DOI: 10.33667/2078-5631-2022-26-7-12

Гепатоцеллюлярный рак невирусной этиологии: вопросов больше, чем ответов?

В. В. Бредер[1,2], И. А. Покатаев[3], А. М. Абдельгафур[4], И. В. Авраменко[5], А. Ю. Горяинова[6,8], Н. М. Киселев[7,9]

[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва
[2]АНО «Междисциплинарное общество специалистов по опухолям печени», Москва
[3]ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1 Департамента здравоохранения Москвы»
[4]АУ ЧР «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Чувашской Республики, г. Чебоксары
[5]СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург
[6]ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Минздрава Краснодарского края, г. Краснодар
[7]ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер», Нижний Новгород
[8]ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Краснодар
[9]ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород

РЕЗЮМЕ

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) представляет собой проблему общественного здравоохранения по всему миру и является одним из наиболее распространенных и смертельных видов рака. Рак печени занимает шестое место среди наиболее распространенных видов рака и второе место в мире по смертности от рака. Основными факторами риска развития ГЦР выступают вирусные гепатиты, алкоголь и цирроз печени как исход воспаления любой этиологии в том числе неалкогольного стеатогепатита. Накопление капель жира в гепатоцитах в различной степени – от жирового гепатоза до стеатогепатита – является одним из морфологических проявлений метаболических нарушений, включающих гипертензию, центральное ожирение, инсулинорезистентность и атерогенную дислипидемию. Эти метаболические нарушения ассоциируются с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, злокачественных опухолей и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). В свою очередь, эти метаболические нарушения, или метаболический синдром (МетС), могут быть самостоятельным фактором риска развития ГЦР. В когортных исследованиях выявлено значимое увеличение риска развития ГЦР у больных вирусным гепатитом при чрезмерном употреблении алкоголя или наличии одного или нескольких признаков МетС. Известная множественность молекулярных механизмов гепатоканцерогенеза лишь подчеркивает неоднозначность выделения единственного фактора риска, речь может идти лишь о потенциально доминантной причине развития рака печени. В отсутствие значимых молекулярных предикторов эффективности зарегистрированных опций лекарственной терапии ГЦР в опубликованных данных регистрационных исследований комбинаций иммуноонкологических препаратов выявлены разнонаправленные результаты в эффективности в подгруппах пациентов с доминантными факторами риска, прежде всего вирус-ассоциированным и невирусным, развития ГЦР. В настоящее время проведение проспективных клинических исследований для изучения эффективности и безопасности лечения в зависимости от этиологии на практике затруднено, важно ориентироваться на данные реальной клинической практики, чтобы иметь ориентиры для принятия решения в отношении лечения ГЦР невирусной этиологии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *гепатоцеллюлярная карцинома, ГЦР, невирусная этиология, НАСГ, неалкогольный стеатогепатит, НАСГ, неалкогольная жировая болезнь печени, НАЖБП, иммунотерапия, тирозинкиназные ингибиторы, ТКИ, сорафениб, ленватиниб, атезолизумаб, бевацизумаб, ниволумаб, дурвалумаб.*

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. *Публикация подготовлена при финансовой поддержке компании «Эйсай». Авторы несут полную ответственность за содержание и редактирование публикации.*

Hepatocellular cancer of non-viral etiology: More questions than answers?

V. V. Breder[1,2], I. A. Pokataev[3], A. M. Abdelgafur[4], I. V. Avramenko[5], A. Yu. Goryainova[6,8], N. M. Kiselyov[7,9]

[1]National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin, Moscow, Russia
[2]Interdisciplinary Society of Liver Tumor Specialists, Moscow, Russia
[3]City Clinical Oncology Hospital No. 1, Moscow, Russia
[4]Republican Clinical Oncological Dispensary, Cheboksary, Russia
[5]City Clinical Oncology Centre, Saint Petersburg, Russia
[6]Krasnodar Regional Clinical Oncology Centre, Krasnodar, Russia
[7]Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Centre, Nizhny Novgorod, Russia
[8]Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia
[9]Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

SUMMARY

Hepatocellular carcinoma (HCC) is a public health problem worldwide and is one of the most common and lethal cancers worldwide, the sixth among the most common cancers and the second mortal cancer worldwide. Viral hepatitis is the main risk factor. Growing evidence suggests that the metabolic syndrome, which includes hyperlipidemia, dyslipidemia, and hypertension, increases the risk of developing HCC.

Epidemic of obesity, the proportion of HCC with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in the Russian population is 17.4%. In clinical practice, it is often difficult to identify the leading etiological factor. In a patient with concomitant viral hepatitis, HCC may be associated with alcohol abuse or metabolic disorders. In clinical trials, investigators evaluate the most likely etiology of HCC, and studies analyze subgroup: HBV, HCV, and non-viral etiologies, which include a variety of liver diseases: alcoholic liver disease, NAFLD, autoimmune hepatitis, and others. Differences in the effectiveness of systemic therapy depend on the main etiological factor has been published recently. Pivotal studies of combinations of immuno-oncological drugs have shown mixed results in efficacy. For the combination of atezolizumab with bevacizumab and pembrolizumab with lenvatinib, there was no difference in OS in non-viral subgroups, although the difference was significant for the combination of durvalumab with tremelimumab compared with TKIs from the control group. A multivariate analysis of patient characteristics showed that lenvatinib is an independent prognostic factor for OS, reducing the risk of death by 35% compared with atezolizumab in combination with bevacizumab in patients with non-viral HCC etiology in the A. Casadei-Gardini study. The same has been proven for the NASH/NAFLD subgroup. Currently, it is difficult to conduct prospective clinical trials to assess the efficacy and safety of treatment depending on the etiology, it is important to focus on data from real-world evidence in order to have guidelines for making decisions regarding the treatment of non-viral HCC.

KEYWORDS: *hepatocellular carcinoma, HCC, non-viral etiology, NASH, non-alcoholic steatohepatitis, NASH, non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD, immunotherapy, tyrosine kinase inhibitors, TKIs, sorafenib, lenvatinib, atezolizumab, bevacizumab, nivolumab, durvalumab.*

CONFLICT OF INTERESTS. *The publication was prepared with the financial support of Eisai. The authors are entirely responsible for the content and editing of the publication.*

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) представляет собой проблему общественного здравоохранения по всему миру и является одним из наиболее распространенных и смертельных видов рака. ГЦР занимает пятое место среди наиболее распространенных видов рака (*рис. 1*) и третье место в мире по смертности от рака (*рис. 2*) [1].

В отсутствие эффективных государственных программ скрининга в группах высокого риска развития гепатоцеллюлярного рака характерно преобладание в заболеваемости распространенной и терминальной стадии с высокой вероятностью неблагоприятного исхода в короткое время [2]. В большинстве популяций, в том числе российской, это заболевание обычно поражает пожилых мужчин, при этом ГЦР имеет высокий уровень заболеваемости в странах Восточной Азии и несколько ниже в Америке и Европе [1].

Одним из основных факторов риска развития ГЦР выступает вирус гепатита В (ДНК-вирус, вызывающий хронический некроз и воспаление, способствующее росту мутаций в клетках печени) [3]. Пожизненный риск развития ГЦР среди носителей ВГВ колеблется от 10 до 25 % [4].

Хроническая ВГС-инфекция также является установленным фактором риска развития ГЦР, увеличивая риск развития карциномы в 10–20 раз [4]. ВГС является РНК-содержащим вирусом, который не интегрируется в геном клетки, а в основе онкогенеза при ГЦР с ВГС лежат повторяющиеся повреждения, регенерация и фиброз. В 90 % случаев ГЦР, связанных с ВГС, предшествует цирроз печени [5]. Ежегодная заболеваемость ГЦР у лиц с циррозом, связанным с ВГС, колеблется от 0,5 до 10,0 % [6]. Среди пациентов с активной инфекцией ВГС кофакторами развития ГЦР являются мужской пол, генотип 3 ВГС, длительная продолжительность инфекции, коинфекции с ВГВ или ВИЧ, резистентность к инсулину, ожирение, диабет, курение и потребление алкоголя [6, 7].

Чрезмерное потребление алкоголя является общепризнанным фактором риска развития рака печени [8]. Кроме того, все больше данных свидетельствует о том, что метаболический синдром, включающий гиперлипидемию, дислипидемию и артериальную гипертензию, увеличивает риск развития ГЦР. Метаанализ 2014 года показал, что метаболический синдром был связан с уве-

Рисунок 1. Globocan: количество новых случаев в 2020 году, оба пола, все возрасты.

Рисунок 2. Globocan: количество смертей в 2020 году, оба пола, все возрасты.

личением риска ГЦР на 81 % [9]. Однако лечение статинами одного из состояний метаболического синдрома, дислипидемии, может снизить риск развития на 37 % (ОШ = 0,63; 95 % ДИ: 0,52–0,76) [10].

В свете растущей эпидемии ожирения среди взрослых и детей распространенность неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) среди взрослого населения США составляет 32,8 % [11].

В то же время НАЖБП, как термин, подвергается критике из-за исключения лишь одного этиологического фактора – алкоголя в развитии заболевания. Международным консенсусным решением был предложен термин, подчеркивающий нутритивно-метаболические процессы – «метаболически ассоциированная жировая болезнь печени» (МАЖБП) [12]. Но так как термин был принят сравнительно недавно, в 2020 году, и не введен в МКБ-11, используется прежняя аббревиатура НАЖБП.

Среди лиц с НАЖБП у 20–30 %, по оценкам, развивается неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), который затем прогрессирует до цирроза печени в 10–20 % случаев [13]. Хотя уровень заболеваемости ГЦР у пациентов с НАЖБП не очень высок – 0,44 (диапазон: 0,29–0,66) случая на тысячу человеко-лет [14], рост случаев ГЦР, связанных с НАСГ, может компенсировать снижение ГЦР, связанной с ВГС, ожидаемое в будущем [15].

В клинической практике зачастую трудно выявить ведущий этиологический фактор. У пациента с сопутствующим вирусным гепатитом развитие ГЦР бывает связано с чрезмерным употреблением алкоголя или метаболическими нарушениями.

По результатам нескольких крупных метаанализов, изучавших влияние МетС на риск развития ГЦР, наличие признаков метаболических нарушений увеличивало вероятность развития рака печени в 1,5–2,5 раза [16–19].

Патофизиологические особенности ГЦР и метаболического синдрома

Исследователи выдвинули несколько потенциально значимых проканцерогенных механизмов, ассоциированных с МетС. Показано, что избыточный вес увеличивает риск развития НАЖБП, независимо коррелирует и с вероятностью развития рака, и рецидивом заболевания [20]. Исследования подтверждают вероятность развития рака печени при ожирении на фоне неалкогольного стеатогепатита без цирроза [21]. Сложный комплекс нарушений в сигнальных системах инсулин- и инсулиноподобных факторов роста, регуляции жирового обмена, хроническое воспаление, дисбаланс кишечного микробиома связывают избыточную жировую массу, в особенности висцеральное ожирение и гепатоканцерогенез [22].

Инсулин-резистентность связывает все компоненты МетС и приводит к накоплению жира в гепатоцитах, способствуя развитию НАЖБП. Увеличение количества жира стимулирует проканцерогенные каскады через активацию провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6 и STAT3, что ведет к формированию иммуносупрессии и благоприятствует опухолевому росту, активирует сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), стимулируя неоангиогенез и способствуя метастазированию [23].

Последние годы все большее значение уделяется роли микробиома как важного компонента сложной системы «кишечник – печень» и значению дисбиоза в развитии ГЦР. Исследования на животных уже подтвердили роль микробиоты в синтезе и метаболизме желчных кислот, играющих важную роль в поддержании печеночного гомеостаза и при нарушениях в нем способных инициировать и поддерживать процесс гепатоканцерогенеза [24].

Липополисахариды, ассоциированные с грамнегативными бактериями, могут действовать как эндотоксины, индуцирующие эпителиально-мезенхимальный переход через стимуляцию TLR 4, активируя внутриклеточные JNK и MAPK в клеточных линиях ГЦР [25].

Также стоит осветить молекулярные механизмы, участвующие в развитии ГЦР. Одним из направлений поиска являются мутации в гене *CTNNB1*, кодирующем белок β-catenin, что приводит к аберрантной активации пути Wnt/β-catenin. Ткани с невирусным ГЦР имели более высокую частоту мутаций в кодонах 32, 38 и 45, чем ткани, связанные с ВГВ (5,8 % против 1,4 % для каждой мутации). Более того, тип замены аминокислот в этих позициях также был разным: G против Y в 32-м и R против V в 38-м. Частота мутации в кодоне 44 была одинакова, и тип изменения также был сходен в опухолях обеих этиологий. Тем не менее мутации T41I и T42A были идентифицированы только в невирусных опухолях. Частота мутаций в «горячих точках» β-катенина (экзона 3 *CTNNB1*) была значительно выше при невирусных ГЦК (29,4 %) по сравнению с ВГВ (12,7 %; $p = 0{,}021$) [26]. Эти и другие молекулярные механизмы требуют дальнейших исследований в бóльших выборках для оценки точного эффекта.

Известно также, что при НАЖБП изменяется иммунное микроокружение опухоли, приводит к уменьшению количества противоопухолевых $CD4^+$ Т-клеток и индуцирует опухолевую активность $CD8^+$ Т-клеток, натуральных киллеров и Th17-клеток [27–29].

Факторы риска развития ГЦР и эффективность лекарственных опций

В клинических испытаниях исследователи оценивают наиболее вероятную этиологию ГЦР, и в большинстве исследований анализ подгрупп проводился только по ВГВ, ВГС и невирусной этиологии, которая включает различные заболевания печени – алкогольную болезнь печени, НАЖБП, аутоиммунный гепатит и другие.

В ряде исследований потенциальный фактор риска развития ГЦР используется в качестве фактора стратификации при рандомизации.

В последнее время публикуются данные о различиях в эффективности системной терапии в зависимости от основного этиологического фактора. В *таблице* представлены результаты сравнительных исследований эффективности первой линии лечения ГЦР.

Анализ подгрупп в исследовании III фазы CheckMate 459 показал, что ниволумаб был менее эффективен в отношении общей выживаемости (ОВ) у пациентов с ГЦР невирусной этиологии по сравнению с сорафенибом (ОР = 0,95; 95 % ДИ: 0,74–1,22) [30].

Таблица

Сравнительный анализ мОВ и мВБП при невирусной этиологии согласно регистрационным исследованиям

Невирусная этиология	REFLECT		IMBRAVE150		HIMALAYA		HIMALAYA		CheckMate 459	
Группы сравнения	Ленва-тиниб	Сора-фениб	Атезолизумаб + бевацизумаб	Сора-фениб	Дурвалумаб + тремелимумаб	Сора-фениб	Дурва-лумаб	Сора-фениб	Ниволу-маб	Сора-фениб
мОВ (месяцы)	14,1	11,9	17,0	18,1	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д
Отношение шансов (ОВ) 95% ДИ	1,03 (0,47–2,28)		0,91 (0,52–1,06)		0,74 (0,57–0,95)		0,82 (0,64–1,05)		0,95 (0,74–1,22)	
мВБП (месяцы)	8,8	3,9	7,1	5,6	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д
Отношение шансов (ВБП) 95% ДИ	0,27 (0,11–0,66)		0,80 (0,55–1,17)		Н/д		Н/д		Н/д	

Аналогичные результаты были получены для комбинации атезолизумаба и бевацизумаба у пациентов с невирусной ГЦР (по сравнению с сорафенибом (ОР = 0,91; 95% ДИ: 0,52–1,60) в исследовании IMbrave150 [31]. Несмотря на то что оба исследования не различали НАЖБП и алкогольную болезнь печени, доклинические данные свидетельствуют о том, что иммунотерапия может быть менее эффективной при НАЖБП/НАСГ: у мышей с НАСГ наблюдалось снижение эффективности зависимой от $CD4^+$ Т-клеток иммунотерапии, воздействующей на внутрипеченочные метастазы [32]. Механически это связано с потерей $CD4^+$ Т-клеток и более иммуносупрессивным иммунным фенотипом микроокружения опухоли.

При детальном рассмотрении результатов исследования IMbrave150 фактическая медиана ОВ при применении атезолизумаба в комбинации с бевацизумабом была сопоставима между подгруппами с невирусной этиологией (17,0 месяца) и ВГВ (19,0 месяца), но подгруппа ВГС значимо отличалась по медиане ОВ – 24,6 месяца. Медиана ОВ в группе сорафениба была значительно выше в подгруппе с невирусной этиологией (18,1 месяца), чем в группе с ВГВ (12,4 месяца) и ВГС (12,6 месяца) [33].

Интересно было бы сравнить медиану ОВ в подгруппах вирусной и невирусной этиологии в исследованиях другого, зарегистрированного для лечения ГЦР тирозинкиназного ингибитора ленватиниба. Медиана ОВ при невирусной и вирусной этиологии значимых отличий не имеет (15,3 месяца для ВГС, 13,4 – для ВГВ и 14,1 – для невирусной этиологии). Клинически незначимая разница в 1–2 месяца не позволяет сделать вывод о том, что этиология (вирусная или невирусная) являлась фактором, влияющим на общую выживаемость в группе ленватиниба. Комбинация моноклональных антител анти-PD-L1 (дурвалумаб) и анти-CTLA-4 (тремелимумаб) несколько улучшила выживаемость по сравнению с сорафенибом. При этом анализ этиологии показал, что наиболее благоприятный исход был обнаружен у пациентов с невирусной этиологией и ВГВ [34], что полностью отличается от ранее опубликованных представлений.

Ранее казалось, что монотерапия тирозинкиназными ингибиторами достигла «стеклянного потолка», но представленные данные исследования LEAP-002 на конгрессе ESMO-2022 показали впечатляющий результат в медиане ОВ 19,0 месяца для монотерапии ленватиниба и 21,2 месяца для комбинации ленватиниба с пембролизумабом, и вновь не было показано различий между группами лечения в снижении риска смерти в подгруппах с вирусной и невирусной этиологией [35].

Попытки ретроспективно оценить эффективность тирозинкиназных ингибиторов у пациентов с невирусной этиологией ГЦР предпринимались в различных странах, например в Японии, в больнице Токусимского университета в период с марта 2018 по январь 2021 года исследовались эффективность и безопасность ленватиниба в зависимости от этиологии у пациентов, принимающих терапию ленватинибом; в Италии с марта 2016 по март 2021 года 322 пациента, получавших сорафениб, и 144 пациента, получавших ленватиниб, стратифицировались в зависимости от преобладающего этиологического фактора; многоцентровое исследование, включающее 1232 пациентов с НАСГ и без НАСГ из нескольких стран – Японии, Кореи, Германии и Италии – с июля 2010 по май 2021 года; и в США, где изучалась эффективность ленватиниба с ГЦР у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом с августа 2018 по сентябрь 2019 года [36–40]. Нужно отметить, что во всех этих исследованиях тирозинкиназные ингибиторы и ленватиниб, в частности, имели преимущества в подгруппе с невирусной этиологией ГЦР. Но определить, является ли невирусная этиология заболевания независимым предиктором эффективности ТКИ и превосходят ли ТКИ иммунотерапию, не представлялось возможным ввиду отсутствия прямых сравнений.

Исходя из этих предпосылок A. Casadei-Gardini с соавт. [41] проведено ретроспективное многоцентровое исследование, целью которого было выяснить чувствительность пациентов с невирусной гепатоцеллюлярной карциномой к иммунотерапии и ленватинибу. Исследуемая популяция получала терапию атезолизумабом с бевацизумабом или ленватинибом или сорафенибом в качестве терапии первой линии у пациентов с прогрессирующим ГЦР или ГЦР промежуточной стадии, не подходящей для локорегионарного лечения. 569 пациентов в группе ленватиниба, 190 пациентов в группе ленватиниба и 210 в группе сорафениба были включены в исследование, проводившееся в 36 центрах, расположенных в четырех странах мира (Италия, Япония, Республика Корея и Соединенное Королевство). В общей популяции пациентов с невирусной этиологией медиана ОВ составляла 17,8 месяца (95% ДИ: 15,80–43,80) в группе ленватиниба и 12,1 месяца (95% ДИ: 11,10–16,80) – в группе атезолизумаба в комбинации с бевацизумабом (ОР = 0,71; 95% ДИ: 0,50–1,06; $p = 0,1028$).

В популяции, страдающей НАСГ/НАЖБП, 254 пациента лечились ленватинибом и 82 пациента – атезолизумабом в комбинации с бевацизумабом. Медиана ОВ составила 21,2 месяца (95% ДИ: 18,4–30,6) для пациентов, получавших ленватиниб, и 12,2 месяца (95% ДИ: 10,0–16,8) для пациентов, получавших атезолизумаб и бевацизумаб (ОР =

0,46; 95 % ДИ: 0,25–0,88; p = 0,0181). Настоящий анализ, проведенный на большом количестве пациентов с невирусным ГЦР, впервые показал значительное преимущество в выживаемости при применении ленватиниба по сравнению с атезолизумабом в сочетании с бевацизумабом, в частности у пациентов с ГЦР, связанным с НАЖБП/НАСГ.

Опубликованные данные регистрационных исследований комбинаций иммуноонкологических препаратов показали разнонаправленные результаты в эффективности. Для комбинации атезолизумаба с бевацизумабом и пембролизумаба с ленватинибом не было различий в отношении ОВ в подгруппах с невирусной этиологией, хотя для комбинации дурвалумаба с тремелимумабом различия оказались достоверными по сравнению с ТКИ из группы контроля. Возможно, комбинация ингибиторов контрольных точек иммунного надзора, имеющих разные точки приложения – CTLA-4 и PD-L1, эффективнее восстанавливает иммунный надзор и подавляет опухолевый рост.

Многофакторный анализ характеристик пациентов в исследовании A. Casadei-Gardini показал, что ленватиниб является независимым прогностическим фактором для ОВ, снижая риск смерти на 35 % (ОР = 0,65; 95 % ДИ: 0,44–0,95; p = 0,0268) по сравнению с атезолизумабом в комбинации с бевацизумабом у пациентов с невирусной этиологией ГЦР. Это же было доказано для подгруппы НАСГ/НАЖБП (ОР = 0,46; 95 % ДИ: 0,26–0,84; p = 0,031). Однако стоит отметить, что в когорте пациентов с невирусной этиологией ГЦР без НАСГ/НАЖБП, у которых, вероятно, преобладал фактор чрезмерного употребления алкоголя, статистических различий не было.

Нужно отметить, что в перспективе будет распространяться использование молекулярных предикторов ответа на терапию в клинической практике. И уже сейчас получены первые результаты исследования NIVOLVE, включающего 11 центров, у пациентов с ГЦР после радикальной резекции/аблации, которые адъювантно получали ниволумаб (240 мг на тело каждые 2 недели), а затем ниволумаб (480 мг на тело каждые 4 недели) в течение еще 6 недель. Анализировались мутации, изменения количества копий и количество опухолевых мутаций в опухолевых тканях. Методы включали секвенирование нового поколения, иммуногистохимическое окрашивание (ИГХ) фиксированных формалином тканей, залитых на CD 8, PD-1, PD-L1, Foxp3 и β-катенин.

Увеличение числа копий в генах, связанных с WNT/β-катенином, активация пути WNT/β-катенина, присутствие клеток Foxp3+ и малое количество CD 8^+ TIL могут предсказывать появление рецидива после радикальной резекции или РЧА с адъювантной терапией ниволумабом.

Таким образом, активация β-катенинового сигнального пути и «холодные» опухоли могут быть предикторами низкой эффективности адъювантной иммунотерапии ГЦР [42].

Заключение

Выбор варианта лечения основан на результатах рандомизированных клинических исследований: комбинация атезолизумаба и бевацизумаба показала достоверное преимущество над мультикиназным ингибитором сорафенибом как по беспрогрессивной, так и в общей выживаемости. В соответствии с клиническими рекомендациями ведения ГЦР, выпущенными EASL, AASLD, ESMO, ASCO, NCCN и JSH, атезолизумаб плюс бевацизумаб рассматривается в качестве предпочтительной терапии первой линии.

Однако выраженная молекулярная гетерогенность гепатоканцерогенеза, существование молекулярных вариантов ГЦР, не контролируемых или эффективно ускользающих от попыток восстановления иммунного надзора при использовании анти-CTLA-4 или анти-PD-1/L1, данные подгрупповых анализов рандомизированных исследований указывают на необходимость более детального учета, в первую очередь – этиологического фактора.

Многофакторный анализ в исследовании A. Casadei-Gardini показал, что ленватиниб является независимым прогностическим фактором для ОВ, снижая риск смерти на 35 % по сравнению с атезолизумабом в комбинации с бевацизумабом у пациентов с невирусной этиологией ГЦР и на 56 % – в группе НАСГ/НАЖБ. Таким образом, при выборе лечения следует иметь в виду, что эффект комбинации атезолизумаба и бевацизумаба может быть несколько снижен при ГЦР невирусной этиологии. Агенты для второй и последующих линий лечения в основном выбираются на основе клинической оценки, поскольку имеющихся данных еще недостаточно. Функциональное состояние пациента (функциональный резерв печени, ECOG, повседневная активность и др.) должно быть первостепенным при выборе препаратов для лечения первой и последующих линий. В настоящее время проведение проспективных клинических исследований для изучения эффективности и безопасности лечения, в зависимости от этиологии, на практике затруднено, важно ориентироваться на данные реальной клинической практики, чтобы иметь ориентиры для принятия решения в отношении лечения ГЦР невирусной этиологии.

Список литературы / References

1. *World Health Organization (WHO). Global Health Estimates 2020: Deaths by cause, age, sex, by country and by region, 2000–2019. WHO; 2020. Accessed December 11, 2020. who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghe-leading-causes-of-death*
2. *Ding J., We Z. Survival improvement and prognosis for hepatocellular carcinoma: analysis of the SEER database. BMC Cancer 21, 1157 (2021). https://doi.org/10.1186/s12885–021–08904–3*
3. *IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. A review of human carcinogens: biological agents. IARC Monogr Eval Carcinog Risk Hum 2012; 100 (Pt. B): 1–441.*
4. *McGlynn KA, Petrick JL, London WT. Global epidemiology of hepatocellular carcinoma: an emphasis on demographic and regional variability. Clin Liver Dis 2015; 19: 223–238.*
5. *De Mitri MS, Poussin K, Baccarini P, Pontisso P, D'Errico A, Simon N, et al. HCV-associated liver cancer without cirrhosis. Lancet 1995; 345: 413–415.*
6. *El-Serag HB, Kanwal F. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in the United States: where are we? Where do we go? Hepatology 2014; 60: 1767–1775.*
7. *Petrick JL, Kelly SP, Altekruse SF, McGlynn KA, Rosenberg PS. Future of hepatocellular carcinoma incidence in the United States forecast through 2030. J Clin Oncol 2016; 34: 1787–1794.*
8. *Bagnardi V, Rota M, Botteri E, Tramacere I, Islami F, Fedirko V, et al. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose-response meta-analysis. Br J Cancer 2015; 112: 580–593.*
9. *Jinjuvadia R, Patel S, Liangpunsakul S. The association between metabolic syndrome and hepatocellular carcinoma: systemic review and meta-analysis. J Clin Gastroenterol 2014; 48: 172–177.*
10. *Singh S, Singh PP, Singh AG, Murad MH, Sanchez W. Statins are associated with a reduced risk of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. Gastroenterology 2013; 144: 323–332.*
11. *Alvarez CS, Graubard BI, Thistle JE, Petrick JL, McGlynn KA. Attributable fractions of NAFLD for mortality in the United States: results from NHANES III with 27 years of follow-up. Hepatology 2019 Nov 16. https://doi.org/10.1002/hep.31040*
12. *Eslam M., Newsome P.N., Sarin S.K., Anstee Q.M., Targher G., Romero-Gomez M., Zelber-Sagi S., Wai-Sun Wong V., Dufour J.F., Schattenberg J.M., Kawaguchi T., Arrese M., Valenti L., Shiha G., Tiribelli C., Yki-Järvinen H., Fan J.G., Grønbæk*

H., Yilmaz Y., Cortez-Pinto H., Oliveira C. P., Bedossa P., Adams L. A., Zheng M. H., Fouad Y., Chan W. K., Mendez-Sanchez N., Ahn S. H., Castera L., Bugianesi E., Ratziu V., George J. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. J. Hepatol., 2020; 73 (1): 202–209. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.03.039.
13. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. Aliment Pharmacol Ther 2011; 34: 274–285.
14. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. Hepatology. 2016 Jul; 64 (1): 73–84.
15. El-Serag HB, Kanwal F. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in the United States: where are we? Where do we go? Hepatology 2014; 60: 1767–1775.
16. Jinjuvadia R, Patel S, Liangpunsakul S. The association between metabolic syndrome and hepatocellular carcinoma: systemic review and meta-analysis. J Clin Gastroenterol. 2014; 48 (2): 172–177. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3182a030c4/
17. Chen Y, Li X, Wu S, Ye W, Lou L. Metabolic syndrome and the incidence of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of cohort studies. Onco Targets Ther. 2018; 11: 6277–6285. DOI: 10.2147/OTT.S 154848.
18. Welzel T, Graubard B, McGlynn K. Metabolic syndrome increases the risk of primary liver cancer (HCC, CCC) in the United States: a population-based case-control study. Z Gastroenterol. 2009; 47 (06): 463–471. DOI: 10.1055/s-0029–1225717.
19. Ren H, Wang J, Gao Y, Yang F, Huang W. Metabolic syndrome and liver-related events: a systematic review and meta-analysis. BMC Endocr Disord. 2019; 19 (1): 1–13. DOI: 10.1186/s12902–019–0366–3.
20. Rahman R. Primary hepatocellular carcinoma and metabolic syndrome: an update. World J Gastrointest Oncol. 2013; 5 (9): 186. DOI: 10.4251/wjgo.v5.i9.186. Kant P, Hull MA. Excess body weight and obesity – The link with gastrointestinal and hepatobiliary cancer. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2011; 8 (4): 224–238. DOI: 10.1038/nrgastro.2011.23.
21. Pinyopornpanish K, Khoudari G, Saleh MA, et al. Hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver disease with or without cirrhosis: a population-based study. BMC Gastroenterol. 2021; 21 (1): 1–7. DOI: 10.1186/s12876–021–01978–0.
22. Kant P, Hull MA. Excess body weight and obesity-The link with gastrointestinal and hepatobiliary cancer. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2011; 8 (4): 224–238. DOI: 10.1038/nrgastro.2011.23.
23. Luo Y, He J, Tao X, et al. miR-20b negatively regulates VEGF expression by targeting STAT3 in H22 hepatocellular carcinoma cells. Oncol Rep. 2018; 40 (5): 2806–2813. DOI: 10.3892/or.2018.6651.
24. Wu L, Feng J, Li J, et al. The gut microbiome-bile acid axis in hepatocarcinogenesis. Biomed Pharmacother. 2021; 133: 111036. DOI: 10.1016/j. biopha.2020.111036.
25. Li H, Li Y, Liu D, Liu J. LPS promotes epithelial–mesenchymal transition and activation of TLR4/JNK signaling. Tumor Biol. 2014; 35 (10): 10429–10435. DOI: 10.1007/s13277–014–2347–5.
26. Javanmard, D., Najafi, M., Babaei, M.R. et al. Investigation of CTNNB1 gene mutations and expression in hepatocellular carcinoma and cirrhosis in association with hepatitis B virus infection. Infect Agents Cancer 15, 37 (2020). https://doi.org/10.1186/s13027–020–00297–5
27. Anstee QM, Reeves HL, Kotsiliti E, et al. From NASH to HCC: current concepts and future challenges. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2019; 16: 411–28.
28. Ma C, Kesarwala AH, Eggert T, et al. NAFLD causes selective CD4 (+) T lymphocyte loss and promotes hepatocarcinogenesis. Nature 2016; 531: 253.
29. Ma C, Zhang Q, Greten TF. Nonalcoholic fatty liver disease promotes hepatocellular carcinoma through direct and indirect effects on hepatocytes. Febs J 2018; 285: 752–62.
30. Yau T, Park JW, Finn RS, et al. 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: v874–5.
31. Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 2020; 382: 1894–905.
32. Pfister D, Núñez NG, Pinyol R, et al. NASH limits anti-tumour surveillance in immunotherapy-treated HCC. Nature. 2021; 592 (7854): 450–456. DOI: 10.1038/s41586–021–03362–0.
33. Cheng AL, Qin S, Ikeda M, 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. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.11.030.
34. Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M, Chan SL, Kelley RK, et al. Tremelimumab plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. NEJM Evid. 2022. E-pub ahead of print. DOI: https://doi.org/10.1056/EVIDoa2100070
35. Finn RS, Kudo M, Merle P, et al. Primary results from the phase III LEAP-002 study: Lenvatinib plus pembrolizumab versus lenvatinib as first- line (1L) therapy for advanced hepatocellular carcinoma (aHCC). Ann Oncol. 2022; 33 (suppl_7): S808–S869. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.08.031.
36. Tomonari T, Sato Y, Tanaka H, et al. Therapeutic efficacy of lenvatinib in nonviral unresectable hepatocellular carcinoma. JGH Open. 2021; 5 (11): 1275–1283. Published 2021 Oct 22. DOI: 10.1002/jgh3.12663.
37. Burgio V, Iavarone M, Di Costanzo GG, et al. Real-Life Clinical Data of Lenvatinib versus Sorafenib for Unresectable Hepatocellular Carcinoma in Italy. Cancer Manag Res. 2021; 13: 9379–9389. Published 2021 Dec 24. DOI: 10.2147/CMAR.S330195.
38. Hatanaka T, Kakizaki S, Nagashima T, et al. Lenvatinib for Hepatocellular Carcinoma Patients with Nonviral Infection Who Were Unlikely to Respond to Immunotherapy: A Retrospective, Comparative Study. Oncology. 2021; 99 (10): 641–651. DOI: 10.1159/000517494.
39. Rimini M et al. Nonalcoholic steatohepatitis in hepatocarcinoma: new insights about its prognostic role in patients treated with lenvatinib. ESMO open vol. 6,6 (2021): 100330.
40. Singal AG; Nagar SP; Hitchens A; Davis KL; Iyer S Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association 10.1016/j.cgh.2021.11.020.
41. Andrea Casadei-Gardini, Margherita Rimini, Lorenza Rimassa, et.al., Atezolizumab plus bevacizumab versus lenvatinib or sorafenib in non-viral unresectable hepatocellular carcinoma: An international study. Journal of Clinical Oncology 2022. 40: 16_suppl, 4069–4069.
42. M. Kudo, et al. Journal of Clinical Oncology. 39 (15 suppl) 4070–4070.

Статья поступила / Received 13.09.22
Получена после рецензирования / Revised 20.09.22
Принята в печать / Accepted 22.09.22

Сведения об авторах

Бредер Валерий Владимирович, *д.м.н., вед.н.с.* [1]*, президент*[2]*.*
E-mail: vbreder@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-6244-4294

Покатаев Илья Анатольевич, *д.м.н, рук. службы химиотерапевтического лечения*[3]*. E-mail: pokia@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9864-3837*

Абдельгафур Омар Ахмед Юсри Мохамед Закария, *к.м.н., зав. отделом клинических и научных исследований, врач-онколог*[4]*. E-mail: abdelgafur75@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8917-5610*

Авраменко Инна Владимировна, *зав. 11-м химиотерапевтическим отделением*[5]*. E-mail: innchik1980@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-2003-7938*

Горяинова Алла Юрьевна, *врач-онколог, химиотерапевт, зав. координационным отделом лекарственного обеспечения*[6]*, ассистент кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии ФПК и ППС*[8]*.*
E-mail: mashelueva@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-7127-7945

Киселев Николай Михайлович, *к.м.н., зав. 2-м онкологическим отделением абдоминальной онкологии и рентгенохирургических методов диагностики и лечения*[7]*, доцент кафедры факультетской хирургии и трансплантологии*[9]*.*
E-mail: mdkiselevnm@gmail.com ORCID: 0000-0002-9202-1321

[1]*ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва*
[2]*АНО «Междисциплинарное общество специалистов по опухолям печени», Москва*
[3]*ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1 Департамента здравоохранения Москвы»*
[4]*АУ ЧР «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Чувашской Республики, г. Чебоксары*
[5]*СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург*
[6]*ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Минздрава Краснодарского края, г. Краснодар*
[7]*ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер», Нижний Новгород*
[8]*ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Краснодар*
[9]*ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород*

Автор для переписки: *Бредер Валерий Владимирович. E-mail: vbreder@yandex.ru*

About authors

Breder Valery V., *DM Sci (habil.), leading professor researcher*[1]*, president*[2]*.*
E-mail: vbreder@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-6244-4294

Pokataev Ilya A., *DM Sci (habil.), head of Chemotherapy Treatment Service*[3]*.*
E-mail: pokia@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9864-3837

Abdelgafur Omar Ahmed Yousri Mohamed Zakaria, *PhD Med, head of Dept of Clinical and Scientific Research, oncologist*[4]*. E-mail: abdelgafur75@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8917-5610*

Avramenko Inna V., *head of 11th Chemotherapy Dept*[5]*.*
E-mail: innchik1980@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-2003-7938

Goryainova Alla Yu., *oncologist, chemotherapist, head of Coordinating Dept of Drug Supply*[6]*, assistant at Department of Oncology with the Course of Thoracic Surgery*[8]*. E-mail: mashelueva@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-7127-7945*

Kiselyov Nikolai M., *PhD Med, head of 2nd Oncology Dept of Abdominal Oncology and X-Ray Surgical Methods of Diagnosis and Treatment*[7]*, associate professor at Dept of Faculty Surgery and Transplantology*[9]*.*
E-mail: mdkiselevnm@gmail.com. ORCID: 0000-0002-9202-1321

[1]*National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin, Moscow, Russia*

[2]*Interdisciplinary Society of Liver Tumor Specialists, Moscow, Russia*
[3]*City Clinical Oncology Hospital No. 1, Moscow, Russia*

[4]*Republican Clinical Oncological Dispensary, Cheboksary, Russia*

[5]*City Clinical Oncology Centre, Saint Petersburg, Russia*
[6]*Krasnodar Regional Clinical Oncology Centre, Krasnodar, Russia*

[7]*Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Centre, Nizhny Novgorod, Russia*

[8]*Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia*

[9]*Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia*

Corresponding author: *Breder Valery V. E-mail: vbreder@yandex.ru*

Для цитирования: Бредер В.В., Покатаев И.А., Абдельгафур А.М., Авраменко И.В., Горяинова А.Ю., Киселев Н.М. Гепатоцеллюлярный рак невирусной этиологии: вопросов больше, чем ответов? *Медицинский алфавит.* 2022; (26): 7–12. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-26-7-12

For citation: Breder V.V., Pokataev I.A., Abdelgafur A.M., Avramenko I.V., Goryainova A.Yu., Kiselyov N.M. Hepatocellular cancer of non-viral etiology: more questions than answers? *Medical alphabet.* 2022; (26): 7–12. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-26-7-12