживаемости среди двух групп пациентов, входящих в данное исследование: с тромбозом ствола воротной вены и тромбозом других частей воротной вены – левая ветвь, правая ветвь, сегментарная ветвь (*табл. 2*).

Как видно из полученных данных, опухолевый тромбоз ствола воротной вены не ассоциировался

● **Таблица 2.** Значения выживаемости общей и без прогрессирования на период 12 и 36 месяцев в зависимости от локализации опухолевого тромбоза воротной вены

● **Table 2.** Overall and progression-free survival rates at 12 and 36 months according to PVT location

Период	Вовлечение ствола воротной вены	
	нет	да
Выживаемость без прогрессирования		
12 месяцев	43,5 [21,3; 88,8]	83,3 [58,3; 100,0]
36 месяцев	43,5 [21,3; 88,8]	–
Общая выживаемость		
12 месяцев	61,5 [34,2; 100,0]	83,3 [58,3; 100,0]
36 месяцев	61,5 [34,2; 100,0]	–

с ухудшением ОВ и ВБП. Наоборот, в нашей группе пациентов с вовлечением ствола воротной вены ОВ и ВБП имели тенденцию к увеличению в сравнении с группой пациентов, у которых были тромбированы дистальные участки воротной вены (рис. 3, 4).

Согласно рекомендациям Baveno VII, пациентам с циррозом печени, осложненным варикозным расширением вен пищевода/желудка, до начала противоопухолевой терапии и профилактически в процессе лечения необходимо проводить медикаментозное лечение портальной гипертензии неселективными β -блокаторами, а также регулярно (не реже 1 раза в 6 мес.) выполнять контрольную эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС), а при выявлении 3-й степени варикозного расширения вен обсуждать лигирование варикозно расширенных вен [25].

Стоит отметить важность назначения активной сопроводительной терапии, направленной на профилактику и лечение осложнений цирроза. В табл. 3 представлены данные о частоте назначения сопроводительной терапии.

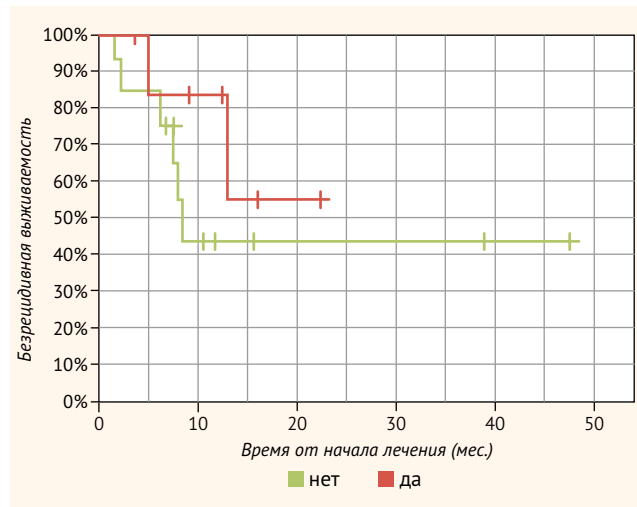
До начала терапии у 7 пациентов была диагностирована декомпенсация цирроза печени (класс Чайлд – Пью В, 7 баллов), однако адекватная и своевременная симптоматическая терапия позволила перевести цирроз в стадию компенсации (класс Чайлд – Пью А) и провести противоопухолевое лечение в рамках исследования. Учитывая, что класс цирроза у пациентов с декомпенсацией определялся различными лабораторными данными (57% ($n = 4$) – гипоальбуминемия менее 2,8 г/дл; 71% ($n = 5$) – гипербилирубинемия более 35 мкмоль/л, 86% ($n = 6$) – умеренный асцит), с целью профилактики бактериального переноса применяли рифамиксин, сравнение ВБП и ОВ внутри данной группы не проводилось. Ключевым в этой ситуации мы считаем компенсацию дефицита альбумина с целевой цифрой 40 г/л. Мы считаем, что это важно с точки зрения возможности проведения комбинированной терапии декомпенсированного цирроза. В процессе лечения у пациентов наблюдались побочные явления 2–3-й степени, перечисленные в табл. 4. Токсичность 1-й и 4-й степени в нашей выборке не отмечалась. Однако достоверных различий в ВБП и ОВ между пациентами с изначально компенсированным и декомпенсированным (7 баллов) циррозом не было, что показывает значимую роль адекватной сопутствующей терапии для лечения больных ГЦР.

ОБСУЖДЕНИЕ

Все включенные в анализ случаи пациентов до начала лечения обсуждались на междисциплинарных консилиумах с участием онкологов, хирургов, интервенционных радиологов, гепатологов и инфекционистов, чтобы оценить связанные риски и преимущества. Учитывая цирроз печени и связанную с ним портальную гипертензию, отдельно оценивали риск кровотечения по данным ЭГДС до лечения и каждые 6 мес. в процессе терапии,

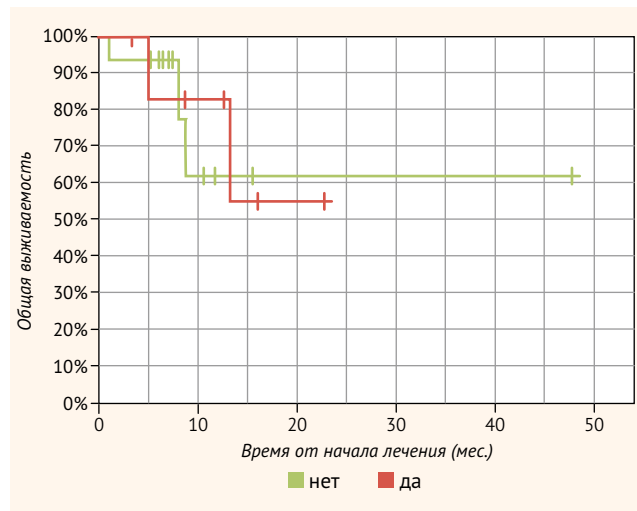
● **Рисунок 3.** Выживаемость без прогрессирования в зависимости от вовлечения или невовлечения ствола воротной вены

● **Figure 3.** Progression-free survival depending on the involvement or non-involvement of portal vein trunk



● **Рисунок 4.** Общая выживаемость в зависимости от вовлечения или невовлечения ствола воротной вены

● **Figure 4.** Overall survival depending on the involvement or non-involvement of the portal vein trunk



● **Таблица 3.** Сопроводительная терапия в качестве профилактики осложнений цирроза и печеночной недостаточности, %

● **Table 3.** Accompanying therapy as a prevention of complications of cirrhosis and liver failure, %

Сопроводительная терапия	Доля случаев
Антикоагулянтная терапия	47,8
L-орнитин-L-аспартат	86,9
S-аденозилметионин	82,6
β -Блокаторы неселективные	82,6
Альбумин человеческий 20%	21,7
Диуретики	65,2
Агонисты рецепторов тромбопоэтина	34
Рифаксимин	45,8

● **Таблица 4.** Частота нежелательных явлений, %
 ● **Table 4.** Frequency of adverse events, %

Нежелательное явление	Доля случаев 2–3-й степени
Гипоальбуминемия	25
Артериальная гипертензия	9
Иммуноопосредованный гепатит	4
Диарея	4
Кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода	13
Терапия вирусного гепатита	25

также были даны рекомендации о приеме β -блокаторов для профилактики кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и (или) необходимости их лигирования до начала лечения. Благодаря ранней диагностике и профилактике кровотечений частота нежелательных явлений в нашем исследовании была ниже, чем в исследовании IMbrave150.

Таким образом, своевременное начало противоопухолевой и сопроводительной терапии, а также выбор

наиболее эффективной схемы лечения позволяет добиться хорошего результата даже у пациентов с ГЦР из наиболее прогностически неблагоприятной группы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комбинированная терапия VEGF/PD-L1 зарегистрирована в качестве первой линии лечения распространенного ГЦР. По данным исследования IMbrave150, частота объективных ответов составила 30 и 35% по RECIST (Response evaluation criteria in solid tumours) и mRECIST (modified RECIST) соответственно, медиана ВДП – 6,9 мес., медиана ОВ – 19,2 мес. [8, 9]. Проведенный ретроспективный анализ лечения 23 пациентов показал, что эффективность сопроводительной терапии, которая применялась у большей части пациентов, позволила провести комбинированное лечение, что, в свою очередь, принесло дополнительную клиническую пользу. В нашем наблюдении зарегистрирована расчетная медиана ВБП 13,2 мес. Медиана ОВ не достигнута, поскольку 61% пациентов живы.

Поступила / Received 02.05.2023

Поступила после рецензирования / Revised 19.05.2023

Принята в печать / Accepted 25.05.2023

Список литературы / References

- Бредер В.В., Базин И.С., Балахнин П.В., Виршке Э.Р., Косырев В.Ю., Ледин Е.В. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению больных злокачественными опухолями печени и желчевыводящей системы. *Злокачественные опухоли*. 2022;12(3s2-1):467–529. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-467-529>.
 Breder V.V., Bazin I.S., Balakhnin P.V., Virshke E.R., Kosyrev V.Yu., Ledin E.V. et al. Practical recommendations for drug treatment of patients with malignant tumors of the liver and biliary system. *Malignant Tumors*. 2022;12(3s2-1):467–529. (In Russ.) <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-467-529>.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.). *Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ; 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: MNIIOI; 2018. 250 p. (In Russ.) Available at: https://glavonco.ru/upload/pages/cancer-register/statistika_zabol_2017.pdf.
- Cheng A.L., Qin S., Ikeda M., Galle P.R., Ducreux M., Kim T.Y. et al. Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2022;76(4):862–873. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.11.030>.
- 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>.
- 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>.
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2017.12.002>.
- 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. <https://doi.org/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(Suppl. 15):4584–4584. https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4584.
- Yong K.F., McNab G., Hübscher S.G., Adams D.H. Vascular adhesion protein-1 and ICAM-1 support the adhesion of tumor-infiltrating lymphocytes to tumor endothelium in human hepatocellular carcinoma. *J Immunol*. 1998;160(8):3978–3988. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.160.8.3978>.
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2017.12.002>.
- 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. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30156-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30156-X).
- Fulgenzi C.A.M., Cheon J., D'Alessio A., Nishida N., Ang C., Marron T.U. et al. Reproducible safety and efficacy of atezolizumab plus bevacizumab for HCC in clinical practice: Results of the AB-real study. *Eur J Cancer*. 2022;175:204–213. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.08.024>.
- 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>.
- 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. <https://doi.org/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. <https://doi.org/10.1038/ncomms12624>.
- Chen D.S., Hurwitz H. Combinations of Bevacizumab With Cancer Immunotherapy. *Cancer J*. 2018;24(4):193–204. <https://doi.org/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. <https://doi.org/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. <https://doi.org/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. <https://doi.org/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 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>.
- Thomas M.B., Garrett-Mayer E., Anis M., Anderton K., Bentz T., Edwards 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. <https://doi.org/10.1159/000485384>.
22. Lee M.S., Ryou 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. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30156-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30156-X).
 23. 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>.
 24. Finn R.S., Qin S., Ikeda M., Galle P.R., Ducreux M., Kim T.Y. et al. IMbrave150: Updated overall survival (OS) data from a global, randomized, open-label phase III study of atezolizumab (atezo) + bevacizumab (bev) versus sorafenib (sor) in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol.* 2021;39(Suppl. 3):267–267. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.3_suppl.267.
 25. De Franchis R., Bosch J., Garcia-Tsao G., Reiberger T., Ripoll C. Baveno VII – Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol.* 2022;76(4):959–974. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.12.022>.

Информация об авторах:

Джанян Ирина Анатольевна, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №3 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; <https://orcid.org/0000-0002-6323-511X>; i-dzhanyan@mail.ru

Хагазеева Мадина Назировна, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №3 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; <https://orcid.org/0000-0002-3744-6802>; khagazheeva.madina@mail.ru

Бредер Валерий Владимирович, д.м.н., заведующий отделом лечения отделения противоопухолевой лекарственной терапии №3 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; <https://orcid.org/0000-0002-6244-4294>; vbredr@yandex.ru

Юдин Денис Иванович, старший научный сотрудник отделения противоопухолевой лекарственной терапии №3 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; <https://orcid.org/0000-0002-0620-2696>; yudinden@mail.ru

Погребняков Игорь Владимирович, к.м.н., заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения отдела интервенционной радиологии Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной радиологии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; <https://orcid.org/0000-0002-4587-4153>; i.pogr@mail.ru

Кузьминов Александр Евгеньевич, к.м.н., научный сотрудник отделения противоопухолевой лекарственной терапии №3 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; <https://orcid.org/0000-0002-1357-0956>; alekxouzminov@mail.ru

Антонова Елена Юрьевна, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №3 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; <https://orcid.org/0000-0002-9740-3839>; Elenaantonova5@mail.ru

Старостин Никита Максимович, врач-ординатор кафедры онкологии и паллиативной медицины имени академика А.И. Савицкого, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0009-0006-0891-5805>; nm_starostin@mail.ru

Information about the authors:

Irina A. Dzhanyan, Oncologist, Department of Antitumor Drug Therapy No. 3, Research Institute of Clinical Oncology named after N.N. Trapeznikov, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6323-511X>; i-dzhanyan@mail.ru

Madina N. Khagazheeva, Oncologist, Department of Antitumor Drug Therapy No. 3, Research Institute of Clinical Oncology named after N.N. Trapeznikov, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3744-6802>; khagazheeva.madina@mail.ru

Valeriy V. Breder, Dr. Sci. (Med.), Head of the Treatment Department of the Department of Antitumor Drug Therapy No. 3, Research Institute of Clinical Oncology named after N.N. Trapeznikov, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6244-4294>; vbredr@yandex.ru

Denis I. Yudin, Senior Researcher, Department of Antitumor Drug Therapy No. 3, Research Institute of Clinical Oncology named after N.N. Trapeznikov, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0620-2696>; yudinden@mail.ru

Igor V. Pogrebnyakov, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of X-ray Surgical Methods of Diagnosis and Treatment of the Department of Interventional Radiology of the Research Institute of Clinical and Experimental Radiology, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4587-4153>; i.pogr@mail.ru

Alexander E. Kuzminov, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Department of Antitumor Drug Therapy No. 3, Research Institute of Clinical Oncology named after N.N. Trapeznikov, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1357-0956>; alekxouzminov@mail.ru

Elena Yu. Antonova, Oncologist, Department of Antitumor Drug Therapy No. 3, Research Institute of Clinical Oncology named after N.N. Trapeznikov, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9740-3839>; Elenaantonova5@mail.ru

Nikita M. Starostin, Resident Physician, Department of Oncology and Palliative Medicine named after Acad. A.I. Savitsky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0009-0006-0891-5805>; nm_starostin@mail.ru