

Гепатоцеллюлярный рак. Диагностика и лечение *Hepatocellular carcinoma: diagnosis and treatment*

ISSN 1995-5464 (Print); ISSN 2408-9524 (Online)

<https://doi.org/10.16931/1995-5464.2020227-38>

Терапия гепатоцеллюлярного рака: реалии и перспективы

Бредер В.В.^{1*}, Натрусова М.В.², Джанян И.А.¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24, Российская Федерация

² Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова; 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, Российская Федерация

В статье рассмотрены результаты клинических исследований и перспективы периоперационной системной терапии рака печени, а также эффективность сочетания с локорегионарными методами. Отдельное внимание уделено терапии гепатоцеллюлярного рака в 1-й и 2-й линии как уже одобренными в РФ препаратами (мультикиназные ингибиторы, моноклональные антитела к рецептору фактора роста эндотелия сосудов, ингибиторы контрольных точек), так и идущим клиническим исследованиям. Рассмотрены перспективные комбинации иммунотерапии с мультикиназными и (или) ангиогенными ингибиторами, потенциальные предикторы эффективности иммунотерапии гепатоцеллюлярного рака, а также особенности терапии после ортотопической трансплантации печени и на фоне некомпенсированного цирроза печени.

Ключевые слова: печень, гепатоцеллюлярный рак, системная терапия, локорегионарная терапия, сорafenиб, лenvatinиб, cabozantinиб, регорафениб, анти-PD1/PD-L1

Ссылка для цитирования: Бредер В.В., Натрусова М.В., Джанян И.А. Терапия гепатоцеллюлярного рака: реалии и перспективы. *Анналы хирургической гепатологии*. 2020; 25 (2): 27–38. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2020227-38>.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Systemic therapy of hepatocellular carcinoma: reality and prospects

Breder V.V.^{1*}, Natrusova M.V.², Dzhanyan I.A.¹

¹ Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russian Federation

² Lomonosov Moscow State University; 1, Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russian Federation

This article discusses the results of clinical trials and the perspectives for perioperative systemic therapy for liver cancer, as well as the effectiveness of combination with locoregional methods. Special attention is paid to first and second line hepatocellular carcinoma therapy, as already approved in the Russian Federation (multikinase inhibitors, monoclonal antibodies to the vascular endothelial growth factor receptor, checkpoint inhibitors), as well as ongoing clinical trials. Promising combinations of immunotherapy with multikinase and (or) angiogenic inhibitors, potential predictors of the effectiveness of immunotherapy for hepatocellular carcinoma, as well as the features of therapy after orthotopic liver transplantation and against the background of non-compensated liver cirrhosis, are considered.

Keywords: liver, hepatocellular carcinoma, systemic therapy, locoregional therapy, sorafenib, lenvatinib, cabozantinib, regorafenib, anti-PD1/PD-L1

For citation: Breder V.V., Natrusova M.V., Dzhanyan I.A. Systemic therapy of hepatocellular carcinoma: reality and prospects. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery*. 2020; 25 (2): 27–38. (In Russian). <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2020227-38>.

No conflict of interests to declare.

● Введение

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) остается четвертой по частоте причиной смертности от онкологических заболеваний во всем мире [1]. Внедрение скрининга в группах риска, развитие хирургии и трансплантации печени, рентген-эндоваскулярных технологий и лекарственного лечения первичного рака печени позволило достичь значительных успехов в лечении ГЦР, хотя смертность от заболевания все еще остается высокой, а пятилетняя выживаемость составляет порядка 18% [2].

Резекция и трансплантация печени – методы радикального лечения ранних стадий ГЦР – демонстрируют хорошие результаты пятилетней выживаемости [3]. Однако более 80% пациентов уже имеют более распространенное заболевание, при которых такой подход малоэффективен [4]. В таких ситуациях прибегают к местным методам лечения, таким как трансартериальная химио- или радиоэмболизация (ТАХЭ, ТАРЭ). При прогрессировании опухолевого процесса или отсутствии показаний к применению местного лечения системная терапия может значимо увеличить выживаемость пациентов. Результаты плацебоконтролируемых мультицентровых клинических исследований, таких как SHARP и Asia-Pacific, позволили совершить прорыв в терапии ГЦР, впервые показав возможность увеличения выживаемости при лечении сорафенибом [5, 6]. Уже семь лекарственных препаратов зарегистрированы для лечения нерезектабельного ГЦР [7]. Сорафениб, ленватиниб, регорафениб и кабозантиниб – мультикиназные ингибиторы [8–11], ниволумаб и пембролизумаб – ингибиторы контрольных точек иммунитета [12–15]. Рамуцирумаб – пока единственный представитель моноклональных антител к фактору роста эндотелия сосудов (VEGF) [16].

Ключевым элементом в определении стратегии лечения больного ГЦР является мультидисциплинарное обсуждение с привлечением всех заинтересованных специалистов. Всесторонний анализ возможностей, перспектив и оптимальных последовательностей видов лечения ГЦР с учетом сопутствующих заболеваний и в первую очередь фонового заболевания печени, позволяет достичь наилучших отдаленных результатов. Общепринятой платформой такого обсуждения в странах Европы и Америки является классификация BCLC, или Барселонская классификация ГЦР. Она разработана в конце 1990-х гг., нацелена на стратификацию пациентов для выбора наилучшей тактики лечения на основании данных о распространенности опухолевого процесса, функциональном состоянии печени и объективном состоянии больного. Классификация BCLC принята в качестве стандарта многими профессиональными ассоциациями по изуче-

нию печени (EASL и AASLD), а также широко используется в нашей стране [17].

В обзоре представлены современные подходы к системной терапии ГЦР на различных стадиях и этапах течения заболевания, перспективы ее расширения и дальнейшие исследования.

● Хирургическое лечение ГЦР и системная терапия

Резекция печени, абляция и трансплантация печени показывают наилучшие результаты при ранних (BCLC 0-A) стадиях заболевания. При известных ограничениях к применению методов и тщательном отборе кандидатов на хирургическое лечение и ортотопическую трансплантацию печени (ОТП) рецидив ГЦР отмечен в 50–70% наблюдений в течение 5 лет после оперативного вмешательства.

Пациентам, включенным в лист ожидания ОТП, может быть проведена системная терапия как часть комбинированного лечения, одновременно или последовательно с химиоэмболизацией и (или) абляцией опухолевых узлов. Отсутствие общих противопоказаний к лекарственной терапии и сохранная функция печени (не хуже, согласно классификации цирроза по Child–Pugh, класса А – 5–6 баллов) – обязательные требования к кандидатам на это лечение.

Термин “терапия в ожидании ОТП”, или элегантная метафора – “bridge-therapy”, допустим при локорегионарном и системном лечении ГЦР в пределах применяемых критериев ОТП (чаще Миланских), то есть при раннем ГЦР. Метод позволяет уменьшить вероятность выбывания из листа ожидания и выделить наблюдения агрессивного течения опухоли, в которых результаты ОТП ожидаемо менее благоприятные.

Стратегия уменьшения стадии, или “downstaging”, применима к наблюдениям ГЦР, в которых внутripеченочная распространенность опухоли превышает параметры критериев для кандидатов на ОТП. Как и при “bridge-therapy”, локальные методы лечения (ТАХЭ/ТАРЭ, абляция и резекция) используют в абсолютном большинстве наблюдений. За исключением отдельных наблюдений эффективного уменьшения стадии ГЦР на терапии сорафенибом, в небольшом ($n = 12$) проспективном исследовании в отсутствие объективных эффектов зарегистрирована высокая частота осложнений лечения [18].

Первые исследования неoadьювантного применения сорафениба в сочетании с ТАХЭ также не показали значимого улучшения результатов ОТП [19]. Эффективность новых препаратов, особенно ингибиторов контрольных точек иммунитета (PD1 и CTLA4), в этой клинической ситуации требует изучения.

Стратегия неoadьювантного комбинированного лечения чаще всего применяется для создания возможностей радикального хирургического вмешательства и ОТП. Хотя локальные методы терапии, несомненно, эффективны в лечении больных ГЦР на ранних этапах, неутешительные значения частоты рецидивов и непротиворечивые данные о пятилетней выживаемости после хирургической резекции (60–80%) и абляции (40–70%) ставят вопрос о необходимости более активных методов периперационного лечения [3].

Вероятность локального или системного прогрессирования ГЦР после радикального лечения высока. Цель адьювантной терапии – уменьшить вероятность развития локального и (или) системного рецидива болезни. Принято выделять два варианта рецидивирования после операции – ранний и поздний. И если раннее прогрессирование относят на счет опухоль-ассоциированных факторов неблагоприятного прогноза (сосудистая инвазия, положительные края резекции, высокий уровень АФП и т.д.), то поздний рецидив, вероятнее всего, ассоциирован с фоновым хроническим заболеванием печени и развитием опухоли *de novo*. Адьювантная терапия может влиять на оба варианта прогрессирования.

В современные рекомендации по адьювантной терапии пациентам с ГЦР и сопутствующим хроническим вирусным гепатитом В (HBs+, вирусная нагрузка >10 000 копий в мл) уже включена противовирусная терапия аналогами нуклеозидов. После радикального лечения ранних стадий ГЦР она увеличивает безрецидивную и общую выживаемость (ОВ) [20].

Первое и пока единственное рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование III фазы направлено на изучение эффективности сорафениба в адьювантном лечении больных ГЦР ($n = 1114$) после радикальной резекции ($n = 900$) или абляции (STORM). При медиане продолжительности лечения порядка 12,5 мес не было получено значимого различия в выживаемости без прогрессирования между группами (ОР = 0,940; $p = 0,26$) [21].

Противоречивые данные были получены в отношении интерферона, витамина К₂, ретиноидов и системной химиотерапии [22–25]. В японском исследовании по изучению адаптивной иммунотерапии аутологичными лимфоцитами в качестве неoadьювантной терапии хотя и не было выявлено достоверного увеличения ОВ, но отмечено статистически значимое увеличение безрецидивной выживаемости [26], что может свидетельствовать в поддержку применения иммунотерапии в качестве адьювантного лечения. В настоящее время клинические центры РФ принимают участие в трех международных плацебоконтролируемых исследованиях

по изучению безопасности и эффективности пембролизумаба (KEYNOTE-937), ниволумаба (NIVOLEP) и комбинации атезолизумаба и бевацизумаба (IMbrave 050) в качестве адьювантной терапии, результаты ожидаются [27].

Ретроспективное сравнение эффективности сорафениба ($n = 25$) и наблюдения ($n = 20$) реципиентов после ОТП с признаками высокого риска в эксплантате (общая (ОВ, $p = 0,53$) и безрецидивная выживаемость (БРВ, $p = 0,67$)) не выявило различия в исходах [28].

● Системная терапия: когда и почему она показана пациентам?

Показанием к системной терапии, согласно рекомендациям европейского сообщества ESMO и российского онкологического сообщества RUSSCO, однозначно можно считать распространенные стадии ГЦР (BCLCC). Следует отметить, что критерии для системной терапии могут быть расширены и включать пациентов промежуточных стадий ГЦР (BCLCB) при неэффективности локальной терапии или при противопоказаниях к локальной терапии [29].

● Системная терапия и химиоэмболизация при промежуточной стадии – BCLC B

Основываясь на известных механизмах противоопухолевого действия химиоэмболизации и мультикиназного ингибитора сорафениба, при ГЦР от комбинации методов можно было ожидать более высокой эффективности. Действительно, ТАХЭ внутрипеченочного узла приводит к ишемическому повреждению опухоли, гипоксии и выбросу в кровь фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), способствующего локальной опухолевой прогрессии и метастазированию [30], а сорафениб может блокировать активность проангиогенного каскада, ассоциированного с рецептором к VEGF. Поэтому при комбинации методов лечения можно ожидать синергизма. Увы, оптимистичные находки с увеличением выживаемости при использовании этой комбинированной стратегии в нескольких ранних клинических исследованиях не подтвердились в рандомизированном клиническом исследовании III фазы [31] и крупном метаанализе 27 клинических исследований [32].

В последнем рандомизированном исследовании III фазы сравнивали эффективность локального лечения (ТАХЭ, $n = 76$) и комбинации ТАХЭ с сорафенибом ($n = 80$). Подтверждено значимое увеличение медианы выживаемости до прогрессирования (ВдП) для комбинации (25,2 по сравнению с 13,5 мес; $p = 0,006$) относительно только ТАХЭ. Общая выживаемость к 1-му и 2-му году наблюдения составила 96,2 и 82,7% и 77,2 и 64,6% соответственно [33]. Изучение комбинаций ТАХЭ и системной тера-

Таблица 1. Сравнительная эффективность локальных методов лечения распространенного ГЦР и системной терапии сорафенибом [35]**Table 1.** Comparative efficacy of locoregional therapy for advanced hepatocellular carcinoma and systemic therapy with sorafenib

Параметр	Исследование		
	SIRveNIB	SARAH	STAN
Сравниваемые методы	Радиоэмболизация ($n = 182$) и сорафениб ($n = 178$)	Радиоэмболизация ($n = 237$) и сорафениб ($n = 222$)	Сорафениб + ТАХЭ ($n = 169$) и сорафениб ($n = 170$)
Предшествующее лечение	≤ 2 сеансов ТАХЭ	После ТАХЭ	≤ 3 сеансов ТАХЭ
Распространенность ГЦР по BCLC	B–C без внепеченочных	B–C	B–C без тромбоза магистральных вен, желчных протоков
Общая выживаемость, мес	8,8 и 10,0 ОР 1,1; $p = 0,36$	8,0 и 9,9 ОР 1,15; $p = 0,18$	12,8 и 10,8 ОР 0,91; $p = 0,290$
Частота объективного ответа, %	23,1 и 1,9	19 и 11,6	60,6 и 47,3 $p = 0,005$
Время до прогрессирования, мес	6,4 и 5,4 ОР 0,73; $p = 0,0188$	4,1 и 3,7 ОР 1,03; $p = 0,76$	5,3 и 3,5 ОР 0,67; $p = 0,003$
Серьезные нежелательные явления, степень ≥ 3 , %	13 и 38	40 и 63	33,3 и 19,8

пии по-прежнему актуально, особенно с учетом обнадеживающих данных по эффективности иммунотерапии при ГЦР. Уже начаты клинические исследования комбинаций ингибиторов контрольных точек иммунитета и ТАХЭ – NCT03778957 (дурвалумаб + бевацизумаб) и NCT03510871 (ипилимумаб + ниволумаб) [27].

Совмещение локальных методов и системной терапии может быть оправдано при компенсированной функции печени, удовлетворительном общем состоянии больного и небольшом числе внутривенных очагов, которые можно эффективно эмболизировать.

Известно, что изолированное внутривенное прогрессирование прогностически более благоприятно, чем появление новых внепеченочных метастазов [34]. В связи с этим дополнительное локальное лечение может быть эффективно для контроля внутривенного прогрессирования, вероятно, при метастазирующем ГЦР. Результаты нескольких сравнительных исследований представлены в табл. 1. Действительно, повторное локальное воздействие в отобранной когорте пациентов проявляет более выраженный противоопухолевый эффект, что, однако, не приводит к увеличению общей выживаемости при более выраженной токсичности.

● Системная терапия: настоящее и будущее

Главная цель системной терапии при ГЦР – увеличение общей выживаемости. И если в 2007 г. в рандомизированном плацебоконтролируемом клиническом исследовании SHARP [5] была до-

стигнута медиана ОВ 10,7 мес (группа плацебо – 7,9 мес: ОР 0,69; $p < 0,001$), то по данным III фазы исследования CheckMate 459 [36] медиана ОВ для сорафениба составила уже 14,7 мес. Сложно представить, что сегодня мы лечим других пациентов: как и прежде, ГЦР ассоциируется с фоновым заболеванием печени и прогрессирующим течением цирроза. Основное отличие возможностей современной терапии ГЦР – наличие нескольких эффективных опций терапии, которая может быть проведена при компенсированной функции печени и удовлетворительном состоянии пациентов.

К сожалению, исследования лекарственной терапии ГЦР пока не выявили потенциальных маркеров эффективности как мультикиназных ингибиторов, так и иммунотерапевтических препаратов. Поэтому выбор оптимальной последовательности терапевтических методов остается эмпирическим и во многом основан на результатах опубликованных клинических исследований.

● Первая линия системной терапии

Уже на протяжении более 10 лет сорафениб остается стандартом лечения нерезектабельного ГЦР вне зависимости от класса Child–Pugh [8]. Из многих исследований III фазы в лечении ГЦР 1-й линии терапии только ленватиниб показал не уступающую ему клиническую эффективность [37].

Ленватиниб (мультикиназный ингибитор VEGFR 1–3, FGFR 1–4, PDGFR-альфа, RET и KIT) в сравнении с сорафенибом в III фазе ис-

следования REFLECT в лечении нерезектабельного ГЦР (Child–Pugh A) в когорте из 954 пациентов показал сравнимую ОВ, при достоверно большем числе объективных ответов (критерии mRECIST) и лучшем времени до прогрессирования [9]. Следует отметить, что проводимое лечение редко ухудшало функцию печени: к моменту окончания терапии сорафенибом/ленватинибом у ~75% больных в обеих группах она была не хуже класса Child–Pugh A [38]. К особенностям исследования следует отнести исключение пациентов с вовлечением ствола воротной вены, или желчных протоков, и (или) с поражением >50% объема печени, что формально несколько ограничивает показания к назначению ленватиниба. Возможности лечения ГЦР резко ограничены для больных с некомпенсированным фоновым заболеванием, включая осложненное (недавнее кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода) течение цирроза с эпизодами декомпенсации, тромбоэмболии.

В несомненные лидеры в качестве терапии 1-й линии выходит иммунотерапия. Потенциальная “иммуногенность” ГЦР – опухоли, развивающейся на фоне хронического воспаления, подтверждается особенностями ее микроокружения с наличием инфильтрирующих опухоль лимфоцитов [39], хотя сама “внутриопухолевая” среда является в большей степени иммуносупрессивной [40]. Особенности ГЦР, которые ответственны за уклонение опухоли от иммунного надзора, делают ГЦР привлекательной мишенью для иммунотерапии, в частности для ингибиторов контрольных точек иммунитета – антител к рецепторам программируемой клеточной гибели PD-1, их лигандам – PD-L1, а также антител к антигенам цитотоксичности Т-лимфоцитов CTLA4. Механизм их действия направлен на увеличение активности и пролиферации Т-клеточного звена иммунной системы организма.

Исследование III фазы CheckMate 459 [36] по оценке эффективности и безопасности ниволумаба (моноклональное антитело к рецептору PD-1) в сравнении с сорафенибом не выявило статистически значимого преимущества иммунотерапии для ОВ, хотя ниволумаб продемонстрировал лучшую переносимость и значимое увеличение частоты объективного ответа относительно сорафениба (15% по сравнению с 7%).

Ожидаемый прорыв был получен в сравнительном исследовании III фазы IMbrave 150 комбинации атезолизумаба (PD-L1 ингибитор) и бевацизумаба (антитело к VEGF) в сравнении с сорафенибом в 1-й линии терапии распространенного ГЦР. Отношение риска для ОВ составило 0,58 (95% ДИ = 0,42–0,79, $p = 0,0006$) в пользу комбинации. При медиане наблюдения 8,6 мес медиана ОВ в группе комбинированной терапии не была достигнута (13,2 мес в группе сорафе-

ниба). Непосредственная эффективность комбинации атезолизумаба и бевацизумаба была достоверно лучше: медиана ВВП 6,8 и 4,3 мес (ОР = 0,59; $p < 0,0001$) и частота объективных эффектов – 27 и 12% ($p < 0,0001$, по критериям оценки эффективности RECIST) и 33 и 13% ($p < 0,0001$ по критериям mRECIST). И хотя токсичность 3–4-й степени двух групп была сопоставима, качество жизни пациентов на комбинированной терапии было значимо лучше [41]. В настоящее время результаты исследования IMbrave 150 находятся на рассмотрении регуляторных органов как потенциальной опции 1-й линии лечения распространенного ГЦР.

● Вторая линия системной терапии

Вторая линия лечения ГЦР уже несколькими препаратами достоверно увеличивает ОВ и применяется после 1 линии терапии у пациентов с сохранной функцией печени (не хуже Child–Pugh A, 5–6 баллов) и удовлетворительном объективном состоянии (ECOG ≤ 1). Кандидатов на 2 линию лечения, к сожалению, почти втрое меньше, чем для 1 линии, а течение заболевания, как правило, более благоприятное [42]. Ко второй линии терапии ГЦР относят регорафениб, кабозантиниб – мультикиназные ингибиторы (МКИ); рамуцирумаб – моноклональное антитело к рецептору сосудистого эндотелиального фактора роста 2-го типа; ниволумаб, пембролизумаб – моноклональные антитела к рецептору программируемой клеточной смерти 1-го типа (PD1).

Регорафениб – мультикиназный ингибитор, имеющий широкий спектр действия в отношении Tie2, VEGFR, PDGFR и FGFR. Препарат получил одобрение в апреле 2017 г. в качестве 2 линии у сорафениб-рефрактерных больных ГЦР (3 фаза исследования RESORCE) на основании данных по увеличению ОВ (10,6 мес) в сравнении с плацебо (7,8 мес; ОР, 0,63; $p < 0,001$) [10]. Частота объективных ответов (критерии mRECIST) в группе регорафениба составила 10,6%, что достоверно (двусторонний $p = 0,01$) лучше, чем на плацебо (4,1%). Лучшие результаты были выявлены в подгруппе с сохранной функцией печени (Child–Pugh 5 баллов), что важно для пациентов, ранее получавших ТАХЭ, потому что своевременное назначение системной терапии после ТАХЭ, так же как и ранее назначение регорафениба после сорафениба, дает дополнительные шансы на увеличение ОВ [43]. Наиболее частыми побочными эффектами были артериальная гипертензия и ладонно-подошвенный синдром. Следует отметить, что в исследование RESORCE были включены пациенты, у которых средняя продолжительность предшествующей терапии сорафенибом составляла 7,8 мес, что делает регорафениб одной из

Таблица 2. Возможные варианты 2-й линии терапии сорафениб-рефрактерного ГЦР; непрямоe сравнение [35]
Table 2. Possible options for second lines of therapy of sorafenib-refractory hepatocellular carcinoma; indirect comparison [35]

Параметр	Регорафениб	Кабозантиниб	Рамуцирумаб	Ниволумаб	Пембролизумаб vs плацебо
Механизм действия	МКИ	МКИ	МКА к VEGF	МКА к PD-1	МКА к PD-1
Отношение риска смерти	0,63	0,76	0,71	нет данных	0,781, $p = 0,0238$
Медиана ОВ, мес	10,7	10,2	8,5	15,6	13,9 / 10,6
Частота объективных ответов, %	6,6	4	5	14,3	18,3 / 4,4
Предиктивные факторы	нет	нет	АФП >400 нг/мл	нет	нет
Токсичность ≥ 3 степени	56	68	59	13	18,6 / 7,5
Прекращение терапии из-за токсичности	10	16	10	3	6,5 / 0,7

Примечание: МКИ – мультикиназный ингибитор, МКА – моноклональное антитело, ОВ – общая выживаемость.

лечебных опций для пациентов, которые получали сорафениб в течение достаточно продолжительного периода времени.

Кабозантиниб – внутриклеточный мультикиназный ингибитор, активный в отношении ключевых проканцерогенных сигнальных путей, таких как VEGFRs, MET, AXL, RET, KIT и FLT3. Он показал эффективность в III фазе плацебо-контролируемого исследования CELESTIAL во 2–3-й линии лечения сорафениб-рефрактерного ГЦР. Медиана ОВ на терапии кабозантинибом составила 10,2 и 8,0 мес ($p = 0,005$) для плацебо, медиана ВВП – 5,2 и 1,9 мес ($p < 0,001$) соответственно [11]. Наиболее частыми побочными эффектами терапии были ладонно-подошвенный синдром, артериальная гипертензия, увеличение активности трансаминаз, слабость и диарея.

Рамуцирумаб, моноклональное антитело, селективно ингибирующее рецептор VEGF 2 типа, изучалось в качестве 2-й линии терапии сорафениб-рефрактерного ГЦР в исследовании REACH-2 [16]. Препарат показал значимое увеличение ОВ у пациентов с АФП >400 нг/мл (8,5 мес) по сравнению с плацебо (7,3 мес, ОР 0,71). Наиболее распространенными побочными эффектами терапии рамуцирумабом были артериальная гипертензия, усталость и гипонатриемия. Рамуцирумаб пока не зарегистрирован в РФ для лечения ГЦР.

Важно подчеркнуть, что в упомянутые исследования 2-й линии терапии ГЦР регорафенибом, кабозантинибом, а также рамуцирумабом включали пациентов, которые ранее удовлетворительно переносили терапию сорафенибом (не менее 400 мг/сут), что сужает круг возможных кандидатов для 2-й линии.

Ниволумаб зарегистрирован в качестве 2-й линии терапии у пациентов с распространенным ГЦР на основании результатов I/II фазы исследования CheckMate-040 [13] с учетом высокого уровня объективного ответа в “dose-expansion” (20%) и в “dose-escalation” (15%) фазах исследова-

ния. Анализ подгрупп пациентов показал отсутствие прогностической значимости экспрессии PD-L1 в опухоли на ответ на терапию.

Пембролизумаб, другой ингибитор PD-1, получил одобрение FDA в ноябре 2018 г. в качестве 2-й линии лечения ГЦР на основании результатов II фазы исследования Keynote-224 [14]. По уровню объективного ответа на номинал ниволумаб (17%). Последующее плацебоконтролируемое исследование III фазы KEYNOTE-240 [15] в группе сорафениб-рефрактерных пациентов показало численное преимущество в ОВ для пембролизумаба (13,9 мес) по сравнению с плацебо (10,6 мес) (ОР 0,781; 95% ДИ 0,611–0,998; $p = 0,0238$), однако полученное значение $p = 0,0238$ оказалось больше заложенного в гипотезу ($p = 0,0174$). Частота объективного ответа в группе пембролизумаба составила 18,3% (95% ДИ 14,0–23,4) и 4,4% (95% ДИ 1,6–9,4) в группе плацебо. Планируя в 2014 г. это исследование, авторы не могли учесть потенциального влияния на ОВ дополнительных вариантов терапии ГЦР, появившихся уже в 2016 г. Тем не менее по формальным признакам результаты исследования не подтвердили клинической пользы иммунотерапии во 2-й линии лечения. В табл. 2 приведены основные клинические данные по эффективности 2-й линии терапии сорафениб-рефрактерного ГЦР.

Вероятно, выраженная гетерогенность ГЦР, в том числе иммуногенность, не позволяет выявить потенциальные предикторы эффективности иммунотерапии ГЦР. Однако ретроспективный анализ пациентов с ГЦР ($n = 127$) показал: вероятность эффективной иммунотерапии существенно меньше при наличии активирующих мутаций в каскаде Wnt/CTNНВ1 [44]. Также следует отметить, что больные ГЦР, как правило, хорошо переносят иммунотерапию. У них достоверно реже отмечали побочные эффекты 3-4 степени, реже прерывали лечение, чем при лечении МКИ или рамуцирумабом. Не было

отмечено клинически значимой реактивации вирусных гепатитов. К тому же противовирусная терапия хронического вирусного гепатита С препаратами прямого противовирусного действия эффективна и безопасна, и не влияет на противоопухолевую активность иммунотерапии [35].

В упомянутые исследования 2-й линии терапии ГЦР включали пациентов, рефрактерных к терапии сорафенибом, но вопрос о 2-й линии для ленватиниб-рефрактерных пациентов пока остается открытым. В подгрупповом анализе III фазы исследования REFLECT было установлено, что последовавшая после ленватиниба 2-я линия терапии сорафенибом для 35 больных (из 121) с зарегистрированным эффектом от ленватиниба позволила достичь медианы ОВ 26,2 мес [45]. Пока в рекомендациях NCCN 2019 г. предложено в качестве возможного варианта после ленватиниба применять сорафениб как 2-ю линию терапии [7].

● Прогрессирование после ОТП

Прогрессирование после ОТП ставит перед исследователями определенные вопросы выбора терапии на фоне медикаментозной иммуносупрессии пациентов (циклоспорин, такролимус, микофенолата мофетил, стероиды и др.), а также более выраженной токсичности противоопухолевого лечения [46, 47]. При прогрессировании могут использоваться сорафениб и, в качестве препарата резерва, регорафениб с необходимостью индивидуального подбора дозы. На данный момент эффективность и переносимость новых препаратов, таких как ленватиниб, кабозантиниб, рамуцирумаб, пока неизвестна. Иммунотерапия, направленная на активизацию цитотоксических Т-лимфоцитов, противоречит необходимой программной иммуносупрессии для пациентов после ОТП. В связи с этим, вероятнее всего, иммунотерапия может вызвать активизацию иммунологического надзора и развитие реакции отторжения трансплантированной печени либо неэффективную стимуляцию иммунной системы и дальнейшее прогрессирование [48]. Увеличение числа пациентов с прогрессированием ГЦР после ОТП требует клинических исследований в этой специфической группе.

● Терапия ГЦР на фоне некомпенсированного цирроза

Одной и, пожалуй, самой большой когортой больных ГЦР являются пациенты с некомпенсированным циррозом печени (Child–Pugh B и C), который может осложниться фатальной печеночной недостаточностью. МКИ, как и рамуцирумаб, как правило, уже не применяют для этой категории больных вследствие плохой переносимости и неочевидного улучшения выживаемости. Как уже было отмечено, перспективой

может стать иммунотерапия (ниволумаб) ввиду редкости развития иммуноопосредованных реакций и (или) ухудшения (4,1%) функции печени [49].

● Комбинированная системная терапия

С развитием целого ряда эффективных препаратов – МКИ и ингибиторов контрольных точек иммунитета в лечении распространенного ГЦР появляется закономерный вопрос о возможности комбинации лекарственных средств и правильной последовательности их применения для получения наилучших результатов. Первые результаты клинических исследований ранних фаз комбинаций иммунотерапии с МКИ, рамуцирумабом, бевацизумабом показали более высокую вероятность достижения противоопухолевого эффекта (до 45%) [50–53]. Объективные эффекты, как правило, были продолжительными, и выживаемость до прогрессирования оказалась больше, чем при стандартной терапии. Наиболее перспективные варианты комбинированной терапии: иммуно + иммуно, иммуно + МКИ или иммуно + анти-VEGF(R).

Комбинация дурвалумаба (PD-L1 ингибитор) с тремелимумабом (МКА к CTLA4) показала хорошую переносимость в I/II фазе исследования при прогрессирующем нерезектабельном ГЦР. Объективный уровень ответа на лечение составил 20% при том, что 70% пациентов ранее получали системную терапию [51]. Токсичность 2–3-й степени наблюдали у 20%, а прекращение лечения в связи с токсичностью терапии потребовалось только 7,5% пациентов. Безопасность и эффективность предложенной комбинации препаратов изучают в III фазе исследования HIMALAYA [54]. Ипилимумаб, МКА к CTLA-4, в комбинации с ниволумабом исследовали в четвертой когорте пациентов в клиническом испытании CheckMate-040; комбинация этих классов препаратов успешно применяется в терапии распространенной меланомы, почечно-клеточной карциномы, немелкоклеточного рака легкого и получила статус ускоренного одобрения FDA для лечения сорафениб-рефрактерного ГЦР [55–57].

Уже есть данные ранних клинических исследований комбинаций пембролизумаба и регорафениба или ленватиниба соответственно [52, 58]. Эффективность и безопасность применения комбинации пембролизумаба и ленватиниба оценены в клиническом исследовании I фазы NCT03006926 [52]. Контроль над болезнью был зарегистрирован у 96,2% пациентов, стабилизация заболевания – у 15 (57,7%) из 26 пациентов, частичный эффект лечения – у 10 (38,5%) из 26, медиана ВВП составила 9,69 мес, токсичность 3–5-й степени зафиксирована у 18 (69,2%) из 26 пациентов. Наиболее часто выявляли арте-

Таблица 3. Активные клинические исследования комбинированной системной терапии распространенного ГЦР [59]**Table 3.** Active clinical trials of combined systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma [59]

Режим лечения	Идентификатор	Линия терапии
Ниволумаб (анти-PD-1) + ипилимумаб (анти-CTLA-4) ± кабозантиниб (МКИ)	NCT01658878	1
Кабозантиниб (МКИ) + ниволумаб (анти-PD-1)	NCT01658878	1
Дурвалумаб (анти-PD-L1) + рамуцирумаб (анти-VEGFR2)	NCT02572687	>2
Пембролизумаб (анти-PD-1) + ленватиниб (TKI)	NCT03006926	1
Дурвалумаб (анти-PD-L1) + тремелиумаб (анти-CTLA-4)	NCT03006926	1
Атезолизумаб (анти-PD-L1) + кабозантиниб (МКИ)	NCT03755791	1
Дурвалумаб (анти-PD-L1) + тремелиумаб (анти-CTLA-4)	NCT02519348	2
Пембролизумаб (анти-PD-1) + регорафениб (МКИ)	NCT03347292	1

риальную гипертензию (53,3%), диарею (43,3%), тошноту (40%), увеличение активности АсАТ (26,7%) и АлАТ (16,7%). Результаты клинического исследования послужили основанием для повышенного интереса к этой комбинации препаратов и ее дальнейшего изучения [54]. В табл. 3 представлены активные клинические исследования комбинированной системной терапии как варианта лечения ГЦР [59].

● Заключение

Ключом к уменьшению смертности от ГЦР остается активный поиск заболевания на ранней стадии через широкое внедрение программ скрининга в основных группах риска. Только так можно существенно увеличить долю пациентов – кандидатов на радикальное хирургическое лечение. Значительное расширение спектра эффективных терапевтических вариантов, появление нескольких линий терапии ГЦР значимо улучшило отдаленные результаты. По данным последних исследований, ожидаемая продолжительность жизни больных, получивших 2 и более линии лечения, уже превышает 2 года, порядка 10% пациентов переживают 5 лет.

Наибольшие надежды возлагают на иммунотерапию. Достаточно большая частота и продолжительность объективных эффектов анти-PD1 препаратов у “предлеченных” пациентов требует дополнительных исследований по поиску предикторов эффективности. ГЦР – гетерогенное по молекулярно-биологическим характеристикам заболевание, при котором сложно представить существование универсально эффективного лекарства. Комбинация иммунотерапии (атезолизумаб) и антиангиогенного (бевацизумаб) препарата в 1-й линии терапии ГЦР впервые значимо превзошла сорафениб по ключевым параметрам эффективности – выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости, частоте объективных ответов и, что не менее важно, по лучшей переносимости.

Главным направлением клинических исследований ГЦР является поиск наиболее активной комбинации иммунотерапии с мультикиназными и (или) ангиогенными ингибиторами, оптимальной последовательности лечения распространенного ГЦР и активное изучение эффективности сочетаний локорегионарного и лекарственного лечения. Сравнительные исследования влияния иммунотерапии на эффективность хирургического лечения и химиоэмболизации только начались, и в течение 3–4 лет мы получим объективные данные и для ранней, и для промежуточной стадии BCLC.

Первые исследования предоперационной комбинированной иммунотерапии в сочетании с резекцией печени уже показали возможность достижения полной патоморфологической регрессии опухоли у 25% пациентов [60]. При подтверждении положительного влияния периоперационной иммунотерапии на исходы хирургического и рентгенэндоваскулярного вмешательства открываются новые перспективы в улучшении отдаленных результатов лечения ГЦР.

Участие авторов

Бредер В.В. – концепция и дизайн обзора, написание текста и редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Натрусова М.В. – концепция и дизайн обзора, написание текста и редактирование.

Джаныян И.А. – написание текста и редактирование.

Authors' participation

Breder V.V. – concept and design of the study, writing text, editing, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Natrusova M.V. – concept and design of the study, writing text, editing.

Dzhanyan I.A. – writing text, editing.

● Список литературы [References]

- Bray F, Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2018; 68 (6): 394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>.
- Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J. Clin.* 2018; 68 (1): 7–30. <https://doi.org/10.3322/caac.21442>.
- European Association for the Study of the Liver, European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol.* 2012; 56 (4): 908–943. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.12.001>.
- Boland P., Wu J. Systemic therapy for hepatocellular carcinoma: beyond sorafenib. *Chin. Clin. Oncol.* 2018; 7 (5): 50. <https://doi.org/10.21037/cco.2018.10.10>.
- Llovet J.M., Ricci S., Mazzaferro V., Hilgard P., Gane E., Blanc J.F., de Oliveira A.C., Santoro A., Raoul J.L., Forner A., Schwartz M., Porta C., Zeuzem S., Bolondi L., Greten T.F., Galle P.R., Seitz J.F., Borbath I., Häussinger D., Giannaris T., Shan M., Moscovici M., Voliotis D., Bruix J. SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359 (4): 378–390.
- Cheng A.L., Kang Y.K., Chen Z., Tsao C.J., Qin S., Kim J.S., Luo R., Feng J., Ye S., Yang T.S., Xu J., Sun Y., Liang H., Liu J., Wang J., Tak W.Y., Pan H., Burock K., Zou J., Voliotis D., Guan Z. 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.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Hepatobiliary Cancers, version 3.2019. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hepatobiliary.pdf.
- Marrero J.A., Kudo M., Venook A.P., Ye S.L., Bronowicki J.P., Chen X.P., Dagher L., Furuse J., Geschwind J.H., de Guevara L.L., Papandreou C., Takayama T., Sanyal A.J., Yoon S.K., Nakajima K., Lehr R., Heldner S., Lencioni R. Observational registry of sorafenib use in clinical practice across Child–Pugh subgroups: the GIDEON study. *J. Hepatol.* 2016; 65 (6): 1140–1147. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.07.020>
- Matsuki M., Adachi Y., Ozawa Y., Kimura T., Hoshi T., Okamoto K., Tohyama O., Mitsuhashi K., Yamaguchi A., Matsui J., Funahashi Y. Targeting of tumor growth and angiogenesis underlies the enhanced antitumor activity of lenvatinib in combination with everolimus. *Cancer Sci.* 2017; 108 (4): 763–771. <https://doi.org/10.1111/cas.13169>
- Bruix J., Qin S., Merle P., Granito A., Huang Y.H., Bodoky G., Pracht M., Yokosuka O., Rosmorduc O., Breder V., Gerolami R., Masi G., Ross P.J., Song T., Bronowicki J.P., Ollivier-Hourmand I., Kudo M., Cheng A.L., Llovet J.M., Finn R.S., LeBerre M.A., Baumhauer A., Meinhardt G., Han G. RESORCE Investigators. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017; 389 (10064): 56–66. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32453-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32453-9)
- Abou-Alfa G.K., Meyer T., Cheng A.L., El-Khoueiry A.B., Rimassa L., Ryoo B.Y., Cicin I., Merle P., Chen Y., Park J.W., Blanc J.F., Bolondi L., Klumpfen H.J., Chan S.L., Zagonel V., Pressiani T., Ryu M.H., Venook A.P., Hessel C., Borgman-Hagey A.E., Schwab G., Kelley R.K. Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2018; 379 (1): 54–63. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1717002>
- Kudo M. Systemic Therapy for Hepatocellular Carcinoma: 2017 Update. *Oncology.* 2017; 93 Suppl 1: 135–146. <https://doi.org/10.1159/000481244>
- El-Khoueiry A.B., Sangro B., Yau T., Crocenzi T.S., Kudo M., Hsu C., Kim T.Y., Choo S.P., Trojan J., Welling T.H., Meyer T., Kang Y.K., Yeo W., Chopra A., Anderson J., Dela Cruz C., Lang L., Neely J., Tang H., Dastani H.B., Melero I. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet.* 2017; 389 (10088): 2492–2502. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31046-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31046-2)
- Zhu A.X., Finn R.S., Edeline J., Cattan S., Ogasawara S., Palmer D., Verslype C., Zagonel V., Fartoux L., Vogel A., Sarker D., Verset G., Chan S.L., Knox J., Daniele B., Webber A.L., Ebbinghaus S.W., Ma J., Siegel A.B., Cheng A.L., Kudo M. KEYNOTE-224 investigators. KEYNOTE-224 Investigators. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2018; 19 (7): 940–952. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30351-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30351-6)
- Finn R.S., Ryoo B.Y., Merle P., Kudo M., Bouattour M., Lim H.Y., Breder V., Edeline J., Chao Y., Ogasawara S., Yau T., Garrido M., Chan S.L., Knox J., Daniele B., Ebbinghaus S.W., Chen E., Siegel A.B., Zhu A.X., Cheng A.L. KEYNOTE-240 investigators. 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>
- Zhu A.X., Galle P.R., Kudo M., Finn R.S., Yang L., Abada P., Llovet J.P. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) and elevated baseline alpha-fetoprotein (AFP) following first-line sorafenib (REACH-2). *J. Clin. Oncol.* 2017; 34 (15_suppl): TPS4145-TPS4145. https://doi.org/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.TPS4145
- Llovet J.M., Brú C., Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin. Liver Dis.* 1999; 19 (3): 329–338.
- Eilard M.S., Andersson M., Naredi P., Geronymakis C., Lindnér P., Cahlin C., Bennet W., Rizell M. A prospective clinical trial on sorafenib treatment of hepatocellular carcinoma before liver transplantation. *BMC Cancer.* 2019; 19 (1): 568. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5760-8>
- Hoffmann K., Glimm H., Radeleff B., Richter G., Heining C., Schenkel I., Zahlten-Hinguranage A., Schirmmacher P., Schmidt J., Büchler M.W., Jaeger D., Kalle C., Schemmer P. Prospective, randomized, double-blind, multi-center, Phase III clinical study on transarterial chemoembolization (TACE) combined with Sorafenib versus TACE plus placebo in patients with hepatocellular cancer before liver transplantation – HeiLivCa [ISRCTN24081794]. *BMC Cancer.* 2008; 8: 349. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-8-349>
- Yin J., Li N., Han Y., Xue J., Deng Y., Shi J., Guo W., Zhang H., Wang H., Cheng S., Cao G. Effect of antiviral treatment with nucleotide/nucleoside analogs on postoperative prognosis of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: a two-

- stage longitudinal clinical study. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31 (29): 3647–3655. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.48.5896>
21. Bruix J., Takayama T., Mazzaferro V., Chau G.Y., Yang J., Kudo M., Cai J., Poon R.T., Han K.H., Tak W.Y., Lee H.C., Song T., Roayaie S., Bolondi L., Lee K.S., Makuuchi M., Souza F., Berre M.A., Meinhardt G., Llovet J.M. STORM investigators. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16 (13): 1344–1354. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00198-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00198-9)
 22. Zhuang L., Zeng X., Yang Z., Meng Z. Effect and safety of interferon for hepatocellular carcinoma: a systematic review and metaanalysis. *PLoS One.* 2013; 8 (9): e61361. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061361>
 23. Lu L.C., Cheng A.L., Poon R.T. Recent advances in the prevention of hepatocellular carcinoma recurrence. *Semin. Liver Dis.* 2014; 34 (4): 427–434. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1394141>
 24. Okita K., Izumi N., Matsui O., Tanaka K., Kaneko S., Moriwaki H., Ikeda K., Osaki Y., Numata K., Nakachi K., Kokudo N., Imanaka K., Nishiguchi S., Okusaka T., Nishigaki Y., Shiomi S., Kudo M., Ido K., Karino Y., Hayashi N., Ohashi Y., Makuuchi M., Kumada H. Peretinoin Study Group. Peretinoin after curative therapy of hepatitis C-related hepatocellular carcinoma: a randomized double-blind placebo-controlled study. *J. Gastroenterol.* 2015; 50 (2): 191–202. <https://doi.org/10.1007/s00535-014-0956-9>
 25. Yoshida H., Shiratori Y., Kudo M., Shiina S., Mizuta T., Kojiro M., Yamamoto K., Koike Y., Saito K., Koyanagi N., Kawabe T., Kawazoe S., Kobashi H., Kasugai H., Osaki Y., Araki Y., Izumi N., Oka H., Tsuji K., Toyota J., Seki T., Osawa T., Masaki N., Ichinose M., Seike M., Ishikawa A., Ueno Y., Tagawa K., Kuromatsu R., Sakisaka S., Ikeda H., Kuroda H., Kokuryu H., Yamashita T., Sakaida I., Katamoto T., Kikuchi K., Nomoto M., Omata M. Effect of vitamin K2 on the recurrence of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2011; 54 (2): 532–540. <https://doi.org/10.1002/hep.24430>
 26. Takayama T., Sekine T., Makuuchi M., Yamasaki S., Kosuge T. Adoptive immunotherapy to lower postsurgical recurrence rates of hepatocellular carcinoma: a randomised trial. *Lancet.* 2000; 356 (9232): 802–807.
 27. ClinicalTrials.gov: database of privately and publicly funded clinical studies conducted around the world. URL:<https://clinicaltrials.gov>
 28. Satapathy S.K., Das K., Kocak M., Helmick R.A., Eason J.D., Nair S.P., Vanatta J.M. No apparent benefit of preemptive sorafenib therapy in liver transplant recipients with advanced hepatocellular carcinoma on explant. *Clin Transplant.* 2018; 32 (5): e13246. <https://doi.org/10.1111/ctr.13246>
 29. Vogel A., Cervantes A., Chau I., Daniele B., Llovet J.M., Meyer T., Nault J.-C., Neumann U., Rieke J., Sangro B., Schirmacher P., Verslype C., Zech C.J., Arnold D., Martinelli E. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2018; 29 (Supplement 4): iv238–iv255. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy308>
 30. Wang B., Xu H., Gao Z.Q., Ning H.F., Sun Y.Q., Cao G.W. Increased expression of vascular endothelial growth factor in hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization. *Acta Radiol.* 2008; 49 (5): 523–529. <https://doi.org/10.1080/02841850801958890>
 31. Meyer T., Fox R., Ma Y.T., Ross P.J., James M.W., Sturgess R., Stubbs C., Stocken D.D., Wall L., Watkinson A., Hacking N., Evans T.R.J., Collins P., Hubner R.A., Cunningham D., Primrose J.N., Johnson P.J., Palmer D.H. Sorafenib in combination with transarterial chemoembolisation in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (TACE 2): a randomised placebo-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2017; 2 (8): 565–575. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(17\)30156-5](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(17)30156-5)
 32. Li L., Zhao W., Wang M., Hu J., Wang E., Zhao Y., Liu L. Transarterial chemoembolization plus sorafenib for the management of unresectable hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol.* 2018; 18 (1): 138. <https://doi.org/10.1186/s12876-018-0849-0>
 33. Kudo M., Ueshima K., Ikeda M., Torimura T., Tanabe N., Aikata H., Izumi N., Yamasaki T., Nojiri S., Hino K., Tsumura H., Kuzuya T., Isoda N., Yasui K., Aino H., Ido A., Kawabe N., Nakao K., Wada Y., Yokosuka O., Yoshimura K., Okusaka T., Furuse J., Kokudo N., Okita K., Johnson P.J., Arai Y., TACTICS study group. Randomised, multicentre prospective trial of transarterialchemoembolisation (TACE) plus sorafenib as compared with TACE alone in patients with hepatocellular carcinoma: TACTICS trial. *Gut.* 2019; pii: gutjnl-2019-318934. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318934>
 34. Reig M. Systemic therapy for hepatocellular carcinoma: the issue of treatment stage migration and registration of progression using the BCLC refined RECIST. *Semin. Liver Dis.* 2014; 34 (4): 445–455. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1394143>
 35. Бредер В.В., Лактионов К.К. Системная терапия гепатоцеллюлярного рака: достижения и перспективы. Практическая онкология. 2019; 20 (3): 232–242. <https://doi.org/10.31917/2003232>
[Breder V.V., Laktionov K.K. Systemic treatment of hepatocellular carcinoma: practical issues and perspectives. *Practical oncology.* 2019; 20 (3): 232–242. <https://doi.org/10.31917/2003232> (In Russian)]
 36. Yau T., Park J.W., Finn R.S., Cheng A.-L., Mathurin P., Edeline J., Kudo M., Han K., Harding J.J., Merle P., Rosmorduc O., Wyrwicz L., Schott E., Choo S.P., Kelley R.K., Begic D., Chen G., Neely J., Anderson J., Sangro B. CheckMate 459: A randomized, multi-center phase III study of nivolumab (NIVO) vs sorafenib (SOR) as first-line (1L) treatment in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC). *Ann. Oncol.* 2019; 30 (suppl_5): v851–v934. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz394>
 37. Kudo M., Finn R.S., Qin S., Han K.H., Ikeda K., Piscaglia F., Baron A., Park J.W., Han G., Jassem J., Blanc J.F., Vogel A., Komov D., Evans T.R.J., Lopez C., Dutcus C., Guo M., Saito K., Kraljevic S., Tamai T., Ren M., Cheng A.L. 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)
 38. Kudo M., Finn R.S., Qin S., Han K.H., Ikeda K., Cheng A.L., Piscaglia F., Ueshima K., Aikata H., Vogel A., López C.L., Pracht M., Meng Z., Daniele B., Park J.W., Palmer D.H., Dutcus C.E., Tamai T., Saito K., Lencioni R. Analysis of survival and objective response (OR) in patients with hepatocellular carcinoma in a phase III study of lenvatinib (REFLECT). *J. Clin. Oncol.* 2019; 37 (4_suppl): 186–186. https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.4_suppl.186

39. Yoong K.F., McNab G., Hübscher S.G., Adams D.H. Vascular adhesion protein-1 and ICAM-1 support the adhesion of tumor-infiltrating lymphocytes to tumor endothelium in human hepatocellular carcinoma. *J. Immunol.* 1998; 160 (8): 3978–3988.
40. Thomson A.W., Knolle P.A. Antigen-presenting cell function in the tolerogenic liver environment. *Nat. Rev. Immunol.* 2010; 10 (11): 753–766.
41. Cheng A.L., Qin S., Ikeda M., Qin S., Ikeda M., Galle P., Ducreux M., Zhu A., Kim T.-Y., Kudo M., Breder V., Merle P., Kaseb A., Li D., Verret W., Xu Z., Hernandez S., Liu J., Huang C., Mulla S., Lim H.Y., Finn R.I. Mbrave 150: Efficacy and safety results from a phase 3 study evaluating atezolizumab + bevacizumab vs sorafenib as first treatment for patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Ann. Oncol.* 2019 (early release online).
42. Ogasawara S., Chiba T., Ooka Y., Suzuki E., Maeda T., Yokoyama M., Wakamatsu T., Inoue M., Saito T., Kobayashi K., Kiyono S., Nakamura M., Nakamoto S., Yasui S., Tawada A., Arai M., Kanda T., Maruyama H., Yokosuka O., Kato N. Characteristics of patients with sorafenib-treated advanced hepatocellular carcinoma eligible for second-line treatment. *Invest. New Drugs.* 2018; 36 (2): 332–339. <https://doi.org/10.1007/s10637-017-0507-3>
43. Finn R.S., Merle P., Granito A., Huang Y.H., Bodoky G., Pracht M., Yokosuka O., Rosmorduc O., Gerolami R., Caparello C., Cabrera R., Chang C., Sun W., LeBerre M.A., Baumhauer A., Meinhardt G., Bruix J. Outcomes of sequential treatment with sorafenib followed by regorafenib for HCC: Additional analyses from the phase III RESORCE trial. *J. Hepatol.* 2018; 69 (2): 353–358. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.04.010>
44. Harding J.J., Nandakumar S., Armenia J., Khalil D.N., Albano M., Ly M., Shia J., Hechtman J.F., Kundra R., El Dika I., Do R.K., Sun Y., Kingham T.P., D'Angelica M.I., Berger M.F., Hyman D.M., Jarnagin W., Klimstra D.S., Janjigian Y.Y., Solit D.B., Schultz N., Abou-Alfa G.K. Prospective genotyping of hepatocellular carcinoma: clinical implications of next generation sequencing for matching patients to targeted and immune therapies. *Clin. Cancer Res.* 2019; 25 (7): 2116–2126. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-2293>
45. Alsina A., Kudo M., Vogel A., Cheng A.L., Tak W.Y., Ryoo B.Y., Evans J., López C.L., Daniele B., Misir S., Ren M., Izumi N., Qin S., Finn R.S. Subsequent anticancer medication following first-line lenvatinib: A posthoc responder analysis from the phase 3 REFLECT study in unresectable hepatocellular carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2019; 37 (4 suppl): 371–371. https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.4_suppl.371
46. Rahimi R.S., Trotter J.F. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: outcomes and treatment options for recurrence. *Ann. Gastroenterol.* 2015; 28 (3): 323–330. PMID: 26130250
47. Iavarone M., Invernizzi F., Czauderna C., Sanduzzi-Zamparelli M., Bhoori S., Amaddeo G., Manini M.A., López M.F., Anders M., Pinter M., Rodríguez M.J.B., Cristóbal M.R., Soteras G.A., Piñero F., Villadsen G.E., Weinmann A., Crespo G., Mazzaferro V., Regnault H., Giorgio M., González-Diéguez M.L., Donato M.F., Varela M., Wörns M.A., Bruix J., Lampertico P., Reig M. Preliminary experience on safety of regorafenib after sorafenib failure in recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Am. J. Transplant.* 2019; 19 (11): 3176–3184. <https://doi.org/10.1111/ajt.15551>
48. Gassmann D., Weiler S., Mertens J.C., Reiner C.S., Vrugt B., Nägeli M., Mangana J., Müllhaupt B., Jenni F., Misselwitz B. Liver allograft failure after nivolumab treatment—a case report with systematic literature research. *Transplant. Direct.* 2018; 4 (8): e376. <https://doi.org/10.1097/TXD.0000000000000814>
49. Kudo M., Matilla A., Santoro A., Melero I., Gracian A.C., Acosta-Rivera M., Choo S., El-Khoueiry A.B., Kuromatsu R., El-Rayes B.F., Numata K., Itoh Y., Costanzo F.D., Cryslers O.V., Reig M., Shen Y., Neely J., Cruz C.M.D., Baccan C., Sangro B. Nivolumab in patients with Child-Pugh B advanced hepatocellular carcinoma (aHCC) in the CheckMate-040 study. *J. Clin. Oncol.* 2019; 37 (4 suppl): 327–327. https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.4_suppl.327
50. Pishvaian M.J., Lee M.S., Ryoo B.-Y., Stein S., Lee K.H., Verret W., Spahn J., Shao H., Liu B., Iizuka K., Hsu C.H. LBA26 Updated safety and clinical activity results from a phase Ib study of atezolizumab + bevacizumab in hepatocellular carcinoma (HCC). *Ann. Oncol.* 2018; 29 (suppl_8). <https://doi.org/10.193/annonc/mdy424.028>
51. Kelley R.K., Abou-Alfa G.K., Bendell J.C., Kim T.Y., Borad M.J., Yong W.P., Morse M., Kang Y.K., Rebelatto M., Makowsky M., Xiao F., Morris S.R., Sangro B. Phase I/II study of durvalumab and tremelimumab in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC): phase I safety and efficacy analyses. *J. Clin. Oncol.* 2017; 35 (15 suppl): 4073–4073. https://doi.org/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.4073
52. Ikeda M., Sung M.W., Kudo M., Kobayashi M., Baron A.D., Finn R.S., Kaneko S., Zhu A., Kubota T., Kraljevic S., Ishikawa K., Siegel A.B., Kumada H., Okusaka T.A. Phase Ib trial of lenvatinib (LEN) plus pembrolizumab (PEM) in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC). *J. Clin. Oncol.* 2018; 36 (15 suppl): 4076. https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.4076
53. Xu J.M., Zhang Y., Jia R., Wang Y., Liu R., Zhang G., Zhao C., Zhang Y., Zou J., Wang Q. Anti-programmed death-1 antibody SHR-1210 (S) combined with apatinib (A) for advanced hepatocellular carcinoma (HCC), gastric cancer (GC) or esophagogastric junction (EGJ) cancer refractory to standard therapy: A phase 1 trial. *J. Clin. Oncol.* 2018; 36 (15 suppl): 4075. https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.4075
54. Abou-Alfa G.K., Chan S.L., Furuse J., Galle P.R., Kelley R.K., Qin S., Armstrong J., Darilay A., Vlahovic G., Negro A., Sangro B. A randomized, multicenter phase 3 study of durvalumab (D) and tremelimumab (T) as first-line treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC): HIMALAYA study. *J. Clin. Oncol.* 2018; 36 (15 suppl): TPS4144-TPS4144. https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.TPS4144
55. Wolchok J.D., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., Rutkowski P., Grob J.J., Cowey C.L., Lao C.D., Wagstaff J., Schadendorf D., Ferrucci P.F., Smylie M., Dummer R., Hill A., Hogg D., Haanen J., Carlino M.S., Bechter O., Maio M., Marquez-Rodas I., Guidoboni M., McArthur G., Lebbé C., Ascierto P.A., Long G.V., Cebon J., Sosman J., Postow M.A., Callahan M.K., Walker D., Rollin L., Bhore R., Hodi F.S., Larkin J. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377 (14): 1345–1356. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709684>
56. Motzer R.J., Tannir N.M., McDermott D.F., Arén Frontera O., Melichar B., Choueiri T.K., Plimack E.R., Barthélémy P., Porta C., George S., Powles T., Donskov F., Neiman V., Kollmannsberger C.K., Salman P., Gurney H., Hawkins R.,

- Ravaud A., Grimm M.O., Bracarda S., Barrios C.H., Tomita Y., Castellano D., Rini B.I., Chen A.C., Mekan S., McHenry M.B., Wind-Rotolo M., Doan J., Sharma P., Hammers H.J., Escudier B. CheckMate 214 Investigators. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378 (14): 1277–1290. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1712126>
57. Hellmann M.D., Ciuleanu T.E., Pluzanski A., Lee J.S., Otterson G.A., Audigier-Valette C., Minenza E., Linardou H., Burgers S., Salman P., Borghaei H., Ramalingam S.S., Brahmer J., Reck M., O'Byrne K.J., Geese W.J., Green G., Chang H., Szustakowski J., Bhagavatheeswaran P., Healey D., Fu Y., Nathan F., Paz-Ares L. Nivolumab plus ipilimumab in lung cancer with a high tumor mutational burden. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378 (14): 2093–2104. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801946>
58. Kudo M. Immune checkpoint inhibition in hepatocellular carcinoma: basics and ongoing clinical trials. *Oncology.* 2017; 92 (Supple 1): 50–62. <https://doi.org/10.1159/000451016>
59. Казанцева М.А., Бредер В.В., Лактионов К.К. Иммуно-терапия гепатоцеллюлярного рака: начало и перспективы. *Медицинский совет.* 2019; 10: 15–21. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-15-21> [Kazantseva M.A., Breder V.V., Laktionov K.K. Immunotherapy for hepatocellular cancer: beginning and future perspectives. *Meditsinsky Sovet = Medical Council.* 2019; 10: 15–21. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-15-21> (In Russian)]
60. Kaseb A., Duda D.G., Tran Cao H.S., Abugaba Y.I., Vence L.M., Rashid A., CarmagnaniPestana R., Blando J.M., Singh S., Vauthey J.N., Chun Y.S., Tzeng C.D., Sakamuri D., Wolff R.A., Yao J.C., Allison J., Sharma P. Open-label, perioperative phase 2 study evaluating nivolumab alone versus nivolumab plus ipilimumab in patient with resectable HCC. *Ann. Oncol.* 2019; 30 (suppl_5): v851–v934. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz394>

Сведения об авторах [Authors info]

Бредер Валерий Владимирович – доктор мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии №17 НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ “НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина” Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0002-6244-4294>. E-mail: vbreder@yandex.ru

Натрусова Мария Витальевна – студентка факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова. <https://orcid.org/0000-0003-4244-7110>. E-mail: maryvit14@gmail.com

Джанын Ирина Анатольевна – врач-хирург отделения химиотерапии №17 НИИ клинической онкологии ФГБУ “НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина” Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0002-6323-511X>. E-mail: i-dzhanyan@mail.ru

Для корреспонденции*: Бредер Валерий Владимирович – 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24, Российская Федерация. Тел.: 8(499)3249050. E-mail: vbreder@yandex.ru

Valeriy V. Breder – Doct. of Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Chemotherapy No. 17, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. <https://orcid.org/0000-0002-6244-4294>. E-mail: vbreder@yandex.ru

Maria V. Natrusova – Student of the Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University. <https://orcid.org/0000-0003-4244-7110>. E-mail: maryvit14@gmail.com

Irina A. Dzhanyan – Surgeon, Department of Chemotherapy No. 17, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. <https://orcid.org/0000-0002-6323-511X>. E-mail: i-dzhanyan@mail.ru

For correspondence*: Valeriy V. Breder – 24, Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russian Federation. Phone: +7-499-324-90-50. E-mail: vbreder@yandex.ru

Статья поступила в редакцию журнала 22.02.2020.
Received 22 February 2020.

Принята к публикации 25.02.2020.
Accepted for publication 25 February 2020.