

О.Н. Липатов<sup>1</sup>, К.В. Меньшиков<sup>1,2</sup>, Д.С. Турсуметов<sup>1</sup>, К.Т. Ахметгареева<sup>1</sup>  
**ИММУНОТЕРАПИЯ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА  
В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН**

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»  
Минздрава России, г. Уфа

<sup>2</sup>ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава РБ, г. Уфа

Иммунотерапия гепатоцеллюлярной карциномы является перспективным направлением в онкологии. Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) занимает до 85% всех опухолей печени. Стандартным лечением ГЦР является терапия сорафенибом. В данной статье приводится анализ результатов лечения пациентов исследуемой группы, получавших иммунотерапию дурбалумабом (26,6%) и его комбинацией с тремелимумабом (26,6%). В контрольную группу вошли пациенты, получавшие сорафениб 800 мг в сутки (46,6%). На базе Республиканского клинического онкологического диспансера (РКОД) в исследовании приняли участие 15 пациентов с подтвержденной прогрессией гепатоцеллюлярного рака. Основным моментом включения пациентов в исследование являлось иммуногистохимическое заключение о наличии VEGF-, PDGF- и CTLA4-рецепторов в образцах опухолей. Оценивались общая выживаемость и выживаемость без прогрессии. Средняя продолжительность жизни составила 4,5 месяца. Выживаемость без прогрессирования отмечена у 4 (26,6%) пациентов, 1 пациент в настоящее время активно получает терапию.

Иммунотерапия позволяет достичь увеличения выживаемости без прогрессирования, но не увеличивает общую выживаемость. Стандартная терапия сорафенибом дает лучшие результаты лечения метастатического ГЦР.

**Ключевые слова:** гепатоцеллюлярный рак, гепатоцеллюлярная карцинома, иммунотерапия, метастазирование.

O.N. Lipatov, K.V. Menshikov, D.S. Tursumetov, K.T. Akhmetgareeva  
**IMMUNOTHERAPY OF HEPATOCELLULAR CANCER  
IN THE REPUBLIC OF BASHKORTOSTAN**

Immunotherapy of hepatocellular carcinoma (HCC) is a promising trend in oncology. HCC takes up to 85% of all liver tumors. Sorafenib therapy is a standard treatment for HCC. This article analyzes the results of treatment of the study group who received immunotherapy with durvalumab (26,6%) and its combination with tremelimumab (26,6%). The control group included patients who received sorafenib 800 mg per day (46,6%). On the basis of the Republican Clinical Oncological Centre 15 patients with confirmed progression of hepatocellular cancer took part in the study. The main point of including patients in the study is the immunohistochemical conclusion on the presence of VEGF, PDGF and CTLA4 receptors in tumor samples. We evaluated the overall survival, progression-free survival. The average life expectancy was 4.5 months. Progression-free survival was observed in 4 patients (26,6%), 1 patient is currently actively receiving therapy.

Immunotherapy allows for increased progression-free survival, but does not increase overall survival. Standard therapy with sorafenib shows the best results for metastatic HCC therapy.

**Key words:** hepatocellular cancer, hepatocellular carcinoma, immunotherapy, metastasis.

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) – наиболее часто встречающаяся злокачественная опухоль печени. Заболевание, как правило, на ранних стадиях не дает симптоматики, быстро прогрессирует, диагностируется на поздних стадиях. Стандартные подходы к лечению распространенного процесса не увеличивают общую выживаемость и проявляют высокую общую токсичность.

По данным ВОЗ за 2018 год смертность от ГЦР составила 782000 случаев. ГЦР занимает до 85% всех опухолей печени. В РФ в 2018 году выявлено 5118 пациентов с ГЦР в сравнении с 2008 годом – 3658 пациентов отмечается прирост заболеваемости на 40,27%, среднегодовой темп прироста составляет 3,30% [1]. В г. Уфе за 2018 год выявлено 49 пациентов с ГЦР, заболеваемость на 100000 тысяч населения составила 4,3. По республике выявлено 162 случая, заболеваемость составила 4,0 на 100000 населения. Следует отметить, что выявлено 92,6% пациентов с III–IV стадиями заболевания и только 7,4% пациентов показано радикальное хирургическое лечение.

Наиболее часто для оценки распространенности процесса поражения печени и определения тяжести цирроза и состояния пациента используются Барселонская система стадирования (рис. 1) и классификация по Чайлд–Пью (табл. 1). Выделяют пять стадий болезни: от стадии 0 (очень ранней), А (ранней) до стадии D (терминальной). Основная группа пациентов ГЦР имеет класс C/B и Чайлд–Пью не ниже В.

Таблица 1

Признак	Баллы		
	1	2	3
Асцит	нет	небольшой (легко контролируемый)	умеренный / большой (плохо контролируемый)
Энцефалопатия	нет	1-2 степени	3-4 степени
Гипербилирубинемия, мкмоль/л	<34,2	34,2-51,3	>51,3
Уровень альбумина, г/л	>35	30-35	<30
Протромбиновый индекс, %	>80	60-80	<60
МНО	<1,8	1,8-2,3	>2,3

Сумма баллов 5-7 (класс А) — начальная стадия ЦП.

Сумма баллов 8-10 (класс В) – умеренно выраженный ЦП.

Сумма баллов 11 и более (класс С) – терминальная стадия ЦП.

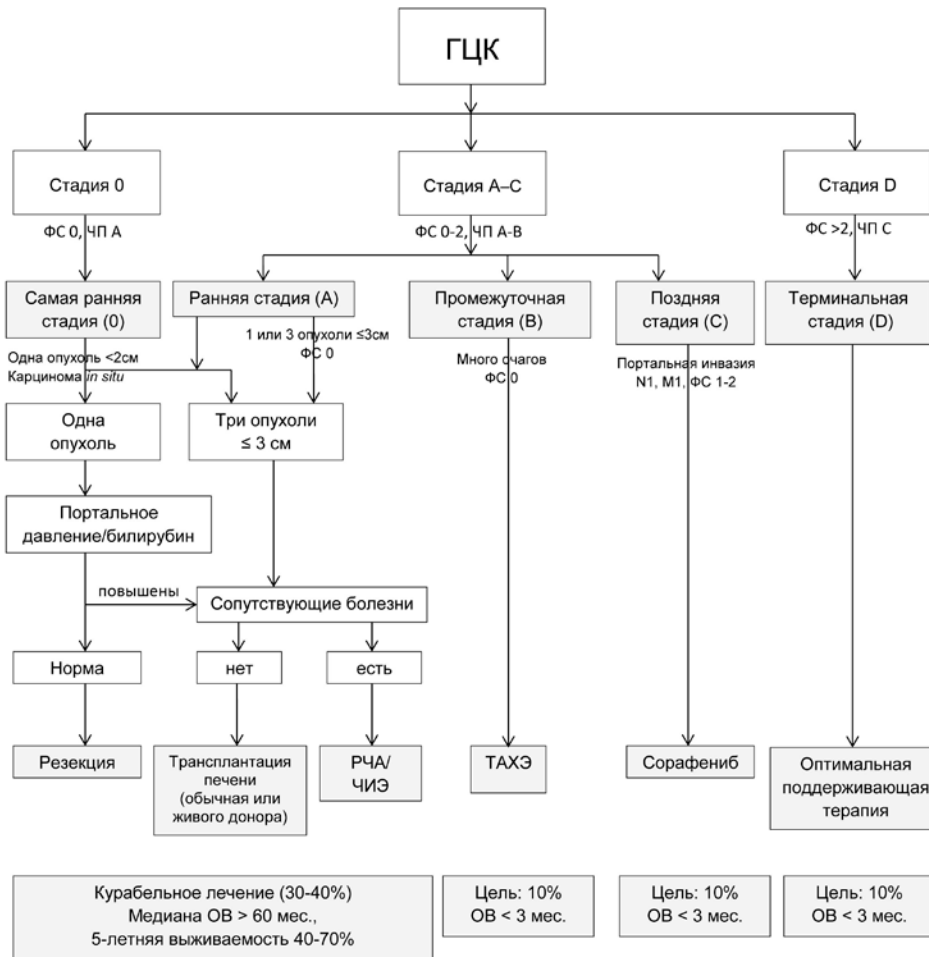


Рис. 1. Барселонская система стадирования (BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer)

Основными этиологическими факторами ГЦР являются хронические поражения печени, такие как хронические вирусные гепатиты В и С, неалкогольные гепатиты, цирротические изменения печени. Главную роль в развитии ГЦР играют хронические вирусные гепатиты и цирроз печени. Цирротическое изменение паренхимы печени является многоступенчатым этапом переход в карциному. Хронические гепатиты В и С приводят к поломкам генетического аппарата клетки, приводящим к превращению клеточной популяции в диспластический узел. Путь к выживанию клетки становится патологическим, и пролиферация приобретает злокачественный фенотип.

ГЦР – генетически ассоциированная болезнь. *In vitro*, клетки опухоли могут иметь следующие патогены – P53, P16, P73, APC, PTEN, IGF-2, BRCA2, SMAD2, SOCS, beta-catenin, retinoblastoma proteins, c-myc and cyclin D1 proteins [2]. Несмотря на специфические генетические мутации, при иммуногистохимическом исследовании так же можно обнаружить факторы сосудистого роста (VEGF), EGFR, CTLA-4 [3].

На данный момент консервативная терапия ГЦР – самый обсуждаемый вопрос современной онкологии. В клинических реко-

мендациях Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) препаратом первой линии является сорафениб (анти VEGF, PDGF) в дозировке 800 мг в сутки [4]. Общая выживаемость при терапии сорафенибом составляет 10,7 месяца [5]. Также рассматривается полихимиотерапия в режиме GemCis – гемцитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> в первый и 8-й дни, цисплатин 25-30 мг/м<sup>2</sup>.

Изучение «иммунологических контрольных точек», таких как рецепторы PD1 и его лиганды PDL1 и PDL2, а также CTLA 4, дает возможность применять иммунотерапию как метод лечения метастатического ГЦР. Основная функция этих рецепторов – регуляция и модуляция иммунного ответа. Результатом лечения является уменьшение повреждений клетки и торможение аутоиммунных процессов. Использование этого сигнального пути позволяет опухолевым клеткам предотвращать активацию опухоли специфичных Т-лимфоцитов и уходить от распознавания иммунной системой.

В настоящее время остро стоит вопрос об использовании иммунотерапии. Препарат Дурвалумаб – анти PDL1 и PD-1 рецепторов – в 2018 году во время оценки результатов I/II

фазы клинических исследований, показал следующие результаты: медиана выживаемости составила 13,2 месяца [6]. Тремелимуаб (анти CTLA-4) в 2018 году показал, что медиана выживаемости составляет 6,48 месяца [7].

Комбинация Дурвалумаба и Тремелимуаба в I/II фазе многоцентровых клинических исследований в 2018 году показала, что у 40 (25%) пациентов отмечен ответ на терапию. У 10% выявлены бессимптомное повышение трансаминаз и выраженная токсичность (АЕ gr.3) [8].

Цель исследования – изучение времени выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой в Республике Башкортостан при проведении иммунотерапии.

#### Материал и методы

В 2017 году была начата III фаза рандомизированных клинических исследований лечения метастатического ГЦР HIMALAYA. Пациенты стратифицированы в соответствии с макрососудистой инвазией, этиологией заболевания печени (ВГВ, ВГС, другие этиологические факторы) и статусом ECOG 0 или 1 балл. Основной конечной точкой для этого исследования является общая выживаемость (ОС) [9].

В целом для исследования HIMALAYA были взяты 1310 пациентов различных клинических центров и разделены на 3 группы: пациенты, получающие дурвалумаб (MEDI4736), пациенты, получающие комбинацию дурвалумаба и тремелимуаба, и пациенты, получающие стандартное лечение сорафенибом. В исследовании рассматривалась возможность применения иммунотерапии при наличии у пациента хронических вирусных гепатитов. Так, ГЦР может реагировать на иммунотерапию из-за более высокой экспрессии иммуносупрессивных клеток и повышенной регуляции иммунных контрольных точек CTLA-4 и PD-1 [10]. Вирусная нагрузка гепатита В (HBV) и гепатита С (HCV) приводит к повышению регуляторных Т-клеток и экспрессии PD-L1 / PD-1 [10]. Блокада иммунных контрольных точек PD-L1 / PD-1 или CTLA4 продемонстрировала клиническую пользу монотерапии в лечении ГЦК. В доклинических исследованиях комбинация антител против PD-L1 и антител против CTLA-4 усиливала противоопухолевую активность по сравнению с монотерапией. Это указывает на то, что эти два пути не являются избыточными.

На базе Республиканского клинического онкологического диспансера в исследовании HIMALAYA приняли участие 15 пациентов. По системе TNM пациенты были распределены следующим образом:  $T_3N_0M_0$  – 26,6%

(4 пациента),  $T_3N_1M_1$  – 26,6% (4 пациента),  $T_4N_0M_1$  – 13,3% (2 пациента),  $T_4N_1M_1$  – 13,3% (2 пациента),  $T_3N_xM_1$  – 6,6% (1 пациент),  $T_2N_0M_1$  – 6,6% (1 пациент),  $T_3N_1M_0$  – 6,6% (1 пациент). Данные представлены на рис. 2.

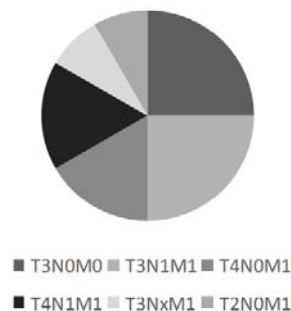


Рис. 2. Распределение пациентов по стадиям

По шкале тяжести циррозов Чайлд–Пью пациенты относились к классу А, по классификации BCLC 8 пациентов имели класс В, 7 пациентов – класс С (рис. 3).

Шесть (40%) пациентов имели хронические гепатиты, из них 5 – хронический гепатит С, 1 пациент – хронический гепатит В.



Рис. 3. Соотношение пациентов в соответствии с BCLC

Шесть (40%) пациентов имели хронические гепатиты, из них 5 – хронический гепатит С, 1 пациент – хронический гепатит В.

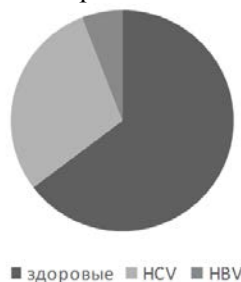


Рис. 4. Распространенность хронических вирусных гепатитов

Цирротическое поражение печени и как его проявление варикозное расширение вен пищевода были отмечены у 40% исследуемых.

В группу пациентов, получающих дурвалумаб, было рандомизировано 4 (26,6%) пациента, в группу комбинации дурвалумаба и тремелимуаба – 4 (26,6%), стандартную терапию сорафенибом (контрольная группа) получали 7 (46,6%) пациентов. Средний возраст пациентов составил 61,4 года. В исследовании

участвовали 9 мужчин и 6 женщин. Эффективность проводимой терапии оценивалась методом спиральной компьютерной томографии в соответствии с критериями RECIST 1.1.

### Результаты и обсуждение

Выживаемость без прогрессирования отмечена у 4 (26,6%) пациентов, один пациент в настоящее время активно получает терапию. Три пациента получали стандартную терапию, один пациент – инфузию дурвалумаба 1 раз в 28 дней. Ныне активный пациент получает терапию сорафенибом, количество циклов лечения на данный момент составляет 21, средняя продолжительность жизни – 4,5 месяца. Среднее количество циклов терапии дурвалумабом – 6, выживаемость без прогрессии у одного пациента; при комбинации

дурвалумаба и тремелимумаба – среднее количество циклов – 4,7, выживаемость без прогрессии – 0; при монотерапии сорафенибом среднее количество циклов – 6,5, выживаемость без прогрессии – 3 пациента, из них 1 пациент получает терапию в настоящее время.

Среди нежелательных явлений, возможно, связанных с проводимой терапией, были выявлены такие, как слабость, тошнота, рвота, боль в животе, диарея, ладонно-подошвенный синдром, крапивница, артралгия, повышение трансаминаз, проявления энцефалопатии. Степень токсичности ни в одном случае не превышала III (табл. 2). Прогрессия основного заболевания по критериям RECIST 1.1 была отмечена у 10 пациентов.

Таблица 2

Нежелательные явления у пациентов в ходе исследования

Нежелательные явления	T3N0M0	T3N1M1	T4N0M1	T4N1M1	T3NxM1
Ладонно-подошвенный синдром (26,6%)	3	0	1	0	0
Крапивница (6,6%)	1	0	0	0	0
Повышение трансаминаз (20%)	2	1	0	0	0
Артралгия (13,3%)	2	0	0	0	0
Слабость (93,3%)	8	5	1	0	0
Тошнота/рвота (86,6%)	9	4	0	0	0
Диарея (20%)	3	0	0	0	0
Энцефалопатия (6,6%)	1	0	0	0	0

### Выводы

Иммунотерапия позволяет достичь увеличения выживаемости без прогрессирования у пациентов с метастатическим ГЦР, однако она не продемонстрировала увеличения общей выживаемости пациентов с ГЦР.

Стандартная терапия сорафенибом показывает лучшие результаты лечения метастатического ГЦР: общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования.

Участие пациента в клиническом исследовании, особенно при прогрессировании на стандартной терапии, является методом выбора.

### Сведения об авторах статьи:

**Липатов Олег Николаевич** – д.м.н., профессор, заведующий курсом онкологии и патологической анатомии ИДПО ВО ФГБОУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: lipatovoleg@bk.ru.

**Меньшиков Константин Викторович** – к.м.н., доцент кафедры онкологии и патологической анатомии ИДПО ВО ФГБОУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: kmenshikov80@bk.ru.

**Турсметов Давлат Сайтмуратович** – к.м.н., доцент кафедры онкологии и патологической анатомии ИДПО ВО ФГБОУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: ufa.davlat@gmail.com.

**Ахметгареева Камила Тагировна** – ординатор кафедры онкологии и патологической анатомии ИДПО ВО ФГБОУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: dr.camilaahmetgareeva@gmail.com.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Карпин, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность)/ А.Д. Карпин, В.В. Старинский, Г.В.Петрова//М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2019.-250с.
2. Brito, A. F. Hepatocellular carcinoma and chemotherapy: the role of p53/ A. F. Brito [et al.]// Chemotherapy. -2012.-V. 58(5).-P:381-386.
3. Villanueva, A. Targeted therapies for hepatocellular carcinoma/ A. Villanueva, J.M. Llovet// Gastroenterology. -2011.- V. 140(5). -P:1410-1426.
4. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma/ J.M. Llovet [et al.]// N Engl J Med.- 2008.- Jul 24.-V. 359(4).-P:378-90.
5. Wainberg Z.A, Segal N.H, Jaeger D, [et al.] Safety and clinical activity of durvalumab monotherapy in patients with hepatocellular carcinoma (HCC)/ Wainberg Z.A, Segal N.H, Jaeger D, [et al.] // J Clin Oncol.- 2017.-V.35(15\_suppl).-P:4071.
6. Sangro B. A clinical trial of CTLA-4 blockade with tremelimumab in patients with hepatocellular carcinoma and chronic hepatitis C/ B. Sangro [et al.]// J Hepatol.- 2013.- Jul.-V.59(1).-P:81-8.
7. Kelley R.K. Phase I/II study of durvalumab and tremelimumab in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC): phase I safety and efficacy analyses/ Kelley RK, Abou-Alfa GK, Bendell JC, [et al.] // J Clin. Oncol.- 2017.-V.35 (15\_suppl).-P: 4073.
8. 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/ Ghassan K. [et al.]// J. of clinical Oncology.-2018.-V.36.-P:41144.
9. Hato T Immune checkpoint blockade in hepatocellular carcinoma: current progress and future directions/ Hato T, Goyal L, Greten T.F, [et al.] // Hepatology.- 2014.-V. 60.-P: 1776-1782.
10. Miroux C. Regulatory T cells in HBV and HCV liver diseases: implication of regulatory T lymphocytes in the control of immune response/ Miroux C, Vausselin T, Delhem N. //Expert Opin Biol Ther.- 2010.-Nov.10(11).-P: 1563-1573.

**REFERENCES**

1. Karpin, A.D. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2018 godu (zabolevaemost' i smertnost')/ A.D. Karpin, V.V.Starinskij, G.V.Petrova//M.: MNIOI im. P.A. Gercena -filial FGBU «NMIRC» Minzdrava Rossii,2019.-250s.(In Russ.).
2. Brito, A. F. Hepatocellular carcinoma and chemotherapy: the role of p53/ A. F. Brito [et al.]// *Chemotherapy*. -2012.-V. 58(5).-P:381-386.
3. Villanueva, A. Targeted therapies for hepatocellular carcinoma/ A. Villanueva, J.M. Llovet// *Gastroenterology*. -2011.- V. 140(5). -P:1410-1426.
4. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma/ J.M. Llovet [et al.]// *N Engl J Med*.- 2008.- Jul 24.- V. 359(4).-P:378-90.
5. Wainberg Z.A, Segal N.H, Jaeger D, [et al.] Safety and clinical activity of durvalumab monotherapy in patients with hepatocellular carcinoma (HCC)/ Wainberg Z.A, Segal N.H, Jaeger D, [et al.] // *J Clin Oncol*.- 2017.-V.35(15\_suppl).-P:4071.
6. Sangro B. A clinical trial of CTLA-4 blockade with tremelimumab in patients with hepatocellular carcinoma and chronic hepatitis C/ B. Sangro [et al.]// *J Hepatol*. – 2013.- Jul.-V.59(1).-P:81-8.
7. Kelley R.K. Phase I/II study of durvalumab and tremelimumab in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC): phase I safety and efficacy analyses/ Kelley RK, Abou-Alfa GK, Bendell JC, [et al.] // *J Clin. Oncol*.- 2017.-V.35 (15\_suppl).-P: 4073.
8. 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/ Ghassan K. [et al.]// *J. of clinical Oncology*.-2018.-V.36.-P:41144.
9. Hato T Immune checkpoint blockade in hepatocellular carcinoma: current progress and future directions/ Hato T, Goyal L, Greten T.F, [et al.] // *Hepatology*.- 2014.-V. 60.-P: 1776-1782.
10. Miroux C. Regulatory T cells in HBV and HCV liver diseases: implication of regulatory T lymphocytes in the control of immune response/ Miroux C, Vausselin T, Delhem N. // *Expert Opin Biol Ther*.- 2010.-Nov.10(11).-P: 1563-1573.