

Собственный опыт применения ленватиниба у пациентов с распространенным гепатоцеллюлярным раком в условиях реальной клинической практики на базе ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62»

М.В. Волконский✉, Р.С. Жихорев, Т.А. Макаркина, В.М. Филиппова, Ю.В. Васильева, А.А. Акопян, Т.А. Железкова

ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) наиболее частая злокачественная опухоль печени, исходящая из гепатоцитов. Согласно официально опубликованным статистическим данным, в Москве за 2019 г. число взятых на учет больных с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественных новообразований С22 составило 329 человек, из них выявлены активно 6,7%. Абсолютное число таких больных, находившихся на учете на конец года, – 716, что составляет 5,7% на 100 тыс. населения. Индекс накопления контингентов – 2,2 (средний показатель по России составляет 1,5). При этом с IV стадией были 43,1% пациентов. Летальность на 1-м году с момента установки диагноза составила 53,9% (по России этот показатель – 66,5%). Лекарственная системная терапия является методом выбора при ГЦР, не подлежащем хирургическому вмешательству и локальным методам лечения.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ эффективности и безопасности ленватиниба у пациентов с установленным диагнозом ГЦР в Центре Амбулаторной Онкологической Помощи ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62» в условиях реальной клинической практики. В анализ включены 15 пациентов с морфологически верифицированным диагнозом ГЦР, которые получали лечение ленватинибом. Для 11 (73,3%) пациентов ленватиниб был назначен в качестве 1-й линии терапии.

Результаты. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 11,2 мес для всей группы наблюдения. Выживаемость без прогрессирования после 1-й линии терапии была наибольшей – 12,3 мес. Частота контроля над заболеванием – 86,6%. Наиболее клинически значимыми нежелательными явлениями были нейтропения 2-й степени, тромбоцитопения 2-й степени, анемия 2-й степени, артериальная гипертензия 2–3-й степени. Ленватиниб имел управляемый профиль безопасности. Медианная доза составила 10,9 мг.

Заключение. Проведенный анализ подтверждает данные исследования REFLECT об эффективности ленватиниба как у сохраненных пациентов, так и у пациентов со значимым (более 50% паренхимы) поражением печени в спектре сопутствующей патологии.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярный рак, реальная клиническая практика, ленватиниб

Для цитирования: Волконский М.В., Жихорев Р.С., Макаркина Т.А., Филиппова В.М., Васильева Ю.В., Акопян А.А., Железкова Т.А. Собственный опыт применения ленватиниба у пациентов с распространенным гепатоцеллюлярным раком в условиях реальной клинической практики на базе ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62». Современная Онкология. 2022;24(1):106–109. DOI: 10.26442/18151434.2022.1.201477

Информация об авторах / Information about the authors

✉Волконский Михаил Викторович – канд. мед. наук, врач-химиотерапевт ГБУЗ МГОБ №62. E-mail: mux19@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4060-5015

Жихорев Роман Сергеевич – врач-онколог ГБУЗ МГОБ №62. ORCID: 0000-0003-2281-7380

Макаркина Татьяна Андреевна – врач-химиотерапевт ГБУЗ МГОБ №62. ORCID: 0000-0002-1000-4262

Филиппова Виктория Михайловна – врач-онколог ГБУЗ МГОБ №62. ORCID: 0000-0003-1990-175X

Васильева Юлия Владимировна – врач-химиотерапевт ГБУЗ МГОБ №62. ORCID: 0000-0001-6394-1578

Акопян Аршак Александрович – врач-химиотерапевт ГБУЗ МГОБ №62. ORCID: 0000-0002-0893-9034

Железкова Татьяна Андреевна – врач-онколог ГБУЗ МГОБ №62. ORCID: 0000-0001-5049-6559

✉Mikhail V. Volkonsky – Cand. Sci. (Med.), Moscow City Oncological Hospital №62. E-mail: mux19@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4060-5015

Roman S. Zhikhorev – oncologist, Moscow City Oncological Hospital №62. ORCID: 0000-0003-2281-7380

Tatiana A. Makarkina – chemotherapist, Moscow City Oncological Hospital №62. ORCID: 0000-0002-1000-4262

Viktoria M. Filippova – oncologist, Moscow City Oncological Hospital №62. ORCID: 0000-0003-1990-175X

Yuliya V. Vasileva – chemotherapist, Moscow City Oncological Hospital №62. ORCID: 0000-0001-6394-1578

Arshak A. Akopyan – chemotherapist, Moscow City Oncological Hospital №62. ORCID: 0000-0002-0893-9034

Tatyana A. Zhelezkova – oncologist, Moscow City Oncological Hospital №62. ORCID: 0000-0001-5049-6559

Own Experience of Using Lenvatinib in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma in Real Clinical Practice based on Moscow City Oncological Hospital №62

Mikhail V. Volkonsky✉, Roman S. Zhikhorev, Tatiana A. Makarkina, Viktoriia M. Filippova, Yuliya V. Vasileva, Arshak A. Akopyan, Tatyana A. Zhelezkova
Moscow City Oncological Hospital №62

Abstract

Background. Hepatocellular carcinoma (HCC) (hepatocarcinoma) is the most common (about 85% of cases) malignant liver tumor originating from hepatocytes. According to officially published statistics for the city of Moscow for 2019, 329 people were registered with the first-ever diagnosed C22 malignant neoplasms (liver and intrahepatic bile ducts, including 6.7% of those who were actively identified. The absolute number of such patients registered at the end of the year was 716, which is 5.7 per 100 000 of the population. The contingent accumulation index is 2.2 (the average for Russia is 1.5). With that, 43.1% of patients had stage IV. Mortality rate during the first year after diagnosis is 53.9% (in Russia on the whole, this value is 66.5%). Drug systemic therapy is the method of choice for HCC which is not subject to surgical intervention and local methods of treatment.

Materials and methods. A retrospective analysis of the efficacy and safety of lenvatinib in patients diagnosed with HCC was carried out in real clinical practice at the Outpatient Oncology Care Center of the Moscow City "Oncological Hospital №62". The data analysis covers the period from February 2016 to June 2021. The analysis included 15 patients with a morphologically verified diagnosis of HCC treated with lenvatinib. For the majority of patients, 11 (73.3%) patients received lenvatinib as first-line therapy.

Results. The median progression-free survival was 11.2 months for the entire observation group. In the first line of therapy, the PFS result was the highest and amounted to 12.3 months. The median dose received by patients was 10.9 mg. The level of disease control was 86.6%. The most clinically significant adverse events were grade 2 neutropenia, grade 2 thrombocytopenia, grade 2 asthenia, grade 2–3 hypertension. Lenvatinib had a manageable safety profile.

Conclusion. The performed analysis confirms the data of the REFLECT study on the efficacy of lenvatinib both in healthy patients and in patients with a spectrum of comorbidities with significant (more than 50% of the liver parenchyma) liver damage.

Keywords: hepatocellular cancer, real clinical practice, lenvatinib

For citation: Volkonsky MV, Zhikhorev RS, Makarkina TA, Filippova VM, Vasileva YuV, Akopyan AA, Zhelezkova TA. Own Experience of Using Lenvatinib in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma in Real Clinical Practice based on Moscow City Oncological Hospital №62. Journal of Modern Oncology. 2022;24(1):106–109. DOI: 10.26442/18151434.2022.1.201477

Введение

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) (гепатоцеллюлярная карцинома, печеночно-клеточный рак) – наиболее частая (около 85% случаев) злокачественная опухоль печени, исходящая из гепатоцитов [1].

Наряду с международной классификацией стадий злокачественных новообразований TNM (Tumor, Nodus, Metastasis), которая отражена в сборнике «Состояние онкологической помощи населению Российской Федерации» под редакцией А.Д. Каприна, применяется и Барселонская система стадирования рака печени (Barcelona Clinic Liver Cancer classification) – усовершенствованная классификация ГЦР, которая учитывает распространенность опухолевого процесса, функциональное состояние печени, объективное состояние пациента и предполагаемую эффективность лечения [2].

Согласно официально опубликованным статистическим данным, в Москве за 2019 г. число взятых на учет больных с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественных новообразований C22 (печень и внутрипеченочные желчные протоки) составило 329 человек, из них выявленных активно 6,7%. Абсолютное число таких больных, находившихся на учете на конец года, – 716, что составляет 5,7% на 100 тыс. населения. Индекс накопления контингентов – 2,2 (средний показатель по России – 1,5). При этом с IV стадией были 43,1% пациентов. Летальность на 1-м году с момента установления диагноза составила 53,9% (по России этот показатель – 66,5%).

Тем временем летальность в Москве для данной категории пациентов – 26,3%, что ниже среднего по России (37,3%) и по Центральному Федеральному округу (31%). Это косвенно

может свидетельствовать о предоставлении качественной медицинской помощи и эффективной маршрутизации пациентов в Москве [3].

Согласно рекомендациям (National Comprehensive Cancer Network, European Association for the Study of the Liver–European Organisation for Research and Treatment of Cancer, American Association for the Study of Liver Diseases, Российского общества клинической онкологии и др.), лекарственная системная терапия является методом выбора при ГЦР, не подлежащем хирургическому вмешательству и локальным методам лечения. Системная таргетная терапия длится до появления объективных (подтвержденных компьютерной и магнитно-резонансной томографией) признаков прогрессирования заболевания, явлений непереносимой токсичности или декомпенсации сопутствующих [1]. При этом основной целью медикаментозного лечения является увеличение выживаемости и контроль роста опухоли [4–7].

Согласно утвержденным Минздравом России Клиническим рекомендациям по гепатоцеллюлярной карциноме, в 1-й линии системной терапии ГЦР рекомендуется сорафениб или леватиниб [1].

Леватиниб является ингибитором тирозинкиназных рецепторов, избирательно подавляющим киназную активность рецептора фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor – VEGF) – VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) и VEGFR3 (FLT4). Леватиниб также оказывает ингибирующее воздействие на другие тирозинкиназные рецепторы, задействованные в проангиогенных и онкогенных механизмах, включая рецепторы фактора роста фибробластов (fibroblast growth factor receptors – FGFR 1, 2, 3, 4), α -рецептор тромбоцитарного фактора

роста (PDGFR α), а также тирозинкиназные рецепторы *KIT* и *RET*¹.

Режим применения ленватиниба зависит от исходного веса пациента: для пациентов с массой тела ≥ 60 кг лечение начинается с дозы 12 мг/сут однократно, для пациентов с массой тела менее 60 кг – с разовой суточной дозы 8 мг.

Основное регистрационное исследование ленватиниба для терапии пациентов с резектабельным ГЦР – это исследование REFLECT. Первоначальный дизайн non-inferiority REFLECT предполагал достижение первичной конечной точки не меньшей эффективности по общей выживаемости. Медиана общей выживаемости оказалась схожей при использовании как сорафениба, так и ленватиниба, хотя в численном выражении лучший показатель зафиксирован при применении ленватиниба (13,6 мес для ленватиниба vs 12,3 мес для сорафениба; отношение рисков – ОР 0,92, 95% доверительный интервал – ДИ 0,79–1,06) [7]. Анализ вторичных конечных точек: выживаемость без прогрессирования (ВБП) составила 7,4 мес для ленватиниба vs 3,7 мес для сорафениба; ОР 0,66, 95% ДИ 0,57–0,77 [7].

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ эффективности и безопасности применения ленватиниба у пациентов с установленным диагнозом ГЦР в Центре Амбулаторной Онкологической Помощи ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62» в условиях реальной клинической практики. Анализ данных охватывает период с февраля 2016 по июнь 2021 г.

В исследование включили 15 пациентов с морфологически верифицированным диагнозом ГЦР, которые получали лечение ленватинибом. У всех больных диагноз гистологически верифицирован, функция печени и почек удовлетворительная, статус по шкале Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) – 1–2.

Хирургическое лечение в анамнезе прошли 5 (33,3%) пациентов, 10 (66,7%) не имели в анамнезе предшествующего оперативного вмешательства. У 2 (13,3%) пациентов зафиксирован ГЦР после трансплантации печени.

Больным назначали таргетную терапию препаратом ленватиниб, дозу рассчитывали в зависимости от массы тела пациента. Больные с весом выше 60 кг получали 12 мг/сут, больные с массой тела менее 60 кг – 8 мг/сут. В случае развития клинически значимой токсичности, возникновения нежелательных явлений 3-й степени и выше по классификации Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) 5.0, дозу редуцировали согласно инструкции по применению препарата. Терапия ленватинибом продолжалась до прогрессирования заболевания, развития непереносимой токсичности или отказа пациента от продолжения лечения. Пациенты получали терапию в амбулаторных условиях, включая регулярные осмотры и контрольные исследования в соответствии с принятыми стандартами лечения.

Средний возраст пациентов составил 63 года (44–84). Соматический статус по шкале ECOG 0–1 имели 13 (86,7%) пациентов, ECOG 2 – 2 (13%) пациента. Распределение по исходному состоянию функции печени: функциональный статус А по классификации Чайлда–Пью был у 12 (80%) пациентов, статус В – у 3 (20%). Исходные характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Исходный уровень альфа-фетопротейна (АФП) меньше 400 нг/мл отмечен у 6 (40%) пациентов, у 4 (26,7%) этот уровень был более 400 нг/мл, у 1/3 пациентов такие данные отсутствовали.

У 7 (46,7%) пациентов было отмечено внепеченочное распространение заболевания, у 8 (53,3%) внепеченочного распространения очагов зафиксировано не было. При этом среди внепеченочно распространенных метастазов отмечены следующие локализации: кости, подкожные метастазы.

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов
Table 1. Baseline characteristics of patients

Параметр	Значение
Медиана возраста	63 ($\pm 10,1$) года
Количество внесенных карт	15
Медиана веса	70 ($\pm 11,2$) кг

Таблица 2. Зависимость ВБП от наличия гепатита
Table 2. PFS on the presence of hepatitis

Гепатит	Медиана ВБП, мес
Гепатит В, С	7,0
Без вирусного гепатита	13,2

Таблица 3. Нежелательные явления и частота их проявления
Table 3. Adverse events and their frequency

Нежелательное явление любой степени тяжести	Количество пациентов	Частота, %
Артериальная гипертензия	9	60
Ладонно-подошвенный синдром	6	40
Токсический гепатит	2	13,3
Повышение аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы	1	6,7
Сыпь	1	6,7

У 5 (33,3%) пациентов в анамнезе – подтвержденный гепатит С, у 2 (13,3%) – гепатит В, 8 (53,3%) не имели гепатита В или С в анамнезе.

Для 11 (73,3%) пациентов ленватиниб назначали в качестве 1-й линии терапии. Сорафениб получили 3 (20%) пациента в 1-й линии предшествующей терапии, 1 (6,7%) получил 2 линии предшествующей терапии (сорафениб и регорафениб).

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность ленватиниба в условиях реальной клинической практики Московской городской онкологической больницы №62.

Анализ

Для оценки эффективности использовали следующие критерии:

- частота объективного ответа;
- ВБП.

Отдаленные результаты лечения, такие как однолетняя, трех-, пятилетняя выживаемость, общая выживаемость, в нашем анализе не оценивались. Для оценки противоопухолевого ответа применяли различные методы диагностики, рутинно используемые в клинической практике, – компьютерную и магнитно-резонансную томографию. Ответ опухоли на лечение оценивали по модифицированным критериям ответа солидных опухолей на лечение (modified response evaluation criteria in solid tumors – mRECIST). Оценку безопасности терапии определяли путем регистрации нежелательных явлений и их градации по CTCAE 5.0

Результаты

Эффективность

Медиана ВБП составила 11,2 мес (1–24 мес) и рассчитывалась как время от начала терапии до прогрессирования или смерти от любой причины.

После прогрессирования на ленватинибе 20% пациентов получили последующие линии системной терапии (ниволумабом, регорафенибом). При этом причины, по которым пациенты не получили последующие линии терапии,

¹Инструкция по медицинскому применению препарата ленватиниб ЛП 003398, утвержденная 30.12.2020. Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_6709.htm Ссылка активна на 15.01.2022.

не анализировались. В 1-й линии результат по ВБП был наибольшим и составил 12,3 мес.

У 2 (13,3%) пациентов при получении ленватиниба в качестве наилучшего был зафиксирован частичный ответ, у 73,3% удалось достичь стабилизации при оценке по критериям mRECIST. Частота контроля над заболеванием – 86,6%.

Чтобы определить клинические предикторы эффективности ленватиниба, проведено сравнение ВБП в зависимости от сопутствующего гепатита В или С (табл. 2), а также от наличия исходно повышенного уровня АФП.

При рассмотрении группы пациентов, имевших исходно повышенный уровень АФП, было отмечено, что при АФП более 400 нг/мл медиана ВБП составила 7,3 мес.

Хотелось бы также отметить, что 9 пациентов длительно получали терапию ленватинибом, более 7 мес. Медиана длительности терапии для них составила 14,3 мес.

Безопасность

Ленватиниб имел управляемый профиль безопасности. Медианная доза составила 10,9 мг. Наиболее клинически значимыми нежелательными явлениями были нейтропения 2-й степени, тромбоцитопения 2-й степени, анемия 2-й степени, артериальная гипертензия 2–3-й степени. Отмечены также явления интоксикации, снижения аппетита, сыпь 2–3-й степени, обострение артрита. Наиболее частые нежелательные явления указаны в табл. 3.

Следует отметить, что немаловажным фактором в преодолении токсичности в клиническом наблюдении служил срок редукции от момента возникновения нежелательного явления. Чем раньше приостанавливали прием препарата или редуцировали дозу, тем быстрее разрешались побочные явления. Снижение эффективности терапии при редукции дозы в настоящем исследовании не выявлено.

Заключение

Проведенный анализ, во-первых, подтверждает данные исследования REFLECT об эффективности ленватиниба как у сохраненных пациентов, так и у пациентов со значимым (более 50% паренхимы) поражением печени в спектре сопутствующей патологии. Во-вторых, ВБП в 1-й линии в исследовании более чем в 1,5 раза превышала ВБП в исследовании REFLECT (12,3 мес vs 7,4 мес).

Нужно отметить, что ограничениями этого исследования являлись малая выборка, одноцентровый анализ и отсутствие группы сравнения. Как и в исследовании REFLECT, пациенты имели возможность получать в дальнейшем и другие линии терапии, что не позволяет делать вывод об эффективности 1-й и последующей линий в отношении общей выживаемости. Полученные и описанные выше результаты способствуют дальнейшему изучению ленватиниба в монотерапии и в комбинации с ингибиторами контрольных точек в 1-й линии терапии в качестве комбинаторного партнера, который позволяет преодолевать иммунологическую задержку и усиливать иммунную презентацию за счет достижения быстрого противоопухолевого ответа. Выделить какую-либо узкую категорию пациентов, которые получают максимальную пользу от ленватиниба, нам не удалось. Следует отметить, что назначение препарата возможно пациентам в статусе ECOG 2 и со спектром сопутствующей патологии при своевременной коррекции нежелательных явлений.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Данная публикация подготовлена при финансовой поддержке компании Эйсай. Авторы несут полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения.

Funding source. This publication has been prepared with the financial support of Eisai. The authors are solely responsible for the content of the publication and editorial decisions.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ассоциация онкологов России; Российское общество клинической онкологии; Российское общество рентгенологов и радиологов. Клинические рекомендации Минздрава России. Рак печени (гепатоцеллюлярный), 2020. Режим доступа: https://old.oncology-association.ru/files/clinical-guidelines-2020/rak_pecheni.pdf Ссылка активна на 18.01.2022 [Assotsiatsiia onkologov Rossii; Rossiiskoe obshchestvo klinicheskoi onkologii; Rossiiskoe obshchestvo rentgenologov i radiologov. Klinicheskie rekomendatsii Minzdrava Rossii. Rak pecheni (gepatotselliuliarnyi), 2020. Available at: https://old.oncology-association.ru/files/clinical-guidelines-2020/rak_pecheni.pdf Accessed: 18.01.2022].
2. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018;69(1):182-236. DOI:10.1016/j.jhep.2018.03.019
3. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шакшадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020 [Zlokachestvennye novoobrazovaniia v Rossii v 2019 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, AO Shakhzadovoi. Moscow: MNIIOI im. PA Gertsena – filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2020].
4. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008;359(4):378-90. DOI:10.1056/NEJMoa0708857
5. Cheng A-L, Kang Y-K, Chen Z, et al. 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. DOI:10.1016/S1470-2045(08)70285-7
6. Bruix J, Raoul J-L, Sherman M, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: subanalyses of a phase III trial. *J Hepatol.* 2012;57(4):821-9. DOI:10.1016/j.jhep.2012.06.014
7. Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2018;391(10126):1163-73. DOI:10.1016/S0140-6736(18)30207-1

Статья поступила в редакцию /
The article received: 07.02.2022

Статья принята к печати /
The article approved for publication: 15.03.2022



OMNIDOCTOR.RU