

# Ленватиниб как ключевой компонент эффективной 1-й линии терапии пациентов с нерезектабельным гепатоцеллюлярным раком

Л.В. Болотина✉

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

✉lbolotina@yandex.ru

## Аннотация

На протяжении последних 10 лет смертность от рака печени в Российской Федерации стабильно превышала заболеваемость, что связано со сложностями ранней диагностики, отсутствием эффективного скрининга и онкологической настороженности врачей смежных специальностей. В ситуации, когда позднее выявление заболевания зачастую не позволяет провести радикальное лечение, паллиативные методы остаются единственной возможностью повышения выживаемости и улучшения качества жизни пациентов. Ленватиниб зарегистрирован как препарат 1-й линии терапии нерезектабельного гепатоцеллюлярного рака на основании данных исследования REFLECT, в котором препарат продемонстрировал достижение общей выживаемости пациентов, схожее с действием сорафениба (13,6 мес для ленватиниба vs 12,3 мес для сорафениба; отношение рисков – HR 0,92; 95% доверительный интервал – ДИ 0,79–1,06). При этом наблюдалось значимое превосходство ленватиниба по вторичным конечным точкам – выживаемости без прогрессирования (7,4 мес для ленватиниба vs 3,7 мес для сорафениба; HR 0,66; 95% ДИ 0,57–0,77;  $p < 0,0001$ ), времени до прогрессирования (8,9 мес для ленватиниба vs 3,7 мес для сорафениба; HR 0,63; 95% ДИ 0,53–0,73;  $p < 0,0001$ ) и частоты объективного ответа – ЧОО (24,1% для ленватиниба vs 9,2% для сорафениба). Последующий анализ результатов исследования REFLECT выявил дополнительные факторы, влияющие на выживаемость пациентов, такие как уровень  $\alpha$ -фетопротеина до начала лечения, ЧОО на терапию, проведение последующей медикаментозной и немедикаментозной терапии после завершения таргетной терапии 1-й линии. У пациентов, ответивших на ленватиниб в 1-й линии и получавших впоследствии любую 2-ю линию терапии, медиана общей выживаемости (МОВ) составила 25,7 мес в сравнении с МОВ 22,3 мес пациентов, ответивших на сорафениб и также получавших последующую 2-ю линию терапии. Более того, у ответивших при переходе с ленватиниба на сорафениб МОВ составила уже 26,2 мес. В недавно опубликованном сравнительном исследовании ленватиниба и трансартериальной химиоэмболизации на стадии BCLC В было показано преимущество ленватиниба по общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования и ЧОО у отдельных категорий пациентов. С учетом данных, полученных в популяции REFLECT, где у пациентов, достигших объективного ответа на 1-й линии терапии ленватинибом и в последующем получивших локальное противоопухолевое лечение, МОВ увеличилась до 27,2 мес (95% ДИ 20,7–29,8), можно говорить о назначении в отдельных случаях таргетной и локорегионарной терапии именно в такой последовательности. Недавно опубликованные данные применения ленватиниба за пределами критериев включения в исследование REFLECT подтвердили эффективность и безопасность применения этого препарата и в реальной клинической практике, значительно расширив наше понимание ключевой роли ленватиниба в 1-й линии терапии нерезектабельного гепатоцеллюлярного рака.

**Ключевые слова:** ленватиниб, рак печени, таргетная терапия гепатоцеллюлярного рака, системная терапия гепатоцеллюлярного рака.

**Для цитирования:** Болотина Л.В. Ленватиниб как ключевой компонент эффективной 1-й линии терапии пациентов с нерезектабельным гепатоцеллюлярным раком. Современная Онкология. 2020; 22 (3): 142–148. DOI: 10.26442/18151434.2020.3.200353

## Lecture

# Lenvatinib as the key component of first-line therapy for patients with unresectable hepatocellular carcinoma

Larisa V. Bolotina✉

Gertsen Moscow Research and Scientific Oncology Institute – branch of the National Medical Research Center for Radiology, Moscow, Russia

✉lbolotina@yandex.ru

## Abstract

Throughout the last 10 years, liver cancer mortality rate in the Russian Federation consistently exceeded the morbidity rate, which is related to the complexity of early diagnostics, absence of effective screening and oncological alertness of allied-profession doctors. In the situation when late disease intelligence does not frequently allow radical treatment, palliative methods remain the only option of survivability enhancement and improving the patients' quality of life. Lenvatinib was approved as the first-line drug in the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma based on the data of the REFLECT trial, in which the drug demonstrated achieving the patients' overall survival (OS) comparable to the activity of sorafenib (13.6 months for lenvatinib vs 12.3 months for sorafenib; hazard ratio – HR 0.92; 95% confi-

dence interval – CI 0.79–1.06). At the same time, significant inferiority of lenvatinib was observed for secondary endpoints: progression-free survival – PFS (7.4 months for lenvatinib vs 3.7 months for sorafenib; HR 0.66; 95% CI 0.57–0.77;  $p < 0.0001$ ), time to progression (8.9 months for lenvatinib vs 3.7 months for sorafenib; HR 0.63; 95% CI 0.53–0.73;  $p < 0.0001$ ) and objective response rate – ORR (24.1% for lenvatinib vs 9.2% for sorafenib). The further analysis of the results of the REFLECT study revealed the additional factors impacting patients' survival, such as the level of  $\alpha$ -fetoprotein (AFP) before treatment, treatment ORR, performance of subsequent antitumor therapy and procedures after completion of the target first-line therapy. In patients responding to lenvatinib in the first line and further receiving any second-line therapy, the mOS was 25.7 months as compared with the median overall survival (mOS) of 22.3 months in patients responding to sorafenib and receiving further second-line therapy. Additionally, in "responders" switching from lenvatinib to sorafenib, the mOS was 26.2 months. In the recently published comparative study of lenvatinib and transarterial chemoembolization on the BCLC B stage, inferiority of lenvatinib was demonstrated in terms of OS, PFS and ORR in certain patient categories. Considering the data obtained in the REFLECT population, where in patients achieving the RR to the first-line treatment with lenvatinib and further receiving the local antitumor procedures the mOS increased to 27.2 months (95% CI 20.7–29.8), prescribing target and locoregional therapy in certain cases in this very sequence is possible. The recently published data about administration of lenvatinib outside of the inclusion criteria for the REFLECT trial, have proved the efficacy and safety of this drug administration in real clinical practice, thus significantly expanding our understanding of the key role of lenvatinib in the first-line treatment of unresectable hepatocellular carcinoma.

**Key words:** lenvatinib, liver cancer, hepatocellular carcinoma target therapy, hepatocellular carcinoma systemic treatment.

**For citation:** Bolotina L.V. Lenvatinib as the key component of first-line therapy for patients with unresectable hepatocellular carcinoma. Journal of Modern Oncology. 2020; 22 (3): 142–148. DOI: 10.26442/18151434.2020.3.200353

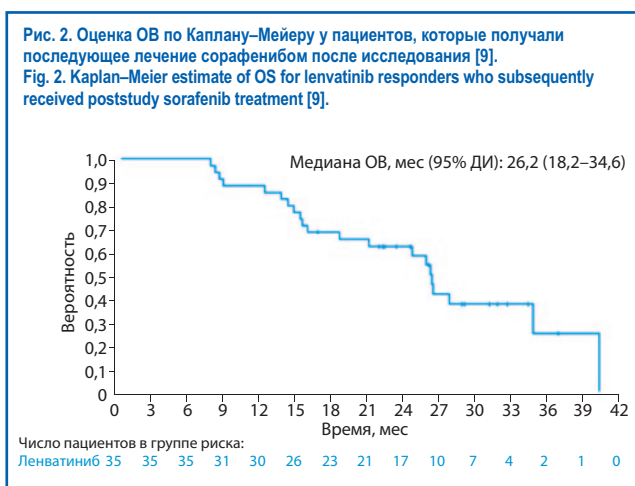
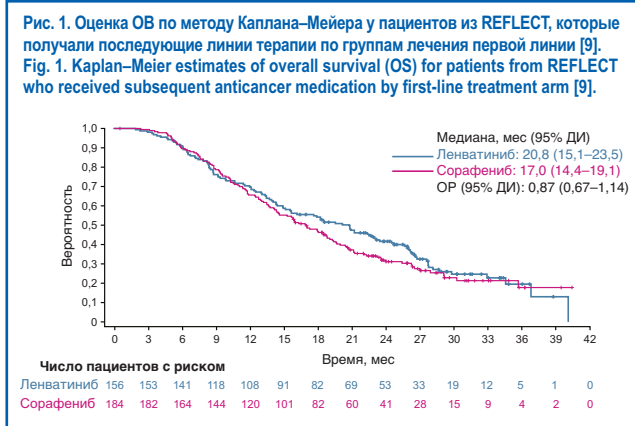
Несмотря на то, что рак печени в Российской Федерации не занимает лидирующих позиций в структуре онкологической заболеваемости, его диагностика и лечение являются важной задачей для здравоохранения и врачей-клиницистов. На протяжении последних 10 лет смертность от данной патологии стабильно превышала заболеваемость [1], что связано со сложностями ранней диагностики, отсутствием эффективного скрининга и онкологической настороженности врачей смежных специальностей, в частности гастроэнтерологов-гепатологов, эндокринологов, инфекционистов. Эти факторы лежат в основе того, что рак печени в I стадии выявляется лишь у 3,1% пациентов, а во II стадии – у 11,2%. У каждого 5-го больного процесс выявляется на III стадии (22,2%), а более 1/2 имеют диссеминированную форму опухоли (IV стадия – 58,8%). Это приводит к высочайшему показателю годичной летальности, которая по данным канцер-регистра составила 65,6% в 2018 г. [1]. Морфологическая форма рака печени более чем в 80% представлена гепатоцеллюлярным раком (ГЦР) [2]. Для нашей страны оценить структуру морфологических типов рака печени довольно сложно, так как статистические данные суммируют сведения о раке печени и желчных протоков в едином разделе.

Среди факторов, повышающих риск развития ГЦР, выделяют инфицированность вирусами гепатита В и С, токсическое воздействие ряда химических агентов, в частности афлатоксинов, оральных контрацептивов, анаболических стероидов, алкоголя, а также комплекс заболеваний, ассоциированных с метаболическим синдромом (ожирение, сахарный диабет, артериальная гипертензия, атеросклероз). Как и для любой другой формы злокачественных новообразований, показатели отдаленной выживаемости имеют прямую зависимость с возможностями применения радикальных методов лечения. Так, при локализованных стадиях, когда выполняются резекции печени, радикальные аблативные процедуры или даже в ряде случаев трансплантация печени, можно рассчитывать на достижение 30% 5-летней выживаемости [2]. По данным некоторых авторов, показатель 5-летней выживаемости в этой группе больных может достигать даже 50–70% [3]. При местно-распространенных процессах этот показатель снижается до 10–11%, а при метастатической форме не превышает 3% [3].

Возможности терапии ГЦР в отличие от других злокачественных новообразований имеют дополнительное ограничение, связанное с функциональным состоянием печени, пораженной опухолью на фоне цирротических изменений. В регистрационном рандомизированном клиническом исследовании III фазы REFLECT была продемонстрирована не меньшая эффективность леватиниба в 1-й линии терапии пациентов с неоперабельным ГЦР (нГЦР) в сравнении с сорафенибом – единственным вариантом системного лечения, позволявшим увеличить общую выживаемость (ОВ) пациентов с данной патологией [4]. Полученные результаты уже в 2018 г. позволили леватинибу занять устойчивое место в немногочисленном ряду мультикиназных ин-

гибиторов, которые могли быть назначены этой группе больных. Исходя из дизайна исследования non inferiority, клиницисты первоначально получили информацию о том, что оба препарата обладают схожей эффективностью при использовании в 1-й линии терапии пациентов с нГЦР, не подлежащих локальным методам лечения. Однако в последующем был проведен ряд значимых поданализов регистрационного исследования [9–11, 14], которые позволили более детально оценить преимущество применения именно леватиниба в качестве стартовой терапии. Лenvатиниб, являясь мультикиназным ингибитором, блокирует более широкую панель рецепторов ростовых факторов, чем сорафениб. Активность лenvатиниба была продемонстрирована в отношении рецепторов фактора роста эндотелия сосудов 1–3, рецепторов фактора роста фибробластов 1–4, а также рецепторов тромбоцитарного фактора роста RET и KIT [5–8]. При подведении первичных результатов исследования REFLECT медиана ОВ оказалась схожей при использовании как сорафениба, так и лenvатиниба, хотя в численном выражении лучший показатель был зафиксирован при применении лenvатиниба (13,6 мес для лenvатиниба vs 12,3 мес для сорафениба; отношение рисков – HR 0,92; 95% доверительный интервал – ДИ 0,79–1,06) [4]. Анализ вторичных конечных точек – выживаемости без прогрессирования – ВВП (7,4 мес для лenvатиниба vs 3,7 мес для сорафениба; HR 0,66; 95% ДИ 0,57–0,77;  $p < 0,0001$ ), времени до прогрессирования (8,9 мес для лenvатиниба vs 3,7 мес для сорафениба; HR 0,63; 95% ДИ 0,53–0,73;  $p < 0,0001$ ) и частоты объективного ответа – ЧОО (24,1% для лenvатиниба vs 9,2% для сорафениба; OR 3,13; 95% ДИ 2,15–4,56;  $p < 0,0001$  [4]) выявил преимущества лenvатиниба. Все приведенные результаты приведены согласно оценке исследователей по критериям mRECIST. В последующем авторами был проведен анализ с целью попытки определения подгруппы больных, которые могли получить максимальный выигрыш от использования нового препарата, а также для выявления факторов, которые могли влиять на возможность достижения наилучшего показателя медианы ОВ. Одним из таких факторов оказалось проведение последующей линии терапии. Другим значимым фактором, напрямую связанным с увеличением ОВ, стало достижение объективного ответа на терапию 1-й линии.

В 2019 г. A. Alsina и соавт. представили, а в последующем опубликовали результаты поданализа исследования REFLECT, посвященного этому вопросу [9]. Из 954 пациентов 2-ю линию лечения получили 340 (35,6%) человек. Из группы лenvатиниба таких оказалось 32,6%, и 38,7% составили больные, на первом этапе лечения получавшие сорафениб. В результате продленного лечения с использованием 2-й линии терапии удалось существенно увеличить медиану ОВ. Наибольшая длительность отмечена в когорте пациентов, которые начинали лечение с лenvатиниба. Медиана ОВ у них составила 20,8 мес, более чем на 7 мес превысив аналогичный показатель в общей популяции. Вторая линия лечения после использования сорафениба обеспечи-



ла несколько более скромную, но, тем не менее, очень впечатляющую медиану ОВ, равную 17 мес, что также оказалось на 4,7 мес больше в сравнении с общей популяцией (рис. 1). Но самые высокие результаты были получены в более узкой группе пациентов, у которых удалось добиться объективного ответа на проводимую терапию 1-й линии, а далее провести последующую линию лечения. Таких пациентов в группе ленватиниба оказалось 43 и лишь 16 – в группе сорафениба. У пациентов, ответивших на ленватиниб в 1-й линии и получавших впоследствии любую 2-ю линию терапии, медиана ОВ составила 25,7 мес, что было почти на 3,5 мес больше в сравнении с медианой ОВ (22,3 мес) пациентов, ответивших на сорафениб и также получавших последующую 2-ю линию терапии. Еще один интересный анализ касался 35 пациентов, которым в рамках исследования REFLECT была проведена эффективная 1-я линия терапии ленватинибом со сменой на сорафениб при прогрессировании. Медиана ОВ у них составила уже 26,2 мес (рис. 2) [9]. Полученные данные позволяют предположить, что проведение сравнения у отобранной популяции пациентов с включением дополнительных факторов, таких как ответ на 1-ю линию и проведение последующей терапии, позволило бы продемонстрировать не только non-inferiority, но и достоверное преимущество ленватиниба в отношении ОВ при назначении его как стартового варианта лечения. Также они могут быть дополнительным аргументом в пользу последовательного назначения ленватиниба и сорафениба у пациентов с нГЦР.

Еще один post hoc анализ протокола REFLECT, также проведенный A. Alsina и соавт., позволил сопоставить ОВ у больных, получивших один из таргетных препаратов и последующее локальное противоопухолевое лечение, которое в большей части было представлено внутриартериальной химиоэмболизацией или химиоинфузией. Доли пациентов из каждой группы, которым проводилось такого рода лечение, были сопоставимы – 27% из группы ленватиниба и 26% из группы сорафениба [10]. В обоих случаях последующая ло-

корегинарная терапия увеличивала продолжительность жизни пациентов. В общей популяции этих больных выигрыш ленватиниба в 1-й линии не достиг статистической достоверности, хотя численное преимущество было зафиксировано (медиана ОВ 23,0 мес vs 19,6 мес, HR 0,71, 95%ДИ 0,51–1,01). А вот среди пациентов, достигших объективного ответа на 1-й линии терапии ленватинибом и в последующем получивших локальное противоопухолевое лечение, медиана ОВ увеличилась до рекордных 27,2 мес (95% ДИ 20,7–29,8). В группе сорафениба пациентов, ответивших на лечение и в последующем получивших локальное лекарственное лечение, было крайне мало (n=10), что не позволило исследователям рассчитать медиану ОВ. Результаты данного поданализа исследования REFLECT демонстрируют возможности повышения выживаемости пациентов при последовательном назначении таргетной и локальной регионарной терапии.

Углубленный взгляд на проблему роли функционального состояния печени был изложен в абстракте A. Vogel и соавт., представленном на конгрессе ASCO-GI в 2020 г. [11]. Основой для отдельного анализа именно этого аспекта терапии в рамках исследования REFLECT послужили предшествующие работы, в которых была прослежена взаимосвязь между степенью нарушения функции печени и эффективностью сорафениба [12]. Для оценки функционального состояния печени S. Ogasawara и соавт. использовали на тот момент новый, простой, но объективный метод расчета категории ALBI. Для этого применяется особая формула, учитывающая уровень сывороточного альбумина и билирубина. Дальнейшее наложение на шкалу позволяет отнести пациента к одной из 3 категорий (A1, A2 или A3), где A1 соответствует более сохранному состоянию печеночной паренхимы и позволяет проводить адекватное лечение, а также соотносится с более благоприятным прогнозом [13]. Дополнительно необходимо отметить, что ALBI, возможно, позволяет более объективно оценить состояние печени, чем уровень Чайлда–Пью, поскольку система Чайлда–Пью была исходно разработана для пациентов с циррозом печени и включает такие субъективные параметры, как асцит и энцефалопатию. В своей работе авторы (S. Ogasawara и соавт.) оценили корреляцию между категорией ALBI, Чайлда–Пью и ОВ у 89 больных распространенным ГЦР, которые получали терапию сорафенибом. Подавляющее число пациентов (93%) были отнесены к категории A1 и Чайлд–Пью 5. Больные с A2 имели значительно более широкий разброс по классификации Чайлда–Пью от 5 до ≥8, что заставило исследователей разделить их на 2 подгруппы A2A и A2B. Несмотря на отсутствие статистической разницы, нарушение функции печени на фоне приема сорафениба было зафиксировано у 7, 19 и 35% пациентов, отнесенных соответственно к A1, A2A и A2B. Показатель ОВ оказался достоверно ниже в подгруппе A2B. Авторы сделали вывод о том, что функциональное состояние печени, соответствующее категории A2B, является независимым фактором негативного прогноза в отношении ОВ и предложили рассматривать целесообразность применения сорафениба у всех больных категории A1 и лишь у некоторых с функциональным состоянием печени, отнесенным к A2 [12].

Как уже упоминалось выше, в этом году были представлены результаты схожего анализа в отношении терапии ленватинибом. Группа авторов [A. Vogel и соавт.] провела post hoc анализ REFLECT с целью определения эффективности и безопасности терапии ленватинибом в зависимости от функционального состояния печени. Таким образом, участники были стратифицированы на группы ALBI категории 1 или 2 и Чайлда–Пью уровня 5 или 6. Эффективность лечения оценивалась по показателям медиан ОВ, ВВП, ЧОО и времени до снижения функции печени до Чайлд–Пью В (7–9 баллов). Авторы проводили сравнение между этими показателями как внутри каждой группы в зависимости от варианта лекарственного препарата (ленватиниб vs сорафениб), так и внутри группы ленватиниба в зависимости от параметров функционального состояния печени. Между лечебными рукавами был выявлен дисбаланс: меньшее число больных до начала таргетной терапии имели категорию

**Таблица 1. Эффективность ленватиниба и сорафениба в зависимости от исходной функции печени [11]**  
**Table 1. The efficacy of lenvatinib and sorafenib in accordance with baseline liver function [11]**

Параметр	ALBI A1		ALBI A2		Чайлд–Пью 5		Чайлд–Пью 6	
	ленватиниб (n=318)	сорафениб (n=340)	ленватиниб (n=158)	сорафениб (n=134)	ленватиниб (n=368)	сорафениб (n=357)	ленватиниб (n=107)	сорафениб (n=114)
Медиана ОБ, мес (95% ДИ)	17,4	14,6	8,6	7,7	15,3	14,2	9,4	7,9
HR (95% ДИ)	0,85 (0,70–1,02)		0,95 (0,73–1,25)		0,91 (0,77–1,09)		0,91 (0,67–1,24)	
Медиана ВБП, мес (95% ДИ)	7,4	3,6	5,5	3,5	7,3	3,7	7,4	3,5
HR (95% ДИ)	0,57 (0,47–0,70)		0,76 (0,56–1,03)		0,63 (0,53–0,76)		0,65 (0,45–0,94)	
ЧОО, % (95% ДИ)	45,0	13,8	32,3	9	42,9	14,0	33,6	7,9
HR (95% ДИ)	5,48 (3,70–8,10)		5,37 (2,61–11,06)		4,88 (3,37–7,08)		5,25 (2,32–11,85)	

**Таблица 2. Исходные характеристики пациентов в исследовании REFLECT [4]**  
**Table 2. Baseline characteristics of the patients in the REFLECT study [4]**

Характеристика	Категория	Ленватиниб (n=478)	Сорафениб (n=476)
Зоны поражения, n (%)	1	207 (43)	207 (44)
	2	167 (35)	183 (38)
	≥ 3	103 (22)	86 (18)
Этиология, n (%)	Гепатит В	251 (53)	228 (48)
	Гепатит С	91 (19)	126 (27)
	Алкоголь	36 (8)	21 (4)
	Другое	38 (8)	32 (7)
	Неизвестно	62 (13)	69 (15)
Уровень АФП до лечения, нг/мл, n (%)	<200	255 (53)	286 (60)
	≥200	222 (46)	187 (39)
Медиана уровня АФП до лечения, нг/мл		133,1	71,2
Сопутствующая системная противовирусная терапия для гепатитов В или С, n (%)		163 (34)	149 (31)

ALBI A1 (66,5%) и большее A2 (33,1%) среди получавших терапию ленватинибом в сравнении с сорафенибом (A1 – 71,4%; A2 – 28,2%). Авторами было зафиксировано численное увеличение медианы ОБ, а также достоверные различия в медиане ВБП и ЧОО при исходно лучшем состоянии печени независимо от того, какой из препаратов получали пациенты (A1 vs A2 и Чайлд–Пью 5 vs 6); табл. 1.

Анализ позволил заключить, что ленватиниб обеспечивал численное преимущество перед сорафенибом в отношении медианы ВБП и ЧОО независимо от исходного функционального состояния печени. Дополнительно было зафиксировано, что среди участников с A1 медиана времени до ухудшения функционального состояния печени до Чайлд–Пью В не была достигнута при использовании как сорафениба, так и ленватиниба, однако снижение функции наступало медленнее в группе пациентов, принимавших ленватиниб. Кроме того, оказалось, что частота нежелательных реакций была ниже среди пациентов с лучшими функциональными характеристиками печени на старте терапии. Вновь хочется сделать акцент на том, что, несмотря на большее число больных в группе ленватиниба, имевших на момент включения в исследование ALBI 2 в сравнении с теми, кто использовал сорафениб, именно терапия ленватинибом обеспечила более высокий уровень объективного ответа и большую медиану ВБП, а также не меньшую медиану ОБ. Важным выводом для практикующих онкологов является информация о том, что максимальной эффективности таргетной терапии можно достичь при назначении этого вида лекарственных препаратов у больных с сохранной функцией печени.

Исследование REFLECT послужило толчком для клиницистов, вовлеченных в лечение пациентов с ЦР, к углубленному анализу дополнительных аспектов, таких как детальные характеристики опухолевого процесса, оценка функционального состояния печени, а также сбалансированность этих параметров в группах с точки зрения возможного их влияния на полученные первичные результаты проведенного регистрационного протокола. Примером такой оценки стало исследование A. Briggs и соавт., опубликованное в 2020 г. [14]. Авторы последовательно изучили в рамках од-

новариантного и мультивариантного анализа влияние разных факторов, не являвшихся стратификационными в дизайне исследования REFLECT. Было отмечено, что группы не сбалансированы по некоторым параметрам, например, по стартовому уровню α-фетопротейна (АФП), который отражает прогноз течения болезни [1, 15]. Для иллюстрации отметим, что медиана уровня АФП на момент включения в исследование составляла 133,1 нг/мл в группе ленватиниба и 71 нг/мл у больных, получавших сорафениб. При этом группа сорафениба включала большее число больных с уровнем АФП <200 нг/мл, что предполагало для них лучший прогноз (табл. 2) [16, 17]. Если исключить указанный фактор дисбаланса и оценить сравнительную эффективность двух препаратов с точки зрения ОБ, то различия в пользу ленватиниба приобретут статистическую достоверность (0,856 при 95% ДИ 0,736–0,995), что и было продемонстрировано авторами статьи.

Сделаю необходимые поправки, авторы пришли к заключению, что многофакторное скорректированное HR для ОБ при применении ленватиниба составляет 0,814 (95% ДИ 0,699–0,948). Как уже упоминалось, A. Alsina было убедительно продемонстрировано позитивное влияние последней линии противоопухолевого лечения на ОБ. В анализе A. Briggs параметр 2-й линии терапии также был рассмотрен как фактор дисбаланса между лечебными группами. При коррекции переменной противоопухолевой терапии после лечения скорректированное HR для ОБ при применении ленватиниба вновь достигло статистической значимости, составив 0,765 (95% ДИ 0,656–0,892). Суммировав все недостатки критериев включения и терапии после завершения исследования, представленный авторами анализ вновь дает возможность сделать предположение о недооценке преимуществ ленватиниба в отношении ОБ.

Но, пожалуй, одним из важнейших вопросов для практикующих специалистов является возможность воспроизведения результатов, полученных в рандомизированных исследованиях, в повседневной практике. Известно, что дизайны исследований жестко ограничивают вовлеченную в них популяцию пациентов. Зачастую больные, которым предстоит

получать препараты в реальной жизни, имеют худшие прогностические факторы в сравнении с участниками исследований. С этих позиций очень полезным представляется анализ, проведенный T. Sho и соавт., который оценивал терапию ленаватинибом у пациентов с нГЦР, не соответствующих критериям включения в исследование REFLECT [18]. Из 105 человек таких оказался 61%. Среди критериев несоответствия были представлены следующие: предшествующая терапия тирозинкиназными ингибиторами (сорафениб/регорafenиб), Чайлд–Пью В, поражение более чем 50% печеночной паренхимы, уровень тромбоцитов менее  $75 \times 10^9/\text{л}$ , инвазия общего желчного протока и тромбоз главного ствола воротной вены. В результате анализа было продемонстрировано, что ЧОО, частота клинического эффекта, ВВП и безопасность лечения не различались среди больных, соответствующих и не соответствующих критериям протокола REFLECT. Таким образом, полученные данные подтвердили целесообразность применения ленаватиниба у широкой популяции пациентов, в том числе по характеристикам, не соответствующим отбору в рандомизированное исследование, но более точно отражающим существующую клиническую практику.

Еще один аспект, который представляется целесообразным обсудить, касается пациентов с промежуточной стадией ГЦР (BCLC B), для которых трансартериальная химиоэмболизация (ТАХЭ) формально является стандартом терапии. Однако стоит отметить, что это довольно гетерогенная группа, в которую попадают и пациенты, не получающие преимущества от проведения локального лечения. В 2019 г. были опубликованы результаты исследования группы авторов во главе с M. Kudo, для проверки концепции о том, что ленаватиниб превосходит ТАХЭ в качестве стартового варианта терапии у пациентов с промежуточной стадией ГЦР с обширными или многоузловыми опухолями, выходящими за критерий «до 7» при Чайлд–Пью А [19]. Ретроспективный анализ объединил 176 пациентов, часть которых начинали лечение с приема ленаватиниба, а другая часть – с ТАХЭ. Последующий подбор пар по соответствию характеристик позволил провести запланированный анализ. Оказалось, что терапия ленаватинибом обеспечила более высокий уровень объективного ответа (73,3% vs 33,3%;  $p < 0,001$ ) и статистически достоверное преимущество в отношении медианы ВВП в сравнении с ТАХЭ (16,0 мес vs 3,0 мес;  $p < 0,001$ ); рис. 3. Но самое главное то, что и ОВ была статистически больше на терапии ленаватинибом (37,9 мес vs 21,3 мес; HR 0,48;  $p < 0,01$ ); рис. 4.

Следует также отметить, что при сравнении показателей функции печени, оцененной по ALBI до лечения и после завершения лечения, было выявлено, что в группе ленаватиниба функция печени сохранялась, в то время как в группе ТАХЭ у 85% пациентов функция печени снижалась в первый месяц терапии с продолжающимся ухудшением, наиболее выраженным к 3-му месяцу и после завершения терапии (рис. 5).

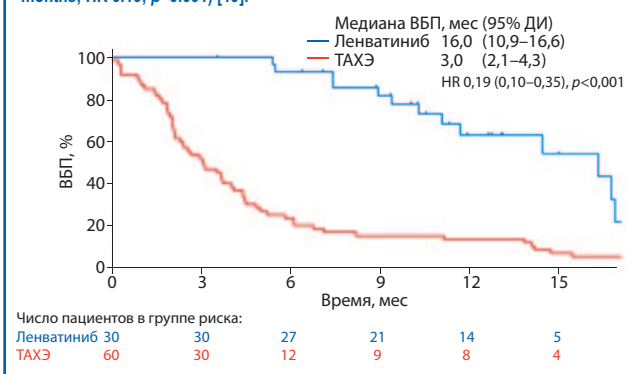
Эти результаты очень важны для клинической практики и позволяют более корректно очертить группу больных, которым необходимо в более ранние сроки начать системную, а не локальную терапию.

Резюмируя все рассмотренные работы, можно с уверенностью заключить, что ленаватиниб занимает лидирующие позиции как вариант 1-й линии терапии широкой популяции пациентов с неоперабельным ГЦР, а грамотный отбор больных с учетом дополнительных характеристик как опухолевого процесса, так и функционального статуса пораженного органа позволяет обеспечить отдаленные результаты, превосходящие полученные в клинических исследованиях.

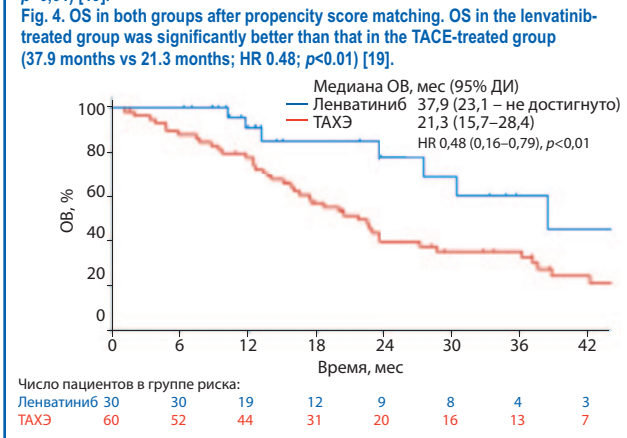
*Данная публикация подготовлена при финансовой поддержке компании «Эйсай». Автор несет полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.*

*This work was supported by Eisai Co, Ltd. The author are fully responsible for the content of the manuscript and editorial decisions. The author declares that there is not conflict of interests.*

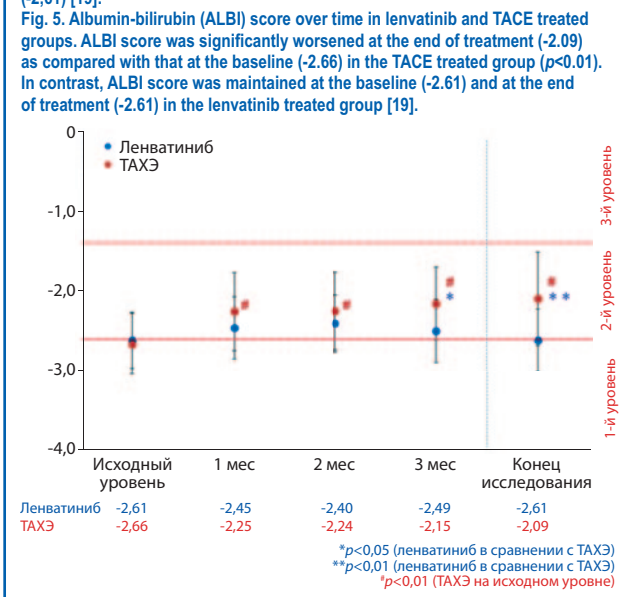
**Рис. 3.** ВВП в обеих группах пациентов с функцией печени А по Чайлду–Пью, подобранных по показателю предрасположенности. ВВП в группе пациентов с терапией ленаватиниба была значительно выше, чем у пациентов в группе ТАХЭ (16,0 мес в сравнении с 3,0 мес; HR 0,19;  $p < 0,001$ ) [19].



**Рис. 4.** ОВ в обеих группах пациентов после проведения исследования среди пациентов, подобранных по показателю предрасположенности. ОВ в группе пациентов с терапией ленаватиниба была значительно выше, чем у пациентов в группе ТАХЭ (37,9 мес в сравнении с 21,3 мес; HR 0,48;  $p < 0,01$ ) [19].



**Рис. 5.** Оценка показателя альбумина-билирубина (ALBI) на протяжении времени в группах с терапией ленаватиниба и ТАХЭ. Оценка ALBI ухудшилась в конце лечения (-2,09) по сравнению с таковой на исходном уровне (-2,66) в группе ТАХЭ ( $p < 0,01$ ). В группе с терапией ленаватинибом, наоборот, показатель ALBI сохранялся на исходном уровне (-2,61) и в конце лечения (-2,61) [19].



Литература/References

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2019. [The state of cancer care for the population of Russia in 2018. Ed. A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow, 2019 (in Russian).]
2. Bray F et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018 Nov; 68 (6): 394–424.
3. Бредер В.В. и др. Гепатоцеллюлярный рак в Российской Федерации. *Мед. совет.* 2016; 10. [Breder V.V. et al. Gepatotselliuliarnyi rak v Rossiiskoi Federatsii. *Med. sovet.* 2016; 10 (in Russian).]
4. Kudo M, Finn RS, Qin S et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomized phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2018; 391 (10126): 1163–73.
5. Tohyama O, Matsui J, Kodama K et al. Antitumor activity of lenvatinib (e7080): an angiogenesis inhibitor that targets multiple receptor tyrosine kinases in preclinical human thyroid cancer models. *J Thyroid Res* 2014; 2014: 638747.
6. Yamamoto Y, Matsui J, Matsushima T et al. Lenvatinib, an angiogenesis inhibitor targeting VEGFR/FGFR, shows broad antitumor activity in human tumor xenograft models associated with microvessel density and pericyte coverage. *Vasc Cell* 2014; 6 (1): 18.
7. Matsui J, Yamamoto Y, Funahashi Y et al. E7080, a novel inhibitor that targets multiple kinases, has potent antitumor activities against stem cell factor producing human small cell lung cancer H146, based on angiogenesis inhibition. *Int J Cancer* 2008; 122 (3): 664–71.
8. Matsui J, Funahashi Y, Uenaka T et al. Multi-kinase inhibitor E7080 suppresses lymph node and lung metastases of human mammary breast tumor MDAMB-231 via inhibition of vascular endothelial growth factor-receptor (VEGF-R) 2 and VEGF-R3 kinase. *Clin Cancer Res* 2008; 14 (17): 5459–65.
9. Alsina A, Masatoshi Kudo M, Vogel A. Effects of Subsequent Systemic Anticancer Medication Following First Line Lenvatinib: A Post Hoc Responder Analysis from the Phase 3 REFLECT Study in Unresectable Hepatocellular Carcinoma *Liver Cancer* 2020; 9: 93–104.
10. Alsina A, Kudo M, Vogel A et al. Subsequent anticancer procedures following first-line lenvatinib (LEN): a post hoc analysis from the phase 3 REFLECT study in unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC). *ASCO-GI; January 23-25, 2020; San Francisco, CA. Original Research, Poster.*
11. Vogel A, Frenette C, Sung M. Baseline liver function and outcomes in the phase III REFLECT study in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC). *Journal of Clinical Oncology* 2020; 38 (4): 524.
12. Ogasawara S, Chiba T, Ooka Y et al. Liver function assessment according to the Albumin-Bilirubin (ALBI) grade in sorafenib-treated patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Investigational New Drugs* 2015; 33: 1257–62.
13. Johnson PJ et al. An assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: A new evidence-based approach – The ALBI grade. *J Clin Oncol* 2015; 33 (6): 550–8.
14. Briggs A, Daniele B, Dick K et al. Covariate-adjusted analysis of the Phase 3 REFLECT study of lenvatinib versus sorafenib in the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 2020; 122: 1754–9.
15. Mazzafarro V, Sposito C, Zhou J et al. Metroticket 2.0 model for analysis of competing risks of death after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2018; 154: 128–39.
16. Broadhurst P, Toyoda H, Kumada T et al. Prognostic impact of serum alpha-fetoprotein in patients with hepatocellular carcinoma: an international collaborative study. *J Hepatol* 2017; 66: S620–S621.
17. Bruix J, Cheng AL, Meinhardt G et al. Prognostic factors and predictors of sorafenib benefit in patients with hepatocellular carcinoma: analysis of two phase III studies. *J Hepatol* 2017; 67: 999–1008.
18. Sho T, Suda G, Ogawa K et al. Lenvatinib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma who do not meet the REFLECT trial eligibility criteria. *Hepatol Res* 2020.
19. Kudo M, Ueshima K, Chan S et al. Lenvatinib as an Initial Treatment in Patients with Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma Beyond Up-To-Seven Criteria and Child-Pugh A Liver Function: A Proof-Of-Concept Study. *Cancers (Basel).* 2019 Jul 31; 11 (8):1 084. DOI: 10.3390/cancers11081084. PMID: 31370183; PMCID: PMC6721438.

Информация об авторе / Information about the author

Болотина Лариса Владимировна – д-р мед. наук, зав. отд-нием химиотерапии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: lbolotina@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4879-2687

Larisa V. Bolotina – D. Sci. (Med.), Gertsen Moscow Research and Scientific Oncology Institute – branch of the National Medical Research Center for Radiology. E-mail: lbolotina@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4879-2687

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.08.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.09.2020