

Опыт терапии гепатоцеллюлярного рака мультикиназными ингибиторами в Республике Башкортостан

Ш.Х. Ганцев¹, О.Н. Липатов¹, К.В. Меньшиков^{1,2,*}, Д.С. Турсуметов¹, Х.С. Сайдулаева^{1,2}

¹ Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

² Республиканский клинический онкологический диспансер, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

***Контакты:** Меньшиков Константин Викторович, e-mail: kmenshikov80@bk.ru

Аннотация

Введение. Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) — наиболее часто встречающееся первичное злокачественное новообразование печени. ГЦР на ранних стадиях протекает бессимптомно, поэтому рентгенологические находки могут являться первыми признаками заболевания. По данным ВОЗ за 2018 год, смертность от ГЦР составила 782 000 случаев. Существует ряд факторов риска развития ГЦР: высокая вирусная нагрузка, цирроз печени, обнаруженный HBeAg и повышенные уровни HBsAg в сыворотке коррелируют с развитием ГЦР. Ингибиторы тирозинкиназных рецепторов позволяют достичь увеличения общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования у пациентов с метастатическим ГЦР. В данной статье мы приводим анализ результатов исследования REFLECT, полученных в популяции российских пациентов в Центре клинических исследований Республиканского клинического онкологического диспансера г. Уфы.

Материалы и методы. Число пациентов исследуемой группы, получавших терапию ленватинибом, — 9 (52,9%). Пациенты контрольной группы ($n = 8$ (47,1%)) получали лечение сорафенибом 800 мг в сутки. Хронические гепатиты в анамнезе имели 7 (41,17%) пациентов, из них гепатит В был подтвержден у 6, хронический гепатит С — у 1.

Результаты и обсуждение. В период с 2017 г. по настоящее время выживаемость без прогрессирования отмечена у трех пациентов (17,6%), из них 2 получали ленватиниб, 1 — сорафениб. Общая выживаемость составила 10,5 месяца. Медиана общей выживаемости в исследуемой группе составила 9,8 месяца, в контрольной — 11,2 месяца. Данные показатели ввиду малой выборки сопоставимы.

Заключение. Применение ленватиниба в терапии продемонстрировало не меньшую эффективность в сравнении с сорафенибом с точки зрения общей выживаемости у пациентов с неоперабельным ГЦР. Ленватиниб позволил достичь статистически достоверного и клинически значимого улучшения выживаемости без прогрессирования.

Ключевые слова: печени новообразования, гепатоцеллюлярная карцинома, вирусные гепатиты, ингибиторы тирозинкиназ, таргетная терапия, метастазы, ленватиниб, сорафениб

Для цитирования: Ганцев Ш.Х., Липатов О.Н., Меньшиков К.В., Турсуметов Д.С., Сайдулаева Х.С. Опыт терапии гепатоцеллюлярного рака мультикиназными ингибиторами в Республике Башкортостан. Креативная хирургия и онкология. 2020;10 (3): 183–189. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-3-183-189>

Ганцев Шамиль Ханафиевич — д.м.н., профессор, кафедра онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО, orcid.org/0000-0003-2047-963X
Липатов Олег Николаевич — д.м.н., профессор, кафедра онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО, orcid.org/0000-0002-8867-504X
Меньшиков Константин Викторович — к.м.н., кафедра онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО, orcid.org/0000-0003-3734-2779
Турсуметов Давлат Сайтмурадович — к.м.н., кафедра онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО, orcid.org/0000-0003-4069-6594
Сайдулаева Хава Сайдамиэвна — кафедра онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО

Experience of Hepatocellular Cancer Therapy with Multikinase Inhibitors in the Republic of Bashkortostan

Shamil Kh. Gantsev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Oncology with Courses of Oncology and Pathological Anatomy for Advanced Professional Education, orcid.org/0000-0003-2047-963X
Oleg N. Lipatov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Oncology with Courses of Oncology and Pathological Anatomy for Advanced Professional Education, orcid.org/0000-0002-8867-504X
Konstantin V. Menshikov — Cand. Sci. (Med.), Department of Oncology with Courses of Oncology and Pathological Anatomy for Advanced Professional Education, Department of Chemotherapy, orcid.org/0000-0003-3734-2779
Davlat S. Tursumetov — Cand. Sci. (Med.), Department of Oncology with Courses of Oncology and Pathological Anatomy for Advanced Professional Education, orcid.org/0000-0003-4069-6594
Khava S. Saydulaeva — Department of Oncology with Courses of Oncology and Pathological Anatomy for Advanced Professional Education

Shamil Kh. Gantsev¹, Oleg N. Lipatov¹, Konstantin V. Menshikov^{1,2,*}, Davlat S. Tursumetov¹, Khava S. Saydulaeva^{1,2}

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

² Republican Clinical Oncological Dispensary, Ufa, Russian Federation

*Correspondence to: Konstantin V. Menshikov, e-mail: kmenshikov80@bk.ru

Abstract

Introduction. Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common primary malignant neoplasm of the liver. During the early stages, HCC is asymptomatic, which makes X-ray examination a particularly important diagnostic tool. According to WHO data, the mortality rate from HCC was 782,000 in 2018. HCC is associated with a number of risk factors: a high viral load, liver cirrhosis, detected HBeAg and elevated serum HBsAg levels. Inhibitors of tyrosine kinase receptors increase the overall survival and progression-free survival rates in patients with metastatic HCC. In this article, we conduct an analysis of results of the REFLECT study obtained for Russian patients by the Republican Clinical Oncological Dispensary, Ufa.

Materials and methods. The experimental group included 9 patients (52.9%) receiving Lenvatinib. The control group included 8 patients (47.1%) underwent therapy with Sorafenib at a dose of 800 mg per day 7 (41.17%) patients had a history of chronic hepatitis, of which hepatitis B and chronic hepatitis C was confirmed in 6 and 1 cases, respectively.

Results and discussion. Over the period from 2017 up to the present, progression-free survival was observed in three patients (17.6%), of which 2 and 1 received Lenvatinib and Sorafenib, respectively. Overall survival was 10.5 months. The median overall survival rate in the experimental and control groups was 9.8 and 11.2 months, respectively. These parameters are considered comparable, provided that the sample was small.

Conclusions. The use of Lenvatinib demonstrated the efficacy comparable to that of Sorafenib in terms of the overall survival rate in patients with inoperable HCC. Lenvatinib allowed statistically and clinically significant improvement in the progression-free survival and time to progression to be achieved.

Keywords: liver neoplasms, hepatocellular carcinoma, viral hepatitis, tyrosine kinase inhibitors, targeted therapy, metastases, Lenvatinib, Sorafenib

For citation: Gantsev Sh.Kh., Lipatov O.N., Menshikov K.V., Tursumetov D.S., Saydulaeva Kh.S. Experience of Hepatocellular Cancer Therapy with Multikinase Inhibitors in the Republic of Bashkortostan. *Creative Surgery and Oncology*. 2020;10(3): 183–189. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-3-183-189>

Введение

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) — злокачественная опухоль печени, которая наиболее часто встречается у человека. ГЦР часто протекает бессимптомно и быстро метастазирует. По данным ВОЗ, в 2018 году от ГЦР умерло 782000 человек, при этом соотношение смертности к заболеваемости достигает 0,93, что говорит о неблагоприятном прогнозе злокачественного новообразования данной локализации. До 80–85% всех злокачественных новообразований печени приходится на ГЦР [1, 2]. В РФ в 2018 г. выявлено 5118 случаев ГЦР. За последние 10 лет прирост составил 40,27%, среднегодовой темп прироста 3,30% [3]. В г. Уфе за 2018 год взято на учет 49 пациентов с ГЦР, заболеваемость на 100000 населения — 4,3. В Республике Башкортостан выявлено 162 случая заболевания ГЦР, заболеваемость составила 4,0 на 100000 населения. Следует отметить, что пациентов с III–IV стадией заболевания выявлено 92,6%. Таким образом, только 7,4% пациентов являются кандидатами для хирургического лечения или какого-либо способа регионального контроля [4, 5]. Подавляющая доля пациентов может рассчитывать только на системную терапию.

Для оценки распространенности процесса поражения печени и определения тяжести цирроза и состояния пациента во всем мире используют шкалу Чайлд-Пью (табл. 1) и Барселонскую систему стадирования (BCLC — Barcelona Clinic Liver Cancer) (рис. 1) соответственно. Использование этих шкал позволяет выделить факторы прогноза и определить группу пациентов — кандидатов на локорегионарное лечение. Выделяют пять стадий болезни, определяющих прогноз и тактику дальнейшего лечения: от стадии 0 (очень ранней) и A (ранней) до стадии D — терминальной [6]. В нашей стране приверженность к использованию классификации TNM традиционно выше, чем к классификации BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer). Вероятно, это связано с несколькими факторами: диагноз «С22» по МКБ включает в себя злокачественные новообразования печени и внутрипеченочных желчных протоков, несмотря на то что рак печени был разделен с учетом морфологических подтипов; при подаче сведений для официальной статистики не требует-

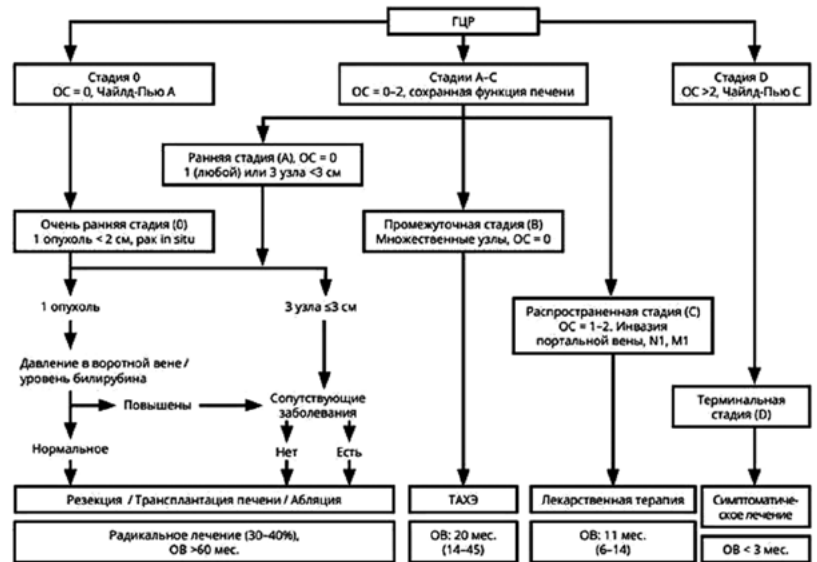


Рисунок 1. Барселонская система стадирования BCLC
Figure 1. Barcelona staging system (BCLC)

ся указание стадии по BCLC; недоступностью полного спектра лечения в соответствии с национальными клиническими рекомендациями в регионах; отсутствием централизованного скрининга пациентов с факторами риска, и, как следствие, обнаружением злокачественного процесса на более поздних стадиях заболевания [7].

ГЦР представляет собой гетерогенный класс опухолей, характеризующийся мультифокальным канцерогенезом. Генетические мутации при злокачественной трансформации гепатоцитов определяются фоновой патологией печени, различными механизмами воздействия HBV и HCV, наличием или отсутствием цирроза. Геномная интеграция вирусов при HBV, носящая случайный характер, способствует возникновению общей генетической нестабильности, что, в свою очередь, приводит к накоплению мутаций. Развитие ГЦР при HCV-инфекции происходит вследствие воспалительно-регенераторных процессов на фоне изменения печени, вызванного циррозом [8, 9].

| Оцениваемые параметры | Число баллов в зависимости от значения параметра | | |
|---|--|--|--|
| | 1 балл | 2 балла | 3 балла |
| Асцит | Отсутствует | Мягкий, легко поддается лечению | Напряженный, плохо контролируемый |
| Общий билирубин плазмы, мкмоль/л (мг/дл) | <34 (<2) | 34–50 (2–3) | >50 (>3) |
| Альбумин плазмы крови, г | >3,5 | 2,8–3,5 | <2,8 |
| Печеночная энцефалопатия | Отсутствует | Степень I–II (лёгкая, терапевтически контролируемая) | Степень III–IV (тяжёлая, плохо контролируемая) |
| Протромбиновый индекс (ПТИ), % или | >60 | 40–60 | <40 |
| Протромбиновое время (ПТВ), с или | 1–4 | 4–6 | >6 |
| Международное нормализованное отношение (МНО) | <1,70 | 1,71–2,20 | >2,20 |

*Примечание. Класс A (Child A) — 5–6 баллов, класс B (Child B) — 7–9 баллов, класс C (Child C) — 10–15 баллов.
Note: Class A (Child A) — 5–6 points, Class B (Child B) — 7–9 points, Class C (Child C) — 10–15 points*

Таблица 1. Классификация по Чайлд-Пью
Table 1. Child-Pugh Score



Рисунок 2. Дизайн исследования III фазы ленватиниб в сравнении с сорафенибом
Figure 2. Lenvatinib vs. Sorafenib Phase III Study Design

В результате полногеномного и/или полноэкзомного секвенирования было обнаружено несколько мутаций в разных генах, которые отражаются в кодируемых ими белках. Среди задействованных белков выделяют P53, P73, P16, белок ретинобластомы, APC, PTEN, BRCA2, SMAD2 и -4, DLC-1, IGF-2, SOCS-1, β-катенин, с-тус и циклин D1. Дальнейшее изучение генных мутаций и профиля транскрипторных изменений позволит более точно определить молекулярные фенотипы опухоли, идентифицировать группы прогноза и разработать новые мишени таргетной терапии для улучшения эффективности лечения [10].

В настоящее время в основе лечения метастатического рака печени лежит воздействие на неоангиогенез опухоли. Стандартная химиотерапия GemCis, нацеленная на подавление быстроделющихся клеток, не дает уве-

личения общей выживаемости, а также является высокотоксичной. Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и его родственный рецептор II фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR2) являются наиболее известными среди ангиогенных тирозинкиназ и, как полагают, играют центральную роль в процессе неоваскуляризации при раке. Ингибирование пути VEGF ведет к быстрым и устойчивым клиническим ответам при лечении гепатоцеллюлярной аденокарциномы [11, 12]. В клинических рекомендациях RUSSCO в качестве первой линии терапии ГЦР рекомендованы два мультикиназных ингибитора — сорафениб и ленватиниб. Эти препараты статистически значимо увеличивают выживаемость больных с ГЦР, не подлежащих локальным методам лечения [13]. Сорафениб подавляет многочисленные внутриклеточные киназы (с-CRAF, BRAF и мутант-

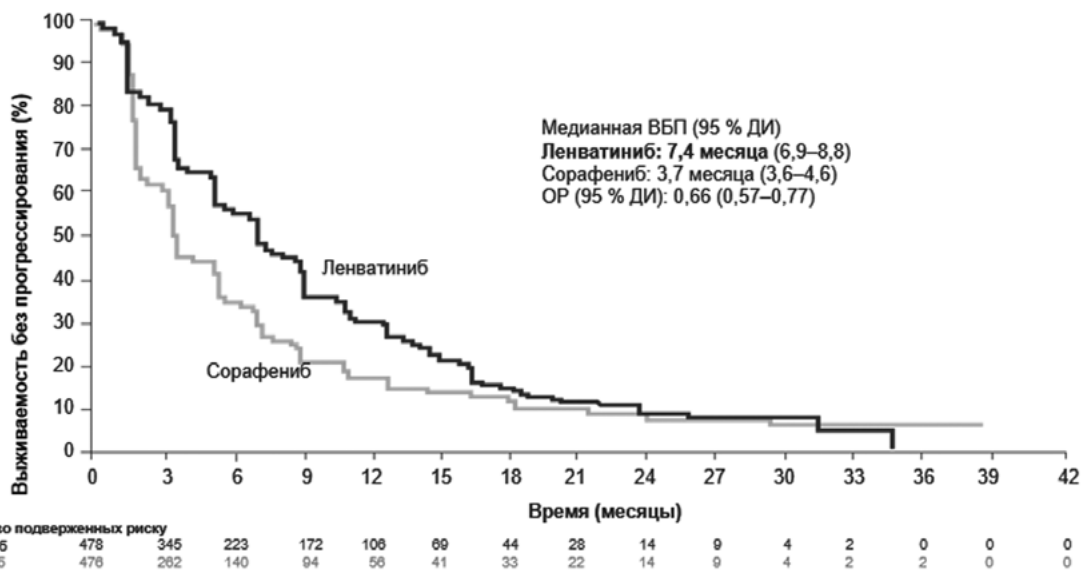


Рисунок 3. Оценка выживаемости без прогрессирования по методу Каплана–Мейера (ДИ доверительный интервал, ОР — отношение рисков, mRECIST — модифицированные критерии оценки ответа при солидных опухолях, ВБП — выживаемость без прогрессирования)
Figure 3. Evaluation of progression-free survival using the Kaplan-Meier method (CI confidence interval, HR — hazard ratio, mRECIST — modified criteria for assessing response in solid tumours, PFS — progression-free survival)

ную BRAF) и киназы, расположенные на поверхности клетки (KIT, FLT-3, RET, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3 и PDGFR-β). Некоторые из этих киназ задействованы в сигнальных каскадах опухолевой клетки, в процессах ангиогенеза и апоптоза [14]. Общая выживаемость при терапии сорафенибом составляет 10,7 месяца [15]. Также рассматривается полихимиотерапия в режиме GemCis — гемцитабин 1000 мг/м², цисплатин 25–30 мг/м² в 1-й и 8-й дни, но только лишь при смешанном гистологическом варианте — гепатохолангиоцеллюлярном раке [15].

В 2017 году компания Eisai опубликовала результаты III фазы рандомизированных клинических исследований применения ленватиниба в первой линии терапии ГЦР (рис. 2). Контрольная группа получала лечение сорафенибом 800 мг. В исследовании приняли участие 954 пациента, 503 из них имели в анамнезе хронический гепатит В (259 в группе ленватиниба против 244 принимающих сорафениб). Общая выживаемость составила 13,6 месяца (исследуемая группа) против 12,3 месяца (контрольная группа), выживаемость до прогрессии: группа ленватиниба — 7,4 месяца, группа сорафениба — 3,7 месяца (рис. 3) [16].

Целью исследования было изучение общей выживаемости, времени выживаемости без прогрессирования и безопасности терапии ленватинибом в сравнении с «золотым стандартом» терапии сорафенибом.

Согласно мировой статистике, самая большая распространенность ГЦР наблюдается в КНР и субсахарской Африке [17]. Опубликованные характеристики пациентов регистрационного исследования REFLECT свидетельствуют о том, что 69% были представителями азиатской расы, 29% — представителями европеоидной расы, 2% — другие [17]. Вследствие этого видится интересным проанализировать результаты исследования REFLECT, полученные в популяции российских пациентов в Центре клинических исследований Республиканского клинического онкологического диспансера г. Уфы.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 17 пациентов. По системе TNM пациенты распределились следующим образом: T3N0M1–5 (29,4%), T3N1M1–3 (17,6%), T4N1M1–2 (11,7%), T2N1M1–2 (11,7%), T1N1M0–2 (11,7%), T1N0M1–1 (5,8%), T3N2M1–1 (5,8%), T1N1M1–1 (5,8%). Распределение пациентов по стадиям заболевания представлено на рисунке 4.

Средний возраст составил 62,8 года (±13,2–16,5). В исследовании приняли участие 10 мужчин и 7 женщин. Хронические гепатиты в анамнезе имели 7 (41,17%) пациентов, из них гепатит В был подтвержден у 6, хронический гепатит С — 1 (рис. 5). Признаки портальной гипертензии наблюдались у 3 участников. По системе стадирования BCLC A — 1, B — 7, C — 9. В контрольную группу сорафениба были рандомизированы 8 пациентов. Исследуемая группа, получавшая ленватиниб, включала 9 пациентов. Медиана общей выживаемости составила 10,5 месяца. В период с 2017 г. по настоящее

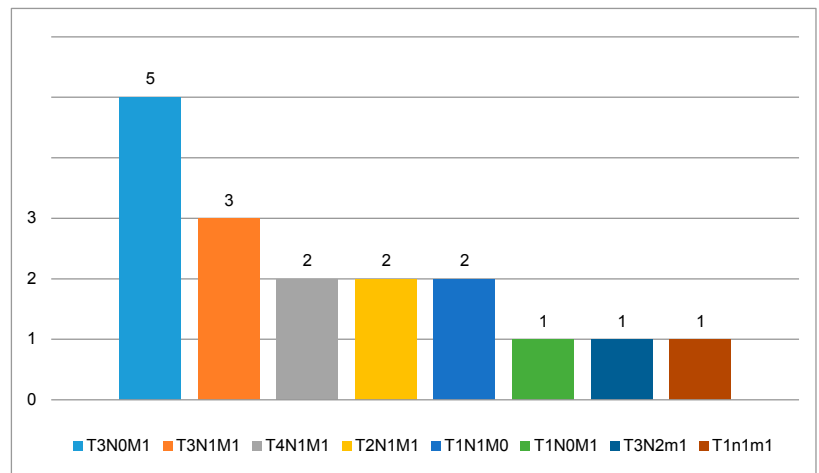


Рисунок 4. Распределение стадий ГЦР по системе TNM

Figure 4. Distribution of HCC stages according to the TNM system

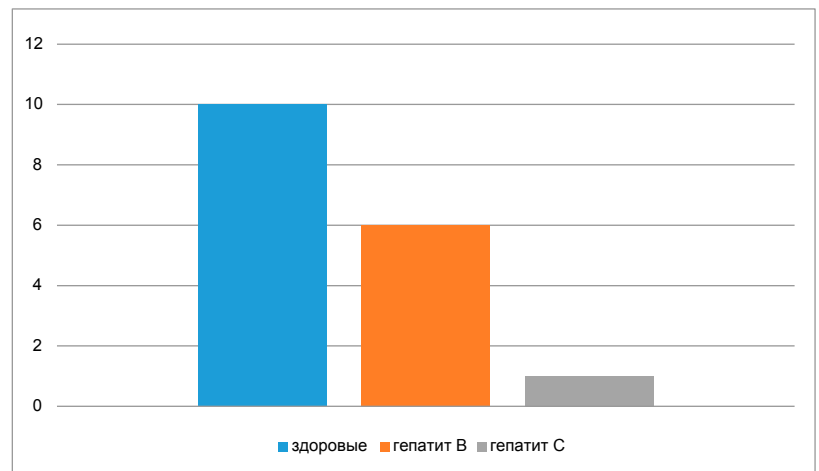


Рисунок 5. Структура хронических гепатитов

Figure 5. Structure of chronic hepatitis

время, на начало 2020 года, 3 пациента живы, из них 2 получали ленватиниб, 1 — сорафениб.

Оценка эффективности данной терапии проводилась методом спиральной компьютерной томографии с болюсным контрастированием в соответствии с критериями mRECIST и RECIST 1.1

Результаты и обсуждение

В период с 2017 года по настоящее время выживаемость без прогрессирования отмечена у трех пациентов (17,6%), из них 2 получали ленватиниб, 1 — сорафениб. Общая выживаемость составила 10,5 месяца. Медиана общей выживаемости в исследуемой группе составила 9,8 месяца, в контрольной — 11,2 месяца. Данные показатели ввиду малой выборки сопоставимы.

Среднее количество циклов на ленватинибе — 10,4, выживаемость без прогрессирования — 2, на сорафенибе — 11 циклов, выживаемость без прогрессирования — 1.

| Группа сорафениба | | | | | |
|---------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Нежелательные явления | Gr. 1 | Gr. 2 | Gr. 3 | Gr. 4 | Gr. 5 |
| Слабость | 3 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| Ладонно-подошвенный синдром | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| Повышение артериального давления | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Артралгия | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Повышение трансаминаз сыворотки крови | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |

Таблица 2. Нежелательные явления в ходе исследования в группе сорафениба
Table 2. Adverse events in the Sorafenib group during the study

| Группа леватиниба | | | | | |
|---------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Нежелательные явления | Gr. 1 | Gr. 2 | Gr. 3 | Gr. 4 | Gr. 5 |
| Слабость | 3 | 3 | 1 | 0 | 0 |
| Ладонно-подошвенный синдром | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Повышение артериального давления | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| Артралгия | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Повышение трансаминаз сыворотки крови | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |

Таблица 3. Нежелательные явления в ходе исследования в группе леватиниба
Table 3. Adverse events in the Lenvatinib group during the study

Нежелательные явления, возможно, связанные с проводимой терапией, были выявлены следующие: слабость, ладонно-подошвенный синдром, артралгия, повышение трансаминаз, повышение артериального давления. Токсичность ни в одном случае не превышала III степени выраженности (табл. 2, 3).

В группе пациентов, получавших леватиниб, самыми частыми нежелательными явлениями были артериальная гипертензия, диарея, потеря массы тела и слабость. В группе сорафениба: ладонно-подошвенный синдром, диарея. Отмечается некоторое различие спектра нежелательных явлений в группах. Редукция доз препаратов, а также их отмена не производилась ни в одном случае. Прогрессия основного заболевания по критериям mRECIST была отмечена у 14 пациентов.

Заключение

1. Мультикиназные ингибиторы позволяют достичь увеличения общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования у пациентов с метастатическим ГЦР.
2. Применение леватиниба в терапии ГЦР продемонстрировало не меньшую эффективность в сравнении с сорафенибом с точки зрения общей выживаемости у пациентов с ГЦР, не подлежащим локальным методам лечения.
3. Терапия ингибиторами тирозинкиназ имеет удовлетворительный профиль переносимости, нежелательные явления контролируемы.

Информация о конфликте интересов Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве Данная работа не спонсировалась.

Список литературы

- 1 Ивашкин В.Т., Маев И.В., Каприн А.Д., Агапов М.Ю., Андреев Д.Н., Водолеев А.С. и др. Раннее выявление онкологических заболеваний органов пищеварения (Методическое руководство Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации онкологов России для врачей первичного звена здравоохранения). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(5):53–74. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-5-53-74
- 2 World health organization. Cancer [Internet]. WHO, 2018. [cited 2020 Sept 9]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
- 3 Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.) Злокачественные образования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена; 2019. 250 с.
- 4 Липатов О.Н., Меньшиков К.В., Турсуметов Д.С., Ахметгареева К.Т. Иммуноterapia гепатоцеллюлярного рака в Республике Башкортостан. Медицинский вестник Башкортостана. 2019;14(6):26–30.
- 5 Ахметгареева К.Т., Липатов О.Н., Меньшиков К.В., Султанбаев А.В. Заболеваемость первичным раком печени в Республике Башкортостан. В кн.: Белые ночи 2020: матер. VI Петербургского междунар. онкологического форума. СПб; 2020. С. 22.
- 6 Forner A., Reig M., Bruix J. Hepatocellular carcinoma. Lancet 2018;391:1301–14. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30010-2
- 7 International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O). 3rd edition, 1st revision. WHO; 2013. 242 p.
- 8 Pazgan-Simon M., Simon K.A., Jarowicz E., Rotter K., Szymanek-Pasternak A., Zuwała-Jagiello J. Hepatitis B virus treatment in hepatocellular carcinoma patients prolongs survival and reduces the risk of cancer recurrence. Clin Exp Hepatol. 2018;4(3):210–6. DOI: 10.5114/ceh.2018.78127
- 9 Levrero M., Zucman-Rossi J. Mechanisms of HBV-induced hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2016;64(1 Suppl):S84–S101. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.02.021
- 10 Brito A.F., Abrantes A.M., Tralhão J.G., Botelho M.F. Targeting Hepatocellular Carcinoma: What did we Discover so Far? Oncol Rev. 2016;10(2):302. DOI: 10.4081/oncol.2016.302
- 11 Лазаревич Н.Л., Кривцова О.М., Сковородникова П.А. Молекулярно-генетические особенности клинического прогноза ГЦР. Злокачественные опухоли. 2016; (4, спец. вып. 1):40–5. DOI: 10.18027/2224-5057-2016-4s1-40-45

- 12 Kieran M.W., Kalluri R., Cho Y.J. The VEGF pathway in cancer and disease: responses, resistance, and the path forward. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;2(12):a006593. DOI: 10.1101/cshperspect.a006593
- 13 Бредер В.В., Балахнин П.В., Виршке Э.Р., Косырев В.Ю., Ледин Е.С., Петкау В.В. Практические рекомендации по лекарственному лечению гепатоцеллюлярного рака. Злокачественные опухоли. 2019;9(3, спец. вып. 2):420–38. DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-420-438
- 14 Ishihara S., Onoda N., Noda S., Asano Y., Tauchi Y., Morisaki T., et al. Sorafenib inhibits vascular endothelial cell proliferation stimulated by anaplastic thyroid cancer cells regardless of BRAF mutation status. *Int J Oncol.* 2019;55(5):1069–76. DOI: 10.3892/ijo.2019.4881
- 15 Llovet J.M., Ricci S., Mazzaferro V., Hilgard Ph., Gane E., Blanc J.-F., et al. Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med.* 2008;359:378–90. DOI: 10.1056/NEJMoa0708857
- 16 Kudo M., Finn R.S., Qin S., Kwang-Hyub Han, Ikeda K., Piscaglia F., et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2018;391:1163–73. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30207-1
- 17 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. DOI: 10.3322/caac.21492
- 6 Forner A., Reig M., Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2018;391:1301–14. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30010-2
- 7 International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O). 3rd edition, 1st revision. WHO; 2013. 242 p.
- 8 Pazgan-Simon M., Simon K.A., Jarowicz E., Rotter K., Szymanek-Pasternak A., Zuwała-Jagiello J. Hepatitis B virus treatment in hepatocellular carcinoma patients prolongs survival and reduces the risk of cancer recurrence. *Clin Exp Hepatol.* 2018;4(3):210–6. DOI: 10.5114/ceh.2018.78127.
- 9 Levrero M., Zucman-Rossi J. Mechanisms of HBV-induced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2016;64(1 Suppl):S84–S101. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.02.021
- 10 Brito A.F., Abrantes A.M., Tralhão J.G., Botelho M.F. Targeting Hepatocellular Carcinoma: What did we Discover so Far? *Oncol Rev.* 2016;10(2):302. DOI: 10.4081/oncol.2016.302
- 11 Lazarevich N.L., Krivtsova O.M., Skovorodnikova P.A. Molecular genetic features of the clinical prognosis of HCC. *Malignant tumours.* 2016;(4, Suppl. 1):40–5 (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2016-4s1-40-45

References

- 1 Ivashkin V.T., Mayev I.V., Kaprin A.D., Agapov M. Yu., Andreev D.N., Vodoleev A.S., et al. Early detection of oncological diseases of the digestive system (guidelines of the Russian gastroenterological association and the Russian association of oncologists for primary care physicians). *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2019;29(5):53–74 (In Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-5-53-74
- 2 World health organization. Cancer [Internet]. WHO, 2018 [cited 2020 Sept 9]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
- 3 Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. (eds.) *Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality)*. Moscow: P. Herzen Moscow Oncology Research Institute; 250 p. (In Russ.).
- 4 Lipatov O.N., Menshikov K.V., Tursumetov D.S., Akhmetgareeva K.T. Immunotherapy of hepatocellular cancer in the Republic of Bashkortostan. *Bashkortostan Medical Journal.* 2019;14(6):26–30 (In Russ.).
- 5 Akhmetgareeva K.T., Lipatov O.N., Menshikov K.V., Sultanbayev A.V. Incidence of primary liver cancer in the Republic of Bashkortostan. In: *White nights 2020: proc. of the St. Petersburg International Oncology Forum.* St.Petersburg; 2020. P. 22 (In Russ.).
- 13 Breder V.V., Balakhnin P.V., Virshke E.R., Kosirev V.Yu., Ledin E.S., Petkau V.V. Practical guidelines on drug treatment for hepatocellular carcinoma. *Malignant tumours.* 2019;9(3, Suppl. 2):420–38. DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-420-438
- 14 Ishihara S., Onoda N., Noda S., Asano Y., Tauchi Y., Morisaki T., et al. Sorafenib inhibits vascular endothelial cell proliferation stimulated by anaplastic thyroid cancer cells regardless of BRAF mutation status. *Int J Oncol.* 2019;55(5):1069–76. DOI: 10.3892/ijo.2019.4881
- 15 Llovet J.M., Ricci S., Mazzaferro V., Hilgard Ph., Gane E., Blanc J.-F., et al. Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med.* 2008;359:378–90. DOI: 10.1056/NEJMoa0708857
- 16 Kudo M., Finn R.S., Qin S., Kwang-Hyub Han, Ikeda K., Piscaglia F., et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2018;391:1163–73. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30207-1
- 17 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):394–24. DOI: 10.3322/caac.21492