

Лечение метастатического гепатоцеллюлярного рака ленватинибом. Клинический случай и обзор литературы

К.В. Меньшиков^{✉1,2}, А.В. Султанбаев², К.Т. Ахметгареева¹, Д.О. Липатов¹

¹ФГБОУ «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия;

²ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан, Уфа, Россия

Аннотация

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР), или печеночно-клеточный рак, – самая частая первичная злокачественная опухоль печени, характеризующаяся прежде всего неблагоприятным прогнозом. В Республике Башкортостан за 2019 г. и период январь–апрель 2020 г. диагноз ГЦР был установлен у 92 (62,6%) пациентов, среди них 68,47% – IV стадия опухолевого процесса. Международные профессиональные рекомендации предлагают проведение скрининга для выявления ГЦР на ранних стадиях. Согласно профессиональным рекомендациям лекарственная системная терапия является методом выбора при неоперабельном ГЦР. Одним из актуальных методов распространенной терапии ГЦР является ингибирование пути VEGF. Ленватиниб – препарат из группы ингибиторов тирозинкиназ для лечения распространенного, не подлежащего локальному лечению ГЦР. В статье описан клинический случай успешной терапии пациента 67 лет с распространенным ГЦР, у которого назначение таргетной терапии ленватинибом при ГЦР, не подлежащем локальным методам лечения, привело к длительной стабилизации. С первых недель терапии наблюдалась положительная динамика в состоянии пациента. Восстановлена трудоспособность. Терапия показала удовлетворительный профиль переносимости.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярный рак, таргетная терапия, ленватиниб, эффективность, переносимость

Для цитирования: Меньшиков К.В., Султанбаев А.В., Ахметгареева К.Т., Липатов Д.О. Лечение метастатического гепатоцеллюлярного рака ленватинибом. Клинический случай и обзор литературы. Современная Онкология. 2021; 23 (1): 156–160. DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200785

CLINICAL CASE

Treatment of metastatic hepatocellular carcinoma with lenvatinib. Case report and literature review

Konstantin V. Menshikov^{✉1,2}, Aleksandr V. Sultanbaev², Kamila T. Akhmetgareeva¹, Danila O. Lipatov¹

¹Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

²Republican Clinical Oncological Dispensary, Ufa, Russia

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) or liver cancer is the most common primary malignant tumor of the liver, which is characterized on the first place by a poor prognosis. HCC was diagnosed in 92 patients (62.6%) in 2019 and the period from January to April 2020 in the Republic of Bashkortostan, and among them, 68.47% had stage IV cancer. International professional guidelines suggest screening for early HCC detection. Systemic drug therapy is the treatment of choice for inoperable HCC according to professional guidelines. Inhibition of the VEGF pathway is one of the current methods of therapy for advanced HCC. Lenvatinib is a tyrosine kinase inhibitor for the treatment of advanced HCC that is not subject to local interventions. This article provides a description of a clinical case of successful treatment of a 67-year-old patient with advanced hepatocellular carcinoma. He was appointed for targeted therapy with lenvatinib for HCC that was not subject to local interventions, which led to long-term stabilization. There was a positive trend in the patient's condition from the first weeks of therapy. The working capacity was restored. The therapy showed a satisfactory tolerability profile.

Keywords: hepatocellular cancer, targeted therapy, lenvatinib, efficacy, tolerance

For citation: Menshikov KV, Sultanbaev AV, Akhmetgareeva KT, Lipatov DO. Treatment of metastatic hepatocellular carcinoma with lenvatinib. Case report and literature review. Journal of Modern Oncology. 2021; 23 (1): 156–160. DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200785

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Меньшиков Константин Викторович – канд. мед. наук, доц. каф. онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ФГБОУ БГМУ, врач-онколог отд. химиотерапии ГАУЗ РКОД. E-mail: kmenshikov80@bk.ru; ORCID: 0000-0003-3734-2779

Султанбаев Александр Валерьевич – канд. мед. наук, зав. отд. противоопухолевой лекарственной терапии ГАУЗ РКОД. E-mail: rkodrb@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0996-5995

Ахметгареева Камилла Тагировна – аспирант каф. онкологии и патологической анатомии ФГБОУ БГМУ. E-mail: dr.camilaakhmetgareeva@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0773-1239

Липатов Данила Олегович – студент лечебного фак-та ФГБОУ БГМУ. E-mail: lipatov911@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3193-9008

✉ Konstantin V. Menshikov – Cand. Sci. (Med.), Bashkir State Medical University, Republican Clinical Oncological Dispensary. E-mail: kmenshikov80@bk.ru; ORCID: 0000-0003-3734-2779

Aleksandr V. Sultanbaev – Cand. Sci. (Med.), Republican Clinical Oncological Dispensary. E-mail: rkodrb@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0996-5995

Kamila T. Akhmetgareeva – Graduate Student, Bashkir State Medical University. E-mail: dr.camilaakhmetgareeva@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0773-1239

Danila O. Lipatov – Student, Bashkir State Medical University. E-mail: lipatov911@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3193-9008

Введение

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР), или печеночно-клеточный рак, – самая частая первичная злокачественная опухоль печени, по данным разных авторов, от 70 до 90% опухолевой патологии приходится на ГЦР. ГЦР имеет крайне агрессивное течение, характеризуется прежде всего неблагоприятным прогнозом. Пятилетняя выживаемость больных ГЦР по данным годового национального отчета США имеет тенденцию к улучшению, но не превышает 18% [1, 2].

Согласно мировой статистике смертность от рака печени составила 782 тыс. случаев в 2018 г. [3]. Соотношение смертности к заболеваемости достигает 0,93, что демонстрирует неблагоприятный прогноз при данной локализации. В Российской Федерации в 2019 г. выявлено 5989 пациентов с ГЦР, из них активно на профилактических осмотрах – всего 7,2%. Летальность на 1-м году с момента установления диагноза составила 66,5%, выше только при злокачественных новообразованиях поджелудочной железы – 67,3%. Индекс накопления контингента больных со злокачественными опухолями печени – 1,4, что является наряду с опухолями поджелудочной железы самым низким среди всех локализаций. Даже при раке легкого данный показатель в 2 раза выше [4, 5]. В Республике Башкортостан за 2019 г. и период январь–апрель 2020 г. выявлены 147 пациентов с первичными злокачественными опухолями печени. Диагноз ГЦР был установлен у 92 (62,6%) пациентов, среди них 68,47% – IV стадия опухолевого процесса, умерли 57 (61,95%) человек [6].

ГЦР развивается, как правило, в печени, инфицированной вирусами гепатита [вирусами гепатита В (HBV) или гепатита С (HCV)]. В последнее время в мире все большее внимание уделяется фоновым метаболическим нарушениям, таким как алкогольная болезнь печени и неалкогольная жировая болезнь печени, приводящим к развитию ГЦР. Несмотря на применение эффективных противовирусных препаратов для лечения вирусных гепатитов В и С, риск развития ГЦР остается значимым, особенно при выраженном фиброзе печени [7]. И на сегодняшний день не существует лекарственной терапии, блокирующей развитие ГЦР у пациентов с алкогольной болезнью печени и неалкогольной жировой болезнью печени [8].

Принимая во внимание значительные риски развития ГЦК и то, что наиболее полный набор вариантов лечения доступен лишь на ранних стадиях, международные профессиональные рекомендации предлагают проведение скрининга с применением ультразвукового исследования (УЗИ) и определением α -фетопротеина в сыворотке крови у всех пациентов с циррозом печени любой этиологии [9].

В отсутствие скрининга хирургическое лечение, в том числе трансплантация печени, возможно лишь у небольшого числа пациентов с ГЦР. Подавляющее же большинство пациентов с ГЦР имеют распространенную стадию заболевания и относятся к стадиям В, С и D по Барселонской классификации ГЦР, одобренной Американской и Европейской ассоциациями по изучению болезней печени.

Согласно мировым и российским рекомендациям (NCCN, EASL-EORTC, AASLD, RUSSCO и др.), пациентам с ГЦР, не подлежащим локальным методам лечения, назначается системная лекарственная терапия [10]. Одним из актуальных методов лечения распространенного ГЦР является ингибирование пути VEGF, что, в свою очередь, приводит к быстрым и устойчивым клиническим ответам [11]. Первым препаратом из группы ингибиторов тирозинкиназ, продемонстрировавшим эффективность и зарегистрированным для терапии ГЦР, стал сорафениб. Сорафениб – мультикиназный ингибитор, оказывающий антипролиферативный эффект посредством блокады рецепторов фактора роста эндотелия сосудов 1, 2 и 3-го типов (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3), тромбоцитарного фактора роста (PDGFR) α и β , KIT, Flt-3, RET и внутриклеточного сигнального пути JAK/STAT [12]. В регистрационном исследовании III фазы SHARP (Sorafenib HCC Assessment Randomized Protocol) впервые было показано увеличение выживаемости больных распространенным ГЦР, не подлежащим локальным видам лечения [13].

Второй препарат из группы ингибиторов тирозинкиназ для лечения распространенного, не подлежащего локальному лечению ГЦР – ленватиниб. Ленватиниб – пероральный мультикиназный ингибитор, мишенью которого являются рецепторы VEGF-1, 2 и 3, рецепторы FGF-1, 2, 3 и 4, PDGFR α , RET и c-KIT. 22 сентября 2017 г. препарат зарегистрирован Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США в качестве 1-й линии лечения распространенного ГЦР по результатам опубликованных исследований III фазы. REFLECT – это открытое исследование III фазы по оценке не меньшей эффективности и безопасности ленватиниба (n=478) по сравнению с сорафенибом (n=476) при применении в качестве системной терапии 1-й линии у пациентов с ГЦР [14]. Дизайн клинического исследования представлен на рис. 1.

В исследовании REFLECT ленватиниб сравнивался со стандартной терапией неоперабельного ГЦР (нГРЦ) – сорафенибом. Медиана общей выживаемости (ОВ) в группе ленватиниба, составляла 13,6 мес (95% доверительный интервал ДИ 12,1–14,9 мес) в сравнении с 12,3 мес (95% ДИ 10,4–13,9 мес) в группе сорафениба (отношение рисков – ОР 0,92; 95% ДИ 0,79–1,06) [14]. На рис. 2 представлена первичная конечная точка: оценка ОВ методом Каплана–Мейера. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 7,4 мес (95% ДИ 6,9–8,8 мес), а медиана времени до прогрессирования (ВДП) – 8,9 мес (95% ДИ 7,4–9,2 мес) при лечении ленватинибом, в сравнении с медианой ВБП 3,7 мес [95% ДИ 3,6–4,6 мес] (ОР 0,66; 95% ДИ 0,57–0,77; $p < 0,00001$) и медианой ВДП, составляющей 3,7 мес, при терапии сорафенибом [95% ДИ 3,6–5,4 мес] (ОР 0,63; 95% ДИ 0,53–0,73; $p < 0,00001$) [14]. Кроме того, при терапии ленватинибом наблюдался значительно более высокий показатель частоты объективных ответов (ЧОО) – 24% по сравнению с терапией сорафенибом – 9% (коэффициент неравенства: 3,13; 95% ДИ 2,15–4,56; $p < 0,00001$) [14]. ЧОО рассчитывалась в соответствии с критериями mRECIST [14].

Рис. 1. Дизайн клинического исследования REFLECT.
Fig. 1. The design of the REFLECT study.

ПАЦИЕНТЫ С НГЦР (n=954)	СТРАТИФИКАЦИЯ	РАНДОМИЗАЦИЯ 1:1	ПЕРВИЧНАЯ КОНЕЧНАЯ ТОЧКА
<p>Критерии включения</p> <ul style="list-style-type: none"> • Без предыдущей системной терапии по поводу нГЦР • 1 или несколько измеримых целевых очагов поражений по mRECIST • Стадия В (неприменимо для TACE) или стадия С по BCLC • Класс А по шкале Чайлда–Пью • ОС по ECOG ≤ 1 • Нормальная функция органов <p>Критерии исключения</p> <ul style="list-style-type: none"> • Поражение печени ≥ 50% • Явная инвазия желчного протока • Инвазия главной ветви воротной вены (Vp4)^a 	<p>Регион: Азиатско-Тихоокеанский или Западный</p> <p>МИПВ и/или ВПР: да или нет</p> <p>ОС по ECOG: 0 или 1</p> <p>Масса тела: <60 кг или ≥60 кг</p>	<p>Ленватиниб Масса тела <60 кг: 8 мг Масса тела ≥60 кг: 12 мг 1 раз в день (n=478)</p> <p>Сорафениб 400 мг 2 раза в день (n=476)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ОВ <p>ВТОРИЧНЫЕ КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ</p> <ul style="list-style-type: none"> • ВБП • ВДП • ЧОО • Качество жизни, связанное со здоровьем • Безопасность
<p>Примечание. МИПВ – макроскопическая инвазия портальной вены, ВПР – внепеченочное распространение, ОС – общее состояние.</p>			

Рис. 2. Первичная конечная точка: оценка ОВ по методу Каплана–Мейера (адаптировано из М. Kudo и соавт., 2018 [14]).
Fig. 2. The primary endpoint: The Kaplan-Meier method for the analyzation of overall survival (adapted from M. Kudo et al., 2018 [14]).

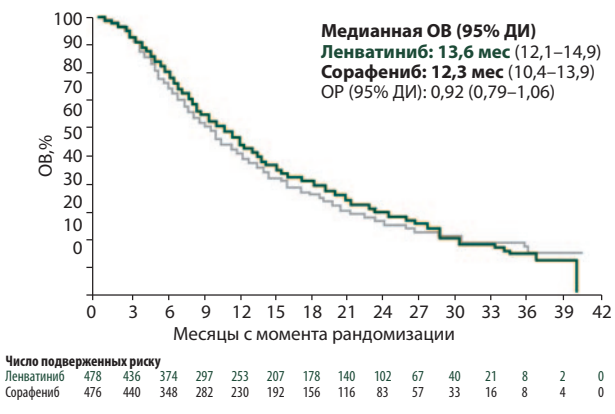


Рис. 3. КТ ОБП, начало контрастирования.
Fig. 3. Computed tomography (CT) scan of the abdomen, the beginning of contrast-injection.



Рис. 4. КТ ОБП, венозная фаза. Сумма наибольших диаметров целевых очагов 203 мм.
Fig. 4. Venous phase abdominal CT. The sum of the longest diameter of the target lesions is 203 mm.



Среди пациентов, получавших ленватиниб, наиболее частыми связанными с лечением нежелательными явлениями (НЯ) любой степени выраженности были: артериальная гипертензия (42,2%), диарея (38,7%), снижение аппетита (34,0%) и снижение массы тела (30,9%) [14]. В группе, получавшей сорафениб, наиболее частыми НЯ были ладонно-подошвенная эритродизестезия [ладонно-подошвенный синдром] (52,4%), диарея (46,3%), гипертензия (30,3%) и снижение аппетита (26,3%) [14]. Во время исследования НЯ возникли у 98,7% па-

Рис. 5. КТ ОБП через 6 мес от начала терапии ленватинибом, начало контрастирования.
Fig. 5. Abdominal CT scans 6 months after starting lenvatinib therapy, the beginning of contrast-injection.



Рис. 6. КТ ОБП через 6 мес от начала терапии ленватинибом, венозная фаза. Сумма наибольших диаметров целевых очагов 184 мм.
Fig. 6. Venous phase abdominal CT scans 6 months after starting lenvatinib therapy. The sum of the longest diameter of the target lesions is 184 mm.



циентов в группе, получавшей ленватиниб, и у 99,4% пациентов в группе, получавшей сорафениб [14].

Достаточно интересные данные получены при изучении такого важного фактора, как качество жизни. Данное исследование проводилось при помощи стандартного опросника по качеству жизни, связанному со здоровьем, EORTC QLQ-C30, и ГЦР-специфического опросника, связанного со здоровьем, EORTC QLQ-HCC18. Опросники заполнялись на исходном уровне, в последующем в 1-й день каждого цикла терапии и на этапе заключительного визита. Больше 98% пациентов заполнили опросники в каждой временной точке. Для большинства доменов влияние на HRQL было в целом аналогичным между ленватинибом и сорафенибом. Согласно опроснику EORTC-QLQ-C30 пациенты, получавшие ленватиниб, отмечали клинически значимую задержку в ухудшении ежедневной активности, боли и диареи по сравнению с пациентами, получавшими сорафениб. Согласно опроснику EORTC-QLQ-HCC18 пациенты, получавшие ленватиниб, отмечали клинически значимую задержку в ухудшении питания и самочувствия по сравнению с пациентами, получавшими сорафениб [15].

Таким образом, ленватиниб продемонстрировал не меньшую эффективность в сравнении с сорафенибом с точки зрения ОВ у пациентов с неоперабельным ГЦР (13,6 мес для ленватиниба и 12,3 мес для сорафениба) и позволил достичь статистически достоверного и клинически значимого улучшения ВБП, ВДП, ЧОО и сохранения качества жизни в сравнении с сорафенибом в этой популяции.

Таблица 1. Динамика изменения размера таргетного очага по данным КТ
Table 1. The dynamics of the size of the target lesions according to CT data

Локализация/дата	17.02.2016	04.08.2016	18.02.2017	14.08.2017	Декабрь 2017
Печень (сумма таргетных очагов /процент изменения)	203 мм	184 мм (-9%)	157 мм (-23%)	162 мм (+3%)	Увеличение более чем на 20%

Таблица 2. НЯ на фоне терапии левватинибом
Table 2. Adverse effects against the background of lenvatinib therapy

НЯ	Степень по СТCAE 5.0
Кожная токсичность	2
Артериальная гипертензия	2
Головная боль	1
Диарея	1

Клинический случай

Пациент Д., 67 лет, мужчина, масса тела 71,3 кг, болен с декабря 2015 г. Жалобы на слабость, боли в правом подреберье, снижение массы тела до 10% от исходной. В феврале 2016 г. обратился в поликлинику по месту жительства, где по данным проведенного УЗИ выявлено наличие опухоли печени. Пациент направлен в Республиканский клинический онкологический диспансер г. Уфы.

В условиях онкологического диспансера пациент дообследован. Выявлено повышение онкомаркера α -фетопротейна, уровень которого составил 127 нг/мл на момент обращения. Под контролем УЗИ произведена биопсия опухоли печени, диагноз верифицирован морфологически: балочный рисунок печени сохранен, зернистая дистрофия гепатоцитов с воспалительной инфильтрацией перидуктальных трактов и фрагментом опухоли с выраженным фиброзом стромы. Полиморфные клетки образуют трабекулы и железисто-подобные структуры. Заключение – ГЦР.

Проведена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, органов брюшной полости (ОБП), органов малого таза. По результатам обследования выявлено распространенное заболевание – многоузловая опухоль печени с множественными метастазами в легкие.

При первоначальной оценке функции печени пациент не имел признаков энцефалопатии, по данным КТ асцит незначительный, альбумин 32 г/л, международное нормализованное отношение 1,4, уровень общего билирубина 37,6 мкмоль/л.

Диагноз: ГЦР IV стадии T3VN0M1 гр. IV. Метастазы в легкие. BCLC C. Класс цирроза В по Чайлду–Пью.

Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь II стадии, 1-й степени, риск сердечно-сосудистых осложнений 3; хронический панкреатит, ремиссия; хронический гастрит, ремиссия; мочекаменная болезнь; хронический пиелонефрит, стадия ремиссии.

На начало терапии статус по ECOG – 1 балл, общее состояние удовлетворительное. Основные жалобы на слабость 1–2-й степени, боли в правом подреберье 1-й степени, купирующиеся нерегулярным приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, снижение массы тела до 10% от исходной. Пациент отмечал снижение трудоспособности.

На начало терапии имелся сливной таргетный очаг в печени с преимущественным поражением правой доли – 203 мм, нетаргетные очаги – метастазы в легкие до 5 мм, свободная жидкость в брюшной полости в незначительном количестве (рис. 3, 4).

В феврале 2016 г. больной начал терапию левватинибом в дозе 12 мг/сут внутрь однократно.

Через 6 мес от начала терапии при контрольном обследовании на КТ с контрастированием было зарегистрировано уменьшение суммы таргетных очагов до 184 мм (-9% от исходной), что соответствует стабилизации по критериям mRECIST (рис. 5, 6).

При последующем исследовании в феврале 2017 г. выявлено уменьшение суммы диаметров до 157 мм (-23% от исходной), а в августе 2017 г. зафиксирован небольшой рост таргетных очагов на 3%, что расценено как стабилизация заболевания (табл. 1).

Состояние пациента на протяжении всего периода терапии левватинибом оставалось удовлетворительным, статус по ECOG – 1 балл. Жалобы на слабость 1-й степени сохранялись, масса тела оставалась стабильной, в пределах 10% от исходной. Трудоспособность сохранялась, пациент выполнял все необходимые работы по дому самостоятельно.

НЯ представлены в табл. 2. Выраженность НЯ не превышала 2-й степени.

НЯ носили контролируемый характер, редуции дозы левватиниба, как и отмены, не потребовали. Артериальная гипертензия купировалась приемом антигипертензивных препаратов по рекомендации кардиолога.

Лабораторные показатели на протяжении лечения оставались стабильными и не потребовали коррекции.

Прогрессирование заболевания зарегистрировано на 22-м месяце терапии, в декабре 2017 г. по данным КТ согласно критериям mRECIST. Левватиниб был отменен. Попытка терапии 2-й линии не предпринималась, так как клинически отмечалось стремительное ухудшение состояния. Пациент умер на фоне прогрессии ГЦР через 23 мес от начала лечения левватинибом.

Заключение

Назначение таргетной терапии левватинибом пациенту с ГЦР, не подлежащим локальным методам лечения, привело к стабилизации, сохранявшейся на протяжении более 22 мес. С первых недель терапии наблюдалась положительная динамика в состоянии пациента. Была восстановлена трудоспособность, сохранялась возможность активно заниматься повседневной деятельностью. Терапия показала удовлетворительный профиль переносимости у пациента с коморбидной патологией. НЯ, связанные с терапией, были краткосрочными и не влияли на качество жизни пациента.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

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

This work was supported by Eisai Co., Ltd. The authors are fully responsible for the content of the manuscript and editorial decisions.

Литература/References

1. Torre LA, Siegel RL, Elizabeth M. Ward and Ahmedin Jemal. Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends – An Update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016; 25: 16–27.
2. Jemal A, Ward EM, Johnson CJ, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975–2014, Featuring Survival. *J Natl Cancer Inst* 2017; 109 (9).
3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394–424.
4. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахазадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020 [The state of cancer care for the population of Russia in 2019. Ed. AD Kaprina, VV Starinsky, AO Shahazadova. MNI/OI them. PA Herzen is a branch of the Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Radiology" of the Ministry of Health of Russia. Moscow, 2020 (in Russian)].
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. Тезисы VI Петербургского международного онкологического форума. СПб., 2020; с. 22 [Akhmetgareeva KT, Lipatov ON, Menshikov KV, Sultanbaev AV. The incidence of primary liver cancer in the Republic of Bashkortostan. In the book: White Nights 2020. Abstracts of the VI St. Petersburg International Oncological Forum. Saint Petersburg, 2020; p. 22 (in Russian)].
6. Tseng C-H, Hsu Y-C, Chen T-H, et al. Hepatocellular carcinoma incidence with tenofovir versus entecavir in chronic hepatitis B: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 1039–52.
7. Carrat F, Fontaine H, Dorival C, et al. Clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C after direct-acting antiviral treatment: A prospective cohort study. *Lancet* 2019; 393: 1453–64.
8. Kubota N, Fujiwara N, Hoshida Y. Clinical and Molecular Prediction of Hepatocellular Carcinoma Risk. *J Clin Med* 2020; 9: 3843.
9. Pazgan-Simon M, Simon KA, Jarowicz E, et al. 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
10. Бредер В.В., Лактионов К.К., Давыдов М.М. Лекарственное лечение гепатоцеллюлярного рака: практические вопросы и решения. *Медицинский совет*. 2017; 14: 11–23 [Breder VV, Laktionov KK, Davydov MM. Lekarstvennoe lechenie gepatotselluliarnogo raka: prakticheskie voprosy i resheniia. Meditsinskii sovet. 2017; 14: 11–23 (in Russian)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-14-11-23
11. Kieran MW, Kalluri R, Cho YI. The VEGF pathway in cancer and disease: responses, resistance, and the path forward. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012; 2.
12. Carlomagno F, Anaganti S, Guida T, et al. BAY 43-9006 inhibition of oncogenic RET mutants. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98 (5): 326–34.
13. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359 (4): 378–390.
14. 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: 1163–73.
15. Vogel A, Qin S, Kudo M, et al. Health-Related Quality of Life (HRQOL) and Disease Symptoms in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma (HCC) Treated with Lenvatinib (LEN) or Sorafenib (SOR). *Ann Oncol* 2017; 28 (Suppl. S): v209–v268. DOI: 10.1093/annonc/mdx369.002

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.11.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 03.03.2021



OMNIDOCTOR.RU