

Место тирозинкиназных ингибиторов в первой линии лечения гепатоцеллюлярной карциномы

А.В. Сергеева^{1,2}, <https://orcid.org/0009-0000-2673-4932>, a.sergeeva1919@gmail.com

М.Ш. Манукян¹, <https://orcid.org/0000-0002-5084-4872>, manukyanmariam6@gmail.com

А.Н. Поляков¹, <https://orcid.org/0000-0001-5348-5011>, Dr.alex@p@gmail.com

И.С. Базин^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0003-2624-9341>, bazin_onk@mail.ru

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

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

³ Тверской государственный медицинский университет; 170100, Россия, Тверь, ул. Советская, д. 4

Резюме

Заболеваемость гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК) в России и мире со временем увеличивается. У большинства пациентов с ГЦК диагностируется поздняя стадия заболевания, не подходящая для потенциально излечивающих методов терапии. До появления новых режимов лечения медиана общей выживаемости при данном заболевании была чуть больше 1 года. Изучение комбинаций иммунотерапии и таргетной терапии позволило улучшить клинические результаты по сравнению с монотерапией тирозинкиназными ингибиторами, но новые режимы лечения не могут быть назначены всем пациентам с распространенной ГЦК. Применение комбинации атезолизумаба с бевацизумабом может быть назначено сохранным пациентам с распространенной ГЦК без варикозно расширенных вен, с гипертоническими кризами в анамнезе. В реальной клинической практике крайне трудно отобрать пациентов, подходящих под критерии включения в клинические исследования. Также монотерапия тирозинкиназными ингибиторами эффективна независимо от этиологии развития ГЦК и может быть назначена пациентам с признаками печеночной недостаточности (класс В Чайлд – Пью) в отличие от комбинированной терапии. Применение двойной иммунотерапии показало свою эффективность во второй линии лечения ГЦК, но, возможно, в будущем данные комбинации покажут свою эффективность и в первой линии. Нет убедительных данных об эффективности иммунотерапии у пациентов, ожидающих пересадку донорской печени. У данной категории препаратами выбора являются лenvатиниб, сорафениб. В статье приведены особенности выбора режима терапии в зависимости от этиологии процесса, целей терапии, сопутствующих заболеваний пациента и наличия/степени печеночной недостаточности.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярная карцинома, гепатит, тирозинкиназные ингибиторы, иммунотерапия, сорафениб, атезолизумаб, нежелательные явления

Для цитирования: Сергеева АВ, Манукян МШ, Поляков АН, Базин ИС. Место тирозинкиназных ингибиторов в первой линии лечения гепатоцеллюлярной карциномы. *Медицинский совет*. 2023;17(22):64–72. <https://doi.org/10.21518/ms2023-436>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Place of tyrosine kinase inhibitors in the first line of treatment of hepatocellular carcinoma

Anastasia V. Sergeeva^{1,2}, <https://orcid.org/0009-0000-2673-4932>, a.sergeeva1919@gmail.com

Mariam Sh. Manukyan¹, <https://orcid.org/0000-0002-5084-4872>, manukyanmariam6@gmail.com

Alexander N. Polyakov¹, <https://orcid.org/0000-0001-5348-5011>, Dr.alex@p@gmail.com

Igor S. Bazin^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0003-2624-9341>, bazin_onk@mail.ru

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

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

³ Tver State Medical University; 4, Sovetskaya St., Tver, 170100, Russia

Abstract

The incidence of hepatocellular carcinoma (HCC) in Russia and worldwide is steadily increasing over time. The majority of HCC patients are diagnosed at a late stage of the disease, which is not suitable for potentially curative treatment methods. Before the emergence of new treatment regimens, the median overall survival for this condition was just over one year. Studying combinations of immunotherapy and targeted therapy has improved clinical outcomes compared to monotherapy with tyrosine kinase inhibitors, but the new treatment regimens cannot be prescribed to all patients with advanced HCC. The combination of atezolizumab with bevacizumab may be prescribed to eligible patients with advanced hepatocellular carcinoma who do not have varicose veins and have no history of hypertensive crises. In real clinical practice, it is extremely difficult to select patients who meet the inclusion criteria for clinical trials. Monotherapy with tyrosine kinase inhibitors is also effective regardless of the etiology of HCC development and can be prescribed to patients with signs of liver insufficiency (Child-Pugh B) as opposed to combined therapy. Double immunotherapy has shown its efficacy in second-line treatment, and in the future, these combinations may also demonstrate their effectiveness in first-line treatment of hepatocellular carcinoma. There is insufficient evidence on the effectiveness of immunotherapy in patients awaiting liver transplantation. For this category of patients, the drugs of choice are lenvatinib and sorafenib. The article highlights the specific considerations in choosing the treatment regimen based on the etiology of the disease, treatment goals, concomitant patient conditions, and the presence/severity of liver insufficiency.

Keywords: hepatocellular carcinoma, hepatitis, tyrosine kinase inhibitors, immunotherapy, sorafenib, atezolizumab, adverse events

For citation: Sergeeva AV, Manukyan MSh, Polyakov AN, Bazin IS. Place of tyrosine kinase inhibitors in the first line of treatment of hepatocellular carcinoma. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(22):64–72. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-436>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Печеночно-клеточный рак (гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК), гепатоцеллюлярный рак (ГЦР)) – самое частое новообразование в печени (более 90% всех злокачественных опухолей этого органа), исходящее из гепатоцитов. По существу, это аденокарциномы разной степени дифференцировки. Реже встречаются холангиокарциномы (холангиоцеллюлярный рак) – злокачественная опухоль, исходящая из эпителия внутрипеченочных желчных протоков, смешанные гепатохолангиокарциномы, а также фиброламеллярная карцинома, которая формально классифицируется как вариант ГЦК.

ГЦК – пятый по частоте встречаемости в мире рак и вторая наиболее частая причина смерти от рака: мировой показатель заболеваемости в 2019 г. – 841 000 новых случаев, умерло 782 000 пациентов обоего пола, это 7% от всех видов рака, коэффициент смертности/заболеваемости – 0,92. И заболеваемость, и смертность у мужчин в 2–3 раза превышает таковую у женщин [1]. Регионы высокой распространенности: Восточная и Юго-Восточная Азия, Западная Африка.

Встречаемость и смертность от ГЦК в России за последние 10 лет неуклонно растут: если в 2008 г. было зарегистрировано 6473 новых больных ГЦК, то в 2018 г. – 8810, прирост составил 36,1%. Те же цифры и по смертности: 8319 в 2008 г. и 10179 в 2018 г., прирост – 22,3% [2].

В России абсолютные цифры ежегодно умирающих превышают данные о вновь регистрируемых, так как часто диагноз устанавливается посмертно. Согласно прогнозируемой смертности от ГЦК в Европе она может вырасти с 2010 по 2030 г. на 39,3%¹.

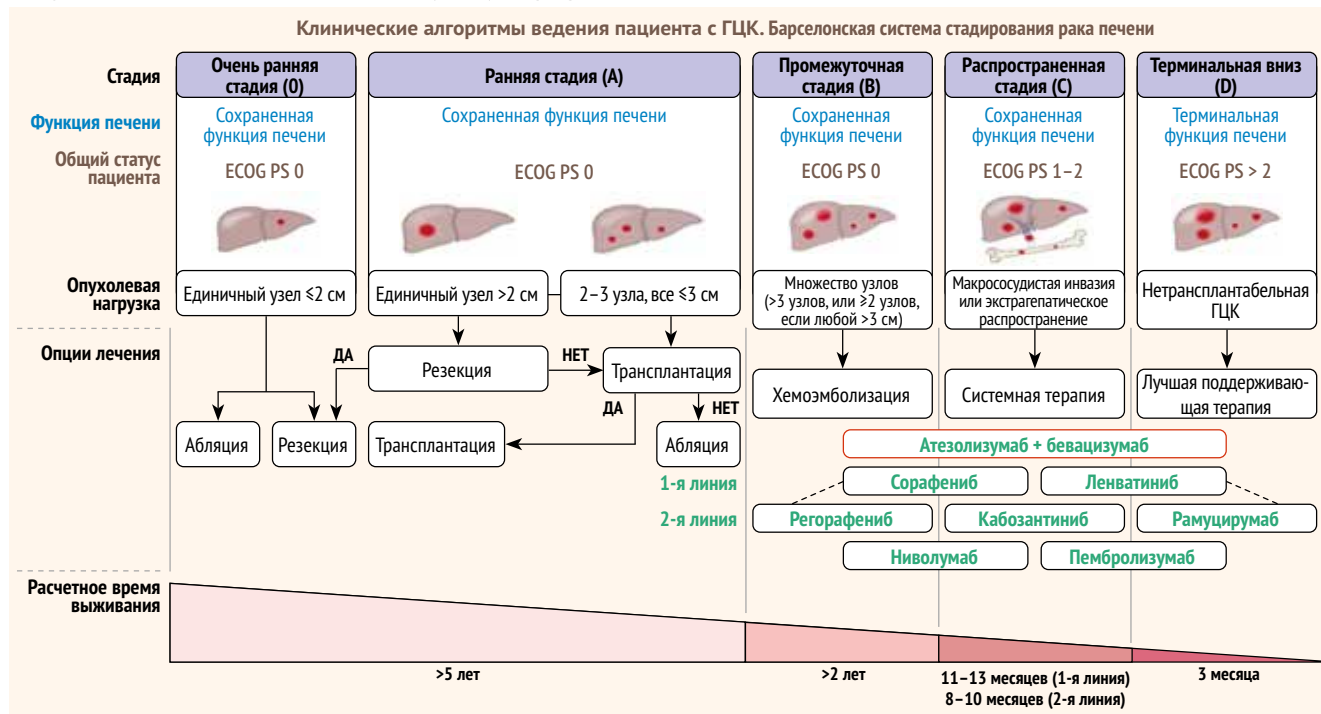
Для стадирования ГЦР применяется 8-я редакция классификации TNM AJCC/UICC (Tumor – Node – Metastasis, the American Joint Committee on Cancer / Union for International Cancer Control), которая имеет практическое значение для операбельных случаев заболевания, и Барселонская система стадирования ГЦР (BCLC) (рис. 1), которая учитывает распространенность опухолевого процесса, функциональное состояние печени, объективное состояние пациента и предполагаемую эффективность лечения.

Как видно из представленного алгоритма ведения пациентов с ГЦК (рис. 1), за последнее время произошел ряд принципиальных изменений в тактике лечения. В клиническую практику 1-й линии активно вошла иммунотерапия: комбинации атезолизумаба + бевацизумаба и тремелиумаба + дурвалумаба превзошли сорафениб в частоте объективного ответа (ЧОО) и выживаемости (рандомизированные исследования III фазы IMbrave150 и HIMALAYA) [3, 4]. В связи с этим особенно остро встает вопрос: каково же место тирозинкиназных (ТК) ингибиторов в 1-й линии лечения ГЦК?

¹ Cancer Statistics for the UK. Available at: <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics-for-the-uk>.

● **Рисунок 1.** Барселонская система стадирования гепатоцеллюлярного рака (BCLC)

● **Figure 1.** Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) staging system



ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома; ECOG PS – Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status.

ЛЕЧЕНИЕ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА

Обращаясь к реальной клинической практике, попробуем разобраться, настолько приоритетными в определении лечебной тактики являются клинические рекомендации, основанные на результатах клинических исследований, или важнее реальный портрет пациента.

План лечения ГЦК разрабатывается с учетом функциональных резервов печени, наличия сопутствующей патологии (гепатиты, наличие/степень цирроза), распространенности опухолевого процесса, объективного состояния пациента и прогноза основного и фонового заболевания печени, а также пожеланий пациента. Наилучшие результаты получены при обсуждении результатов диагностики и определении плана лечения мультидисциплинарной группой по ГЦР на базе специализированных центров.

Терапия пациентов, ожидающих трансплантацию печени

Стандартные операции при ГЦК – резекции печени, гепатэктомия с последующей ортотопической трансплантацией печени или полухирургические методы – абляция или эмболизация.

Гепатэктомия с последующей трансплантацией родственной или кадаверной печени выполняется при невозможности ограничиться резекцией. При этом гепатэктомия и трансплантации кадаверной печени выполняются при выраженном циррозе, при котором резекция печени не показана [5]. Ожидание (месяцами) труднодоступного подходящего кадаверного печеночного трансплантата у пациентов с небольшой опухолью печени завершается ростом первичного новообразования или метастазированием, исключающими целесообразность выполнения гепатэктомии у 50% пациентов [6].

Пациенты, ожидающие трансплантацию печени, могут получать как неоадьювантное, так и иное противоопухолевое лечение (bridge-терапия, или терапия ожидания), в том числе абляцию, химиоэмболизацию, резекцию печени, и (или) системное лечение, что увеличивает вероятность выполнения трансплантации печени, способствует селекции и отбору менее агрессивных случаев ГЦР. При успешном консервативном лечении случаев местно распространенного ГЦР, исходно не подходивших под критерии трансплантации, и рентгенологически подтвержденном понижении стадии (down-staging) до принятых критериев трансплантативности оправдана трансплантация печени.

Первым препаратом целенаправленной терапии распространенного ГЦК стал сорафениб. Это пероральный мультикиназный ингибитор, который подавляет киназы, участвующие в передаче сигналов, ангиогенезе и апоптозе опухолевых клеток. Ингибирование пролиферации опухолевых клеток осуществляется путем воздействия сорафениба на киназы KIT, PDGFR, RET. Ингибирование ангиогенеза происходит путем воздействия сорафениба на VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR- β , MAPK сигнальные пути.

Препарат был зарегистрирован по результатам двух международных рандомизированных исследований – SHARP [7] и Азиатско-Тихоокеанского [8]. Он позволил достоверно увеличить общую выживаемость (ОВ), что

являлось основной целью; медиана 10,7 против 7,9 мес. ($p = 0,00058$) – увеличение на 44%, а также время до прогрессирования, медиана 5,5 против 2,8 мес. ($p = 0,000007$) в сравнении с плацебо. На основании полученных данных препарат был зарегистрирован и являлся №1 до 2020 г. Клиническим маркером эффективности сорафениба служит раннее появление кожной токсичности. Так, если она проявляется в течение 1–2 циклов терапии, то медиана времени до прогрессирования – 8,1 против 3,9 мес., а медиана ОВ – 18,2 против 10,1 мес. [9].

Следующим зарегистрированным препаратом для лечения распространенной ГЦК стал мультикиназный ингибитор ленватиниб. Он относится к новому классу ТК-ингибиторов (V тип), который взаимодействует с областью связывания аденозинтрифосфата и окружающей аллостерической областью в активной конформации активационной петли (DFG-in). Это позволяет утверждать, что взаимодействие ленватиниба с ТК-рецепторами приводит к более быстрому связыванию и увеличению периода удержания ленватиниба на субстрате. Препарат блокирует рецепторы RET, KIT (контроль опухоли), VEGF (ингибирование ангио- и лимфогенеза), FGFR, PGFRDb (ингибирование микроокружения опухоли) и FGFR 1–4 (преодоление резистентности к антиангиогенным препаратам) [10]. Ленватиниб получил одобрение по результатам исследования III фазы в сравнении с сорафенибом в 1-й линии лечения у пациентов с ГЦК (REFLECT) [11, 12]. Первичной конечной точкой была выбрана ОВ, и она была достигнута. Препарат показал не худшую ОВ в сравнении с сорафенибом – 13,6 (12,1–14,9) против 12,3 (10,4–13,9) мес., разница в 1,5 мес. ($p = 0,92$). Эффект ленватиниба составил 24,1 против 9,2 сорафениба. При этом было показано, что выживаемость зависит от объективного ответа. Так, при наличии объективного ответа медиана ОВ составила 22,4 мес., без ответа – 11,4 мес. ($p = 0,0001$). Но главной особенностью применения ленватиниба при ГЦК было значительное увеличение медианы безрецидивной выживаемости – 7,4 (6,9–8,8) против 3,7 (3,6–4,6) мес. ($p = 0,00001$). Именно это позволяет с большим успехом использовать ленватиниб для терапии у пациентов, ожидающих трансплантации. Что касается применения иммунотерапии у таких пациентов, то в настоящее время нет убедительных данных о ее преимуществе. Более того, возможны непредсказуемые реакции с учетом активного применения иммуносупрессивной терапии после трансплантации печени.

Терапия первой линии

За последние несколько лет был исследован ряд терапевтических стратегий для пациентов с ГЦК, не подходящих для применения локорегионарных подходов терапии. Ингибиторы иммунных контрольных точек все чаще используются у пациентов с распространенной ГЦК, однако у таких пациентов и у пациентов с нарушением функции печени мало данных об иммунотерапии. Из-за поздней диагностики большинству пациентов с ГЦК не показано хирургическое или местнорегионарное лечение, что делает системную терапию основной. Однако различная степень печеночной дисфункции, возникающей

в результате основного заболевания печени, связана с прогнозом и эффективностью системного лечения.

ГЦК является гипervasкуляризированными и переэкспрессирующими VEGF и PD-L1 [13, 14]. Ингибирование VEGF может помочь обратить вспять иммуносупрессию, опосредованную VEGF, и повысить противораковый иммунитет [15]. Бевацизумаб (анти-VEGF) продемонстрировал скромную активность в монотерапии [16]. Монотерапия PD-L1/PD-1 ингибиторами иммунной контрольной точки продемонстрировала активность, но до сих пор не смогла показала превосходство в рандомизированных исследованиях ГЦК [17]. Двойная блокада PD-L1 и VEGF выявила клиническую пользу в других типах опухолей [18–20].

Наибольшим достижением 2020 г. является введение в клиническую практику эффективной комбинированной терапии ГЦК атезолизумабом + бевацизумабом. В исследовании IMbrave150 данная комбинация изучалась в сравнении с сорафенибом [3]. Бевацизумаб – гуманизированное рекомбинантное гиперхимерное моноклональное антитело, которое селективно связывается с биологически активным фактором роста эндотелия сосудов VEGF и нейтрализует его. Атезолизумаб – анти-PD-L1-ингибитор, который представляет собой гуманизированное моноклональное антитело из класса иммуноглобулинов G1 (IgG1) с видоизмененным Fc-фрагментом, которое непосредственно связывается с PD-L1 и блокирует его взаимодействие с рецепторами PD-1 и B7-1. Таким образом, атезолизумаб способствует прекращению опосредованного PD-L1/PD-1 подавления иммунного ответа и вызывает реактивацию противоопухолевого иммунитета.

Главными целями исследования были ОВ и время без прогрессирования (ВБП). Поставленные цели исследования были реализованы. По обновленным данным медиана ОВ в группе атезолизумаба + бевацизумаба составила 19,2 мес. по сравнению с 13,4 мес. в группе сорафениба. Полученные результаты статистически достоверны, выигрыш наблюдался во всех подгруппах, кроме пациентов с ГЦК невирусной этиологии. Медиана ВБП в группе атезолизумаба + бевацизумаба составила 6,9 мес. по сравнению с 4,3 мес. в группе сорафениба (относительный риск (ОР) 0,59; 95% доверительный интервал (ДИ)

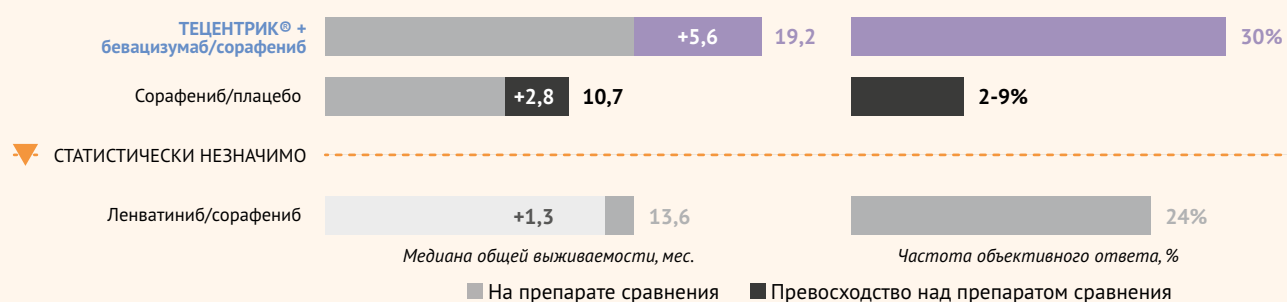
0,47–0,76; $p < 0,001$). В подгруппе с ГЦК невирусной этиологии выигрыш в медиане ВБП был статистически недостоверным (ОР 0,8; 95% ДИ 0,55–1,17). У 73,6% пациентов в группе комбинированной терапии был достигнут контроль над заболеванием. Впервые полный ответ встречался у 5,5% пациентов, получивших лечение в режиме атезолизумаба + бевацизумаба, что выше, чем на любой другой зарегистрированной лекарственной терапии ГЦК.

Тяжесть и частота нежелательных явлений в группе комбинированной терапии атезолизумабом + бевацизумабом соответствовали известному профилю токсичности. Нежелательные явления развились у 323 пациентов (98,2%), которые получили атезолизумаб + бевацизумаб, и 154 пациентов (98,7%), которые получили сорафениб. Около 15% пациентов в группе иммунотерапии прекратили лечение из-за побочных эффектов по сравнению с 10% пациентов в группе сорафениба. Желудочно-кишечные кровотечения были наиболее распространенной причиной прекращения приема схемы атезолизумаба + бевацизумаба. Частота кровотечений в верхних желудочно-кишечных отделах, наблюдаемых в группе атезолизумаба + бевацизумаба, составила 7% по сравнению с 4,5% в группе сорафениба. Данная комбинированная терапия вышла в лидеры. Суммарная эффективность терапии 1-й линии ГЦК представлена на рис. 2.

Несмотря на высокую эффективность предложенной в исследовании IMbrave150 комбинации, необходимо отметить, что популяция пациентов в данном исследовании была крайне избирательной. Во-первых, IMbrave150 представляло собой открытое исследование, в то время как золотым стандартом считают двойные слепые исследования, позволяющие избежать систематических ошибок. Во-вторых, из него исключались пациенты с варикозным расширением вен пищевода и желудка с высоким риском кровотечения или перенесшие кровотечение из варикозно расширенных вен в течение 6 мес. до начала исследования. При этом варикозное расширение вен пищевода и желудка при ГЦК встречается часто и связано с высоким риском летального исхода. И наконец, в исследование не включали пациентов с гипертоническим кризом или артериальной гипертензией без достаточного

● **Рисунок 2.** Эффективность комбинированной терапии первой линии гепатоцеллюлярного рака: общая выживаемость и объективный ответ

● **Figure 2.** Efficacy of the first-line combination therapy for hepatocellular cancer: overall survival and objective response rates



ВПЕРВЫЕ ПРЕВОСХОДСТВО над сорафенибом **БЫЛО ДОСТИГНУТО** на комбинации ТЕЦЕНТРИК® + бевацизумаб

контроля гипертензии в анамнезе и с признаками геморрагического диатеза. Популяция пациентов в исследовании IMbrave150 не была достаточно репрезентативной для пациентов с ГЦК, поскольку требовалось учесть большое количество сопутствующих заболеваний [3, 7, 21].

Исследование III фазы COSMIC-312 изучало комбинацию кабозантиниба и атезолизумаба в сравнении с сорафенибом. Кабозантиниб – это мультикиназный ингибитор ТК, участвующих в процессе роста опухоли, ангиогенезе, ремоделировании костной ткани, формировании лекарственной устойчивости и образовании метастазов. Кабозантиниб является ингибитором MET (рецептора фактора роста гепатоцитов) и VEGF. Кроме того, кабозантиниб ингибирует другие ТК, включая рецептор GAS6 (AXL), RET, ROS1, TYR03, MER, рецептор фактора роста стволовых клеток (KIT), TRKB, Fms-подобную ТК-3 (FLT3) и TIE-2. Данное исследование продемонстрировало преимущество в ВБП при комбинации кабозантиниба и атезолизумаба по сравнению с сорафенибом, которая составила 6,8 мес. против 4,2 мес. соответственно (ОР 0,63; 99% ДИ 0,44–0,91, $p = 0,0012$), хотя при промежуточном анализе не было зарегистрировано статистически значимого преимущества с точки зрения ОВ: 15,4 мес. в группе комбинированного лечения против 15,5 мес. в группе сорафениба (ОР 0,90; 96% ДИ 0,69–1,18; $p = 0,44$). В подгрупповом анализе было обнаружено, что у пациентов с вирусным гепатитом В применение комбинации кабозантиниба + атезолизумаба привело к статистически значимому выигрышу в ВБП (ОР 0,46; 95% ДИ 0,29–0,73) и ОВ (ОР 0,53; 95% ДИ 0,33–0,87). У пациентов с вирусным гепатитом С и ГЦК невирусной этиологии не было обнаружено статистически достоверного улучшения ВБП и ОВ от назначения комбинированного лечения.

Серьезные нежелательные явления, связанные с лечением, произошли у 78 (18%) пациентов в группе комбинированного лечения, 16 (8%) – в группе сорафениба и 24 (13%) – в группе кабозантиниба. Иммуноопосредованные неблагоприятные события, требующие иммуносупрессивного лечения, произошли у 7% пациентов, получающих комбинированное лечение. Связанные с лечением побочные события 3-й или 4-й степени и изменения дозы происходили чаще в комбинированных группах и группах с одним препаратом кабозантинибом, чем в группе сорафениба, но неблагоприятные события, приведшие к прекращению лечения, были нечастыми, что указывает на то, что они были управляемыми [22].

Комбинация иммунотерапии с ТК-ингибиторами в качестве первой линии терапии ГЦК также изучалась в исследовании III фазы SHR-1210: 543 пациента были рандомизированы в группу комбинированной терапии камрелизумабом (анти-PD1) + ривоцеранибом (VEGFR2-TKI) и группу монотерапии сорафенибом. По результатам анализа было выявлено статистически значимое удлинение медианы ВБП и ОВ в группе комбинированной терапии: 5,6 против 3,7 мес. (ОР 0,52; ДИ 0,41–0,65; $p < 0,0001$) и 22,1 против 15,2 мес. (ОР 0,62; ДИ 0,49–0,80; $p < 0,0001$) соответственно [23].

В исследованиях IMbrave150 и COSMIC-312 не было выявлено различий в показателях ОВ и ВБП между

комбинированной терапией и терапией сорафенибом у пациентов с ГЦК невирусной этиологии [3, 24]. Применение двойной комбинации иммунопрепаратов позволило улучшить выживаемость пациентов с ГЦК, развившейся не на фоне вирусного гепатита.

В исследовании III фазы HIMALAYA оценивалась эффективность и безопасность комбинации тремелиумаба (CTLA-4) + дурвалумаба (PD-L1) в сравнении с сорафенибом. Первичной конечной точкой исследования была оценка ОВ в группах сорафениба и тремелиумаба + дурвалумаба, вторичными – ОВ в группах сорафениба и дурвалумаба (дизайн non-inferiority), ВБП, ЧОО, длительность ответа на терапию и безопасность. При медиане времени наблюдения в 33,1 и 32,2 мес. соответственно медиана ОВ в группе дурвалумаба и тремелиумаба составила 16,4 против 13,8 мес. в группе сорафениба (ОР 0,78; 95% ДИ 0,65–0,92; $p = 0,0035$), что позволило статистически значимо снизить риск смерти на 22%. Применение тремелиумаба + дурвалумаба позволило достичь хороших показателей выживаемости у пациентов с вирусным гепатитом В (ОР 0,64; 95% ДИ 0,48–0,86) и заболеванием невирусной этиологии (ОР 0,74; 95% ДИ 0,57–0,95), но не у пациентов с вирусным гепатитом С (ОР 1,06; 95% ДИ 0,76–1,49) [25].

В настоящий момент в рандомизированных клинических исследованиях по иммунотерапии отсутствует единая закономерность в эффективности в подгруппах пациентов с различной этиологией. Например, анализ подгрупп IMbrave150 и HIMALAYA показал противоречащие друг другу результаты эффективности иммунотерапии у пациентов с невирусной этиологией (рис. 3). Эти новые данные представляют отдельный интерес и перенаправляют исследования с особым акцентом на различные этиологии, лежащие в основе патогенеза рака печени. Фактически, была выдвинута гипотеза, что вирусная и (или) невирусная этиология может влиять на иммунный контекст ГЦК, приводя к дифференцированному ответу на лечение [25].

Ряд исследований в настоящее время сосредоточены на невирусной этиологии, включая неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП) и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), связанные с метаболическим синдромом, ожирением, дислипидемией и диабетом 2-го типа. Распространенность НАЖБП оценивается в 25% среди населения всего мира, а эпидемиологические модели предсказывают дальнейшее увеличение распространенности НАЖБП/НАСГ [26].

Предполагается, что активация врожденных и адаптивных иммунных клеток в сочетании со стрессом эндоплазматического ретикулаума и повышенным высвобождением метаболитов у пациентов с НАСГ запускает воспаление гепатоцитов, приводящее к фиброзной регенерации и повышенному риску ГЦК. Была выдвинута гипотеза о важном влиянии НАЖБП и ее биологических путей на иммунную систему.

D. Pfister et al. провели метаанализ трех исследований иммунотерапии III фазы (CheckMate459, Imbrave150 и KEYNOTE-240) и оценили результаты выживаемости на основе этиологии (вирусная или невирусная) ГЦК [25].

● **Рисунок 3.** Общая выживаемость при гепатоцеллюлярном раке в зависимости от этиологии
 ● **Figure 3.** Overall survival rates in hepatocellular cancer according to etiology



Примечательно, что в подгруппе пациентов с невирусным генезом не наблюдалось улучшения выживаемости при иммунотерапии [3, 27]. Основываясь на этих результатах, недавно был проведен многоцентровый ретроспективный анализ большой группы пациентов ($n = 1232$), получавших левнатиниб в качестве терапии первой линии при распространенном процессе. Оказалось, что этиология, связанная с НАСГ, является независимым положительным прогностическим фактором для ОВ. Вероятно, данное заключение позволит улучшить отбор пациентов-кандидатов на лечение левнатинибом [28].

М. Rimini et al. опубликовали результаты крупнейшего на сегодняшний день исследования, направленного на определение роли этиологии и в частности роли НАЖБП/НАСГ в прогнозе выживаемости пациентов, получавших комбинацию атезолизумаба + бевацизумаба в сравнении с монотерапией ТК-ингибиторами [29].

Исследование показало, что лечение левнатинибом в сравнении с атезолизумабом + бевацизумабом было связано с более длительной ОВ и ВБП у пациентов с невирусным ГЦК, связанным в основном с НАЖБП/НАСГ. После многофакторного анализа был выдвинут ряд предположений о причине эффективности ТК-терапии. Основная гипотеза заключается в том, что ГЦК, ассоциированный с НАСГ, может иммунологически и метаболически отличаться от других этиологий, а именно наблюдается увеличение частоты активированных CD8⁺Т-клеток у мышей с НАСГ, которые участвуют в повреждении тканей и канцерогенезе. Также при ГЦК, связанной с НАСГ, высока популяция провоспалительных В-клеток и уровень иммуноглобулина А, что приводит к истощению Т-клеток и прогрессированию ГЦК. Тем не менее некоторые механизмы, лежащие в основе взаимодействия между иммунной системой, канцерогенезом и ингибированием иммунных контрольных точек, еще далеки от понимания, поэтому необходимы дальнейшие исследования. Основываясь

на полученных результатах и вышеупомянутых доказательствах, можно предположить, что левнатиниб способен вернуть роль CD8⁺Т-клетки в микроокружении НАСГ, вероятно, за счет ингибирования путей VEGFR и FGFR, что приведет к эффективному иммунному ответу.

Что касается исследований II–III фазы (CheckMate-459, KEYNOTE-240, KEYNOTE-224, LEAP-002, SHR-1210-III-310, RATIONALE-301 и др.) по сравнению иммунотерапии с ТК-ингибиторами, то иммунотерапия не превосходила ТК-ингибиторы в эффективности и выживаемости. При анализе подгрупп было выявлено, что одним из прогностически благоприятных факторов при лечении ТК-ингибиторами выступает возраст. А именно большая польза была достигнута у пациентов старше 75 лет. Лечение пожилых пациентов является сложной задачей, поскольку оно должно учитывать множество проблем, связанных с общим состоянием и сопутствующими заболеваниями, которые часто ограничивают доступные терапевтические подходы. Кроме того, у этих пациентов может быть снижена переносимость системного лечения, что ведет к неудовлетворительным результатам выживаемости. Тем не менее ранее было показано, что как левнатиниб, так и сорафениб хорошо переносятся пожилыми пациентами [30].

Е. Xie et al опубликовали систематический обзор и метаанализ данных 22 исследований об использовании иммунотерапии в лечении распространенной ГЦК [31]. Было высказано предположение, что прогрессирующая дисфункция печени приводит к более глубокой иммуносупрессии, подразумевающей снижение ответа на иммунотерапию. В некоторых исследованиях использовалась комбинированная терапия, такая как транскатетерная артериальная химиоэмболизация, радиочастотная абляция и лучевая терапия. Поскольку улучшение функции печени является важным фактором для терапевтического результата системной терапии, синергетический эффект ингибиторов контрольных точек в сочетании с другими

методами лечения может быть более выраженным у пациентов с функцией печени класса А по Чайлд – Пью, что могло способствовать значительной разнице в ЧОО и контроле над болезнью между двумя группами в общем метаанализе. Кроме того, у пациентов с распространенной ГЦК и функцией печени класса В по Чайлд – Пью на фоне иммунотерапии показатели выживаемости ниже по сравнению с классом А по Чайлд – Пью. Всего сообщалось о 31 (15%) нежелательном явлении 3-й степени и выше. Самыми частыми нежелательными явлениями, связанными с лечением бевацизумабом, были кровотечения – 12 (6%), гипертония – 9 (4%), протеинурия – 9 (4%); с атезолизумабом: гепатотоксичность – 12 (6%).

Очевидно, что у пациентов с классом В по Чайлд – Пью показатель выживаемости будет ниже, и это обусловлено конкурирующим поражением печени. Однако результаты показывают сопоставимую переносимость иммунотерапии, и у этой группы пациентов можно рассмотреть данный вид терапии в отсутствие абсолютных противопоказаний к атезолизумабу и бевацизумабу. Но в широкой практике стоит отдавать предпочтение сорафенибу или ниволумабу.

Безопасность и эффективность сорафениба у пациентов с нарушением функции печени были рассмотрены при анализе 1586 пациентов, получавших сорафениб и зарегистрированных в проспективной базе данных международного исследования GIDEON [32]. Профиль безопасности сорафениба был схожим у пациентов с циррозом печени класса А и В по Чайлд – Пью, но у большей доли пациентов класса В по Чайлд – Пью наблюдались серьезные нежелательные явления (60 против 33%), большее число пациентов прекратили терапию из-за побочных эффектов (40 против 25%), и у них был более высокий уровень смертности во время лечения до 30 дней после последней дозы сорафениба (37 против 18%). Тем не менее пациенты, относящиеся к классу В по Чайлд – Пью, являются гетерогенной группой пациентов с ГЦК, включающей различную степень печеночной недостаточности. Как показано в предыдущем опыте лечения сорафенибом, тщательный отбор пациентов является ключом к безопасному назначению системной терапии [33].

Безопасность применения сорафениба у пациентов с более высоким уровнем трансаминаз была изучена в подгрупповом анализе клинического исследования SHARP [34]. Результаты показали, что пациенты с легкой или умеренной дисфункцией печени не испытывали более выраженной печеночной или другой токсичности. Следовательно, это лечение может быть безопасным и эффективным даже у пациентов с легким или умеренно повышенным базовым уровнем трансаминаз.

Безопасность и эффективность первой линии лечения сорафенибом пациентов с ГЦК класса В по Чайлд – Пью были рассмотрены в метаанализе 30 исследований, включающих 8678 пациентов, из них 19% – с циррозом печени класса В по Чайлд – Пью [35]. Результаты данного метаанализа продемонстрировали медиану ОБ в группе сорафениба 4,6 мес. у пациентов с классом В по Чайлд – Пью против 8,8 мес. у пациентов с классом А

по Чайлд – Пью. Поданализ показал статистически достоверную негативную взаимосвязь ОБ с ECOG 2 ($p = 0,04$) и функцией печени класса В по Чайлд – Пью ($p = 0,001$). У пациентов, получающих сорафениб, не было расхождений в числе зарегистрированных ответов на лечение с функцией печени класса А (4,6%) или В по Чайлд – Пью (4,2%) ($p = 0,9$). Также независимо от класса нарушения функции печени безопасность и переносимость были схожи, но статистически недостоверны: у 35% пациентов развились значимые нежелательные явления 3-й или 4-й степени в группе с сорафенибом (ОР 0,95; 95% ДИ 0,73–1,23; $p = 0,7$). Также были аналогичные показатели ответа и прекращения лечения без прогрессирования и аналогичные показатели смерти, связанной с лечением, у пациентов с функцией печени класса В по Чайлд – Пью, что вряд ли будет клинически значимым, поскольку выживаемость была короче, чем у пациентов с оценкой класса А по Чайлд – Пью, обусловленной дисфункцией печени.

Несмотря на то что получены данные о худшей выживаемости среди пациентов с классом В по Чайлд – Пью, нельзя однозначно утверждать о нецелесообразности назначения сорафениба. Ведь также были получены данные о схожей токсичности, переносимости, частоте ответов с классом А по Чайлд – Пью. Соответственно, это исследование не может решить вопрос о том, является ли функция печени данной группы пациентов однозначным отрицательным прогностическим маркером пользы сорафениба. Данные исследований GIDEON и INSIGHT, проведенных в условиях реальной клинической практики, показали, что профиль безопасности сорафениба у пациентов с заболеванием печени класса А и В по Чайлд – Пью был аналогичным. Также эти исследования доказали эффективность сорафениба в группе пациентов класса В по Чайлд – Пью 7 баллов. Сорафениб включен в руководство NCCN (National Comprehensive Cancer Network) в качестве предпочтительного системного препарата первой линии у пациентов с заболеванием печени класса В по Чайлд – Пью 7 баллов, медиана ОБ составила 6,2 мес.

При прогрессировании у пациентов с ГЦК на сорафенибе возможной опцией лечения в качестве 2-й линии является комбинация ниволумаба + ипилиумаба (анти-PD-1 с анти-CTLA-4), которая способствует противоопухолевому иммунному ответу с помощью взаимодополняющих механизмов, влияющих на различные сигнальные пути. Ниволумаб способствует истощению Т-клеток в основном в микроокружении опухоли, а ипилиумаб ингибирует активированные и регуляторные Т-клетки в лимфоидных органах.

В исследовании CheckMate-040 148 пациентов были рандомизированы на 3 группы в зависимости от дозового режима и интенсивности введения. Наиболее эффективный режим – ниволумаб 1 мг/кг + ипилиумаб 3 мг/кг, при котором ЧОО составила 32%, при этом у 4 (8%) пациентов наблюдался полный ответ, а у 12 (24%) – частичный при медиане ОБ 22,8 мес. При подгрупповом анализе в зависимости от вирусной этиологии медиана ОБ среди пациентов, неинфицированных вирусами гепатита, составила 22,2 мес., с гепатитом В – 22,8 мес.,

гепатитом С – 14,9 мес. Профиль токсичности при комбинации был выше в сравнении с монотерапией ниволумабом: нежелательные явления различной степени тяжести развились у 46 (94%) пациентов, однако только у 9 были зарегистрированы значимые токсические реакции, которые привели к прекращению лечения. Полученные результаты подтверждают, что ГЦК чувствительна к блокаде CTLA-4, как ранее предполагалось в небольших клинических исследованиях с тремелимумабом [36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение иммунотерапии и ее комбинации с анти-VEGF-препаратами / ТК-ингибиторами позволило улучшить показатели выживаемости пациентов с распространенным ГЦР по сравнению с монотерапией сорафенибом/ленватинибом. Высокая эффективность новых режимов пусть и подвинула ТК-ингибиторы по результатам клинических исследований, но в реальной клинической практике лишь отобранной категории пациентов может быть назначена комбинированная терапия. Режим первой линии лечения атезолизумабом + бевацизумабом

не рекомендован пациентам с варикозным расширением вен пищевода и желудка, гипертоническим кризом или артериальной гипертензией без достаточного контроля гипертонии в анамнезе. До конца не доказана безопасность и эффективность иммунотерапии у пациентов с классом В по Чайлд – Пью, у данной категории пациентов режим выбора остается сорафениб. Также неоднозначны результаты эффективности комбинированной терапии у пациентов с ГЦК невирусной этиологии. Комбинации атезолизумаба + бевацизумаба и атезолизумаба + кабозантиниба не улучшили показатели ОБ и ВБП по сравнению с сорафенибом у пациентов с невирусной этиологией ГЦК. Лишь в исследовании HIMALAYA комбинация тремелимумаба + дурвалумаба в сравнении с сорафенибом показала эффективность по выживаемости у пациентов с ГЦК невирусной этиологии. Дальнейшее изучение новых комбинаций иммунопрепаратов, новых ТК-ингибиторов, вероятно, позволит расширить когорту пациентов, которым может быть назначена комбинированная терапия. 

Поступила / Received 16.10.2023

Поступила после рецензирования / Revised 03.11.2023

Принята в печать / Accepted 09.11.2023

Список литературы / References

- 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>.
- Каприн АД, Старинский ВВ, Петрова ГВ (ред.). *Злокачественные новообразования в России в 2018 г. (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2019. 250 с. Режим доступа: https://glavonco.ru/cancer_register/Забол_2018_Электр.pdf.
- Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 2020;382(20):1894–1905. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915745>.
- Abou-Alfa GK, Chan SL, Kudo M, Lau G, Kelley RK, Furuse J et al. Phase 3 randomized, open-label, multicenter study of tremelimumab (T) and durvalumab (D) as first-line therapy in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): HIMALAYA. *J Clin Oncol*. 2022;40(Suppl. 4):379. https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.4_suppl.379.
- Bismuth H, Chiche L, Adam R, Castaing D, Diamond T, Dennison A. Liver resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *Ann Surg*. 1993;218(2):145–151. <https://doi.org/10.1097/0000658-199308000-00005>.
- Brown RS Jr, Russo MW, Lai M, Shiffman ML, Richardson MC, Everhart JE, Hoofnagle JH. A survey of liver transplantation from living adult donors in the United States. *N Engl J Med*. 2003;348(9):818–825. <https://doi.org/10.1056/NEJMsa021345>.
- Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2008;359(4):378–390. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0708857>.
- Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS 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).
- Reig M, Torres F, Rodriguez-Lope C, Forner A, Llach R, Rimola J et al. Early dermatologic adverse events predict better outcome in HCC patients treated with sorafenib. *J Hepatol*. 2014;61(2):318–324. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.03.030>.
- Stjepanovic N, Capdevila J. Multikinase inhibitors in the treatment of thyroid cancer: specific role of lenvatinib. *Biologics*. 2014;8:129–139. <https://doi.org/10.2147/BTT.S39381>.
- Cheng AL, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F et al. Phase III trial of lenvatinib (LEN) vs sorafenib (SOR) in first-line treatment of patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC). *J Clin Oncol*. 2017;35(Suppl. 15):4001. https://doi.org/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.4001.
- Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, 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).
- Morse MA, Sun W, Kim R, He AR, Abada PB, Mynderse M, Finn RS. 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>.
- Calderaro J, Rousseau B, Amadeo G, Mercey M, Charpy C, Costentin C et al. Programmed death ligand 1 expression in hepatocellular carcinoma: Relationship With clinical and pathological features. *Hepatology*. 2016;64(6):2038–2046. <https://doi.org/10.1002/hep.28710>.
- Hegde PS, Wallin JJ, 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>.
- Wattenberg MM, Damjanov N, Kaplan DE. Utility of bevacizumab in advanced hepatocellular carcinoma: A veterans affairs experience. *Cancer Med*. 2019;8(4):1442–1446. <https://doi.org/10.1002/cam4.2015>.
- Finn RS, Ryoo BY, Merle P, Kudo M, Bouattour M, Lim HY et al. Results of KEYNOTE-240: phase 3 study of pembrolizumab (Pembro) vs best supportive care (BSC) for second line therapy in advanced hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol*. 2019;37(Suppl. 15):4004. https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4004.
- Reck M, Mok TSK, Nishio M, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F et al. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower150): key subgroup analyses of patients with EGFR mutations or baseline liver metastases in a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2019;7(5):387–401. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30084-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30084-0).
- Wallin JJ, Bendell JC, 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>.
- McDermott DF, Sosman JA, Sznol M, Massard C, Gordon MS, Hamid O et al. Atezolizumab, an Anti-Programmed Death-Ligand 1 Antibody, in Metastatic Renal Cell Carcinoma: Long-Term Safety, Clinical Activity, and Immune Correlates From a Phase Ia Study. *J Clin Oncol*. 2016;34(8):833–842. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.7421>.
- El-Khoueiry A. Atezolizumab and Bevacizumab Combination Therapy for Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2020;16(3):145–148. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8132702/>.
- Kelley RK, Rimassa L, Cheng AL, Kaseb A, Qin S, Zhu AX et al. Cabozantinib plus atezolizumab versus sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma (COSMIC-312): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022;23(8):995–1008. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00326-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00326-6).
- Qin S, Chan LS, Gu S, Bai Y, Ren Z, Lin X et al. LBA35 Camrelizumab (C) plus rivoceranib (R) vs. sorafenib (S) as first-line therapy for unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): A randomized, phase III trial. *Ann Oncol*. 2022;33(Suppl. 7):S1401–S1402. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.08.032>.
- De Castria TB, Khalil DN, Harding JJ, O'Reilly EM, Abou-Alfa GK. Tremelimumab and durvalumab in the treatment of unresectable, advanced hepatocellular

- carcinoma. *Future Oncol.* 2022;18(33):3769–3782. <https://doi.org/10.2217/fon-2022-0652>.
25. Pfister D, Núñez NG, Pinyol R, Govaere O, Pinter M, Szydłowska M et al. NASH limits anti-tumour surveillance in immunotherapy-treated HCC. *Nature.* 2021;592(7854):450–456. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03362-0>.
 26. Powell EE, Wong VW, Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet.* 2021;397(10290):2212–2224. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32511-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32511-3).
 27. Finn RS, Ryoo BY, Merle P, Kudo M, Bouattour M, Lim HY 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>.
 28. Rimini M, Kudo M, Tada T, Shigeo S, Kang W, Suda G et al. Nonalcoholic steatohepatitis in hepatocarcinoma: new insights about its prognostic role in patients treated with lenvatinib. *ESMO Open.* 2021;6(6):100330. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100330>.
 29. Rimini M, Rimassa L, Ueshima K, Burgio V, Shigeo S, Tada T et al. Atezolizumab plus bevacizumab versus lenvatinib or sorafenib in non-viral unresectable hepatocellular carcinoma: an international propensity score matching analysis. *ESMO Open.* 2022;7(6):100591. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100591>.
 30. Nebhan CA, Cortellini A, Ma W, Ganta T, Song H, Ye F et al. Clinical Outcomes and Toxic Effects of Single-Agent Immune Checkpoint Inhibitors Among Patients Aged 80 Years or Older With Cancer: A Multicenter International Cohort Study. *JAMA Oncol.* 2021;7(12):1856–1861. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.4960>.
 31. Xie E, Yeo YH, Scheiner B, Zhang Y, Hiraoka A, Tantai X et al. Immune Checkpoint Inhibitors for Child-Pugh Class B Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Oncol.* 2023;9(10):1423–1431. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2023.3284>.
 32. Lencioni R, Kudo M, Ye SL, Bronowicki JP, Chen XP, Dagher L et al. First interim analysis of the GIDEON (Global Investigation of therapeutic decisions in hepatocellular carcinoma and of its treatment with sorafenib) non-interventional study. *Int J Clin Pract.* 2012;66(7):675–683. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2012.02940.x>.
 33. D'Alessio A, Fulgenzi CAM, Nishida N, Schönlein M, von Felden J, Schulze K et al. Preliminary evidence of safety and tolerability of atezolizumab plus bevacizumab in patients with hepatocellular carcinoma and Child-Pugh A and B cirrhosis: A real-world study. *Hepatology.* 2022;76(4):1000–1012. <https://doi.org/10.1002/hep.32468>.
 34. Raoul JL, Bruix J, Greten TF, Sherman M, Mazzaferro V, Hilgard P et al. Relationship between baseline hepatic status and outcome, and effect of sorafenib on liver function: SHARP trial subanalyses. *J Hepatol.* 2012;56(5):1080–1088. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.12.009>.
 35. McNamara MG, Slagter AE, Nuttall C, Frizziero M, Pihlak R, Lamarca A et al. Sorafenib as first-line therapy in patients with advanced Child-Pugh B hepatocellular carcinoma—a meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2018;105:1–9. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.09.031>.
 36. Yau T, Kang YK, Kim TY, El-Khoueiry AB, Santoro A, Sangro B et al. Efficacy and Safety of Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma Previously Treated With Sorafenib: The CheckMate 040 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2020;6(11):e204564. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.4564>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – И.С. Базин, А.В. Сергеева, М.Ш. Манукян, А.Н. Поляков

Написание текста – И.С. Базин, А.В. Сергеева, М.Ш. Манукян

Обзор литературы – И.С. Базин, А.В. Сергеева, М.Ш. Манукян

Перевод на английский язык – А.В. Сергеева, М.Ш. Манукян

Анализ материала – И.С. Базин, А.В. Сергеева, М.Ш. Манукян

Редактирование – А.В. Сергеева, М.Ш. Манукян

Утверждение окончательного варианта статьи – И.С. Базин

Contribution of authors:

Concept of the article – Igor S. Bazin, Anastasia V. Sergeeva, Mariam Sh. Manukyan, Alexander N. Polyakov

Text development – Igor S. Bazin, Anastasia V. Sergeeva, Mariam Sh. Manukyan

Literature review – Igor S. Bazin, Anastasia V. Sergeeva, Mariam Sh. Manukyan

Translation into English – Anastasia V. Sergeeva, Mariam Sh. Manukyan

Material analysis – Igor S. Bazin, Anastasia V. Sergeeva, Mariam Sh. Manukyan

Editing – Anastasia V. Sergeeva, Mariam Sh. Manukyan

Approval of the final version of the article – Igor S. Bazin

Информация об авторах:

Сергеева Анастасия Владимировна, врач-ординатор отделения противоопухолевой лекарственной терапии №2, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; ординатор кафедры онкологии института клинической медицины, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; a.sergeeva1919@gmail.com

Манукян Мариам Ширавовна, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №2, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; manukyanmariam6@gmail.com

Поляков Александр Николаевич, к.м.н., старший научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии №2 (опухолей гепатопанкреато-абилиарной зоны), Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; Dr.alexpr@gmail.com

Базин Игорь Сергеевич, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения противоопухолевой лекарственной терапии №2, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; доцент кафедры онкологии, хирургии и паллиативной медицины, Тверской государственный медицинский университет; 170100, Россия, Тверь, ул. Советская, д. 4; bazin_onk@mail.ru

Information about the authors:

Anastasia V. Sergeeva, Resident Physician, Department of Antitumor Drug Therapy No. 2, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; Resident, Department of Oncology, Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; a.sergeeva1919@gmail.com

Mariam Sh. Manukyan, Oncologist, Department of Antitumor Drug Therapy No. 2, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; manukyanmariam6@gmail.com

Alexander N. Polyakov, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher at the Department of Abdominal Oncology No. 2 (Tumors of the Hepatopancreato-biliary Zone), Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; Dr.alexpr@gmail.com

Igor S. Bazin, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Antitumor Drug Therapy No. 2, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; Associate Professor, Department of Oncology, Surgery and Palliative Medicine, Tver State Medical University; 4, Sovetskaya St., Tver, 170100, Russia; bazin_onk@mail.ru