



Ленватиниб у пациентов с нерезектабельной гепатоцеллюлярной карциномой в реальной клинической практике

В.В. Петкау^{1,2,*}, А.В. Султанбаев³, К.В. Меньшиков^{3,4}, А.С. Антипин⁵,
М.В. Волконский⁶, В.М. Филиппова⁶, Ю.В. Васильева⁶, А.А. Тарханов¹,
М.Р. Мухитова⁷, М.Ж. Мурзалина⁸, А.Р. Сафарова⁷

¹ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», Екатеринбург, Российская Федерация

²ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, Российская Федерация

³ГАУЗ Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Башкортостан, Уфа, Российская Федерация

⁴ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Российская Федерация

⁵ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск, Российская Федерация

⁶ГБУЗ города Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы», Красногорский район, Истра, Российская Федерация

⁷ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан имени профессора М.З. Сигала», Казань, Российская Федерация

⁸ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер», Оренбург, Российская Федерация

Цель исследования: определить результаты лечения пациентов с неоперабельной гепатоцеллюлярной карциномой (нГЦК) на поздних стадиях, которые получали ленватиниб в условиях реальной клинической практики.

Материал и методы: в многоцентровое ретроспективное наблюдательное исследование вошли 58 пациентов с подтвержденным диагнозом нГЦК, получающие ленватиниб. На исходном уровне выполнялась оценка по шкалам ECOG, Чайлд-Пью и BCLC. Оценивали частоту объективного ответа (ЧОО), частоту контроля заболевания (ЧКЗ), медиану общей выживаемости (ОВ), медиану выживаемости без прогрессирования (ВБП), также контролировали нежелательные явления (НЯ) на фоне терапии.

Результаты: Медиана ОВ составила 14,6 месяца (95 % ДИ 10,6–18,6), а медиана ВБП — 11,1 месяца (95 % ДИ 8,31–13,8). ЧОО составила 32,8 %, ЧКЗ достигла уровня 79,3 %. ЧОО и ЧКЗ статистически значимо не различались между пациентами со стадией В и С по шкале BCLC, с балльной оценкой 0 и 1 по шкале ECOG, с классом А и классом В по шкале Чайлд-Пью, у пациентов с вирусной и невирусной этиологией ГЦК, с внепеченочным распространением и без него, а также у пациентов с инвазией в воротную вену и без нее. Пациенты с уровнем альфа-фетопротеина (АФП) в крови <200 нг/мл показали достоверно более высокую ЧОО и ЧКЗ по сравнению с уровнями >200 нг/мл (44,4 % против 13,6 %, $p = 0,015$; и 88,9 % против 63,6 %, $p = 0,021$ соответственно). Стадия нГЦК по BCLC, функциональный статус по шкале ECOG, класс по шкале Чайлд-Пью, наличие/отсутствие внепеченочного распространения, вирусная этиология не оказывали влияния на медиану. Пациенты с макроскопической инвазией в воротную вену имели достоверно более низкую ВБП по сравнению с пациентами без таковой 3,97 (0,00–8,07) vs. 11,1 (8,46–13,7), $p = 0,053$. Уровень АФП ≥ 200 нг/мл отрицательно влиял на показатели выживаемости: медиана ОВ составила 12,0 (5,95–18,9) месяца в группе пациентов с АФП ≥ 200 нг/мл vs. 16,1 (8,73–23,5) месяца в группе пациентов с АФП <200 нг/мл, $p = 0,020$. НЯ зарегистрированы у 81,0 % ($n = 47$) пациентов. Наиболее распространенными НЯ были артериальная гипертензия (32,8 %), слабость (24,1 %), снижением массы тела (12,1 %), потеря аппетита (10,3 %). Ленватиниб был отменен из-за НЯ у 5 (8,6 %) пациентов.

Выводы: ленватиниб подтвердил эффективность и безопасность для пациентов с нГЦК в условиях реальной клинической практики. На результаты лечения могут влиять уровень АФП и наличие макроскопической инвазии в воротную вену. Необходимы дальнейшие сравнительные исследования различных режимов терапии в реальной клинической практике.

Ключевые слова: рак печени, гепатоцеллюлярная карцинома, таргетная терапия, ленватиниб, реальная клиническая практика

Конфликт интересов: публикация подготовлена при финансовой поддержке компании «Эйсай». Авторы несут полную ответственность за содержание и редактирование публикации.

Для цитирования: Петкау В.В., Султанбаев А.В., Меньшиков К.В., Антипин А.С., Волконский М.В., Филиппова В.М., Васильева Ю.В., Тарханов А.А., Мухитова М.Р., Мурзалина М.Ж., Сафарова А.Р. Ленватиниб у пациентов с нерезектабельной гепатоцеллюлярной карциномой в реальной клинической практике. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(4):75–88. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-75-88>

Lenvatinib Therapy in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma in Real Clinical Practice

V.V. Petkau^{1,2,*}, A.V. Sultanbaev³, K.V. Menshikov^{3,4}, A.S. Antipin⁵, M.V. Volkonsky⁶, V.M. Filippova⁶, Yu.V. Vasilyeva⁶, A.A. Tarkhanov¹, M.R. Mukhitova⁷, M.Zh. Murzalina⁸, A.R. Safarova⁷

¹Sverdlovsk Regional Oncological Dispensary, Ekaterinburg, Russian Federation

²Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

³Republican Clinical Oncological Dispensary, Ufa, Russian Federation

⁴Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

⁵Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russian Federation

⁶Moscow City Oncological Hospital No. 62, Stepanovskoe, Istra, Russian Federation

⁷M.Z. Sigal Republican Clinical Oncological Dispensary, Kazan, Russian Federation

⁸Orenburg Regional Clinical Oncology Center, Orenburg, Russian Federation

Aim. To determine lenvatinib treatment outcomes in patients with advanced unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC) in real clinical practice.

Patients and methods. A multicenter retrospective observational study included 58 patients with a confirmed uHCC diagnosis receiving lenvatinib. At baseline, ECOG, Child-Pugh and BCLC scores were assessed. The objective response rate (ORR), disease control rate (DCR), median overall survival (OS) and median progression-free survival (PFS) rates were assessed. In addition, adverse effects (AE) during treatment were monitored.

Results. The median OS and PFS comprised 14.6 (95 % CI 10.6–18.6) and 11.1 months (95 % CI 8.31–13.8), respectively. The ORR amounted to 32.8 %, while DCR reached the level of 79.3 %. The levels of ORR and DCR were not statistically significantly different between the patients with stages B and C according to the BCLC staging system, with grades 0 and 1 according to ECOG, with classes A and B according to the Child-Pugh score, with viral and non-viral HCC etiology, with and without extrahepatic spread, and with and without portal vein invasion. Patients with alpha-fetoprotein (AFP) blood levels <200 ng/mL showed significantly higher ORR and DCR compared to those with AFP levels >200 ng/mL (44.4 % vs. 13.6 %, $p = 0.015$; and 88.9 % vs. 63.6 %, $p = 0.021$, respectively). The uHCC stage according to BCLC, ECOG functional status, Child-Pugh class, presence or absence of extrahepatic spread and viral etiology had no effect on the OS and PFS median levels. Patients with macroscopic portal vein invasion had a significantly lower PFS compared with those lacking this complication: 3.97 (0.00–8.07) vs. 11.1 (8.46–13.7), $p = 0.053$. AFP levels ≥ 200 ng/mL adversely affected survival rates: median OS comprised 12.0 (5.95–18.9) months in the group of patients with AFP ≥ 200 ng/mL vs. 16.1 (8.73–23.5) months in the group of patients having AFP <200 ng/mL, $p = 0.020$. AEs were registered in 81.0% ($n = 47$) of patients. Among the most common AEs were arterial hypertension (32.8 %), weakness (24.1 %), weight loss (12.1 %) and appetite loss (10.3 %). Due to AEs, lenvatinib was withdrawn in 5 (8.6 %) patients.

Conclusion. Lenvatinib confirmed its efficacy and safety in patients with uHCC in real clinical practice. The treatment outcome might be affected by AFP levels and the presence of macroscopic portal vein invasion. Further comparative studies into treatment regimens applied in real clinical practice are required.

Keywords: liver cancer, hepatocellular carcinoma, HCC, targeted therapy, lenvatinib, real clinical practice

Conflict of interest: the publication was prepared with the financial support of the Eisai Company. The authors are fully responsible for the content and editing of the publication.

For citation: Petkau V.V., Sultanbaev A.V., Menshikov K.V., Antipin A.S., Volkonsky M.V., Filippova V.M., Vasilyeva Yu.V., Tarkhanov A.A., Mukhitova M.R., Murzalina M.Zh., Safarova A.R. Lenvatinib Therapy in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma in Real Clinical Practice. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2022;32(4):75–88. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-75-88>

Введение

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) является наиболее распространенным типом первичного рака печени и четвертой по частоте причиной смертности

от рака во всем мире. При этом ожидается, что заболеваемость раком печени будет продолжать увеличиваться, поскольку неуклонно растет распространенность хронических заболеваний печени. Морфологическая форма рака печени более чем

в 80 % представлена ГЦК [1]. 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 [2]. Грубый показатель заболеваемости ГЦК в 2019 г. составил 6,53; стандартизованный — 3,48 на 100 000 населения, при этом специализированное лечение получили 16,7 % больных [3].

В ситуации, когда позднее выявление заболевания зачастую не позволяет провести радикальное лечение, методы системной терапии нерезектабельной ГЦК (нГЦК) остаются единственной возможностью повышения выживаемости и улучшения качества жизни пациентов. Прогноз течения болезни и варианты лечения для пациентов с гепатоцеллюлярным раком зависят от опухолевой нагрузки, степени дисфункции печени и общего состояния пациента [4–6].

Тема лечения ГЦК в настоящее время привлекает особенно пристальное внимание вследствие расширения возможностей системной терапии. Международное многоцентровое рандомизированное открытое клиническое исследование III фазы REFLECT [7,8] послужило толчком для клиницистов, вовлеченных в лечение пациентов с ГЦК, 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 их возможного влияния на полученные первичные результаты. Примером такой оценки стало исследование А. Briggs и соавт., опубликованное в 2020 г. [9]. Наиболее важными прогностическими факторами считают инфильтрацию сосудов микроциркуляторного русла, внепеченочное распространение опухоли, уровень альфа-фетопротейна (АФП) в плазме крови, стадии в соответствии с клинической классификацией рака печени BCLC В и С, баллы по шкале ALBI (модель для оценки состояния печени, основанная только на лабораторных уровнях альбумина и билирубина, альбумин-билирубиновом соотношении), последующая терапия [10,11,12]. В ряде исследований показано, что выживаемость больных на фоне лечения зависит от стадии заболевания, функциональной активности печени, перенесенных гепатитов (вирусных, токсических и метаболических). Цирроз печени является независимым фактором прогноза [13].

Возможности терапии ГЦК в отличие от других злокачественных новообразований имеют дополнительное ограничение, связанное с функциональным состоянием печени, пораженной опухолью на фоне цирротических изменений. В исследовании REFLECT была продемонстрирована не меньшая эффективность ленватиниба в 1-й линии терапии пациентов с нГЦК в сравнении с сорафенибом — единственным вариантом системного

лечения, позволявшим увеличить общую выживаемость (ОВ) пациентов с данной патологией [7,9]. Медиана ОВ по сравнению с сорафенибом составила 13,6 мес. на ленватинибе против 12,3 мес. на сорафенибе (отношение рисков = 0,92) [8].

Полученные результаты уже в 2018 г. позволили ленватинибу занять устойчивое место в немногочисленном ряду мультикиназных ингибиторов, которые могли быть назначены этой группе больных. Ленватиниб зарекомендовал себя в качестве современного метода медикаментозной терапии ГЦК с хорошим профилем эффективности и безопасности на основании результатов исследования REFLECT [7]. В данном исследовании ленватиниб показал не меньшую эффективность у пациентов с нГЦК, чем сорафениб, обеспечив увеличение общей выживаемости: медиана ВВП на ленватинибе составила 7,4 месяца, в то время как на сорафенибе — 3,7 месяца [7,14]. Это дало основание одобрить ленватиниб в качестве препарата 1-й линии для лечения нГЦК. Однако остаются нерешенные вопросы ведения пациентов с неоперабельной ГЦК и перспективы применения данного препарата. Это, прежде всего, эффективность противоопухолевого лечения ленватинибом у пациентов с декомпенсацией функции печени класса В по шкале Чайлд–Пью и с промежуточной стадией В по Барселонской клинической классификацией рака печени (BCLC) [7].

В 2019 г. А. Alsina и соавт. представили результаты субанализа исследования REFLECT, которые позволили более детально оценить преимущество применения именно ленватиниба в качестве стартовой терапии и возможности проведения последующей линии другими препаратами [15]. Было убедительно продемонстрировано позитивное влияние последующей линии противоопухолевого лечения на ОВ.

В настоящее время растет интерес к исследованиям реальной клинической практики (англ. real-world data, RWD) [16,17]. Это связано с нерешенными вопросами, остающимися после проспективных исследований III фазы, где имеют место ограничения в отборе групп сравнения и методах исследований, что затрудняет перенос их результатов на широкую популяцию пациентов. RWD, дополняя исследования III фазы, помогает формировать необходимую для вхождения в клинические рекомендации и перечни лекарственных препаратов доказательную базу [18–21].

Цель исследования: определить результаты лечения пациентов с нГЦК на поздних стадиях, которые получали ленватиниб в условиях реальной клинической практики.

Материал и методы исследования

Проведено многоцентровое ретроспективное наблюдательное исследование по оценке эффективности и переносимости препарата ленватиниб

у пациентов с нГЦК. В ходе исследования были проанализированы медицинские записи пациентов с нГЦК, проходивших лечение в шести центрах: ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер» (Екатеринбург), ГАУЗ Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РБ (г. Уфа), ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины» (г. Челябинск), ГБУЗ города Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы» (Московская область), ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан имени профессора М.З. Сигала» (г. Казань) и ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер» (г. Оренбург). В исследование включено 58 пациентов, чей ответ на лечение был оценен надлежащим образом.

Критерии включения:

- Подтвержденная нГЦК
- Терапия ленватинибом

Критерии исключения:

- Декомпенсированный цирроз печени
- Недостаточные клинические данные
- Период наблюдения (follow-up) менее 3-х месяцев после назначения ленватиниба

Подтверждение диагноза ГЦК

Диагноз подтверждался на основании результатов гистологического исследования (морфологическая верификация), либо если в цирротически измененной печени по данным мультифазной компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) были идентифицированы типичные для ГЦК признаки: диффузное (не кольцевидное) контрастное усиление опухоли размером >1 см в поздней артериальной фазе и «вымывание» контрастного вещества в венозной фазе; в опухолевых узлах размером >2 см выявление псевдокапсулы в отсроченной (равновесной) фазе; рост опухоли менее чем за 6 мес. на 50 % или увеличение размеров опухоли не менее чем на 5 мм за 6 мес. Данные критерии рентгенологической классификации Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS) одобрены к использованию Американской ассоциацией по изучению заболеваний печени (American Association for the Study of Liver Disease, AASLD) и Европейской ассоциацией по изучению печени (The European Association for the Study of the Liver, EASL) [22–24]. В рандомизированных исследованиях доказано, что категория LI-RADS 4–5 имеет высокую специфичность (95–100 %) для пациентов группы высокого риска ГЦК с узлом размером >10 мм [25–27].

Режим приема ленватиниба

Включенным в исследование пациентам ленватиниб (Ленвима®, Eisai Co., Ltd., Токио, Япония) был назначен перорально в соответствии с инструкцией по применению в период с 14.10.2018 по 17.11.2021. Пациенты с весом <60 кг получали

ленватиниб в дозе 8 мг один раз ежедневно; пациенты с весом ≥ 60 кг – в дозе 12 мг один раз в день, а пациенты с классом В по Чайлд – Пью – 8 мг один раз в день независимо от веса.

Методы исследования

Исходные характеристики, включая возраст, пол, вес, основное заболевание печени и специфические характеристики опухоли – дата постановки диагноза, этиология и стадия опухоли на момент постановки диагноза в соответствии со шкалой BCLC, инвазия макрососудов и воротной вены, внепеченочное распространение и предыдущее лечение были оценены ретроспективно. На исходном уровне были получены данные оценки тяжести и степени компенсации цирроза по шкале Чайлд-Пью, оценки общего состояния больного с использованием шкалы Восточной Кооперативной Группы Исследования Рака (англ. Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG), определения уровня АФП в крови.

Промежуточная стадия ГЦК (BCLC B) характеризуется многоузловым несимптомным опухолевым поражением печени без макроваскулярной инвазии, общее состояние больного удовлетворительное (0 баллов по шкале ECOG), тяжесть цирроза по шкале Чайлд-Пью А/В, распространенная стадия (BCLC C) – наличием опухоли любого размера, инвазией магистральных печеночных сосудов и/или внепеченочным распространением, тяжестью цирроза по шкале Чайлд-Пью А/В, 0–2 балла по шкале ECOG.

При прогрессировании заболевания доза ленватиниба корректировалась, или лечение прерывалось в соответствии с инструкцией производителя. Помимо прогрессирования опухоли, были проанализированы другие причины прекращения лечения, такие как ухудшение функции печени и нежелательные явления (НЯ).

Ответ на лечение оценивали каждые 2–3 месяца с помощью КТ или МРТ в соответствии с критериями оценки ответа в солидных опухолях mRECIST. Результат подразделялся на полный и частичный ответ (ПО, ЧО), стабилизацию заболевания (СЗ) и прогрессирование заболевания (ПЗ). Уровень контроля заболевания (УКЗ) определялся как доля пациентов, достигших полного/частичного ответа или стабильного заболевания как наилучшего радиологического ответа.

Пациентов наблюдали до момента смерти или прекращения сбора данных. Пациенты, которые были живы, но с последним документированным визитом более чем за 6 месяцев до закрытия базы данных, считались потерянными для последующего наблюдения.

Этические аспекты

Исследование выполнено в соответствии с правилами Надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice; GCP; 2016 г., Астана) и Правилами клинической практики в Российской Федерации (Приказ МЗ РФ № 200н, 2016 г.).

Таблица 1. Характеристика пациентов при включении в исследование.

Показатель*	Вся группа (n = 58)
Возраст, лет	60,7 (22,0–78,7)
Пол	
мужчины	45 (77,6 %)
женщины	13 (22,4 %)
Причина гепатоцеллюлярной карциномы	
вирусный гепатит В	5 (8,6 %)
вирусный гепатит С	27 (46,6 %)
не связана с вирусом	26 (44,8 %)
Цирроз печени	42 (72,4 %)
Функциональный статус по ECOG	
0	11 (19,0 %)
1	41 (70,7 %)
2	6 (10,3 %)
ИМТ, кг/м ²	26,9 (16,9 – 42,6)
Концентрация АФП на исходном уровне (норма <10 нг/мл)	76,0 (1,02 – 74000)
менее 200 нг/мл	36 (62,1 %)
более 200 нг/мл	22 (37,9 %)
Класс по шкале Чайлд–Пью	
А	37 (63,8 %)
В	20 (34,5 %)
С	1 (1,7 %)
Стадия по шкале BCLC	
А	2 (3,4 %)
В	24 (41,4 %)
С	32 (55,2 %)
Наличие макроскопической инвазии в воротную вену	7 (12,1 %)
Внепеченочное распространение	13 (22,4 %)

*Данные представлены в виде медианы (мин – макс) или абс. числа (%)

Все процедуры, выполненные в данном исследовании, соответствовали этическим стандартам Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (Форгалеза, Бразилия, 2013 г.). Подписание информированного согласия не требовалось в связи с ретроспективным характером исследования.

Методы статистического анализа

Статистический анализ проводили с помощью программы SPSS Statistics 26.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Исходные характеристики были описаны в виде чисел, процентов и медианы с диапазонами. Общая выживаемость (ОВ) определялась в интервале от даты начала лечения до дня смерти или окончания срока наблюдения. Время между началом приема леватиноба и датой первого рентгенологически подтвержденного ПЗ использовалось для определения выживаемости без прогрессирования (ВБП). Медианы ОВ и ВБП рассчитывались по методу Каплана–Майера.

Хи-квадрат, точный критерий Фишера и логранг-тесты использовались для анализа различий между изучаемыми подгруппами. Относительные риски были выражены как коэффициент риска (HR) с 95 % доверительным интервалом (95 % ДИ). Достоверность результатов определяли при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования

Средний возраст пациентов изучаемой группы составил 60,7 (диапазон от 22 до 78) лет. Мужчин было в 3 раза больше, чем женщин 45 (77,6 %) и 13 (22,4 %) пациентов соответственно. Исходные характеристики пациентов представлены в таблице 1.

Наиболее распространенными стадиями по шкале BCLC были В ($n = 24$, 41,4 %) и С ($n = 32$, 55,2 %). Как имеющие класс А по шкале Чайлд–Пью были классифицированы 37 (63,8 %) пациентов и 20 (34,5 %) пациентов – класс В.

У 5 пациентов (8,6 %) в анамнезе отмечали вирус гепатита В, а у 27 (46,6 %) пациентов – вирус гепатита С. Большинство пациентов имели балльную оценку 0 или 1 по шкале ECOG: 11 (19,0 %) и 41 (70,7 %) соответственно. Всего у 7 пациентов (12,1 %) наблюдалась макроскопическая инвазия в воротную вену, и 13 (22,4 %) пациентов имели внепеченочное распространение. Медиана сывороточных уровней АФП составила 76,0 нг/мл в диапазоне 1,02–74 000 нг/мл, при этом у 22 (37,9 %) пациентов исходное значение АФП было ≥ 200 нг/мл, а у 16 (27,6 %) пациентов – ≥ 400 нг/мл.

До начала приема ленватиниба 14 (24,1%) пациентам проводили предшествующее лечение ГЦК. Хирургическое лечение получили 7 пациентов (12,1 %). Наиболее частой местной терапией являлась трансартериальная химиоэмболизация (ТАХЭ), 6 пациентов (10,3 %) получили по крайней мере одну процедуру. Предшествующее лекарственное лечение ГЦК получали 4 пациента. Ленватиниб в качестве системной терапии 1-й линии был назначен 54 (93,1 %) пациентам. В течение всего периода наблюдения 30 пациентов умерли (51,7 %), 28 пациентов оставались живы на момент последнего контрольного обследования, из которых 14 все еще получали ленватиниб.

Средняя продолжительность лечения ленватинибом составила $9,7 \pm 6,9$ месяца (медиана – 7,9 в интервале от 1 до 30 месяцев). Снижение дозы препарата потребовалось в 14 случаях (24,1 %), а прерывание лечения – в 13 случаях (22,4 %). Прекращение лечения ленватинибом и отмена приема препарата было связано с прогрессированием заболевания у 32 (55,2 %) пациентов, в то время как в 5 (8,6 %) случаях препарат был отменен из-за побочных явлений, ухудшение функции печени с нарастанием печеночной недостаточности наблюдалось у 7 (12,1%) пациентов (табл. 2).

Медиана ОВ составила 14,6 месяца (95 %ДИ 10,6–18,6), а медиана ВБП – 11,1 месяца (95 %ДИ 8,31–13,8). Объективный ответ был получен у 19 (32,8%), частота контроля заболевания достигла уровня 79,3% (табл. 3).

ЧОО статистически значимо не различалась между пациентами со стадией В и пациентами со стадией С по шкале BCLC (29,2 % (7/24) vs. 31,3 % (10/32), $p = 0,867$), с балльной оценкой 0 и 1 по шкале ECOG на начало лечения (54,5 % (6/11) vs. 24,4 % (10/41), $p = 0,054$), с классом А и классом В по шкале Чайлд-Пью (29,7 % (11/37) vs. 35,0 % (7/20), $p = 0,683$), у пациентов с вирусной этиологией ГЦК и невирусной (28,1 % (9/32) vs. 38,5 % (10/26), $p = 0,404$), с внепеченочным распространением и без него (38,5 % (5/13) vs. 31,1 % (14/45), $p = 0,619$), а также у пациентов с инвазией в главную воротную вену и без инвазии (42,9 % (3/7) vs. 31,4 % (16/51), $p = 0,544$).

ЧКЗ также была сопоставима между пациентами со стадией В и пациентами со стадией С по шкале BCLC (79,2 % (19/24) vs. 78,1 % (25/32), $p = 0,925$), с балльной оценкой 0 и 1 по шкале ECOG на начало лечения (90,9 % (10/11) vs. 80,5 % (33/41), $p = 0,417$), с классом А и классом В по шкале Чайлд-Пью (83,8 % (31/37) vs. 70,0 % (14/20), $p = 0,223$), с вирусной этиологией ГЦК и невирусной (81,3 % (26/32) vs. 76,9 % (20/26), $p = 0,686$), у пациентов с внепеченочным распространением и без него (92,3 % (12/13) vs. 75,6 % (34/45), $p = 0,189$), а также у пациентов с инвазией в главную воротную вену и без инвазии (57,1 % (4/7) vs. 82,4 % (42/51), $p = 0,121$).

Пациенты с уровнем АФП в крови менее 200 нг/мл показали достоверно более высокую частоту объективного ответа на терапию и частоту контроля заболевания по сравнению с уровнями АФП равной и более 200 нг/мл (44,4 % (16/36) против 13,6 % (3/22), $p = 0,015$; и 88,9 % (32/36) против 63,6 % (14/22), $p = 0,021$ соответственно).

Далее эффективность лечения оценивалась по показателям выживаемости пациентов в зависимости от основных изучаемых прогностических факторов (табл. 4).

Промежуточная и распространенная стадии заболевания по Барселонской системе стадирования BCLC, которая учитывает распространенность опухолевого процесса, функциональное состояние

Таблица 2. Изменения схемы лечения ленватинибом ($n = 58$)

Изменения	<i>n</i>	%
Отмена препарата в связи с:	44	75,9
Нежелательным явлением	5	8,6
Прогрессированием заболевания	32	55,2
Нарастанием печеночной недостаточности	7	12,1
Редукция дозы препарата	14	24,1
Перерывы в лечении	13	22,4
2-я линия терапии после лечения ленватинибом:	20	34,5
Регорафениб	15	25,9
Сорафениб	2	3,45
Другие	3	5,17

Таблица 3. Клинический ответ на терапию ленватинибом ($n = 58$)

Подтвержденный объективный ответ	n	%
Полный ответ (ПО)	1	1,7
Частичный ответ (ЧО)	18/58	31,0
Стабилизация заболевания (СЗ)	27/58	46,6
Частота объективного ответа (ПО+ЧО)	19/58	32,8
Частота контроля заболевания (ПО+ЧО+СЗ)	46/58	79,3
Прогрессирование заболевания	12/58	20,7
Число умерших больных	30/58	51,7
Медиана ВБП (95%ДИ), мес.	11,1 (8,31–13,8)	
Медиана общей выживаемости (95%ДИ), мес.	14,6 (10,6–18,6)	

Таблица 4. Отдаленные результаты терапии ленватинибом в зависимости от основных прогностических факторов ($n = 58$)

Отдаленные результаты	Фактор		P
	ECOG 0, $n = 11$	ECOG 1, $n = 41$	
Медиана ВБП (95%ДИ), мес.	8,87 (7,14–10,6)	11,6 (9,44–13,7)	0,632
Медиана ОВ (95%ДИ), мес.	14,6 (11,3–17,9)	12,9 (10,0–15,7)	0,225
Прогрессирование заболевания*	9 (81,8 %)	23 (56,1 %)	0,120
	BCLC B, $n = 24$	BCLC C, $n = 32$	
Медиана ВБП (95%ДИ), мес.	12,2 (9,54–14,9)	9,70 (5,23–14,2)	0,669
Медиана ОВ (95%ДИ), мес.	14,6 (10,8–18,4)	14,3 (6,00–22,7)	0,619
Прогрессирование заболевания*	15 (62,5 %)	20 (62,5 %)	1,000
	Чайлд–Пью А, $n = 37$	Чайлд–Пью В, $n = 20$	
Медиана ВБП (95%ДИ), мес.	10,7 (7,65–13,8)	11,6 (7,21–15,9)	0,512
Медиана ОВ (95%ДИ), мес.	14,3(11,5–17,2)	19,6 (5,80–33,3)	0,639
Прогрессирование заболевания*	21 (56,8 %)	15 (75,0 %)	0,174
	Вирусная этиология		
	Да, $n = 32$	Нет, $n = 26$	
Медиана ВБП (95%ДИ), мес.	12,2 (8,94–15,5)	8,87 (4,56–13,2)	0,386
Медиана ОВ (95%ДИ), мес.	12,9 (9,25–16,5)	14,6 (5,95–23,3)	0,795
Прогрессирование заболевания*	18 (56,3 %)	18 (69,2 %)	0,314
	Макроскопическая инвазия в воротную вену		
	Да, $n = 7$	Нет, $n = 51$	
Медиана ВБП (95%ДИ), мес.	3,97 (0,00–8,07)	11,1 (8,46–13,7)	0,053
Медиана ОВ (95%ДИ), мес.	8,37 (1,74–15,0)	14,6 (6,76–22,5)	0,167
Прогрессирование заболевания*	6 (85,7 %)	30 (58,8 %)	0,169
	Внепеченочное распространение		
	Да, $n = 13$	Нет, $n = 45$	
Медиана ВБП (95%ДИ), мес.	12,0 (11,0–12,9)	10,3 (7,26–13,3)	0,775
Медиана ОВ (95%ДИ), мес.	19,6 (8,68–30,5)	14,3 (11,5–17,2)	0,340
Прогрессирование заболевания*	6 (46,2%)	30 (66,7%)	0,180
	АФП <200 нг/мл $n = 36$	АФП \geq 200 нг/мл $n = 22$	
Медиана ВБП (95%ДИ), мес.	12,0 (10,1–13,8)	7,30 (3,70–10,9)	0,141
Медиана ОВ (95%ДИ), мес.	16,1 (8,73–23,5)	12,0 (5,95–18,9)	0,020*
Прогрессирование заболевания*	22 (61,1 %)	14 (63,6 %)	0,849

*на момент среза данных

печени, объективное состояние больного и предполагаемую эффективность лечения, также не показали статистически значимых различий между медианными значениями продолжительности ВБП (стадия В: 12,2 (9,54–14,9) месяца, стадия С: 9,70 (5,23–14,2) месяца, $p = 0,669$) и ОВ (стадия В: 14,6 (10,8–18,4) месяца, стадия С: 14,3 (6,00–22,7) месяца, $p = 0,619$) (рис. 1).

При терапии ленватинибом функциональный статус пациента по шкале ECOG не оказывал статистически значимого воздействия на медианные значения продолжительности ВБП (балльная оценка 0: 8,87 (7,14–10,6), балльная оценка 1: 11,6 (9,44–13,7) месяца, $p = 0,632$) и ОВ (балльная оценка 0: 14,6 (11,3–17,9), балльная оценка 1: 12,9 (10,0–15,7) месяца, балльная оценка 2: 5,07 (0,0–15,8) месяца, $p = 0,225$).

Функциональное состояние и компенсация заболевания печени, оцененное по шкале Чайлд-Пью, не повлияло на продолжительность ВБП (класс А: 10,7 (7,65–13,8) месяца, класс В: 11,6 (7,21–15,9)

месяца, $p = 0,512$) и ОВ (класс А: 14,3 (11,5–17,2) месяца, класс С: 19,6 (5,80–33,3) месяца, $p = 0,639$).

Вирусная этиология заболевания не продемонстрировала влияния на показатели выживаемости. Продолжительность ВБП при наличии в анамнезе вирусного гепатита В или С составила 12,2 (8,94–15,5) месяца, при других причинах – 8,87 (4,56–13,2) месяца, $p = 0,386$. ОВ достигла уровней 12,9 (9,25–16,5) и 14,6 (5,95–23,3), $p = 0,795$ (рис. 2).

Пациенты с макроскопической инвазией в воротную вену имели достоверно более низкую ВБП по сравнению с пациентами без таковой 3,97 (0,00–8,07) vs. 11,1 (8,46–13,7), $p = 0,053$ (рис. 3). В то же время в отношении ОВ у пациентов с макроскопической инвазией наблюдалась лишь тенденция к более низким медианным значениям 8,37 (1,74–15,0) vs. 14,6 (6,76–22,5), $p = 0,167$.

При наличии или отсутствии внепеченочного распространения опухолевого процесса продолжительность периодов ВБП и ОВ статистически значимо не различались и составили соответственно

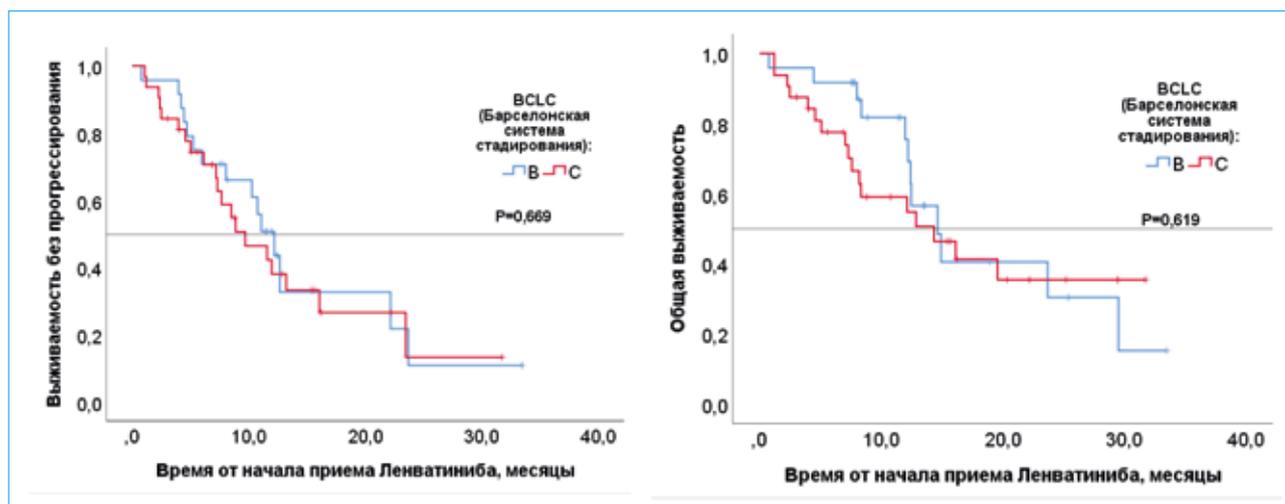


Рис. 1. ВБП и ОВ в зависимости от стадии BCL

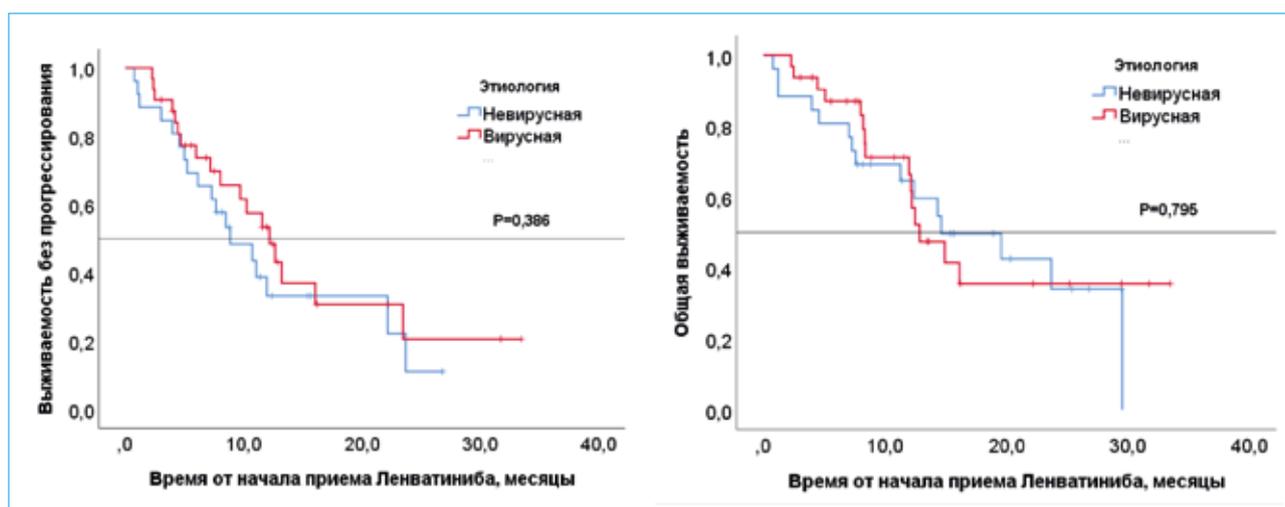


Рис. 2. ВБП и ОВ в зависимости от вирусной этиологии заболевания

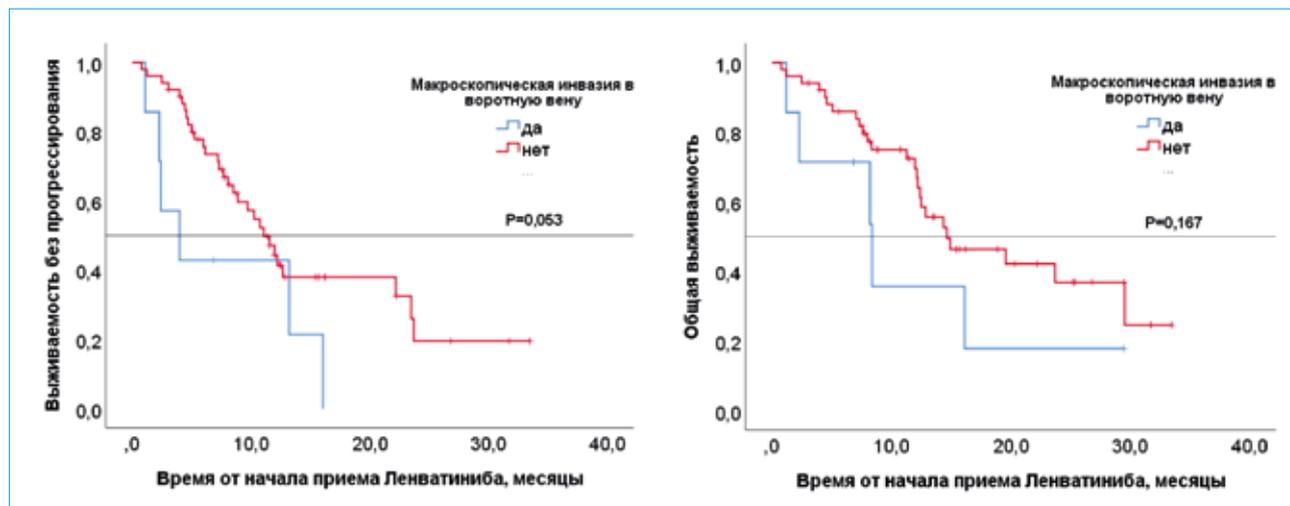


Рис.3. ВБП и ОВ в зависимости от наличия/отсутствия макроскопической инвазии в воротную вену

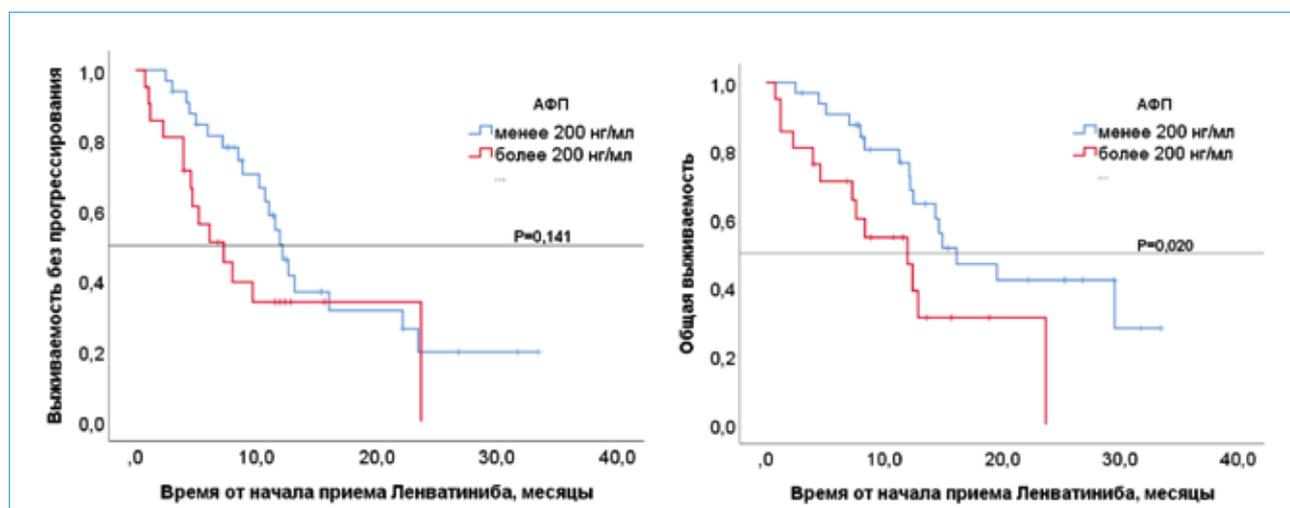


Рис. 4. ВБП и ОВ в зависимости от уровня АФП

12,0 (11,0–12,9) vs. 10,3 (7,26–13,3), $p = 0,775$ и 19,6 (8,68–30,5) vs. 14,3 (11,5–17,2), $p = 0,340$.

Высокие уровни АФП (более 200 нг/мл) до начала лечения отрицательно влияли на показатели выживаемости. ВБП составила 7,30 (3,70–10,9) против 12,0 (10,1–13,8) месяца при АФП менее 200 нг/мл, $p = 0,141$. ОВ имела достоверно более низкий показатель в 12,0 (5,95–18,9) месяца в группе пациентов с АФП ≥ 200 нг/мл vs. 16,1 (8,73–23,5) месяца в группе пациентов с АФП < 200 нг/мл, $p = 0,020$ (рис. 4).

Последующее системное противоопухолевое лечение 2-й линии получили 20 пациентов (34,5 %). Регорафениб был наиболее часто назначаемым препаратом ($n = 15$; 25,9 %), затем сорафениб ($n = 3$; 5,17%), рамцизураб ($n = 1$, 1,72 %) и пембролизумаб ($n = 1$, 1,72%). Иммуноterapia во 2-й и последующих линиях проводилась в 3 случаях (5,17 %). У 12/20 пациентов (60,0 %) наблюдалась стабилизация заболевания. Медиана ВБП в этой подгруппе пациентов с момента начала 2-й линии

терапии составила 6 месяцев (3,97–8,03), медиана ОВ – 7,6 месяцев (5,07–10,1).

При сравнении подгрупп пациентов, получавших и не получавших последующее системное противоопухолевое лечение 2-й линии (рис. 5), медиана ОВ имела тенденцию ($p = 0,069$) к более высоким значениям в группе пациентов, получавших 2-ю линию терапии, 19,6 (8,9–30,3) против 12,2 (11,7–12,8) месяца.

Анализ пропорциональных рисков Кокса показал, что у пациентов с макроскопической инвазией в воротную вену или при уровнях АФП равном и выше 200 нг/мл до начала лечения имеется тенденция к прогрессированию заболевания. Риск прогрессирования при макроскопической инвазии в воротную вену в 2,4 раза выше, чем в ее отсутствии ($p = 0,086$). Высокие уровни АФП повышают вероятность прогрессирования в 1,7 раз ($p = 0,154$).

У пациентов при уровне АФП равном и выше 200 нг/мл до начала терапии в 2,4 (1,1–5,0)

раза снижается вероятность выживания (рис. 6). Относительный риск также имеет тенденцию к повышению при функциональном статусе по ECOG 1 балл в 1,8 раза (0,7–4,9), макроскопической инвазии в воротную вену – в 2 раза (0,7–5,1) с достоверностью $p = 0,205$ и $p = 0,208$ соответственно. Последующее системное противоопухолевое лечение 2-й линии увеличивает вероятность выживания в 2 раза (0,9–4,5) с достоверностью $p = 0,064$.

Нежелательные явления на фоне лечения леватинибом зарегистрированы у 82,8 % ($n = 48$) пациентов. Наиболее распространенными НЯ были артериальная гипертензия (32,8 %), слабость (24,1 %), снижением массы тела (12,1 %), потеря аппетита (10,3 %) (табл. 5).

Что касается побочных эффектов, связанных с печенью, то у 4 пациентов (6,9 %) во время лечения возросли показатели трансаминаз, у 3 (5,12 %) развилась гепатотоксичность, и у 2 (3,45 %) – билирубинемия.

Среди 48 пациентов с НЯ у 30 (62,5 %) было отмечено прогрессирование заболевания и 23 (47,9 %) пациента умерли. Медианные значения показателей ВВП и ОВ подгруппах пациентов, имевших и не имевших НЯ, составили 11,6 (9,41–13,7) против 4,20 (3,58–4,83) месяца ($p = 0,122$) и 16,1 (8,52–23,8) против 4,43 (0,00–11,6) месяца ($p < 0,001$) соответственно.

Обсуждение

Системная терапия ингибиторами тирозинкиназы (ИТК) или иммунотерапевтическими агентами используется с целью увеличения выживаемости пациентов с распространенной (стадия С BCLC) ГЦК. Сорафениб вошел в качестве стандарта 1-й линии для лечения нГЦК с 2007 г., когда исследование SHARP продемонстрировало, что сорафениб улучшает медиану общей выживаемости (ОВ) по сравнению с плацебо у пациентов, не получавших ранее системную терапию (10,7 против 7,9

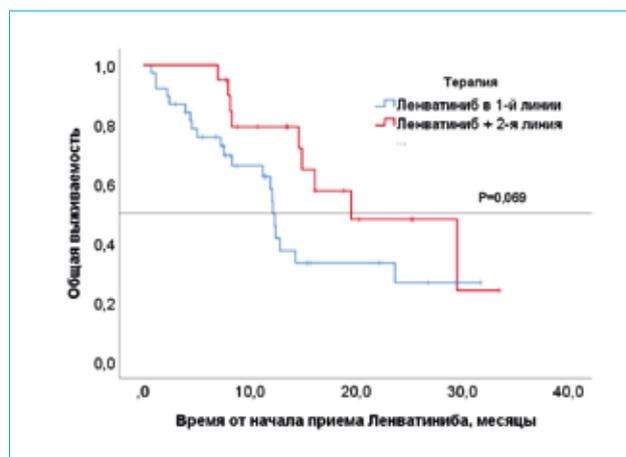


Рис. 5. ОВ в зависимости от наличия/отсутствия последующего системного противоопухолевого лечения 2-й линии

месяца, отношение рисков = 0,69, $p < 0,001$) [28]. В 2018 г. на основании исследования REFLECT новым препаратом выбора стал леватиниб, который следует вводить в схему лечения нГЦК [7, 8]. Однако в реальной клинической практике присутствуют пациенты, которые остались за рамками исследования REFLECT, включая пациентов, получавших леватиниб во 2-й линии терапии, больных с 2 баллами по шкале ECOG, классом В по шкале Чайлд–Пью, а также с подстадиями В2 и В3 по шкале BCLC [12, 29, 30]. Поэтому данные реальной клинической практики приобретают особое значение для расширения доказательной базы. В нашем исследовании ВВП у пациентов со стадией В по шкале BCLC составила 12,2 мес., в то время как у пациентов со стадией С – 9,70 мес., однако различия не были статистически значимыми, по-видимому, из-за небольшого количества пациентов.

Т. Sho и соавт. исследовали 105 больных с нГЦК в условиях реальной клинической практики, 64 из которых не соответствовали критериям включения в исследование REFLECT [12]. Среди

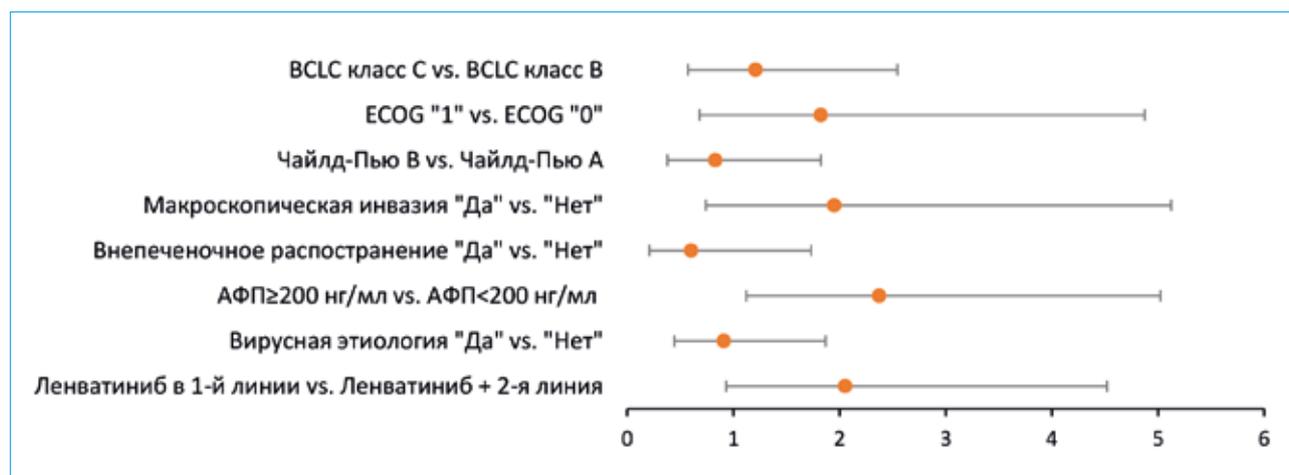


Рис. 6. Влияние основных прогностических факторов на ОВ по результатам одномерного анализа пропорциональных рисков Кокса

Таблица 5. Нежелательные явления ($n = 58$)

Описание НЯ (любая степень тяжести)	<i>n</i>	%
Артериальная гипертензия	19	32,8
Слабость	14	24,1
Снижение массы тела	7	12,1
Снижение аппетита	6	10,3
Кожная токсичность	4	6,90
Тромбоцитопения	4	6,90
АЛТ/АСТ выше нормы	4	6,90
Гепатотоксичность	3	5,12
Билирубинемия	2	3,45
Диарея	2	3,45
Ладонно-подошвенный синдром	2	3,45
Усиление болевого синдрома	2	3,45
Тошнота	1	1,72
Полинейропатия	1	1,72
Свищи	1	1,72
Повышение температуры тела	1	1,72
Нефротический синдром	1	1,72

данных 64 пациентов 28 имели в анамнезе лечение ИТК, 27 — класс В по шкале Чайлд–Пью, 14 — ГЦК ≥ 50 % печени, 6 — снижение количества тромбоцитов, 7 — инвазию желчных протоков и 5 — инвазию воротной вены. Результаты нашего исследования оказались сопоставимы с результатами данной работы: частота объективного ответа в нашем исследовании составила 32,8 %, в исследовании T. Sho и соавт. — 53,5 %, частота контроля заболевания — 79,3 и 91,9 %, соответственно. Медиана ВВП в нашем исследовании составила 11,1 мес., в исследовании T. Sho и соавт. 9,8 мес. В нашем исследовании ленватиниб показал лучший профиль безопасности, чем в исследовании T. Sho и соавт.: отмена препарата из-за побочных явлений имела место в 8,6 и 27,6 % случаев соответственно. Различия могут объясняться различиями в исходных характеристиках включенных больных с нГЦК; так, в работе T. Sho и соавт. большинство имели балльную оценку по шкале ECOG 0, в то время как в нашем исследовании — 1 балл, уровень АФП — 14,0 и 76,0 соответственно.

В исследовании REFLECT медиана ОВ на ленватинибе составила 13,6 мес., а медиана ВВП — 7,4 месяца [7, 8]. В нашем исследовании медиана ОВ составила 14,6 мес., а медиана ВВП — 11,1 мес. Сопоставимость показателей подтверждает эффективность применения ленватиниба в реальной клинической практике у различных групп пациентов с нГЦК, включая и не исследованные в рамках REFLECT.

Применение после прогрессирования на ленватинибе системной противоопухолевой терапии во 2-й линии способствовало увеличению медианы ОВ более чем в 1,5 раза и вероятности выживания в 2 раза по сравнению с пациентами, получившими ленватиниб только в 1-й линии, однако, различия не достигли статистической достоверности. Для проверки этой тенденции необходимы исследования на большей выборке пациентов.

Недавно были опубликованы результаты сравнительных исследований ленватиниба с сорафенибом в реальной клинической практике [31, 32].

В обоих исследованиях ленватиниб продемонстрировал преимущества перед сорафенибом. При этом медиана ОВ, медиана ВВП и ЧКЗ также были сопоставимы с полученными в рамках нашего исследования результатами.

Недавно представленные результаты исследования IMBrave150 показали, что лучшую ОВ и ВВП по сравнению с сорафенибом у пациентов с нГЦК демонстрирует и комбинация атезолизумаб + бевацизумаб: медиана ОВ 19,4 мес. на комбинации, против 13,4 на сорафенибе, медиана ВВП 6,9 мес. на комбинации против 4,3 мес., $p < 0,001$ [33]. При этом сравнительное исследование в реальной клинической практике не продемонстрировало различий между группами пациентов с нГЦК, которым был назначен атезолизумаб + бевацизумаб или ленватиниб, ни в отношении медианы ОВ, и в отношении медианы ВВП. Исследователи сделали вывод о сравнимой эффективности и безопасности данных режимов терапии [34]. Вместе с тем стоимость терапии с применением комбинации атезолизумаб + бевацизумаб является чрезмерно высокой: в фармакоэкономическом исследовании было продемонстрировано, что терапия комбинацией атезолизумаб + бевацизумаб обладает клиническими преимуществами, но не является экономически эффективной по сравнению с сорафенибом для лечения 1-й линии неоперабельной или метастатической ГЦК с точки зрения плательщика в США [35]. Поэтому ленватиниб или сорафениб остаются предпочтительными терапевтическими схемами 1-й линии для этих пациентов.

Выводы

Ленватиниб подтвердил эффективность и безопасность для пациентов с нГЦК в условиях реальной клинической практики. При этом результат лечения может варьироваться в зависимости от таких факторов, как уровень АФП и наличие макроскопической инвазии в воротную вену. Дальнейшие фармако-экономические и сравнительные клинические исследования в реальной клинической практике помогут расширить представления о перспективах применения различных режимов системной терапии у пациентов с нГЦК.

Литература / References

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68 (6): 394–424. DOI:10.3322/caac.21492.
2. 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 Russ.)]
3. Петкау В.В., Бредер В.В., Бессонова Е.Н., Тарханов А.А. Онкологическая помощь больным гепатоцеллюлярным раком в Свердловской области. *Вопросы Онкологии.* 2020; 66(4):364–369. DOI:10.37469/0507-3758-2020-66-4-364-369. [Petkau V.V., Breder V.V., Bessonova E.N., Tarkhanov A.A. Oncological care for the patients with hepatocellular carcinoma in Sverdlovsk region. *Problems in Oncology.* 2020; 66(4): 364–369 (In Russ). DOI:10.37469/0507-3758-2020-66-4-364-369].
4. Vogel A., Martinelli E. Updated treatment recommendations for hepatocellular carcinoma (HCC) from the ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology.* 2021; 32(6): 801–805. DOI:10.1016/j.annonc.2021.02.014.
5. Llovet J.M., Real M.I., Montañana X., Planas R., Coll S., Aponte J., et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002; 359(9319): 1734–1739. DOI:10.1016/S0140-6736(02)08649-X.
6. Lencioni R., de Baere T., Soulen M.C., Rilling W.S., Geschwind J.F. Lipiodol transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: A systematic review of efficacy and safety data. *Hepatology.* 2016; 64(1): 106–116. DOI:10.1002/hep.28453.
7. Vogel A., Frenette C., Sung M., et al. Baseline liver function and outcomes in the phase III REFLECT study in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC). *Journal of Clinical Oncology.* 2020; DOI:10.1200/JCO.2020.38.4_suppl.524.
8. Vogel A., Qin S., Kudo M., Su Y., Hudgens S., Yamashita T., et al. Lenvatinib versus sorafenib for first-line treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: patient-reported outcomes from a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology.* 2021; 6(8): 649–658. DOI:10.1016/S2468-1253(21)00110-2.
9. Briggs A., Daniele B., Dick K., Evans T.R.J., Galle P.R., Hubner R.A., 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(12):1754–9. DOI:10.1038/s41416-020-0817-7.
10. Bruix J., Cheng A.L., Meinhardt G., Nakajima K., Sanctis Y.D., Llovet J. Prognostic factors and predictors of sorafenib benefit in patients with hepato-cellular carcinoma: analysis of two phase III studies. *J Hepatol* 2017; 67(5):999–1008; DOI:10.1016/j.jhep.2017.06.026.
11. Kudo M., Ueshima K., Chan S., Minami T., Chishina H., Aoki T., 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; 11(8):1 084 DOI:10.3390/cancers11081084.
12. Sho T., Suda G., Ogawa K., Shigesawa T., Suzuki K., Nakamura A., et al. Lenvatinib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma who do not meet the REFLECT trial eligibility criteria. *Hepatol Res.* 2020; 50(8):966–977; DOI:10.1111/hepr.13511.
13. Ioannou G., Splan M., Weiss N., McDonald G., Beretta L., Lee S. Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007; 5(8):938–945. DOI:10.1111/hepr.13511.
14. Kudo M., Finn R.S., Qin S., Han K.-H., Ikeda K., Piscaglia F., et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2018;391(10126):1163–1173. DOI:10.1016/S0140-6736(18)30207-1.
15. Alsin A., Kudo M., Vogel A., Cheng A.-L., Tak W.Y., Ryou B.-Y., et al. 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(1):93–104. DOI:10.1159/000504624.
16. Колбин А.С., Гомон Ю.М., Касимова А.Р., Курьев А.А., Бем А.Э. Реальная практика проведения клинико-экономических исследований лекарственных средств, входящих в федеральную программу высокозатратных нозологий. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2022; 15(1):87–105. DOI:10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2022.107. [Kolbin A.S., Gomon Yu.M., Kasimova A.R., Kurylev A.A., Bem A.E. The real practice of clinical and economic research of drugs included in the Federal Program of High-Cost Nosologies. *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology.* 2022; 15(1):87–105. (In Russ.) DOI:10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2022.107].
17. Framework for FDA'S Real-World Evidence Program. URL: <https://www.fda.gov/media/120060/download> (дата обращения: 29.11.2021).
18. 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. DOI:10.17749/2070-4909.2019.12.1.34-41. [Zhuravleva N.I., Shubina L.S., Sukhorukikh O.A. The use of the level of evidence and grade of recommendations scales in developing clinical guidelines in the Russian Federation. *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology.* 2019; 12(1): 34–41. (In Russ.) DOI:10.17749/2070-4909.2019.12.1.34-41].
19. Блинов Д.В., Акарачкова Е.С., Орлова А.С., Крюков Е.В., Коробельников Д.И. Новая концепция разработки клинических рекомендаций в России. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2019; 12(2):125–144. DOI:10.17749/2070-4909.2019.12.2.125-144. [Blinov D.V., Akarachkova E.S., Orlova A.S., Kryukov E.V., Korabelnikov D.I. New framework for the development of clinical guidelines in Russia. *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology.* 2019; 12(2): 125–144 (In Russ). DOI:10.17749/2070-4909.2019.12.2.125-144].
20. Бузуверова О.О., Федяева 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. DOI:10.17749/2070-4909.2019.12.4.327-332. [Buzuverova O.O., Fedyaeva V.K., Sukhorukikh O.A. Developing clinical guidelines and assessing the quality of medical care using the RAND/UCLA method. *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology.* 2019; 12(4): 327–332. (In Russ.) DOI:10.17749/2070-4909.2019.12.4.327-332].
21. Омеляновский В.В., Максимкина Е.А., Ивахненко О.И., Авксентьева М.В., Сура М.В., Хачатрян Г.Р. Совершенствование системы формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения: анализ изменений Постановления Правительства РФ №871. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2020; 13(2): 113–123. DOI:10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.032. [Omelyanovskiy V.V., Maksimkina E.A., Ivakhnenko O.I., Avxentyeva M.V., Sura M.V., Khachatryan G.R. Improvements to the formation of lists of drugs

- for medical use: analysis of changes in the Government Decree no. 871. FARMАКОЕКОНОМИКА. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoeconomics. 2020; 13(2): 113–123. (In Russ.) DOI:10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.032].
22. *Elsayes K.M., Kieler A.Z., Elmohr M.M., Chernyak V., Masch W.R., Furlan A., et al.* White paper of the Society of Abdominal Radiology hepatocellular carcinoma diagnosis disease-focused panel on LI-RADS v2018 for CT and MRI. *Abdominal Radiology*. 2018; 43(10): 2625–2642. DOI:10.1007/s00261-018-1744-4.
 23. *Elsayes K. M., Kieler A.Z., Chernyak V., Morshid A., Furlan A., Masch W.R., et al.* LI-RADS: a conceptual and historical review from its beginning to its recent integration into AASLD clinical practice guidance. *Journal of hepatocellular carcinoma*. 2019; 6: 49–69. DOI:10.2147/JHC.S186239.
 24. *Marks R. M., Masch W. R., Chernyak V.* LI-RADS: past, present, and future, from the AJR special series on radiology reporting and data systems. *American Journal of Roentgenology*. 2021; 216(2): 295–304. DOI:10.2214/AJR.20.24272.
 25. *Chernyak V., Santillan C.S., Papadatos D., Sirlin C.B.* LI-RADS® algorithm: CT and MRI. *Abdom Radiol*. 2018; 43(1): 111–26. DOI:10.1007/s00261-017-1228-y.
 26. *Ludwig D.R., Fraum T.J., Cannella R., Tsai R., Naeem M., LeBlanc M., et al.* Expanding the Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS) v2018 diagnostic population: performance and reliability of LI-RADS for distinguishing hepatocellular carcinoma (HCC) from non-HCC primary liver carcinoma in patients who do not meet strict LI-RADS high-risk criteria. *HPB (Oxford)*. 2019; 21(12): 1697–1706; DOI:10.1016/j.hpb.2019.04.007.
 27. Рак печени (гепатоцеллюлярный). Клинические рекомендации. Ассоциация онкологов России, Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», Общероссийская общественная организация содействия развитию лучевой диагностики и терапии "Российское общество рентгенологов и радиологов". https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/1_2. Liver cancer (hepatocellular). Clinical guidelines. Association of Oncologists of Russia, All-Russian Public Organization "Russian Society of Clinical Oncology", All-Russian Public Organization for the Promotion of the Development of Radiation Diagnostics and Therapy "Russian Society of Radiologists and Radiologists".
 28. *Rimassa L., Santoro A.* Sorafenib therapy in advanced hepatocellular carcinoma: the SHARP trial. Expert review of anticancer therapy. 2009; 9(6): 739–745. DOI: 10.1586/era.09.41.
 29. *Bolondi L., Burroughs A., Dufour J.-F., Galle P., Mazzaferro V., Piscaglia F., Raoul J.* Heterogeneity of Patients with Intermediate (BCLC B) Hepatocellular Carcinoma: Proposal for a Subclassification to Facilitate Treatment Decisions. *Seminars in Liver Disease*. 2013; 32(04), 348–359. DOI:10.1055/s-0032-1329906.
 30. *Ha Y., Shim J.H., Kim S.-O., Kim K.M., Lim Y.-S., Lee H.C.* Clinical appraisal of the recently proposed Barcelona Clinic Liver Cancer stage B subclassification by survival analysis. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2014; 29(4): 787–793. DOI:10.1111/jgh.12452.
 31. *Kuo Y. H., Lu S.-N., Chen Y.-Y., Kee K.-M., Yen Y.-H., Hung C.-H., et al.* Real-world lenvatinib versus sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: a propensity score matching analysis. *Frontiers in oncology*. 2021; 11: 737–767. DOI:10.3389/fonc.2021.737767.
 32. *Lee S. W., Yang S.-S., Lien H.-C., Peng Y.-C., Ko C.-W., Lee T.-Y.* Efficacy of lenvatinib and sorafenib in the real-world first-line treatment of advanced-stage hepatocellular carcinoma in a taiwanese population. *Journal of Clinical Medicine*. 2022; 11(5): 1444. DOI:10.3390/jcm11051444.
 33. *Cheng A. L., Qin S., Ikeda M., Galle P.R., Duceux M., Kim T.-Y., et al.* Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma. *Journal of hepatology*. 2022; 76(4): 862–873. DOI:10.1016/j.jhep.2021.11.030.
 34. *Kim B. K., Cheon J., Kim H., Kang B., Ha Y., Kim D.Y., et al.* Atezolizumab/bevacizumab vs. lenvatinib as first-line therapy for unresectable hepatocellular carcinoma: A Real-World, Multi-Center Study. *Cancers*. 2022; 14(7): 1747. DOI:10.3390/cancers14071747.
 35. *Zhang X., Wang J., Shi J., Jia X., Dang S., Wang W.* Cost-effectiveness of atezolizumab plus bevacizumab vs sorafenib for patients with unresectable or metastatic hepatocellular carcinoma. *JAMA Network Open*. 2021; 4(4): e214846-e214846. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2021.4846.

Сведения об авторах

Петкау Владислав Владимирович* — кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по лекарственной терапии, ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», доцент кафедры онкологии и лучевой диагностики, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет».
Контактная информация: vpetkau@yandex.ru; 620039, Екатеринбург, ул. Соболева, 29; 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3.
ORCID ID 0000-0002-0342-4007

Султанбаев Александр Валерьевич — кандидат медицинских наук, заведующий отделом противоопухолевой лекарственной терапии ГАУЗ Республиканского клинического онкологического диспансера МЗ РБ.
Контактная информация: rkodrb@yandex.ru; 450054, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. проспект Октября, 73/1.
ORCID ID 0000-0003-0996-5995

Меньшиков Константин Викторович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО БГМУ, врач-онколог хирургического отделения № 8 Республиканского клинического онкологического диспансера МЗ РБ.
Контактная информация: kmenshikov80@bk.ru; 450054, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. проспект Октября, 73/1.
ORCID ID 0000-0003-3734-2779

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Information about the authors

Vladislav V. Petkau* — Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Drug Therapy, Sverdlovsk Regional Oncological Dispensary, Assoc. Prof., Department of Oncology and Radiation Diagnostics, Ural State Medical University.
Contact information: vpetkau@yandex.ru; 620039, Ekaterin-burg, Soboleva str., 29; 620028, Ekaterinburg, Repina str., 3.
ORCID ID 0000-0002-0342-4007

Alexander V. Sultanbaev — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Antitumor Drug Therapy, Republican Clinical Oncological Dispensary.
Contact information: rkodrb@yandex.ru; 450054, Ufa, Repub-lic of Bashkortostan, Prospekt Oktyabrya, 73/1.
ORCID ID 0000-0003-0996-5995

Konstantin V. Menshikov - Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Oncology with Courses of Oncology and Pathological Anatomy, Bashkir State Medical University; Oncologist, Surgical Department No. 8 of the Republican Clinical Oncological Dispensary.
Contact information: kmenshikov80@bk.ru; 450054, Ufa, Republic of Bashkortostan, Prospekt Oktyabrya, 73/1.
ORCID ID 0000-0003-3734-2779,

Антипин Артур Сергеевич — врач-онколог, Онкологический дневной стационар противоопухолевой лекарственной терапии (химиотерапии), ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины». Контактная информация: aachemojob@gmail.com; 454087, г. Челябинск, ул. Блохера, д. 42. ORCID ID 0000-0003-3147-7023

Волконский Михаил Викторович — кандидат биологических наук, заведующий дневным стационаром № 1 (химиотерапевтический), ГБУЗ города Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы». Контактная информация: mux19@yandex.ru; 143423 МО, Красногорский район, п/о Степановское, пос. Истра, д.27, стр. с 1 по 26. ORCID 0000-0001-5049-6559

Филиппова Виктория Михайловна — врач дневного стационара № 1 (химиотерапевтический), ГБУЗ города Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы». Контактная информация: mux19@yandex.ru; 143423 МО, Красногорский район, п/о Степановское, пос. Истра, д.27, стр. с 1 по 26. ORCID 0000-0003-1990-175X

Васильева Юлия Владимировна — врач дневного стационара № 1 (химиотерапевтический), ГБУЗ города Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы». Контактная информация: mux19@yandex.ru; 143423 МО, Красногорский район, п/о Степановское, пос. Истра, д.27, стр. с 1 по 26. ORCID 0000-0001-6394-1578

Тарханов Андрей Андреевич — заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер». Контактная информация: andrey.tarkhanov@gmail.com; 620039, Екатеринбург, ул. Соболева, 29. ORCID ID: 000-0002-9584-0859

Мухитова Миляуша Расиховна — кандидат медицинских наук, заведующая Дневным стационаром № 1, ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан имени профессора М.З. Сигала». Контактная информация: Mukhitova.m.r@gmail.com; 420029, г. Казань, ул. Сибирский тракт, 29. ORCID 0000-0002-0741-624X

Мурзалина Махаббат Жикписбаевна — врач-онколог ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер». Контактная информация: tyulegenova88@mail.ru; 462600, г. Оренбург, проспект Гагарина, д. 11. ORCID ID: 0000-0003-0078-7467

Сафарова Альфия Риядовна — заведующая дневным стационаром № 3 (г. Альметьевск), ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан имени профессора М.З. Сигала». Контактная информация: alfiya70-2009@mail.ru; 420029, г. Казань, ул. Сибирский тракт, 29. ORCID: 0000-0002-2988-3746

Artur S. Antipin — Oncologist, Oncological Day Hospital for Antitumor Drug Therapy (Chemotherapy), Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine. Contact information: aachemojob@gmail.com; 454087, Chelyabinsk, Blukhera str., 42. ORCID ID 0000-0003-3147-7023

Mikhail V. Volkonsky — Cand. Sci. (Biol.), Head of Day Hospital No. 1 (Chemotherapy), Moscow City Oncological Hospital No. 62 of the Moscow City Health Department. Contact information: mux19@yandex.ru; 143423 Moscow Region, Krasnogorsk District, Stepanovskoye, Istra, 27, buld. 1–26. ORCID 0000-0001-5049-6559

Viktoria M. Filippova — Physician, Day Hospital No. 1 (Chemotherapy), Moscow City Oncological Hospital No. 62 of the Moscow City Health Department. Contact information: mux19@yandex.ru; 143423 Moscow Region, Krasnogorsk District, Stepanovskoye, Istra, 27, buld. 1–26. ORCID 0000-0003-1990-175X

Yuliya V. Vasilyeva — Physician, Day Hospital No. 1 (Chemotherapy), Moscow City Oncological Hospital No. 62 of the Moscow City Health Department. Contact information: mux19@yandex.ru; 143423 Moscow Region, Krasnogorsk District, Stepanovskoye, Istra, 27, buld. 1–26. ORCID 0000-0001-6394-1578

Andrey A. Tarkhanov — Head of the Department of X-ray Surgical Methods of Diagnosis and Treatment, Sverdlovsk Regional Oncological Center. Contact information: andrey.tarkhanov@gmail.com; 620039, Yekaterinburg, Soboleva str., 29. ORCID ID: 000-0002-9584-0859

Milyausha R. Mukhitova — Cand. Sci. (Med.), Head of Day Hospital No. 1, M.Z. Sigal Republican Clinical Oncological Dispensary of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan. Contact information: Mukhitova.m.r@gmail.com; 420029, Ka-zan, Sibirsky Trakt, 29. ORCID 0000-0002-0741-624X

Makhabbat Z. Murzalina — Oncologist, Orenburg Regional Clinical Oncology Dispensary. Contact information: tyulegenova88@mail.ru; 462600 Oren-burg, Prospekt Gagarina, 11. ORCID ID: 0000-0003-0078-7467

Alfiya R. Safarova — Head of Day Hospital No. 3 (Almetyevsk), M.Z. Sigal Republican Clinical Oncological Dispensary of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan. Contact information: alfiya70-2009@mail.ru; 420029 Kazan, Sibirsky Trakt, 29. ORCID ID: 0000-0002-2988-3746

Поступила: 31.05.22 Принята: 14.07.2022 Опубликована: 30.09.2022
Submitted: 31.05.22 Accepted: 14.07.2022 Published: 30.09.2022