

Гепатоцеллюлярный рак невирусной этиологии: от теории к реальной практике

В.В. Петкау¹, <https://orcid.org/0000-0002-0342-4007>, vpetkau@yandex.ru

Н.Е. Красильникова², <https://orcid.org/0009-0000-9676-0845>, nkrasilnikova98@mail.ru

Е.Н. Бессонова^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0002-4223-3473>, ben@okb1.ru

А.А. Тарханов², <https://orcid.org/0000-0002-9584-0859>, andrey.tarkhanov@gmail.com

¹ Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

² Свердловский областной онкологический диспансер; 620036, Россия, Екатеринбург, ул. Соболева, д. 29

³ Свердловская областная клиническая больница №1; 620102, Екатеринбург, ул. Волгоградская, д. 185

Резюме

Введение. В странах Европы и Америки невирусная этиология гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) занимает от трети до половины случаев и продолжает увеличиваться. Этиология влияет на молекулярно-генетический тип ГЦР, что реализуется в разной эффективности терапии. Подгрупповой анализ рандомизированных исследований и реальная практика подтверждают это. Российские данные об эффективности терапии ГЦР различной этиологии ограничены.

Цель. Изучить отдаленные результаты лечения пациентов с ГЦР невирусной этиологии в условиях реальной практики.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включались больные с морфологически подтвержденным диагнозом ГЦР, не подлежащим по распространенности хирургическому или локорегиональному лечению, без вирусных гепатитов, получавшие лечение мультикиназными ингибиторами в Свердловском областном онкологическом диспансере. Критериям соответствовали 62 пациента: 32 получали ленватиниб, 30 – сорафениб. Стадия ГЦР BCLC C была у 44 больных (71,0%), функция печени класса B по Чайлду – Пью – у 10 (15,8%), АФП более 400 нг/мл – у 17 (27,4%).

Результаты. Лечение первой линии завершили 52 больных (83,9%), смерть зафиксирована у 40 (64,5%). Частота объективных ответов составила 25,8%, при этом полных ответов не было, а все случаи ответа на лечение были частичными – 16 из 62 (25,8%). Стабилизация была у 39 пациентов (62,9%), а контроль над заболеванием – у 55 (88,7%). Длительный контроль над заболеванием (более 23 нед.) составил 69,4% (у 43 больных). Прогрессирование заболевания при первом контроле (через 2–3 мес. после начала лечения) отмечено у 7 пациентов (11,3%). Вторую линию получили 18 из 52 (34,6%). Медиана ВБП – 10,5 мес. (95% ДИ 6,4–14,6), а медиана ОВ – 20,5 мес. (95% ДИ 14,6 – н/д).

Заключение. Полученные отдаленные результаты лечения пациентов с ГЦР невирусной этиологии тирозинкиназными ингибиторами демонстрируют эффективность и безопасность выбранного подхода.

Ключевые слова: ГЦР, рак печени, невирусная этиология, реальная практика, ленватиниб

Для цитирования: Петкау ВВ, Красильникова НЕ, Бессонова ЕН, Тарханов АА. Гепатоцеллюлярный рак невирусной этиологии: от теории к реальной практике. *Медицинский совет.* 2025;19(10):66–73. <https://doi.org/10.21518/ms2025-260>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Статья размещена при финансовой поддержке компании «Эйсай». Спонсор не участвовал в сборе, анализе данных, интерпретации результатов. При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Hepatocellular carcinoma of non-viral etiology: From theory to real practice

Vladislav V. Petkau¹, <https://orcid.org/0000-0002-0342-4007>, vpetkau@yandex.ru

Natalya E. Krasilnikova², <https://orcid.org/0009-0000-9676-0845>, nkrasilnikova98@mail.ru

Elena N. Bessonova^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0002-4223-3473>, ben@okb1.ru

Andrey A. Tarkhanov², <https://orcid.org/0000-0002-9584-0859>, andrey.tarkhanov@gmail.com

¹ Ural State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia

² Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary; 29, Sobolev St., Ekaterinburg, 620036, Russia

³ Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1; 185, Volgogradskaya St., Ekaterinburg, 620102, Russia

Abstract

Introduction. Non-viral etiology of hepatocellular carcinoma (HCC) accounts for one third to one half of cases in European and American countries. In the 21st century, the role of non-alcoholic fatty liver disease is growing annually. Etiology affects the molecular genetic type of HCC, which is realized in the different effectiveness of targeted therapy and immunotherapy. Subgroup analysis of randomized trials confirms this fact. Studies of real clinical practice demonstrate similar or better treatment results with tyrosine kinase inhibitors in patients with non-viral etiology. Data on the effectiveness of HCC therapy of various etiologies in the Russian population are extremely limited and are of legitimate interest.

Aim. To study the long-term results of treatment of patients with non-viral HCC in routine practice.

Materials and methods. The retrospective study included patients over 18 years of age with a morphologically confirmed diagnosis of HCC established in 2021–2022, not subject to surgical or locoregional treatment due to its prevalence, without

viral hepatitis, who received treatment with multikinase inhibitors at the Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary. A total of 62 patients met the criteria: 32 received lenvatinib, 30 – sorafenib. HCC stage BCLC C was in 44 patients (71.0%), liver function according to Child–Pugh class B – in 10 (15.8%), AFP more than 400 ng/ml – in 17 (27.4%).

Results. First-line treatment was completed by 52 patients (83.9%), death was recorded in 40 patients (64.5%). The objective response rate was 25.8%, however, there were no complete responses, and all cases of response to treatment were partial – 16 out of 62 (25.8%). Stabilization was achieved in 39 patients (62.9%), and disease control was achieved in 55 patients (88.7%). Long-term disease control (more than 23 weeks) was 69.4% (in 43 patients). Disease progression at the first control (2–3 months after the start of treatment) was noted in 7 patients (11.3%). Second-line treatment was received by 18 out of 52 patients (34.6%). The median PFS was 10.5 months (95% CI 6.4–14.6), and the median OS was 20.5 months (95% CI 14.6 – n/a).

Conclusion. The obtained remote results of treatment of patients with non-viral HCC with tyrosine kinase inhibitors demonstrate the effectiveness and safety of the chosen approach. Further study of this group of patients is required not only in clinical practice, but also in prospective randomized trials.

Keywords: HCC, liver cancer, real practice, non-viral etiology, lenvatinib

For citation: Petkau VV, Krasilnikova NE, Bessonova EN, Tarkhanov AA. Hepatocellular carcinoma of non-viral etiology: From theory to real practice. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(10):66–73. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-260>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest. Journal fees were funded by Eisai company. The sponsor was not involved in the data collection and analysis and the interpretation of results. In preparing the manuscript, the authors maintained the independence of opinion.

ВВЕДЕНИЕ

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) остается серьезной проблемой для системы здравоохранения по всему миру. Связано это как с ростом заболеваемости, так и с крайне негативным прогнозом для жизни больных. Согласно данным GLOBOCAN, в 2022 г. в мире выявлено 865 269 новых случаев рака печени и зафиксировано 757 948 смертей от данной нозологии [1]. За последние два десятилетия заболеваемость раком печени увеличилась на 53,7%, в то время как смертность увеличилась на 48,0%. Соотношение заболевших и умерших стремится к единице, а пятилетняя выживаемость в редких странах превышает 10% [2]. К этому приводит сложность внедрения скрининга в группах риска, поздняя, в том числе посмертная, диагностика, недоступность полного комплекса современного лечения во всех регионах [3].

Еще одним нерешенным вопросом является дифференцированный подход к лечению больных ГЦР в зависимости от преобладающего этиологического фактора. К основным причинам возникновения ГЦР относят вирусные гепатиты В и С, злоупотребление алкоголем, неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП) и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), к более редким причинам – нарушения обмена веществ (болезнь Вильсона – Коновалова), лекарственно-индуцированный гепатит, воздействие афлатоксина в пищевых продуктах [4]. Гастроэнтерологи указывают на частое сочетание этиологических факторов, особенно это относится к потреблению алкоголя как дополнительной причине [5].

Более 80% ГЦР в мире приходится на вирусные гепатиты. Однако палитра этиологических факторов отличается на географической карте. В Азиатско-Тихоокеанском регионе преобладает вирусный гепатит В (55% всех случаев ГЦР), в Северной Америке – гепатит С (43%), в Западной Европе по одной трети случаев приходится на вирусный гепатит С, алкоголь и НАЖБП [6]. Потребление алкоголя – все более актуальная проблема для стран Восточной Европы и абсолютно нехарактерная для стран, где большая часть населения исповедует ислам [7].

Кроме региональных особенностей, существуют и временные: удельный вес факторов меняется с годами [8]. По данным ВОЗ, вакцинация от вирусного гепатита В значительно сократила распространенность этого заболевания. В странах с внедрением вакцинации на национальном уровне число заболевших вирусным гепатитом В среди лиц до 5 лет не превышает 1% [9]. Разработка и широкое применение высокоэффективных противовирусных препаратов сделало ситуацию с гепатитом С контролируемой. Программа «80-80-80» (более 80% – охват скринингом на HCV, более 80% больных с выявленным диагнозом должны получить лечение, при этом у более 80% должен быть полный вирусологический ответ) позволяет рассчитывать на резкое сокращение числа больных и, как следствие, уменьшение веса гепатита С в развитии ГЦР [10]. Здоровый образ жизни и бережное отношение к своему здоровью меняют и ситуацию с потреблением алкоголя. Сокращается число отравлений суррогатами алкоголя, потребление крепкого алкоголя [11].

На этом фоне все большую значимость приобретает НАЖБП, чей удельный вес неуклонно растет [12]. Если в начале 2000-х гг. в редких странах НАЖБП-обусловленный ГЦР занимал 10%, то начиная с 2010-х в большинстве регионов это каждый пятый или четвертый случай (*табл. 1*).

Ранее стеатоз связывали исключительно с образом жизни, избыточной массой тела, гиподинамией, сахарным диабетом. В настоящее время накопились данные о генетической предрасположенности, определяемой по полиморфизму ряда генов, таких как *PNPLA3*, *TM6SF2*, *MBOAT7*, *GCKR*, *HSD17B13* [19].

Интерес онкологов к этиологическим факторам не ограничивается академическим любопытством, но и ищет выходы на реальную практику. Причиной этому послужило выявление различного спектра мутаций в процессе канцерогенеза в зависимости от преобладающей этиологии, что реализуется в отнесении ГЦР к различным классам в генетической классификации. Так, вирусные гепатиты характерны для воспалительного класса ГЦР, а НАЖБП – для невоспалительного [20].

● **Таблица 1.** Удельный вес неалкогольной жировой болезни печени в этиологии гепатоцеллюлярного рака

● **Table 1.** The proportion of nonalcoholic fatty liver disease in the etiology of hepatocellular carcinoma

Исследование	Регион	Количество пациентов	Год и удельный вес НАЖБП в этиологии ГЦР, %
R.J. Wong et al. [13]	США	10 061	2002: 8,3% 2007: 10,3% 2012: 13,5
Z. Younossi et al. [14]	США	26 121	2002: 2,1% 2016: 16,2%
J. Dyson et al. [15]	Великобритания	632	2000: <10% 2010: 34,8%
R. Pais et al. [16]	Франция	323	1995–1999: 2,6% 2010–2014: 19,5%
E.J. Cho et al. [17]	Южная Корея	6 015	2001–2005: 3,8% 2006–2010: 12,2%
Z.H. Liew et al. [18]	Сингапур	1 292	1980–2005: 12,9% 2006–2015: 20,4%

Примечание. НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени; ГЦР – гепатоцеллюлярный рак.

Еще одним камнем преткновения стали противоречивые данные, полученные при проведении подгруппового анализа регистрационных рандомизированных многоцентровых исследований по изучению эффективности ингибиторов контрольных точек в зависимости от этиологического фактора. В исследовании IMbrave150 комбинация атезолизумаба и бевацизумаба статистически значимо выигрывала у сорафениба в отношении общей выживаемости. Однако в группе больных с невирусной этиологией ГЦР этот выигрыш был недостоверным [21].

Еще больше сомнений внесло исследование HIMALAYA, в котором комбинация дурвалумаба

и тремелидумаба (режим stride) значимо превосходила сорафениб по показателям общей выживаемости. Но подгрупповой анализ не выявил отличий между препаратами в группе ГЦР на фоне вирусного гепатита В. При этом отличия при невирусной этиологии были достоверны [22].

За исключением HIMALAYA, в исследованиях III фазы по изучению первой линии лечения распространенного ГЦР при подгрупповом анализе не было показано преимущества изучаемого режима над сорафенибом (табл. 2).

В настоящее время наиболее ожидаемыми являются результаты подгруппового анализа исследования CheckMate 9DW, которое в целом было позитивным. Комбинация ниволумаба и ипилимумаба продемонстрировала медиану общей выживаемости (ОВ) в 23,7 мес. [28].

Параллельно с этим были получены данные из реальной практики о схожей эффективности иммунотерапии и терапии ингибиторами тирозинкиназ (табл. 3). Самый большой опыт терапии ГЦР накоплен при использовании сорафениба, ленватиниба и комбинации атезолизумаба с бевацизумабом. Последние 2 режима наиболее популярны в реальной клинической практике, поэтому в последние годы сравнение проводится именно между ними. Одним из объяснений равной эффективности авторы считают разный баланс этиологических факторов ГЦР в регистрационных исследованиях и в реальной практике.

Дебаты по поводу полученных данных из подгрупповых анализов и из реальной практики заставили медицинское сообщество инициировать исследования по эффективности применяемой терапии у пациентов с невирусной этиологией ГЦР как отдельной группы пациентов. Хотя даже эта группа не является однородной. Сюда относят как пациентов с НАЖБП/НАСГ, так и ГЦР на фоне злоупотребления алкоголем, а также пациентов с нарушением обмена веществ. Интересные данные получены в крупном

● **Таблица 2.** Исследования III фазы по лечению первой линии неоперабельного гепатоцеллюлярного рака. Общая выживаемость как первичная конечная точка и как результат подгруппового анализа при невирусной этиологии

● **Table 2.** Phase III studies of first-line treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. Overall survival as primary endpoint and as a subgroup analysis in non-viral etiology

Исследование: сравниваемые режимы терапии	Результаты исследования: медиана ОВ, месяцы (ОР; 95% ДИ, р)	Подгрупповой анализ, ГЦР невирусной этиологии: медиана ОВ, месяцы (ОР; 95% ДИ, р)
REFLECT [23]: ленватиниб vs сорафениб	13,6 vs 12,3 (0,92; 0,79–1,06)	14,1 vs 11,9 (1,03; 0,47–2,28)
IMbrave150 [24]: атезолизумаб + бевацизумаб vs сорафениб	19,2 vs 13,4 (0,66; 0,52–0,85; p < 0,001)	17,0 vs 18,1 (1,05; 0,68–1,63)
HIMALAYA [22]: дурвалумаб + тремелидумаб vs сорафениб	16,4 vs 13,8 (0,78; 0,65–0,93; p = 0,0035)	Нет данных (0,74; 0,57–0,95)
COSMIC-312 [25]: атезолизумаб + кабозантиниб vs сорафениб	15,4 vs 15,5 (0,98; 0,78–1,24; p = 0,118)	Нет данных (1,18; 0,78–1,79)
CheckMate 459 [26]: ниволумаб vs сорафениб	16,4 vs 14,7 (0,85; 0,72–1,02; p = 0,075)	Нет данных (0,95; 0,74–1,22)
LEAP-002 [27]: пембролизумаб + ленватиниб vs ленватиниб	21,2 vs 19,0 (0,840; 0,708–0,997; p = 0,0227)	Нет данных (0,86; 0,66–1,13)
CheckMate 9DW [28]: ниволумаб + ипилимумаб vs ленватиниб или сорафениб	23,7 vs 20,6 (0,79; 0,65–0,96; p = 0,018)	19,3 vs 18,4 (0,84; нет данных)

Примечание. ОВ – общая выживаемость; ОР – отношение рисков; ГЦР – гепатоцеллюлярный рак.

● **Таблица 3.** Данные реальной клинической практики о сравнении эффективности комбинации атезолизумаба (А) + бевацизумаба (Б) против леватиниба (Л)

● **Table 3.** Real-world clinical practice data comparing the efficacy of the combination of atezolizumab (A) + bevacizumab (B) versus lenvatinib (L)

Авторы исследования, год	Страна	Количество пациентов, получивших А + Б и Л	Медиана ОВ, месяцы; р
C.W. Su et al., 2023 [29]	Китай	А + Б: 46 Л: 46	Не достигнута vs не достигнута; p = 0,7128
B.K. Kim et al., 2022 [30]	Южная Корея	А + Б: 86 Л: 146	Не достигнута vs 12,8 мес.; p = 0,357
M. Persano et al., 2023 [31]	Италия, Великобритания, Япония, Южная Корея	А + Б: 464 Л: 917	Получили вторую линию: 15,7 vs 20,6 мес.; p = 0,12 Не получили вторую линию: 9,4 vs 10,7 мес.; p = 0,09
M. Rimini et al., 2022 [32]	Италия	А + Б: 190 Л: 569	12,1 vs 20,0 мес.; p = 0,0327
A. Casadei-Gardini et al., 2023 [33]	Италия, Япония, Южная Корея, Германия, Португалия	А + Б: 864 Л: 1 341	16,4 vs 16,0 мес.; p = 0,739

Примечание. ОВ – общая выживаемость.

ретроспективном исследовании RELEVANT, в рамках которого был проведен анализ эффективности лечения отдельно в группе пациентов с невирусной этиологией в целом, в группе больных с НАЖБП или НАСГ, в группе больных без НАЖБП и НАСГ. В последней группе медианы ОВ на терапии атезолизумабом и бевацизумабом достоверно не отличались от таковых на терапии леватинибом: ОР = 0,98; 95% ДИ 0,55–1,74; p = 0,96. При этом в группе пациентов с НАЖБП или НАСГ преимущество было на стороне леватиниба: ОР = 0,33; 95% ДИ 0,16–0,69; p = 0,0028. Именно результаты лечения больных с НАЖБП/НАСГ повлияли на лучшие результаты леватиниба у пациентов с невирусной этиологией в целом [32].

Данные по этиологии ГЦР в российской популяции крайне ограничены [34]. Еще меньше публикаций посвящено лечебной тактике при ГЦР в зависимости от фонового заболевания печени [35].

Цель исследования – изучить отдаленные результаты лечения пациентов с ГЦР невирусной этиологии в рутинной практике на примере крупного российского региона – Свердловской области.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное исследование по изучению результатов лечения пациентов с распространенным ГЦР невирусной этиологии. Информация о пациентах получена из медицинской документации в информационной системе «Медофис» и региональной информационной системе «ОНКОР». В исследование включались больные старше 18 лет с морфологически подтвержденным диагнозом ГЦР, установленном в 2021–2022 гг., не подлежащим по распространенности хирургическому или локорегионарному лечению, без вирусных гепатитов. Пациенты получали лечение в ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер». Перечисленным критериям соответствовало 69 человек,

однако анализ результатов лечения представлен по 62 больным с наиболее часто применяемой в клинике практикой – терапией мультикиназными ингибиторами. 32 пациента получали лечение препаратом леватиниб, 30 – сорафениб. 7 больных, получивших комбинацию атезолизумаба и бевацизумаба, не попали в изучаемую группу из-за малой численности. Применялись стандартные схемы лечения: сорафениб в начальной дозе 800 мг, в случае цирроза класса В по шкале Чайлда – Пью (7–8 баллов) – 400 мг в сутки. Леватиниб назначался пациентам с массой тела более 60 кг в дозе 12 мг в день, а пациентам с массой менее 60 кг – 8 мг. Редукция доз осуществлялась в соответствии с действующими инструкциями к препаратам.

Возраст пациентов на момент начала противоопухолевого лечения варьировал от 21 до 82 лет, а в среднем составил 63 года. При этом 41 больной (66,1%) был старше 60 лет, а 20 (32,3%) – старше 70 лет. Соотношение мужчин и женщин было близко к 2:1 (40 мужчин и 22 женщины). У большинства пациентов была та или иная сопутствующая патология, чаще других встречались артериальная гипертензия (57,1%) и сахарный диабет (23,8%). Злоупотребление алкоголем отмечалось в медицинской документации, если пациент сам указывал это как основную причину патологии печени. Поэтому число пациентов, употребляющих алкоголь, значительно больше, чем 9,7% – значения, полученного нами. Цирроз печени выступал как фоновая патология в половине случаев (30 из 62). Исходные характеристики больных представлены в *табл. 4*. Медиана времени наблюдения составила 32,7 мес.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech 4.1.5 (ООО «Статтех», Россия). Обработка полученного материала проведена с использованием стандартных математических методов. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) рассчитывалась как интервал времени от начала лечения до прогрессирования болезни

● **Таблица 4.** Характеристика пациентов, включенных в исследование

● **Table 4.** Patient characteristics included in the study

Показатель	Сорафениб	Ленватиниб	Вся группа
Количество пациентов	30	32	62
Возраст, лет	63 ± 19	63 ± 19	63 ± 20
Мужчины	20 (66,7%)	20 (62,5%)	40 (63,5%)
Женщины	10 (33,3%)	12 (37,5%)	22 (35,4%)
Ожирение	1 (3,3%)	4 (12,1%)	5 (7,9%)
Артериальная гипертензия	19 (63,3%)	17 (51,5%)	36 (57,1%)
Сахарный диабет	7 (23,3%)	8 (24,2%)	15 (23,8%)
Злоупотребление алкоголем	2 (6,7%)	4 (12,5%)	6 (9,7%)
Цирроз печени	11 (36,6%)	19 (57,5%)	30 (47,6%)
Класс А по шкале Чайлда – Пью	28 (93,4%)	24 (75,8%)	52 (84,2%)
Класс В по шкале Чайлда – Пью	2 (6,6%)	8 (24,2%)	10 (15,8%)
Исходный уровень АФП < 400 нг/мл	20 (66,7%)	25 (78,1%)	45 (72,5%)
Исходный уровень АФП ≥ 400 нг/мл	10 (33,3%)	7 (21,9%)	17 (27,4%)
Среднее значение АФП, нг/мл	1383,76	4217,88	2833,01
Стадия по шкале BCLC В	6 (20,0%)	12 (37,5%)	18 (29,0%)
Стадия по шкале BCLC С	24 (80,0%)	20 (62,5%)	44 (71,0%)
Стадия по TNM II	4 (13,3%)	11 (34,4%)	15 (24,2%)
Стадия по TNM III	14 (46,6%)	9 (28,1%)	23 (37,1%)
Стадия по TNM IV	12 (40,0%)	12 (37,5%)	24 (38,7%)
Прекратили лечение	26 (86,7%)	26 (81,3%)	52 (83,9%)
2 и более линии лечения (% из прекративших лечение)	9 (34,6%)	9 (34,6%)	18 (34,6%)
Летальный исход	22 (73,3%)	18 (56,3%)	40 (64,5%)

Примечание. АФП – альфа-фетопrotein.

или смерти пациента по любой причине. Общая выживаемость (ОВ) определялась как интервал от даты начала лечения до даты смерти или окончания срока наблюдения. Медианы ВБП и ОВ, их стандартные ошибки рассчитывали методом Каплана – Майера.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Отдаленные результаты (ВБП и ОВ) представлены для всех пациентов, получавших тирозинкиназные ингибиторы в целом. Отдельное изучение групп сорафениба и ленватиниба представляется интересным, но в данном исследовании нецелесообразным из-за разнородности групп по сопутствующей патологии, наличию цирроза, функциональному состоянию печени, стадии ГЦР. Выраженные отличия в исходных характеристиках нивелируют полученные результаты подгруппового анализа.

Частота объективных ответов у больных ГЦР невирусной этиологии на таргетную терапию мультикиназными ингибиторами в нашем исследовании составила 25,8%, при этом полных ответов не было, а все случаи ответа на лечение были частичными – 16 из 62 (25,8%). Стабилизация была у 39 пациентов (62,9%), а контроль над заболеванием – у 55 (88,7%). При этом длительный контроль над заболеванием (более 23 нед.), который также анализировался в рандомизированном исследовании REFLECT [36], составил 69,4% (у 43 больных). Прогрессирование заболевания при первом контроле (через 2–3 мес. после начала лечения) отмечено у 7 пациентов (11,3%). Полученные данные представлены в сравнении с данными регистрационного исследования REFLECT, одного из самых крупных исследований по применению препарата ленватиниб в реальной практике RELEVANT, а также исследования M. Rimini et al. по изучению эффективности ленватиниба у пациентов с невирусной этиологией (табл. 5).

Медиана ВБП составила 10,5 мес. (95% ДИ 6,4–14,6), а медиана ОВ – 20,5 мес. (95% ДИ 14,6 – н/д). Кривые Каплана – Майера по ВБП и ОВ представлены на рис. 1 и 2.

ОБСУЖДЕНИЕ

Больные ГЦР в реальной клинической практике отличаются от пациентов, участвующих в рандомизированных исследованиях. В условиях отсутствия национального скрининга мы сталкиваемся с пациентами с более распространенными стадиями, с худшим функциональным состоянием печени, с худшим общим соматическим статусом. Особенно показательна ситуация с больными с функцией печени класса В по шкале Чайлда – Пью, которых в нашем исследовании было 15,8%, и большинству из них был назначен ленватиниб, который удовлетворительно переносился. Частичная субъективность шкалы Чайлда – Пью не позволяет однозначно решать вопрос о направлении пациента только на лечение сорафенибом или сразу на симптоматическую терапию.

В условиях, когда характеристики больных в реальной практике отличаются от критериев включения в рандомизированные исследования, когда помимо клинических существуют и социально-экономические ограничения, врачам-онкологам приходится рассматривать дополнительные факторы при выборе того или иного вида терапии. Таким фактором может выступать этиология ГЦР.

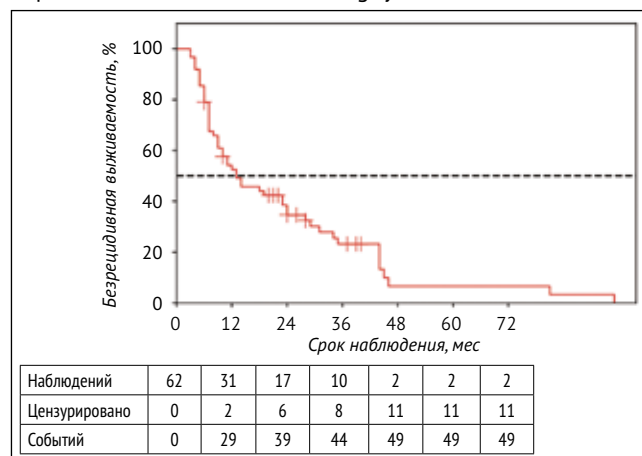
Деление на вирусную и невирусную этиологию представляется наиболее простым, хотя и достаточно условным. Группа невирусных ГЦР включает пациентов

- **Таблица 5.** Полученные результаты лечения больных гепатоцеллюлярным раком в сравнении с данными других исследований
- **Table 5.** The obtained results of treatment of patients with hepatocellular carcinoma in comparison with the data of other trials

Показатель	Данное исследование	REFLECT [36] Ленватиниб	RELEVANT [37] Ленватиниб	M. Rimini et al. [32] Ленватиниб
Всего пациентов, абс.	62	478	1 232	569
Частота объективного ответа, абс. (%)	16 (25,8)	115 (24,1)	501 (38,5)	227 (39,9)
Полный ответ, абс. (%)	0 (0,0)	6 (1,3)	68 (5,2)	26 (4,6)
Частичный ответ, абс. (%)	16 (25,8)	109 (22,8)	433 (33,3)	201 (35,3)
Стабилизация, абс. (%)	39 (62,9)	246 (51,5)	542 (41,7)	217 (38,2)
Прогрессирование заболевания, абс. (%)	7 (11,3)	71 (14,9)	255 (19,8)	125 (21,9)
Контроль над заболеванием, абс. (%)	55 (88,7)	361 (75,5)	1 043 (80,2)	444 (78,1)
Длительный контроль над заболеванием (более 23 нед.), абс. (%)	43 (69,4)	167 (34,9)	Нет данных	Нет данных
Медиана ВБП, мес. (95%ДИ)	10,5 (6,4–14,6)	7,4 (6,9–8,8)	6,3 (6,0–46,5)	7,7 (6,8–8,4)
Медиана ОВ, мес. (95%ДИ)	20,5 (14,6 – н/д)	13,6 (12,1–14,9)	16,1 (15,2–51,6)	17,8 (15,8–43,8)

Примечание. ВБП – выживаемость без прогрессирования; ОВ – общая выживаемость.

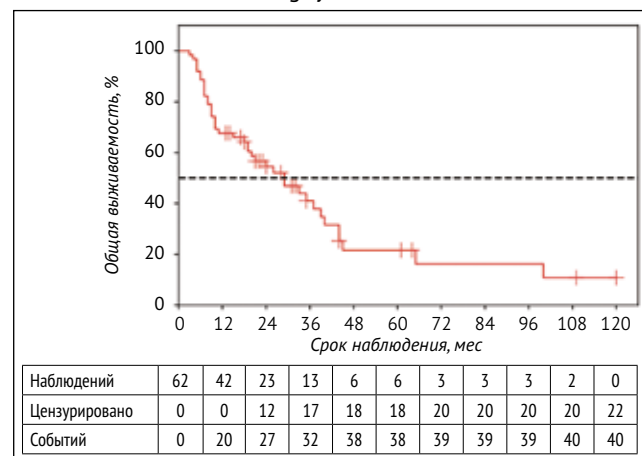
- **Рисунок 1.** Выживаемость без прогрессирования у пациентов с гепатоцеллюлярным раком невирусной этиологии, получающих терапию ингибиторами тирозинкиназ
- **Figure 1.** Progression-free survival in patients with non-viral hepatocellular carcinoma receiving tyrosine kinase inhibitors



с алкогольной болезнью печени, неалкогольной болезнью печени, стеатогепатитом, болезнями обмена и т. д. При этом этиологические факторы у конкретного пациента чаще комбинируются, особенно это касается алкоголя как дополнения к другим причинам, поэтому выделить чистые группы больных достаточно сложно.

В нашем исследовании не было полных ответов, но обращает на себя внимание частота контроля над заболеванием – 88,7%, и особенно частота длительного контроля – 69,4%, что лучше, чем в исследовании REFLECT, и это при том, что исходные характеристики пациентов у нас были

- **Рисунок 2.** Общая выживаемость пациентов с гепатоцеллюлярным раком невирусной этиологии, получающих терапию ингибиторами тирозинкиназ
- **Figure 2.** Overall survival of patients with non-viral hepatocellular carcinoma receiving tyrosine kinase inhibitors



хуже. Это в дальнейшем реализовалось в большую медиану ВБП и ОВ – 10,5 и 20,5 мес. соответственно. По нашему мнению, ключевую роль в этом сыграл отбор больных по этиологическим факторам.

Данные, полученные в нашем исследовании, а также в других исследованиях из реальной практики, говорят о возможности эффективного применения ленватиниба у пациентов с невирусной этиологией. Показатели ВБП и ОВ в нашем исследовании согласуются с зарубежными данными из реальной практики. Помимо результата, схожего с иммунотерапией ингибиторами контрольных точек,

данный подход имеет два преимущества. Во-первых, лечение пероральными формами проводится амбулаторно, что позволяет пациенту оставаться на прежнем уровне социализации. Во-вторых, кратно меньшая стоимость лечения в условиях ограниченных ресурсов делает его доступным большому числу больных.

Подход к выбору лечения ГЦР в зависимости от этиологии на сегодняшний день не рекомендуется ни одним из профессиональных сообществ. Однако невозможно отрицать влияние этиологии на результаты лечения. В настоящее время она является обязательным фактором стратификации в планируемых исследованиях. Этиология ГЦР тесно связана с генетическими изменениями в клетках печени, которые определяют течение болезни, чувствительность к иммунотерапии и прогноз. Молекулярно-генетическая классификация пока не нашла практического применения в реальной практике, но уже активно

обсуждается в качестве основы для подгрупповых анализов и для отбора пациентов в исследованиях по изучению эффективности новых препаратов и комбинаций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные отдаленные результаты лечения пациентов с ГЦР невирусной этиологии тирозинкиназами ингибиторами демонстрируют эффективность и безопасность выбранного подхода. Медианы ВБП и ОВ не уступают иммунотерапии в исследованиях реальной практики. Требуется дальнейшее изучение данной группы пациентов не только ретроспективно и в рутинной практике, но и в проспективных рандомизированных исследованиях.



Поступила / Received 12.05.2025

Поступила после рецензирования / Revised 03.06.2025

Принята в печать / Accepted 18.06.2025

Список литературы / References

- Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024;74(3):229–263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>.
- Singal AG, Kanwal F, Llovet JM. Global trends in hepatocellular carcinoma epidemiology: implications for screening, prevention and therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2023;20(12):864–884. <https://doi.org/10.1038/s41571-023-00825-3>.
- Kardashian A, Serper M, Terrault N, Nephew LD. Health disparities in chronic liver disease. *Hepatology*. 2023;77(4):1382–1403. <https://doi.org/10.1002/hep.32743>.
- Rich NE. Changing Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma Within the United States and Worldwide. *Surg Oncol Clin N Am*. 2024;33(1):1–12. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12150546/>.
- Цуканов ВВ, Осипенко МФ, Белобородова ЕВ, Ливзан МА, Хлынов ИБ, Алексеенко СА и др. Практические аспекты клинических проявлений, патогенеза и терапии алкогольной болезни печени и неалкогольной жировой болезни печени: мнение экспертов. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2023;33(4):7–13. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-4-7-13>.
- Tsukanov VV, Osipenko MF, Beloborodova EV, Livzan MA, Khlynov IB, Alekseenko SA et al. Practical Aspects of Clinical Manifestations, Pathogenesis and Therapy of Alcoholic Liver Disease and Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Expert Opinion. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2023;33(4):7–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-4-7-13>.
- GBD 2021 Causes of Death Collaborators. Global burden of 288 causes of death and life expectancy decomposition in 204 countries and territories and 811 sub-national locations, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet*. 2024;403(10440):2100–2132. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00367-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00367-2).
- Zeng RW, Ong CEY, Ong EYH, Chung CH, Lim WH, Xiao J et al. Global Prevalence, Clinical Characteristics, Surveillance, Treatment Allocation, and Outcomes of Alcohol-Associated Hepatocellular Carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2024;22(12):2394–2402.e15. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2024.06.026>.
- Hwang SY, Danpanichkul P, Agopian V, Mehta N, Parikh ND, Abou-Alfa GK et al. Hepatocellular carcinoma: updates on epidemiology, surveillance, diagnosis and treatment. *Clin Mol Hepatol*. 2025;31(Suppl.):S228–S254. <https://doi.org/10.3350/cmh.2024.0824>.
- Broeckhoven E, Dallmeier K. Mission 2030: Toward universal hepatitis B immunization. *Hum Vaccin Immunother*. 2025;21(1):2473222. <https://doi.org/10.1080/21645515.2025.2473222>.
- Pedrana A, Howell J, Scott N, Schroeder S, Kuschel C, Lazarus JV et al. Global hepatitis C elimination: an investment framework. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(10):927–939. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30010-8](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30010-8).
- GBD 2020 Alcohol Collaborators. Population-level risks of alcohol consumption by amount, geography, age, sex, and year: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2020. *Lancet*. 2022;400(10347):185–235. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00847-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00847-9).
- Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, Van Dongen C, Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology*. 2023;77(4):1335–1347. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000004>.
- Wong RJ, Cheung R, Ahmed A. Nonalcoholic steatohepatitis is the most rapidly growing indication for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma in the U.S. *Hepatology*. 2014;59(6):2188–2195. <https://doi.org/10.1002/hep.26986>.
- Younossi Z, Stepanova M, Ong JP, Jacobson IM, Bugianesi E, Duseja A et al. Global Nonalcoholic Steatohepatitis Council. Nonalcoholic Steatohepatitis Is the Fastest Growing Cause of Hepatocellular Carcinoma in Liver Transplant Candidates. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(4):748–755.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.05.057>.
- Dyson J, Jaques B, Chattopadhyay D, Lochan R, Graham J, Das D et al. Hepatocellular cancer: the impact of obesity, type 2 diabetes and a multidisciplinary team. *J Hepatol*. 2014;60(1):110–117. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.08.011>.
- Pais R, Fartoux L, Goumard C, Scatton O, Wendum D, Rosmorduc O, Ratzliff V. Temporal trends, clinical patterns and outcomes of NAFLD-related HCC in patients undergoing liver resection over a 20-year period. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(9):856–863. <https://doi.org/10.1111/apt.14261>.
- Cho EJ, Kwack MS, Jang ES, You SJ, Lee JH, Kim YJ et al. Relative etiological role of prior hepatitis B virus infection and nonalcoholic fatty liver disease in the development of non-B non-C hepatocellular carcinoma in a hepatitis B-endemic area. *Digestion*. 2011;84(Suppl. 1):17–22. <https://doi.org/10.1159/000333210>.
- Liew ZH, Goh GB, Hao Y, Chang PE, Tan CK. Comparison of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Cryptogenic Versus Hepatitis B Etiology: A Study of 1079 Cases Over 3 Decades. *Dig Dis Sci*. 2019;64(2):585–590. <https://doi.org/10.1007/s10620-018-5331-x>.
- Parola M, Pinzani M. Liver fibrosis in NAFLD/NASH: from pathophysiology towards diagnostic and therapeutic strategies. *Mol Aspects Med*. 2024;95:101231. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2023.101231>.
- Chen Y, Deng X, Li Y, Han Y, Peng Y, Wu W et al. Comprehensive molecular classification predicted microenvironment profiles and therapy response for HCC. *Hepatology*. 2024;80(3):536–551. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000869>.
- 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>.
- Sangro B, Chan SL, Kelley RK, Lau G, Kudo M, Sukeepaisarnjaroen W et al. Four-year overall survival update from the phase III HIMALAYA study of tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *Ann Oncol*. 2024;35(5):448–457. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.02.005>.
- Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Cheng AL et al. Overall survival and objective response in advanced unresectable hepatocellular carcinoma: A subanalysis of the REFLECT study. *J Hepatol*. 2023;78(1):133–141. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.09.006>.
- Cheng AL, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY 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>.
- Yau T, Kaseb A, Cheng AL, Qin S, Zhu AX, Chan SL et al. Cabozantinib plus atezolizumab versus sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma (COSMIC-312): final results of a randomised phase 3 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2024;9(4):310–322. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(23\)00454-5](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(23)00454-5).
- Yau T, Park JW, Finn RS, Cheng AL, 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).
- Llovet JM, Kudo M, Merle P, Meyer T, Qin S, Ikeda M et al. Lenvatinib plus pembrolizumab versus lenvatinib plus placebo for advanced hepatocellular

- carcinoma (LEAP-002): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2023;24(12):1399–1410. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(23\)00469-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00469-2).
28. Galle PR, Decaens T, Kudo M, Qin S, Fonseca L, Sangro B et al. Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) vs lenvatinib (LEN) or sorafenib (SOR) as first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): First results from CheckMate 9DW. *J Clin Oncol.* 2024;42(17):LBA4008-LBA4008. https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.17_suppl.LBA4008.
 29. Su CW, Teng W, Lin PT, Jeng WJ, Chen KA, Hsieh YC et al. Similar efficacy and safety between lenvatinib versus atezolizumab plus bevacizumab as the first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. *Cancer Med.* 2023;12(6):7077–7089. <https://doi.org/10.1002/cam4.5506>.
 30. Kim BK, Cheon J, Kim H, Kang B, Ha Y, Kim DY et al. Atezolizumab/Bevacizumab vs. Lenvatinib as First-Line Therapy for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Real-World, Multi-Center Study. *Cancers.* 2022;14(7):1747. <https://doi.org/10.3390/cancers14071747>.
 31. Persano M, Rimini M, Tada T, Suda G, Shimose S, Kudo M et al. Sequential therapies after atezolizumab plus bevacizumab or lenvatinib first-line treatments in hepatocellular carcinoma patients. *Eur J Cancer.* 2023;189:112933. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2023.05.021>.
 32. 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>.
 33. Casadei-Gardini A, Rimini M, Tada T, Suda G, Shimose S, Kudo M et al. Atezolizumab plus bevacizumab versus lenvatinib for unresectable hepatocellular carcinoma: a large real-life worldwide population. *Eur J Cancer.* 2023;180:9–20. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.11.017>.
 34. Маевская МВ, Новрузбеков МС, Боровков ИМ, Трофимова ДГ, Жаркова МС, Луньков ВД и др. Структура пациентов с гепатоцеллюлярным раком (анализ данных двух специализированных центров). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2020;30(2):58–67. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-2-58-67>.
 35. Петкау ВВ, Бессонова ЕН, Бредер ВВ, Киселев ЕА, Киселева КЕ. Общая выживаемость пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой различной этиологии? *Практическая онкология.* 2023;24(1):70–79. <https://doi.org/10.31917/2401071>.
 36. 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).
 37. Casadei-Gardini A, Rimini M, Kudo M, Shimose S, Tada T, Suda G et al. Real Life Study of Lenvatinib Therapy for Hepatocellular Carcinoma: RELEVANT Study. *Liver Cancer.* 2022;11(6):527–539. <https://doi.org/10.1159/000525145>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – В.В. Петкау

Концепция и дизайн исследования – В.В. Петкау, Е.Н. Бессонова

Написание текста – В.В. Петкау

Сбор и обработка материала – В.В. Петкау, Н.Е. Красильникова, А.А. Тарханов

Обзор литературы – В.В. Петкау, Е.Н. Бессонова

Анализ материала – В.В. Петкау, А.А. Тарханов

Статистическая обработка – В.В. Петкау, Н.Е. Красильникова

Редактирование – В.В. Петкау

Утверждение окончательного варианта статьи – В.В. Петкау, Н.Е. Красильникова

Contribution of authors:

Concept of the article – Vladislav V. Petkau

Study concept and design – Vladislav V. Petkau, Elena N. Bessonova

Text development – Vladislav V. Petkau

Collection and processing of material – Vladislav V. Petkau, Natalya E. Krasilnikova, Andrey A. Tarkhanov

Literature review – Vladislav V. Petkau, Elena N. Bessonova

Material analysis – Vladislav V. Petkau, Andrey A. Tarkhanov

Statistical processing – Vladislav V. Petkau, Natalya E. Krasilnikova

Editing – Vladislav V. Petkau

Approval of the final version of the article – Vladislav V. Petkau, Natalya E. Krasilnikova

Информация об авторах:

Петкау Владислав Владимирович, к.м.н., доцент кафедры онкологии и лучевой диагностики, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; vpetkau@yandex.ru

Красильникова Наталья Евгеньевна, врач-онколог, Свердловский областной онкологический диспансер; 620036, Россия, Екатеринбург, ул. Соболева, д. 29; nkrasilnikova98@mail.ru

Бессонова Елена Николаевна, д.м.н., заведующая гастроэнтерологическим отделением, Свердловская областная клиническая больница №1; 620102, Екатеринбург, ул. Волгоградская, д. 185; доцент кафедры терапии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-4223-3473>; ben@okb1.ru

Тарханов Андрей Андреевич, заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, Свердловский областной онкологический диспансер; 620036, Россия, Екатеринбург, ул. Соболева, д. 29; andrey.tarkhanov@gmail.com

Information about the authors:

Vladislav V. Petkau, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Oncology and Radiation Diagnostics, Ural State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; vpetkau@yandex.ru

Natalya E. Krasilnikova, Clinical Oncologist, Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary; 29, Sobolev St., Ekaterinburg, 620036, Russia; nkrasilnikova98@mail.ru

Elena N. Bessonova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Gastroenterology Department, Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1; 185, Volgogradskaya St., Ekaterinburg, 620102, Russia; Associate Professor of the Therapy Department, Faculty of Advanced Training, Ural State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; ben@okb1.ru

Andrey A. Tarkhanov, Head of the Department of X-ray Surgical Diagnostic and Treatment Methods, Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary; 29, Sobolev St., Ekaterinburg, 620036, Russia; andrey.tarkhanov@gmail.com