

DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3-45-52

Цитирование: Бредер В. В., Абдурахманов Д. Т., Петкау В. В., Балахнин П. В., Волконский М. В. и соавт. Неоперабельный гепатоцеллюлярный рак — перспективы лекарственной терапии левватинибом. Злокачественные опухоли. 2021 ; 11 (3) : 45–52

## НЕОПЕРАБЕЛЬНЫЙ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНЫЙ РАК — ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ ЛЕНВАТИНИБОМ

В. В. Бредер<sup>1,2</sup>, Д. Т. Абдурахманов<sup>3</sup>, В. В. Петкау<sup>4</sup>, П. В. Балахнин<sup>5</sup>, М. В. Волконский<sup>6</sup>, К. С. Гречухина<sup>7</sup>, М. А. Зафирова<sup>8</sup>, И. А. Микеров<sup>8</sup>, И. А. Покатаев<sup>9</sup>, А. И. Хасанова<sup>10</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» МЗ РФ, Москва, Россия

<sup>2</sup> АНО «Междисциплинарное общество специалистов по опухолям печени», Москва, Россия

<sup>3</sup> Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

<sup>4</sup> ФГБОУ ВО «Уральский Государственный Медицинский Университет» МЗ РФ, Екатеринбург, Россия

<sup>5</sup> ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург, Россия

<sup>6</sup> Московская Городская Онкологическая Больница №62, Москва, Россия

<sup>7</sup> Московский клинический научный центр им. А. С. Логинова, Москва, Россия

<sup>8</sup> ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», Екатеринбург, Россия

<sup>9</sup> ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1 Департамента здравоохранения Москвы», Москва, Россия

<sup>10</sup> ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия

**Резюме:** В подходах к назначению лекарственной терапии гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) есть ряд еще нерешенных вопросов. Их решению способствует накопление результатов исследований в реальной клинической практике. Методом медикаментозной терапии ГЦР с хорошим профилем эффективности и безопасности признана терапия левватинибом. В субанализах исследования REFLECT показано, что отсутствие стратификации по исходному уровню альфа-фетопротейна и оценке исходной функции печени, а также дефицит опций последующей после назначения левватиниба медикаментозной терапии оказывают влияние на результаты. Учет этих факторов даст возможность проверить гипотезу превосходства терапии левватинибом в сравнении с сорафенибom и другими препаратами. В исследованиях реальной клинической практики продемонстрированы положительные результаты применения левватиниба у пациентов с нарушением функции печени класса В по шкале Чайлд-Пью, даны рекомендации по последовательности системной терапии после левватиниба, применению левватиниба у пациентов стадии ВCLC В, а также рассмотрены возможности монотерапии левватинибом и перспективы его применения у пациентов с нГЦК. Необходимы дальнейшие исследования левватиниба при ГЦР в реальной клинической практике на российской популяции.

**Ключевые слова:** гепатоцеллюлярный рак, ГЦР, гепатоцеллюлярная карцинома, ГЦК, левватиниб, реальная клиническая практика

### Введение

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) представляет собой чрезвычайно важную проблему. ГЦР является наиболее распространенным типом первичного рака печени и четвертой по частоте причиной смертности от рака во всем мире. Прогноз течения болезни и варианты лечения для пациентов с ГЦР зависят от опухолевой нагрузки, степени дисфункции печени и общего состояния пациента [1-3].

Левватиниб зарекомендовал себя в качестве современного метода медикаментозной терапии ГЦР с хорошим профилем эффективности и безопасности на основании результатов международного многоцентрового рандомизированного открытого исследования III фазы для оценки не меньшей результативности ("non-inferiority") при сравнении эффективности и безопасности леввати-

ниба с сорафенибom в качестве системной терапии первой линии у пациентов с неоперабельной гепатоцеллюлярной карциномой (нГЦК) REFLECT [10,11]. Это дало основание Управлению по контролю за лекарственными средствами и продуктами питания (англ. Food and Drug Administration, FDA) США в августе 2018 года одобрить левватиниб в качестве препарата первой линии для лечения нГЦР [3].

Существует достаточно серьезная дистанция между клиническими исследованиями и реальной клинической практикой. Когда практикующие специалисты получают в руки новый инструмент, особенно в тех терапевтических направлениях, где существуют пробелы в научном знании, возникает множество дополнительных вопросов. В клинических исследованиях весьма жестко регулируются критерии включения и невключения, конечные точки, характеристики групп сравнения пациентов, набор применяемых тестов

## Обзоры и аналитика

и инструментальных исследований. Это может затруднять перенос их результатов на широкую популяцию пациентов. Существующий пробел помогают закрыть клинические исследования в условиях реальной клинической практики (англ. real world data). Дополняя результаты регистрационных исследований III фазы, данные реальной клинической практики помогают формировать доказательную базу, необходимую в т. ч. для вхождения в клинические рекомендации и перечни лекарственных средств [4–9].

Есть нерешенные вопросы и в контексте ведения пациентов с нГЦК на леватинибе. Это прежде всего применение леватиниба с декомпенсацией функции печени до класса В по шкале Чайлд-Пью, последовательность системной терапии после леватиниба, применение леватиниба у пациентов с промежуточной стадией BCLC В, а также возможности монотерапии леватинибом в современных условиях и перспективы применения данного препарата у пациентов с нГЦК.

**REFLECT: возможно больше, чем non-inferiority**

В международном многоцентровом рандомизированном открытом исследовании III фазы для оценки не меньшей результативности ("non-inferiority") в отношении первичной конечной точки при сравнении леватиниба с сорафенибом в качестве системной терапии первой линии у пациентов с нГЦК REFLECT леватиниб показал не меньшую эффективность по общей выживаемости (ОВ), чем сорафениб: недостоверное отличие в медиане ОВ составило 1,3 месяца в пользу леватиниба. Преимущество леватиниба в медиане выживаемости без прогрессирования (ВБП) — 3,7 месяца ( $p < 0.0001$ ); в 24% случаев регистрировался объективный ответ на лечение леватинибом [10,11]. Поскольку REFLECT было регистрационным исследованием, решение группы экспертов в пользу дизайна "non-inferiority", по-видимому, было продиктовано осторожностью. В ходе исследования такие показатели эффективности, как выживаемость без прогрессирования и частота объективного ответа (ЧОО), показали более чем двукратное преимущество над сорафенибом. Поэтому есть основания утверждать, что в последующих клинических исследованиях возможно применить "superiority"-дизайн, когда для подтверждения предлагается гипотеза более высокой эффективности исследуемого препарата, нежели препарата сравнения.

Возможно, отсутствие стратификации по исходному уровню альфа-фетопротеина (АФП) привело к дисбалансу в исследуемых группах, а именно к большему количеству пациентов с исходным уровнем АФП более 200 нг/мл в группе леватиниба.

Для проверки данной гипотезы исследователи приняли однофакторный анализ влияния переменных на ОВ в исследовании REFLECT [12]. Эта работа подтвердила, что значимо большая доля пациентов с высоким уровнем АФП ( $> 200$  нг/мл) в группе леватиниба (ОР 0,82 (95%ДИ 0,63–0,98) оказала наибольшее влияние на результаты.

Также пациенты в рамках REFLECT не были стратифицированы по исходной функции печени, которую можно оценить по Шкале Альбумин-Билирубин (англ. шкала ALBI) [13]. В группе пациентов, получающих леватиниб, было меньше больных с ALBI 1-й степени (ALBI 1) и больше с ALBI 2-й степени (ALBI 2), чем в группе пациентов на сорафенибе: 66,5% и 71,4% и 33,1% и 28,2%, соответственно. Несмотря на это, лечение леватинибом в целом обеспечило преимущества в выживаемости во всех группах. ОВ среди пациентов с ALBI 1 была стабильно выше, чем среди пациентов с ALBI 2 как в группе леватиниба, так и в группе сорафениба (леватиниб: 17,4 и 8,6 месяцев; сорафениб: 14,6 и 7,7 месяцев, соответственно). Схожие закономерности продемонстрированы при оценке по шкале Чайлд-Пью, а также при оценке показателей ВБП и объективного ответа. Таким образом, изначально лучшая функция печени может быть прогностическим фактором для лучшей выживаемости у пациентов с нГЦР [14].

В другом post-hoc анализе результатов исследования REFLECT было показано, что дефицит опций лечения также оказал влияние на ОВ [15]. ОВ в группе пациентов, получавших последующие линии медикаментозной терапии после лечения леватинибом или сорафенибом (таких пациентов в обеих группах было около трети, хотя в группе леватиниба их было меньше) составила 20,8 мес. и 17,0 мес., соответственно (ОР 0,87; 95%ДИ 0,67–1,14) [15].

Все это диктует необходимость дополнительных исследований возможностей леватиниба в первой линии терапии по сравнению с сорафенибом с "superiority"-дизайном.

**Функция печени — как удержать баланс при терапии**

Функция печени — независимый фактор прогноза выживаемости пациентов с ГЦР. Данные РКИ о применении различных видов терапии при нарушении функции печени ограничены. В частности, существует неудовлетворенная потребность в данных об эффективности противоопухолевого лечения у пациентов с показателями функции печени В по шкале Чайлд-Пью (Чайлд-Пью В).

В post hoc анализе исследования REFLECT в отсутствие данных об инициации терапии леватинибом у пациентов с Чайлд-Пью В оценили пациентов с нерезектабельной гепатоцеллюлярной карциномой, у которых показатели функции печени по шкале Чайлд-Пью снизились до класса В во время исследования, в течение 8 недель терапии по сравнению с пациентами, у которых в показателях по шкале Чайлд-Пью динамики не отмечалось [16]. Больные в группе леватиниба вне зависимости от функции печени имели схожую медиану снижения опухолевой массы (~16%). У пациентов со снижением показателей функции печени по Чайлд-Пью до класса В во время первых недель терапии были достигнуты значимые результаты (медиана ОВ 6,8 месяцев, ВБП 3,7 месяцев, ЧОО 28,3%, медиана продолжительности терапии 3,2 месяца) [16]. В аналогичной

группе пациентов, получавших сорафениб, они были существенно ниже по сравнению с леватинибом: ОВ 4,5 месяцев, ВБП 0,5 месяцев, ЧОО 8,5%, медиана продолжительности терапии 1,9 месяца [16].

В контексте исследований в реальной клинической практике большой научный и практический интерес представляют данные ретроспективного исследования, включившего пациентов с нГЦК, не подходящих под критерии отбора в исследование REFLECT [17]. Среди 64 таких пациентов у 28 в анамнезе значилось лечение ингибиторами тирозинкиназы, 27 имели класс В по шкале Чайлд-Пью, 14 — ГЦК с поражением  $\geq 50\%$  печени, 6 — сниженное количество тромбоцитов, 7 — инвазию в желчные протоки и 5 — инвазию в главную воротную вену.

Назначение леватиниба вне критериев исследования REFLECT не привело к значимому увеличению частоты отмены терапии и редукции дозы. Эффективность и безопасность леватиниба для пациентов как с Чайлд-Пью В, с массивным ( $\geq 50\%$ ) поражением печени, так и с Чайлд-Пью А или с ГЦК  $< 50\%$  печени значимо не различались. Однако, пациенты с терапией ингибиторами тирозинкиназы в анамнезе имели тенденцию к более длительной ВБП, в то время как пациенты с инвазией в главную воротную вену имели тенденцию к более короткому ВБП. Таким образом, леватиниб был эффективен и у тех пациентов, которые не соответствовали критериям включения в исследование REFLECT. Однако результаты лечения могут варьировать в зависимости от ряда факторов, таких как применение ингибиторов тирозинкиназы в анамнезе и инвазия опухоли [17].

Продолжение терапии леватинибом может быть оправдано и при ухудшении функции печени в процессе лечения. Основной целью любой терапии должна быть сохранность функции печени и в современных условиях представляется интересным применение корректирующего лечения печеночной недостаточности. В частности, интересны исследования по эффективности заместительной трансфузии альбумина у пациентов с декомпенсированным циррозом печени [18]. Также весомым фактором в улучшении прогноза и снижении риска декомпенсации у пациентов с циррозом печени является этиотропная терапия вирусных гепатитов В и С [19].

### Последовательность системной терапии после леватиниба

Все препараты, которые были исследованы для применения во второй и последующих линиях терапии, к настоящему моменту назначались после сорафениба при прогрессировании и/или непереносимой токсичности. Анализируя последующее лечение, участвовавших в исследовании REFLECT пациентов, Alsina с соавт. продемонстрировали, что медиана ОВ для получавших последующие линии медикаментозной терапии после леватиниба или сорафениба, составила 20,8 месяцев и 17,0 месяцев, соответственно [15]. По данным *post hoc* анализа исследования

REFLECT медиана ОВ пациентов, ответивших на леватиниб в 1-й линии и получавших последующую терапию сорафенибом, составила 26,2 месяца. Таким образом, назначение любого последующего лечения 2-й линии после леватиниба или сорафениба увеличивало мОВ.

В Японии выполнили ретроспективный анализ реальной клинической практики последовательностей терапии после леватиниба при нГЦК в 7 онкологических центрах [20]. Критериями включения были распространенный ГЦР и терапия леватинибом в 1-й линии. Всего проанализировано 178 пациентов. После неудачи 1-й линии на симптоматическую терапию были переведены 53% ( $n=80$ ) пациентов, продолжили прием леватиниба 14,6% ( $n=26$ ) пациентов, вторую линию получили 41,7% ( $n=63$ ) больных, в т. ч. сорафениб — 84,2% ( $n=53$ ), регорафениб — 7,9% ( $n=5$ ), рамуцирумаб — 4,8% ( $n=3$ ) и кабозантиниб — 3,2% ( $n=2$ ) пациента, соответственно. Сорафениб оказался неэффективен в качестве терапии 2-й линии после применения леватиниба. Авторы пришли к выводу, что в качестве терапии 2-й линии может рассматриваться регорафениб, поэтому необходимо более детально рассмотреть последовательную терапию леватиниб → регорафениб для пациентов с распространенным ГЦР.

На основе математической модели по данным двух рандомизированных исследований [21-22] было подсчитано, что ВБП была статистически значимо дольше при применении леватиниба или комбинации атезолизумаб+бевацизумаб по сравнению с сорафенибом (7,4 против 3,7 месяцев и 6,8 против 4,3 месяцев, соответственно). В Марковской модели, построенной с учетом значимых прогностических факторов (класс по Чайлд-Пью, наличие вирусного гепатита, степень печеночной дисфункции и др.) наибольший выигрыш в продолжительности жизни продемонстрировала последовательность в виде леватиниб в 1-й и ниволумаб во 2-й линии (мОВ 27 месяцев, ВБП 5 месяцев, частота нежелательных явлений 3–5 степени 48%). Последовательности атезолизумаб+бевацизумаб → ниволумаб продемонстрировали мОВ в 24 месяца, ВБП — 6 месяцев и частоту токсичности  $\geq 3$  степени в 40%, что было наилучшим профилем токсичности среди других вариаций терапии. На втором месте по эффективности заняла схема леватиниб → пембролизумаб. Последовательности мультикиназных ингибиторов (МКИ → МКИ) показали наихудшие показатели эффективности и токсичности [23].

Таким образом, мы все больше нуждаемся в оптимальных опциях и последовательностях терапии второй и последующих линий лечения нГЦР, поскольку до 50% пациентов при прогрессировании на 1 линии лечения могут получать терапию по своему соматическому статусу.

### Леватиниб в лечении пациентов стадии BCLC В

Барселонская система стадирования рака печени (англ. Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC) является широко используемым инструментом, неоднократно протестированным

## Обзоры и аналитика

в различных клинических ситуациях [24]. BCLC показала свою высокую прогностическую ценность и в России [25]. BCLC дает возможность рестадирировать пациентов как в сторону ухудшения прогноза при прогрессировании ГЦР (или цирроза), так и в сторону его улучшения в связи с эффективностью проводимой терапии. BCLC является развивающейся системой, позволяющей по мере необходимости внедрять в нее новые методы лечения при получении доказательств их эффективности.

Наибольший интерес представляет группа ГЦР промежуточной, или BCLC В стадии — все случаи больших и/или мультифокальных бессимптомных опухолей (ECOG 0) без сосудистой инвазии и внепеченочного распространения на фоне сохраненной функции печени — Чайлд-Пью А5- В7 без асцита и энцефалопатии в отсутствии цирроза или при минимальном циррозе. Когорта больных стадии BCLC В очень разнородна и в дальнейшем, возможно, потребуются ее дополнительная стратификация на подгруппы.

Согласно последним клиническим рекомендациям пациентам с BCLC В с поражением печени более 75% объема, при размере опухоли >10 см, наличии артерио-венозной печеночной фистулы и/или желчной гипертензии с сегментарным расширением желчных протоков, целесообразно начинать лечение с лекарственной терапии: [26-27]. Для того, чтобы оценить, насколько обосновано начинать лечение с лекарственной терапии пациентам с множественными узлами, недоступными для эффективной суперселективной эмболизации и одиночными нерезектабельными образованиями диаметром более 8 см, необходимы дальнейшие исследования [28].

### Преимущества монотерапии ленватинибом

Возможности лекарственной терапии ГЦР быстро расширяются. Оценка уровня доказательности применимых опций лекарственной терапии ГЦР показывает, что первым препаратом после сорафениба, доказавшим свою эффективность в 1-й линии терапии ГЦР является ленватиниб: исследования комбинаций ряда других терапевтических агентов с сорафенибом, либо сравнительные исследования с сорафенибом не продемонстрировали их преимуществ перед монотерапией сорафенибом. Набор пациентов в еще несколько исследований в настоящее время продолжается [29].

Стоит отметить результаты исследования IMBrave150, в котором комбинация иммунотерапии и антиангиогенного препарата, атезолизумаба с бевацизумабом, показала лучшие показатели по медиане ОВ в сравнении с сорафенибом — 19,2 месяца и 13,4 месяца, соответственно [22,30]. При непрямом сравнении результатов исследований REFLECT и IMBrave150 обращает внимание преимущество монотерапии ленватинибом в непосредственной эффективности: при независимой оценке КИ REFLECT по mRECIST частота объективных ответов на ленватиниб составила

40,6%, в то время как на комбинации атезолизумаба с бевацизумабом — 35%. Тем не менее, различия в критериях включения и исключения исследований REFLECT и IMBrave150 диктуют необходимость оценки режимов в прямом сравнительном исследовании.

Эффективность монотерапии ленватинибом у пациентов с нГЦК была исследована в условиях реальной клинической практики в США. Ретроспективное исследование проводилось на основе проверки медицинских карт пациентов, которые начали монотерапию ленватинибом в качестве лечения 1-й линии терапии при нГЦР в рутинной практике в период с 16 августа 2018 года по 30 сентября 2019 года. Семьдесят пять врачей из клиник при медицинских высших учебных заведениях (17,3%), онкологических центров (41,3%) и частных больниц (37,3%) включили 233 пациента старше 18 лет с подтвержденным диагнозом нГЦР, которые имели общее состояние по критериям Восточной объединенной онкологической группы (ОС по ECOG) 0 или 1, живые или умершие на момент извлечения данных из медицинских записей, с проведенной монотерапией ленватинибом в качестве препарата 1-й линии. Критериями исключения были подтвержденное наличие других злокачественных новообразований до постановки диагноза ГЦК, признаков которых у пациента не было в течение <3 лет на момент начала лечения ленватинибом, а также трансплантация печени в анамнезе.

В рамках исследования анализировался наилучший клинический ответ на ленватиниб (т. е. полный ответ (ПО), частичный ответ (ЧО), стабильное заболевание (СЗ) или прогрессирование заболевания (ПЗ)) и указанные врачом критерии, используемые для оценки наилучшего клинического ответа (например, критерии оценки ответа при солидных опухолях [RECIST] 1.1, mRECIST) или оценка врача (если в амбулаторных картах не были указаны конкретные критерии). ВБП определялась как время от начала лечения ленватинибом до клинического прогрессирования или смерти во время лечения ленватинибом, ОВ — как время от начала приема ленватиниба до смерти.

При оценке по критериям RECIST 1.1 (n = 125) наилучший ответ составил: ПО — 16%, ЧО — 54%, СЗ — 26% и ПЗ — 5%. На основании mRECIST (n = 11) наилучший ответ составил: ПО — 73%; ЧО — 0%; СЗ — 18% и ПЗ — 9%. За медианный период последующего наблюдения в 9 месяцев с момента постановки диагноза ГЦР медиана ВБП и ОВ не была достигнута ни в общей когорте, ни в подгруппах классов А и В по шкале Чайлд-Пью. В общей когорте ВБП составила 85% и 65%, ОВ — 92% и 73% через 6 и 12 месяцев соответственно [3]. Результаты данного исследования реальной клинической практики подтвердили клиническую эффективность монотерапии ленватинибом в первой линии у пациентов с нГЦК.

Пациенты с тромбозом главного ствола воротной вены не включались в исследование REFLECT, и, для консервативных клиницистов-онкологов, это было значимым ограничением для использования ленватиниба в повседневной

практике. Исследование реальной клинической практики по эффективности леватиниба у пациентов за пределами критериев исключения показало, что мВБП у больных с Vp4 составила 5,6 мес, а у пациентов без Vp4–9,9 мес. При этом частота редукции дозы и отмены препарата были сопоставимы в обеих группах [17]. Для сравнения, в субанализе исследования IMBrave 150 мВБП у пациентов с Vp4 составила 5,4 месяца [30].

### Заключение

Сегодня можно предложить «профиль» пациента, которому назначение монотерапии леватинибом в 1-й линии терапии будет оптимальным выбором: стадия ВСLС В, варикозное расширение вен пищевода или высокий риск кровотечения (необходимо провести ФЭГДС), вирусная и невирусная этиология ГЦР, аутоиммунные заболевания, отказ пациента от инъекционной терапии, период до/после трансплантации, период вакцинации. Продолжение терапии леватинибом оправдано, даже у тех пациентов, у которых после назначения терапии отмечается ухудшение функции печени при условии профилактики и активной сопроводительной терапии осложнений цирроза печени.

Пока только в математической модели последовательность леватиниб → ниволумаб продемонстриро-

вала наибольший выигрыш в продолжительности жизни, а последовательность атезолизумаб+бевацизумаб → ниволумаб — наилучший профиль токсичности, в то время как МКИ → МКИ показали наихудшие результаты по эффективности и токсичности. Сохраняется потребность в опциях терапии 2-й и последующих линий после назначения леватиниба в 1-й линии лечения нГЦК.

Данные по эффективности применения леватиниба в реальной клинической практике, в том числе и за рамками включения/исключения REFLECT позволяют восполнить дефицит информации по оптимальному использованию препарата, обладающего несомненной эффективностью при ГЦР. Необходимо накапливать и анализировать опыт применения леватиниба в условиях реальной клинической практики в российской популяции.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Финансирование

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

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Валерий В. Бредер**, д. м. н., ведущий научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» МЗ РФ, президент АНО «Междисциплинарное Общество Специалистов по Опухолям Печени», Москва, Россия

**Джамал Т. Абдурахманов**, д. м. н., профессор кафедры терапии и профболезней и кафедры патологии человека Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва, Россия

**Владислав В. Петкау**, к. м. н., доцент кафедры онкологии, Уральский Государственный Медицинский Университет, Екатеринбург, Россия

**Павел В. Балахнин**, к. м. н., заведующий отделением рентгенохирургических методов лечения ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Москва, Россия

**Михаил В. Волконский**, заведующий дневным стационаром № 1, Московская Городская Онкологическая Больница №62, Москва, Россия

**Катерина С. Гречухина**, врач-онколог дневного стационара по онкологическому профилю, Московский клинический научный центр им. А. С. Логинова, Москва, Россия

**Марина А. Зафирова**, руководитель химиотерапевтической службы, Свердловский областной онкологический диспансер, Екатеринбург, Россия

**Илья А. Микеров**, врач-онколог, Свердловский областной онкологический диспансер, Екатеринбург, Россия

**Илья А. Покатаев**, д. м. н., руководитель службы химиотерапевтического лечения ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1», Москва, Россия

**Альфия И. Хасанова**, к. м. н., руководитель онкологического подразделения научно-клинического центра прецизионной и регенеративной медицины КФУ, Казань, Россия

DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3-45-52

For citation: Breder V. V., Abdurakhmanov D. T., Petkau V. V., Balakhnin P. V., Volkonsky M. V. et al. Unresectable hepatocellular carcinoma: prospects for drug therapy with lenvatinib. *Malignant Tumors*. 2021 ; 11 (3) : 45–52 (In Russ.)

## UNRESECTABLE HEPATOCELLULAR CARCINOMA: PROSPECTS FOR DRUG THERAPY WITH LENVATINIB

V. V. Breder<sup>1,2</sup>, D. T. Abdurakhmanov<sup>3</sup>, V. V. Petkau<sup>4</sup>, P. V. Balakhnin<sup>5</sup>, M. V. Volkonsky<sup>6</sup>, K. S. Grechukhina<sup>7</sup>, M. A. Zafirova<sup>8</sup>, I. A. Mikerov<sup>8</sup>, I. A. Pokataev<sup>9</sup>, A. I. Khasanova<sup>10</sup><sup>1</sup> N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia<sup>2</sup> Interdisciplinary Society of Liver Tumor Specialists, Moscow, Russia<sup>3</sup> I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia<sup>4</sup> Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia<sup>5</sup> Saint Petersburg Clinical Research and Practice Centre for Specialized Care (Oncological), Saint Petersburg, Russia<sup>6</sup> Moscow Municipal Oncological Hospital No. 62, Moscow, Russia<sup>7</sup> Moscow Clinical Research Center named after A. S. Loginov, Moscow, Russia<sup>8</sup> Sverdlovsk Regional Oncological Center, Ekaterinburg, Russia<sup>9</sup> Municipal Clinical Oncological Hospital No. 1, Moscow, Russia<sup>10</sup> Kazan (Privolzhsky) Federal University, Kazan, Russia

**Abstract:** There is a number of unresolved issues regarding the systemic therapy administration for hepatocellular carcinoma (HCC). Their solution is facilitated by accumulating real-world study results. Lenvatinib therapy is a recognized drug with a good efficacy and safety profile for the treatment of HCC. Subanalyses of the REFLECT study showed that the absence of stratification by baseline AFP and baseline liver function, as well as the lack of options for subsequent drug therapy after lenvatinib, also affects the outcomes. Once these factors are taken into account, the hypothesis of superiority of lenvatinib to sorafenib and other drugs can be tested. Real-world clinical studies have demonstrated positive results of lenvatinib therapy in patients with Child-Pugh class B liver function, provided recommendations on the sequence of systemic therapy after lenvatinib and on the use of lenvatinib in patients with BCLC stage B, along with considering the possibility of lenvatinib monotherapy and the prospects for its use in patients with nHCC. Further real-world studies of lenvatinib for HCC in the Russian population are required.

**Keywords:** hepatocellular carcinoma, HCC, lenvatinib, real-world clinical practice

### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

### Financing

The article was published with the financial support of Eisai Co., Ltd. The authors bear full responsibility for the content of the article and editorial decisions.

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Valery V. Breder**, MD, PhD, DSc, Leading Research Associate, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, President of the Interdisciplinary Society of Liver Tumor Specialists, Moscow, Russia

**Dzhamal T. Abdurakhmanov**, MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Therapy and Occupational Diseases and the Department of Human Pathology at the I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

**Vladislav V. Petkau**, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Oncology, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

**Pavel V. Balakhnin**, MD, PhD, Head of the Department of Image-guided Surgery, Saint Petersburg Clinical Research and Practice Centre for Specialized Care (Oncological), Saint Petersburg, Russia

**Mikhail V. Volkonsky**, Head of Day Hospital No. 1, Moscow Municipal Oncological Hospital No. 62, Moscow, Russia

**Katerina S. Grechukhina**, Oncologist, Oncology Day Hospital, Moscow Clinical Research Center named after A. S. Loginov, Moscow, Russia

**Marina A. Zafirova**, Head of Chemotherapy Service, Sverdlovsk Regional Oncological Center, Ekaterinburg, Russia

**Илья А. Микеров**, oncologist, Sverdlovsk Regional Oncological Center, Ekaterinburg, Russia

**Илья А. Покатаев**, Head of Chemotherapy Service, Municipal Clinical Oncological Hospital No. 1, Moscow, Russia

**Alfiya I. Khasanova**, MD, PhD, Head of the Oncology Department, Scientific and Clinical Center for Precision and Regenerative Medicine, Kazan (Privolzhsky) Federal University, Kazan, Russia

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. American Cancer Society. Cancer facts & figures 2020. (2020). Электронный ресурс. Режим доступа: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2020/cancer-facts-and-figures-2020.pdf>.
2. Yang, Ju Dong, et al. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. *Nature reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2019; 16 (10): 589-604.
3. Singal A. G. et al. Real-world effectiveness of lenvatinib monotherapy among unresectable hepatocellular carcinoma patients in the USA. *Future Oncology*. 2021. 17 (21) <https://doi.org/10.2217/fon-2021-0242>.
4. Омельяновский В. В., Максимкина Е. А., Ивахненко О. И., Авксентьева М. В., Сура М. В., Хачатрян Г. Р. Совершенство системы формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения: анализ изменений Постановления Правительства РФ №871. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2020;13 (2):113-123. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.032>.
5. Журавлева Н. И., Шубина Л. С., Сухоруких О. А. Обзор методик оценки достоверности научных доказательств и убедительности рекомендаций, применяемых при разработке клинических рекомендаций в Российской Федерации. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2019;12 (1):34-41. <https://doi.org/10.17749/2070-4909.2019.12.1.34-41>.
6. Блинов Д. В., Акарачкова Е. С., Орлова А. С., Крюков Е. В., Корабельников Д. И. Новая концепция разработки клинических рекомендаций в России. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2019;12 (2):125-144. <https://doi.org/10.17749/2070-4909.2019.12.2.125-144>.
7. Камилова Д. П., Овчинникова М. М., Абляева Э. Ш., Левиашвили М. М., Стулева Н. С., Бройтман Е. В., Ганихина М. А., Маясина Е. Н., Исакова Л. Ф., Боярский К. Ю., Овсянникова Е. Н., Барахоева З. Б., Никитин С. В., Бендусов И. А., Фетисова Ю. А., Юдина М. А., Тарарашкина Е. С., Хетагурова Д. Т., Блинов Д. В., Ползиков М. А. Эффективность применения биоаналогового фоллитропина альфа в реальной клинической практике: результаты наблюдательного исследования «ФОЛЛИТРОПИН». *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2021;15 (1):5-21. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.212>.
8. Бузуверова О. О., Федеяева В. К., Сухоруких О. А. Методологические и практические аспекты применения метода RAND/UCLA для разработки клинических рекомендаций и критериев оценки качества медицинской помощи. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2019;12 (4):327-332. <https://doi.org/10.17749/2070-4909.2019.12.4.327-332>.
9. Омельяновский В. В., Федеяева В. К., Мусина Н. З. Концепция многокритериального анализа принятия решений в текущей системе оценки технологий в здравоохранении России. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2018;11 (3):3-7. <https://doi.org/10.17749/2070-4909.2018.11.3-003-007>.
10. Finn R. S. et al. Final analysis of serum biomarkers in patients (pts) from the phase III study of lenvatinib (LEN) vs sorafenib (SOR) in unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC) [REFLECT] // *Annals of Oncology*. – 2018. – Т. 29. – С. viii17-viii18.
11. Kudo M. Lenvatinib May Drastically Change the Treatment Landscape of Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer*. 2018 Mar;7 (1):1-19. doi: 10.1159/000487148. PMID: 29662829; PMCID: PMC5892376.
12. Briggs A. et al. Covariate-adjusted analysis of the Phase 3 REFLECT study of lenvatinib versus sorafenib in the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma // *British journal of cancer*. – 2020. – Т. 122. – №. 12. – С. 1754-1759.
13. Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C, Satomura S, Teng M, Reeves HL, O'Beirne J, Fox R, Skowronska A, Palmer D, Yeo W, Mo F, Lai P, Iñarrairaegui M, Chan SL, Sangro B, Miksad R, Tada T, Kumada T, Toyoda H. Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach—the ALBI grade. *J Clin Oncol*. 2015 Feb 20;33 (6):550-8. doi: 10.1200/JCO.2014.57.9151. Epub 2014 Dec 15. PMID: 25512453; PMCID: PMC4322258.
14. Vogel A., Frenette C., Sung M., Daniele B., Baron A., Chan S. L., Blanc J. F., Tamai T., Ren M., Lim H. J., Palmer D. H., Takami Y., Kudo M. Baseline Liver Function and Subsequent Outcomes in the Phase 3 REFLECT Study of Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer*. 2021. doi: 10.1159/000516490.
15. Alsina et al. Subsequent anticancer medication: a post hoc analysis from REFLECT; *Liver Cancer* 2020; 9:93–104; DOI: 10.1159/000504624.

## Обзоры и аналитика

16. Huynh J, Cho MT, Jae-Hoon Kim E, et al. Post hoc analysis in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC) who progressed to Child-Pugh B (CPB) liver function in the phase III REFLECT study of lenvatinib (LEN). *Journal of Clinical Oncology*. 39, no. 3\_suppl (January 20, 2021) 298-298. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.3\_suppl.298.
17. Sho T. et al. Lenvatinib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma who do not meet the REFLECT trial eligibility criteria // *Hepatology Research*. – 2020. – Т. 50. – №. 8. – С. 966-977.
18. Caraceni P, Riggio O, Angeli P, et al. Long-Term albumin administration in decompensated cirrhosis (answer): an open-label randomised trial. *Lancet* 2018;391:2417–29. HYPERLINK “[http://dx. doi. org/10.1016/S0140-6736 \(18\) 30840-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30840-7)” doi:10.1016/S0140-6736 (18) 30840-7.
19. Dang H, Yeo YH, Yasuda S, et al. Cure with Interferon Free DAA is Associated with Increased Survival in Patients with HCV related HCC from both East and West. *Hepatology* 2020;71:1910-22.
20. Koroki, K., Kanogawa, N., Maruta, S., Ogasawara, S., Iino, Y., Obu, M., Okubo, T., Itokawa, N., Maeda, T., Inoue, M. and Haga, Y., Posttreatment after lenvatinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer*. 2021; pp. 1-12. <https://doi.org/10.1159/000515552>.
21. Kudo M. et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial // *The Lancet*. – 2018. – Т. 391. – №. 10126. – С. 1163-1173.
22. Finn R. S. et al. IMbrave150 Investigators et al // Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Т. 382. – №. 20. – С. 1894-1905.
23. Cabibbo G., Celsa C., Enea M., Battaglia S., Rizzo G. E., Grimaudo S., Matranga D., Attanasio M., Bruzzi P., Craxì A., Cammà C. Optimizing sequential systemic therapies for advanced hepatocellular carcinoma: A decision analysis. *Cancers*. 2020; 12 (8): 21-32.
24. European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *Journal of hepatology* 69.1 (2018): 182-236.
25. Бредер В. В., Косырев В. Ю., Кудашкин Н. Е., Лактионов К. К. Гепатоцеллюлярный рак в Российской Федерации как социальная и медицинская проблема. *Медицинский совет*. 2016;10: 10-18.
26. Бредер В. В., Балахнин П. В., Виршке Э. Р., Косырев В. Ю., Ледин Е. В., Петкау В. В. Практические рекомендации по лекарственному лечению больных гепатоцеллюлярным раком. DOI: 10.18027 / 2224-5057-2020-10-3s2-25RUSSCO, 2020.
27. Клинические рекомендации Рак печени (гепатоцеллюлярный) 2020. МЗ РФ. Интернет ресурс: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/709> Дата обращения: 16.05.2020.
28. Kudo M. et. al., Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma Beyond Up-To-Seven Criteria and Child–Pugh A Liver Function: A Proof-Of-Concept Study *Cancers* 2019, 11, 1084.
29. Llovet J. M. et al. Molecular therapies and precision medicine for hepatocellular carcinoma // *Nature reviews Clinical oncology*. – 2018. – Т. 15. – №. 10. – С. 599-616.
30. Breder V. V. et al. IMbrave150: Exploratory efficacy and safety results of hepatocellular carcinoma (HCC) patients (pts) with main trunk and/or contralateral portal vein invasion (Vp4) treated with atezolizumab (atezo) + bevacizumab (bev) versus sorafenib (sor) in a global Ph III study. *Journal of Clinical Oncology* 2021 39:15\_suppl, 4073-4073.