



Эволюционная роль левватиниба в 1-й линии лечения гепатоцеллюлярного рака в новую эру лекарственной терапии

Л.Л. Чан¹, С.Л. Чан^{1,2}✉

¹ Отделение клинической онкологии, Больница принца Уэльского, Китайский университет Гонконга, Специальный административный район Гонконг, Китайская Народная Республика;

² Государственная лаборатория трансляционной онкологии, Онкологический центр сэра Юэ Конг Пао, Гонконгский институт рака, Специальный административный район Гонконг, Китайская Народная Республика

✉ chanlam_stephen@cuhk.edu.hk

Аннотация

Появление мультиткиназных ингибиторов (МКИ) и ингибиторов иммунных контрольных точек (ИИКТ) изменило перспективы лечения гепатоцеллюлярного рака (ГЦР). Комбинированная терапия, включающая в себя ИИКТ, пришла на смену сорафенибу как препарату 1-й линии для лечения распространенного ГЦР по причине лучших показателей эффективности и выживаемости по результатам недавно опубликованных клинических исследований III фазы. Однако роль левватиниба при применении в качестве терапии 1-й линии все еще не ясна, поскольку ни в одном из проспективных исследований не было выполнено сравнение его эффективности с эффективностью ИИКТ при распространенном ГЦР. Несколько ретроспективных исследований показали, что левватиниб, применяемый в качестве терапии 1-й линии, может не уступать комбинации с ИИКТ. Более того, появляется все больше доказательств того, что лечение ИИКТ связано с худшими исходами у пациентов с ГЦР невирусной этиологии. Это ставит под вопрос превосходство лечения ИИКТ у всех пациентов и выдвигает применение левватиниба в качестве терапии 1-й линии на первый план как потенциально предпочтительный вариант лечения. Кроме того, накопленные данные подтверждают, что при распространенном ГЦР промежуточной стадии с высокой опухолевой нагрузкой применение левватиниба в 1-й линии или в комбинации с трансартериальной химиоэмболизацией (ТАХЭ) является предпочтительным вариантом лечения по сравнению с самостоятельным применением ТАХЭ. В настоящем обзоре представлены новейшие данные, подтверждающие растущую роль левватиниба в 1-й линии терапии при ГЦР. (Clin Mol Hepatol. 2023; 29: 909–923)

Ключевые слова: гепатоцеллюлярный рак; антинеопластические препараты; ингибитор иммунной контрольной точки.

Для цитирования: Чан Л.Л., Чан С.Л. Эволюционная роль левватиниба в 1-й линии лечения гепатоцеллюлярного рака в новую эру лекарственной терапии. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (7): 24–36. DOI: 10.47407/kr2024.5.7.00445

The evolving role of lenvatinib at the new era of first-line hepatocellular carcinoma treatment

Landon L. Chan¹, Stephen L. Chan^{1,2}✉

¹ Department of Clinical Oncology, Prince of Wales Hospital, The Chinese University of Hong Kong;

² State Key Laboratory of Translational Oncology, Sir YK Pao Centre for Cancer, Hong Kong Cancer Institute, The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong SAR, China

✉ chanlam_stephen@cuhk.edu.hk

Abstract

Emergence of multi-targeted kinase inhibitors (MTIs) and immune checkpoint inhibitors (ICI) have changed the landscape of management in hepatocellular carcinoma (HCC). Combination therapy involving ICI has superseded sorafenib as the first-line treatment option for advanced HCC due to their superior response rates and survival benefits based on recently published phase III trials. However, the role of first-line lenvatinib remains uncertain as no prospective trials have compared its efficacy with ICI in advanced HCC. Several retrospective studies have shown that first-line lenvatinib may not be inferior to ICI combination. Indeed, a growing body of evidence suggests that ICI treatment is associated with inferior treatment outcome in non-viral HCC patients, questioning the supremacy of ICI treatment in all patients and rendering first-line lenvatinib as a potential preferred treatment option. Furthermore, in high-burden intermediate-stage HCC, accumulating evidence supports first-line lenvatinib, or in combination with transarterial chemoembolization (TACE), as a preferred treatment option over TACE alone. In this Review, we describe the latest evidence surrounding the evolving role of first-line lenvatinib in HCC. (Clin Mol Hepatol. 2023; 29: 909–923)

Keywords: hepatocellular carcinoma; antineoplastic agents; immune checkpoint inhibitor.

For citation: Chan L.L., Chan S.L. The evolving role of lenvatinib at the new era of first-line hepatocellular carcinoma treatment. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (7): 24–36. (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.7.00445

Введение

Согласно последним статистическим данным GLOBOCAN [1], гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) создает огромную нагрузку на здравоохранение по всему миру. В 2020 г. первичный рак печени (доля ГЦР в структуре которого составляет около 75–85% случаев) занял ше-

стое место среди наиболее часто диагностируемых видов рака с примерно 906 тыс. новых случаев и третье место среди основных причин смертности от рака по всему миру, став причиной 830 тыс. смертей [1]. Несмотря на совершенствование стратегий наблюдения, многие пациенты с ГЦР обращаются к врачу на поздних

стадиях заболевания, когда системная терапия становится центральным компонентом лечения.

Возможности системного лечения ГЦР ограничены. Сорафениб стал первым мультикиназным ингибитором (МКИ), зарегистрированным для лечения распространенного ГЦР. Препарат был одобрен в 2007 г. по результатам исследования SHARP, в рамках которого применение сорафениба позволило увеличить показатель выживаемости без прогрессирования (ВБП) с 2,8 мес до 5,5 мес (относительный риск – ОР 0,58; $p < 0,001$), а показатель общей выживаемости (ОВ) – с 7,9 мес до 10,7 мес (ОР 0,69; $p < 0,001$) [2]. Несмотря на то что разница по показателям выше достигла статистической значимости, частота объективного ответа (ЧОО) при применении сорафениба составила лишь 2%, для большинства пациентов из группы сорафениба удалось добиться лишь стабилизации заболевания (табл. 1 и 2). К сожалению, в ходе ряда дальнейших исследований не удалось продемонстрировать преимущества других МКИ перед сорафенибом [3–6], и сорафениб оста-

вался единственным вариантом для системной терапии распространенного ГЦР еще на протяжении 10 лет.

За последние 5 лет возможности системной терапии ГЦР расширились за счет применения МКИ [7–10] и ингибиторов иммунных контрольных точек (ИИКТ) [11, 12]. Регистрация ленватиниба для использования в 1-й линии терапии при ГЦР в 2018 г. на основании исследования REFLECT, подтвердившего не меньшую эффективность препарата, стало поворотным моментом в лечении распространенного ГЦР (см. табл. 1 и 2) [7]. В настоящее время ОВ пациентов с ГЦР увеличилась более чем вдвое – с нескольких месяцев в рамках исследования SHARP до более полутора лет в эру иммунотерапии [2, 13, 14]. Внедрение ИИКТ в качестве терапевтической стратегии привело к революционным изменениям парадигмы лечения многих видов рака, включая ГЦР. Применение атезолизумаба (антитело к PD-L1) в комбинации с бевацизумабом (антитело к VEGF) или дурвалимаба (антитело к PD-L1) в комбинации с тремелимуабом (антитело к CTLA4)

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в основные клинические исследования III фазы, которые продемонстрировали положительные результаты применения МКИ или комбинаций с ИИКТ в 1-й линии лечения распространенного ГЦР
Table 1. Patients' characteristics in major positive phase III trials of first-line MTI or ICI combination in advanced HCC

Название исследования	SHARP	REFLECT	IMBrave 150	HIMALAYA
Исследуемый препарат	Сорафениб	Ленватиниб	Атезолизумаб с бевацизумабом	Тремелимуаб с дурвалимуабом
Контрольная группа	Плацебо	Сорафениб	Сорафениб	Сорафениб
Год публикации	2008 г.	2018 г.	2020 г.	2023 г.
Число пациентов в основной группе	n=299	n=478	n=336	n=393
Медиана возраста	64,9 года	63 года	64 года	65 лет
Пол (мужской)	87%	85%	82%	83,2%
Шкала ECOG				
0	54%	63%	62%	62,1%
1	38%	37%	38%	37,7%
Этиология ГЦР				
Гепатит В	19%	53%	49%	31%
Гепатит С	29%	19%	21%	28%
Невирусная	51%	28%	30%	41%
Стадия BCLC				
А	0%	0%	2%	0%
В	8%	19%	15%	19,6%
С	82%	81%	82%	80,4%
Классификация Чайлда–Пью				
А	95%	99%	100%	98,5%
В	5%	1%	0%	1,0%
Макроскопическая инвазия воротной вены	36%	19%	38%	26,2%
Распространение за пределы печени	53%	62%	63%	53,2%
Основные критерии исключения	–	Инвазия воротной вены или желчного протока; опухолевое поражение более 50% печени; желудочно-кишечное кровотечение в течение 28 дней до рандомизации	Высокий риск кровотечения; требующее лечения варикозное расширение вен пищевода и желудка; кровотечение в течение 6 мес до развития варикозного расширения вен пищевода и желудка	Тромбоз воротной вены; активное кровотечение из варикозно расширенных вен желудочно-кишечного тракта в течение предшествующих 12 мес
Примечание. BCLC – Барселонская система стадирования рака печени, ECOG – шкала Восточной объединенной группы онкологов.				

Таблица 2. Исходы отдельных клинических исследований системной терапии первой линии при распространенном ГЦР III фазы
Table 2. Outcomes of selected phase III trials of first-line systemic treatment for advanced HCC

Название исследования	Исследуемый препарат	мВБП (мо)	мОВ (мо)	ЧОО (%), RECIST 1.1	ЧКЗ (%), RECIST 1.1
SHARP	Сорафениб	5,5	10,7	2,3	43
REFLECT	Ленватиниб	7,3	13,6	18,8	72,8
REFLECT	Сорафениб	3,6	12,3	6	59
IMBrave 150	Атезолизумаб с бевацизумабом	6,9	19,2	30	74
IMBrave 150	Сорафениб	4,3	13,4	11	55
HIMALAYA	Дурвалумаб с тремелимуабом	3,8	16,4	20,1	60,1
HIMALAYA	Сорафениб	4,1	13,8	5,1	60,7
LEAP 002	Ленватиниб с пембролизумабом	8,2	21,2	26,1	–
LEAP 002	Ленватиниб	8,1	19,0	17,5	–
COSMIC 312	Кабозантиниб с атезолизумабом	6,8	15,4	11	78
COSMIC 312	Сорафениб	4,2	15,5	4	65

Примечание. мВБП – медиана выживаемости без прогрессирования, мОВ – медиана общей выживаемости, ЧОО – частота объективного ответа, ЧКЗ – частота контроля над заболеванием.

продemonстрировало беспрецедентно высокую ЧОО на уровне 20–30% и ОВ на уровне 16–9 мес, результаты невиданные прежде в истории ГЦР (см. табл. 1 и 2). Указанные комбинации с ИИКТ в настоящее время рекомендованы в качестве режимов 1-й линии терапии при ГЦР.

За счет такого стремительного развития системной терапии ГЦР возникает неясность в отношении роли ленватиниба в качестве режима 1-й линии. В частности, принимая во внимание выдающиеся клинические результаты, полученные при применении комбинаций с ИИКТ, следует ли нам отказаться от ленватиниба в 1-й линии терапии при распространенном заболевании? С другой стороны, существуют ли ситуации, когда применение ленватиниба в 1-й линии лечения ГЦР целесообразно или, возможно, является даже более подходящим? В настоящем обзоре мы разрешим данные противоречия и обсудим растущую роль ленватиниба в терапии 1-й линии при ГЦР.

Ленватиниб в 1-й линии терапии распространенного ГЦР

Пациенты, которым не подходит лечение ИИКТ

Ленватиниб представляет собой оральный МКИ, воздействующий на рецепторы VEGF 1–3, рецепторы FGF 1–4, рецептор PDGF альфа, рецепторы RET и KIT [15]. Монотерапия ленватинибом была одобрена для лечения распространенного ГЦР на основании результатов исследования REFLECT, продемонстрировавшего не меньшую эффективность данного препарата по сравнению с сорафенибом. В этом исследовании медиана ОВ пациентов, получавших ленватиниб, составила 13,6 мес против 12,3 мес у пациентов, получавших сорафениб (ОР 0,92, 95% доверительный интервал – ДИ 0,79–

1,06). Пациенты, которые получали лечение ленватинибом, также имели более высокие ВБП (7,4 против 3,7 мес; ОР 0,66; 95% ДИ 0,57–0,77) и ЧОО (24,1% против 9,2%; ОШ 3,13, 95% ДИ 2,15–4,56) по сравнению с получавшими сорафениб. Нежелательные явления во время лечения были схожими для обоих препаратов. Апостериорный (post-hoc) анализ исходов, сообщаемых пациентами (PRO), проведенный в рамках исследования REFLECT, показал, что большинство шкал PRO в целом отдавали предпочтение группе ленватиниба. У пациентов, получавших ленватиниб, значительно позже появились усталость, боль и диарея, по сравнению с пациентами, получавшими сорафениб [16]. Метаанализ, в который были включены 15 исследований (n=3908), также продемонстрировал схожие показатели ОВ для сорафениба и ленватиниба с закономерно более высокими показателями ЧОО и ВБП при применении ленватиниба по сравнению с сорафенибом [17]. Помимо этого, применение ленватиниба было связано с более высокой частотой бессимптомных нежелательных явлений, таких как артериальная гипертензия, протеинурия и гипотиреоз, в то время как применение сорафениба было связано с более высокой частотой симптоматических нежелательных явлений, в том числе ладонно-подошвенного синдрома и диареи (табл. 3) [17]. По этой причине ленватиниб может быть более предпочтительным вариантом для применения в клинической практике, нежели сорафениб, если монотерапию МКИ назначают в качестве системного лечения.

Однако роль монотерапии МКИ в 1-й линии лечения при распространенном ГЦР стала менее значимой в момент внедрения комбинаций с ИИКТ. На текущий момент для 1-й линии распространенного ГЦР рекомендованы атезолизумаб в комбинации с бевацизумабом (по результатам исследования IMBrave 150 [11, 14]) или дур-

Таблица 3. Связанные с применением левватиниба нежелательные явления 3-й и 4-й степени, зафиксированные в ходе важнейших исследований III фазы и крупных ретроспективных исследований

Table 3. Grade 3 or 4 adverse events of lenvatinib and ICI combinations in landmark phase III studies and large retrospective studies

Исследование	Исследуемый препарат	Ретроспективное или проспективное	Число пациентов	Три наиболее распространенных токсических эффекта	Токсические эффекты 3-й и 4-й степени	Три наиболее распространенных токсических эффекта 3-й и 4-й степени
REFLECT (2018 г.)	Ленватиниб	Проспективное	476	Артериальная гипертензия (42%), диарея (39%), снижение аппетита (34%)	75	Артериальная гипертензия (23%), снижение массы тела (8%), повышение уровня билирубина в крови (7%)
REFLECT (2018 г.)	Сорафениб	Проспективное	475	ЛПС (52%). Диарея (46%), артериальная гипертензия (30%)	67	Артериальная гипертензия (14%), ЛПС (11%), повышение уровня АСТ (8%)
IMBrave 150 (2020 г.)	Атезолизумаб в комбинации с бевацизумабом	Проспективное	329	Артериальная гипертензия (15,2%), повышение уровня АСТ (7,0%), повышение уровня АЛТ (3,6%)	56,5	Артериальная гипертензия (15,2%), повышение уровня АСТ (7,0%), повышение уровня АЛТ (3,6%)
IMBrave 150 (2020 г.)	Сорафениб	Проспективное	156	Диарея (49,4%), ЛПС (48,1%), снижение аппетита (24,4%), артериальная гипертензия (24,4%)	55,1	Артериальная гипертензия (12,2%), ЛПС (8,6%), повышение уровня билирубина в крови (6,4%)
HIMALAYA (2023 г.)	Дурвалумаб в комбинации с тремелимумабом	Проспективное	388	Диарея (26,5%), кожный зуд (22,9%), сыпь (22,4%)	50,5	Повышение уровня липазы (6,2%), повышение уровня АСТ (5,2%), диарея (4,3%)
HIMALAYA (2023 г.)	Сорафениб	Проспективное	374	ЛПС (46,5%), диарея (44,7%), упадок сил (19,9%)	52,4	ЛПС (9,1%), артериальная гипертензия (6,1%), диарея (4,3%)
LEAP-002 (2022 г.)	Ленватиниб	Проспективное	208	–	57,5	–
LEAP-002 (2022 г.)	Ленватиниб в комбинации с пембролизумабом	Проспективное	174	–	62,5	–
COSMIC-312	Кабозантиниб в комбинации с атезолизумабом	Проспективное	432	Диарея (44%), ЛПС (34%), снижение аппетита (25%)	64	Повышение уровня АСТ (9%), повышение уровня АЛТ (9%), артериальная гипертензия (9%)
COSMIC-312	Сорафениб	Проспективное	217	Диарея (45%), ЛПС (36%), снижение аппетита (18%)	46	ЛПС (8%), артериальная гипертензия (8%), боль в животе (5%)
Kim и соавт. [41] (2022 г.)	Ленватиниб	Ретроспективное	146	Анорекция (28,8%), упадок сил (24,7%), повышение уровня АСТ (24%)	21,9	Анорекция (6,8%), протеинурия (2,7%), артериальная гипертензия (2,7%), диарея (2,7%)
Kim и соавт. [41] (2022 г.)	Атезолизумаб в комбинации с бевацизумабом	Ретроспективное	86	Артериальная гипертензия (41,9%), повышение уровня АСТ (37,2%), тромбоцитопения (36,0%), упадок сил (36,0%)	42,8	Повышение уровня АСТ (8,1%), артериальная гипертензия (5,8%), повышение уровня общего билирубина (3,5%)
Casadei-Gardini и соавт. [42] (2023 г.)	Ленватиниб	Ретроспективное	1343	Упадок сил (32,1%), анорекция (31,8%), артериальная гипертензия (31,5%)	68,7	Протеинурия (7,1%), артериальная гипертензия (6,0%), анорекция (5,4%)
Casadei-Gardini и соавт. [41] (2023 г.)	Атезолизумаб в комбинации с бевацизумабом	Ретроспективное	864	Протеинурия (27,6%), артериальная гипертензия (25,8%), упадок сил (24,8%)	48,8	Артериальная гипертензия (6,6%), протеинурия (6,1%), упадок сил (1,9%)

Примечание. АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, ЛПС – ладонно-подошвенный синдром.

валумаб в комбинации с тремелимумабом (по результатам исследования HIMALAYA [18]). Указанные комбинации с ИИКТ продемонстрировали лучшие показатели ЧОО и ОВ в равнении с сорафенибом. Уточненный анализ данных исследования IMBrave 150 продемонстрировал, что атезолизумаб в комбинации с бевацизумабом увеличивал ВВП на 2,6 мес (с 4,3 мес до 6,9 мес), а ОВ – на 5,8 мес (с 13,4 мес до 19,2 мес) по сравнению с сорафенибом. Более высокую ЧОО наблюдали в группе, получавшей атезолизумаб в комбинации с бевацизумабом (30% и 11%); см. табл. 2. Частота связанных с лечением нежелательных явлений 3–4-й степени тяжести в двух экспериментальных группах была схожей (см. табл. 3). Исследование HIMALAYA показало, что применение дурвалумаба в комбинации с тремелимумабом было ассоциировано с увеличением ОВ (16,4 мес против 13,8 мес для сорафениба) и более высокой ЧОО (20,1% в группе дурвалумаба в комбинации с тремелимумабом против 5,1% в группе сорафениба) [12]. Однако показатели ВВП при применении дурвалумаба в комбинации с тремелимумабом и сорафениба были одинаковыми (3,8 мес против 4,1 мес); см. табл. 2. Примечательно, что плато кривой выживаемости пациентов, получавших дурвалумаб и тремелимумаб, примерно соответствует 30% – это говорит о том, что значительная часть пациентов выжила в долгосрочной перспективе.

Несмотря на более высокие ЧОО и выживаемость, обеспечиваемые применением комбинаций с ИИКТ, существуют сценарии, при которых клиницисты могут отдать предпочтение ленватинибу вместо комбинаций с ИИКТ, учитывая сопутствующие заболевания, физическое состояние и предпочтения пациентов. Например, пациентам требующим лечения или с недолеченным варикозным расширением вен пищевода и желудка, у которых есть признаки портальной гипертензии, следует отказаться от применения атезолизумаба в комбинации с бевацизумабом из-за высокого риска кровотечений, связанного с использованием высоких доз бевацизумаба (15 мг/кг). При применении ИИКТ у пациентов с фоновым заболеванием иммунной системы существует риск обострения (до 50%) или развития других иммуноопосредованных нежелательных явлений. В действительности эту категорию пациентов обычно исключают из клинических исследований ИИКТ [19, 20]. Кроме того, назначение клиницистами иммуносупрессивных препаратов пациентам с аутоиммунными заболеваниями в начале терапии ИИКТ остается под вопросом [21].

Важно отметить, что у небольшого числа пациентов с ГЦР (~10–16%) имели место рецидивы после трансплантации печени [22]. Трансплантация печени – вариант радикального лечения для определенной группы пациентов с ГЦР, которые соответствуют миланским критериям [23]. Пациентам, перенесшим трансплантацию печени, требуется длительное лечение иммуносупрессивными препаратами для профилактики острого или хронического отторжения

трансплантата. Применение ИИКТ при рецидиве ГЦР является спорным из-за риска усиления аллоиммунитета и индукции отторжения, а также из-за сомнений в эффективности применения ИИКТ на фоне терапии иммуносупрессорами [24]. На самом деле данных по этой теме мало. Согласно недавнему обзору литературы, в который были включены 27 случаев трансплантации печени с рецидивом ГЦР и назначением ИИКТ: у 8 (29,6%) пациентов был достигнут контроль над заболеванием, но у 6 (22,2%) пациентов произошло острое отторжение трансплантата [25]. Из этого следует, что наиболее подходящим вариантом системной терапии при рецидиве ГЦР после трансплантации печени по-прежнему являются МКИ. Для сорафениба, представляющего собой МКИ с самой долгой историей использования для лечения ГЦР, в этой группе пациентов накоплено наибольшее количество данных [26–28]. В последнее время также появилось больше информации о применении ленватиниба. В ходе проведенного на Тайване ретроспективного исследования «случай–контроль» были описаны 10 пациентов, которые получали ленватиниб при рецидиве заболевания после трансплантации печени. Медианы ВВП и ОВ составили 3,7 и 16,4 мес соответственно [29]. В этой небольшой когорте пациентов у 20% был достигнут частичный ответ, в 50% случаев – стабилизация болезни. Нежелательные явления в основном относились к 1-й и 2-й степени, развитие артериальной гипертензии 3-й степени отмечено только у 1 пациента. Сравнение с контрольной группой, состоявшей из 25 пациентов с ГЦР без трансплантации печени, получавших ленватиниб в качестве терапии 2-й линии, показало отсутствие различий в ВВП, ОВ и характере наблюдаемых нежелательных явлений [29]. В другом многонациональном многоцентровом ретроспективном исследовании, в ходе которого было проведено обследование 45 пациентов с рецидивом ГЦР после трансплантации печени, при применении ленватиниба были достигнуты медианные ВВП и ОВ, составившие 7,6 мес и 14,5 мес соответственно [30]. Наиболее частым нежелательным явлением 3-й степени была артериальная гипертензия, развитие которой наблюдалось у 20% пациентов. Нежелательных явлений 4-й степени не отмечалось. В другой представленной в Милане серии из 9 случаев с рецидивом ГЦР после трансплантации печени применение ленватиниба было ассоциировано с медианой ВВП, равной 321 дню, у одного пациента было зарегистрировано нежелательное явление 3-й степени (нефротический синдром), потребовавшее отмены препарата. Сравнение с подобранной когортой пациентов, получавших терапию сорафенибом, показало, что применение ленватиниба было связано с лучшими медианами ВВП и ОВ [31]. В целом ленватиниб также представляет собой эффективный вариант лечения при рецидиве ГЦР после трансплантации печени, без каких-либо новых проявлений токсичности.

Пациенты с тяжелой портальной гипертензией или тромбозом воротной вены

Пациенты с тяжелой портальной гипертензией или тромбозом воротной вены (Vp4) представляют собой группу с особенно неблагоприятным прогнозом, имеющую высокий риск развития связанных с лечением нежелательных явлений. При выборе системной терапии для таких пациентов необходимо учитывать дополнительные факторы. Тяжелая портальная гипертензия связана с высоким риском варикозного кровотечения. В последнем консенсусе Baveno VII рекомендованы контроль с применением эндоскопических методов или профилактическое назначение β -адреноблокаторов [32]. Применение анти-VEGF препаратов, таких как ленватиниб и бевацизумаб, у пациентов с тяжелой портальной гипертензией, вызвало опасения по поводу повышения риска варикозных кровотечений и вторичной смертности вследствие обострения портальной гипертензии [33]. В проспективном когортном исследовании влияния ленватиниба на портальную гемодинамику у 28 пациентов с распространенным ГЦР данный препарат снижал кровоток в воротной вене, повышал коэффициент полнокровия и усугублял портальную гипертензию через 2 нед приема [34]. Однако во всех недавно опубликованных отчетах по исследованиям III фазы указано, что при использовании МКИ (включая ленватиниб) частота случаев кровотечения, связанных с портальной гипертензией, составила менее 2% [33, 35]. В проспективном многоцентровом исследовании с участием 93 пациентов, получавших ленватиниб, из которых у 37 отмечалась тяжелая портальная гипертензия, показатель ОВ, по-видимому, не снижался по причине последней [36]. Исследование IMBrave 150, напротив, продемонстрировало повышение риска развития варикозных кровотечений в группе пациентов, получавших атезолизумаб в комбинации с бевацизумабом на 2,4% (в сравнении с 0,6% в группе сорафениба). Следует отметить, что это была группа тщательно подобранных пациентов, которым обеспечили оптимальную профилактику портальной гипертензии, а пациенты с кровотечениями из варикозно расширенных вен пищевода и желудка уже были исключены из исследования [11, 33]. По данным систематического обзора исследований II фазы, у не прошедших скрининг пациентов применение бевацизумаба было связано с 10% риском развития кровотечений из варикозно расширенных вен [37].

Пациенты с тромбозом воротной вены (Vp4) были исключены из исследований REFLECT и HIMALAYA. Ретроспективное исследование с участием 20 пациентов с Vp4 при распространенном ГЦР продемонстрировало эффективность и безопасность ленватиниба, при этом ЧОО составила 20% (по критериям mRECIST), а медиана ОВ составила 6,7 мес [38]. Варикозные кровотечения наблюдались у двух пациентов (10%). В другом ретроспективном исследовании, в которое был включен 41 пациент с ГЦР и опухолевым тромбозом воротной вены (Vp3/4), получавший лечение сорафенибом

или ленватинибом, лечение ленватинибом было единственным значимым предиктором более высоких показателей ОВ (ОР 0,19, 95% ДИ 0,06–0,68; $p=0,0106$) и времени до прогрессирования опухоли (ОР 0,16, 95% ДИ 0,05–0,56; $p=0,004$) [39]. Ухудшение функции печени в первые две недели отмечалось в группе ленватиниба, однако впоследствии имело место ее восстановление. В ходе исследования варикозные кровотечения не были отмечены среди нежелательных явлений. Анализ результатов исследования IMBrave 150 по оценке эффективности и безопасности применения атезолизумаба в комбинации с бевацизумабом у пациентов с инвазией воротной вены Vp4, напротив, показал, что ОВ в группе, получавшей атезолизумаб в комбинации с бевацизумабом, была гораздо выше, чем в группе, получавшей сорафениб (7,6 против 5,5 мес; ОР 0,62; 95% ДИ 0,34–1,11), однако в группе, получавшей атезолизумаб в комбинации с бевацизумабом, была выше частота варикозных кровотечений (13,6% против 0%) [40].

Таким образом, у пациентов с тяжелой портальной гипертензией применение дурвалумаба в комбинации с тремелимумабом можно рассмотреть в качестве терапии 1-й линии, так как оно связано с более низким риском кровотечений, чем применение атезолизумаба в комбинации с бевацизумабом и ленватиниба. К сожалению, несмотря на то, что тремелимумаб был одобрен для использования в комбинации с дурвалумабом Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA), а недавно и Европейским агентством лекарственных средств (EMA), он по-прежнему проходит экспертизу регулирующих органов во многих странах мира (например, в Великобритании, Австралии, Гонконге). Помимо этого, крайне высокая стоимость тремелимумаба делает данный режим недоступным для многих пациентов. Выбирая между атезолизумабом, бевацизумабом и ленватинибом, предпочтение отдают ленватинибу, если нет возможности своевременно провести скрининг на варикозные кровотечения перед началом лечения. Аналогичным образом, если нет возможности своевременно провести скрининг на наличие варикозно расширенных вен пищевода/желудка, ленватиниб можно считать более безопасным для пациентов с тромбозом воротной вены, учитывая тот факт, что, согласно анализу результатов исследования IMBrave 150, варикозные кровотечения имели место у 13,4% пациентов, получавших атезолизумаб в комбинации с бевацизумабом.

Уступает ли ленватиниб комбинации с ИИКТ?

Действующие рекомендации по применению комбинаций с ИИКТ в качестве терапии 1-й линии при распространенном ГЦР основаны на более высоких показателях частоты ответа и выживаемости по сравнению с применением сорафениба. Данные проспективных исследований, которые бы позволили сравнить ленватиниб с комбинациями с ИИКТ, отсутствуют. На самом деле было бы логично ожидать, что ленватиниб будет уступать комбинации с ИИКТ, поскольку в рамках ис-

следования REFLECT была продемонстрирована меньшая эффективность ленватиниба в сравнении с сорафенибом [7]. Недавно появились данные, позволяющие предположить, что назначение ленватиниба в 1-й линии терапии может не уступать комбинации с ИИКТ. В ретроспективном исследовании с участием трех университетских клиник Кореи и включением 232 пациентов с распространенным ГЦР, получавших ленватиниб или атезолизумаб в комбинации с бевацизумабом, не было продемонстрировано статистически значимых различий между режимами по показателям ЧОО (32,6% против 31,5%, $p=0,868$), ВВП (5,7 против 6,0 мес; $p=0,738$) и ОВ (не достигнута против 12,8 мес; $p=0,357$) [41]. Подгрупповой анализ показал, что показатели ОВ пациентов, получавших атезолизумаб в комбинации с бевацизумабом были сопоставимы по всем стратам с аналогичными для пациентов, получавших ленватиниб (возраст, пол, общее состояние, этиология и т.д.), за исключением уровня альфа-фетопroteина (АФП) – при применении ленватиниба уровень АФП более 200 коррелировал с благоприятным исходом. Что касается токсичности, в группе, получавшей атезолизумаб в комбинации с бевацизумабом, зафиксировано больше нежелательных явлений 3-й и 4-й степени, чем в группе, получавшей ленватиниб, однако различия не были статистически достоверны (42,8 против 21,9%; $p=0,141$) [41]. В другом крупном международном ретроспективном исследовании, в которое были включены 2 205 пациентов с распространенным ГЦР, после того как клинические данные были уравновешены с применением метода взвешивания по обратной вероятности лечения, не были обнаружены различия во времени до прогрессирования (ОР 0,82; $p=0,117$) и ОВ (ОР 0,97; $p=0,739$) при сравнении атезолизумаба в комбинации с бевацизумабом и ленватиниба [42]. Однако нежелательные явления 3-й и 4-й степени чаще встречались в группе, получавшей ленватиниб, чем в группе, получавшей атезолизумаб в комбинации с бевацизумабом (84,9 против 69,8%; $p=0,009$).

Такие результаты ретроспективных исследований могут в некотором смысле привести в замешательство, поскольку можно было бы ожидать, что ленватиниб будет уступать комбинации с ИИКТ. Для интерпретации этих результатов необходимо учитывать несколько моментов. Во-первых, несмотря на то, что первичной конечной точкой в исследовании REFLECT являлась не меньшая ОВ, была продемонстрирована тенденция к улучшению исходов при применении ленватиниба по сравнению с сорафенибом в отношении ОВ, ВВП и ЧОО [7]. Фактически в нескольких исследованиях реальной клинической практики ленватиниб продемонстрировал результаты лучше, чем в рандомизированных клинических исследованиях. Было последовательно показано, что ленватиниб обеспечивает не только более высокую ЧОО, но и лучшие показатели выживаемости по сравнению с сорафенибом [43–45]. Во-вторых, полученные данные свидетельствуют о том, что более высокие результаты для сорафениба связаны с более дли-

тельным опытом управления нежелательными явлениями для данного препарата [46, 47]. Учитывая, что сорафениб и ленватиниб принадлежат к одному классу лекарственных препаратов и имеют много схожих характеристик, вполне возможно, что предыдущий опыт использования сорафениба сократил время на обучение управлению нежелательными явлениями при применении ленватиниба, что привело к улучшению клинических исходов. В-третьих, было отмечено, что в обоих перечисленных выше исследованиях в группах, получавших в 1-й линии ленватиниб, большее число пациентов в ходе дальнейшего лечения получили loco-регионарную терапию [41, 42]. Однако, как отмечают авторы, такое несоответствие может быть связано с тем, что ленватиниб был одобрен раньше, чем атезолизумаб в комбинации с бевацизумабом, и это стало причиной отсутствия эффективной терапии 2-й линии (т.е. иммунотерапии) для применения после ленватиниба [41]. В целом, хотя и существует множество правдоподобных гипотез, объясняющих одинаковую ОВ у пациентов, которые получали лечение ленватинибом и атезолизумабом в комбинации с бевацизумабом в ходе исследований клинической практики, следует иметь в виду ограничения этих ретроспективных исследований, а именно то, что исследования отличались предвзятостью, а популяция, изученная в составе различных экспериментальных групп, могла быть несбалансированной. Для того чтобы понять, действительно ли эти режимы имеют схожую эффективность, необходимо провести дальнейшие проспективные исследования сбалансированных популяций, предполагающие сравнение эффективности ленватиниба и атезолизумаба в комбинации с бевацизумабом или другой комбинации с ИИКТ.

В проспективных исследованиях монотерапию ленватинибом также сравнивали с терапией комбинацией с ИИКТ. В ходе исследования LEAP 002, представлявшего собой глобальное рандомизированное двойное слепое исследование III фазы, оценивались эффективность и безопасность ленватиниба в комбинации с пембролизумабом и ленватиниба в терапии 1-й линии при распространенном ГЦР. Это первое исследование ленватиниба III фазы после исследования REFLECT. При установленном уровне значимости комбинация ленватиниба и пембролизумаба не продемонстрировала увеличения показателей ВВП и ОВ [48]. Ленватиниб в комбинации с пембролизумабом обеспечил ВВП и ОР, равные 8,2 мес и 21,2 мес соответственно, в сравнении с 8,1 мес (ОР для ВВП: 0,87, 95% ДИ 0,73–1,02; $p=0,047$) и 19,0 мес (ОР для ОВ: 0,84, 95% ДИ 0,71–1,00; $p=0,0227$) соответственно при монотерапии ленватинибом. Следует отметить, что группа, получавшая ленватиниб, показала исключительно хорошие результаты по сравнению с результатами, полученными в исследовании REFLECT (где медиана ОВ составила 13,6 мес), в которое были включены пациенты со схожими характеристиками. При применении комбинации ленватиниб + пембролизумаб ЧОО увеличилась до 26,1% в сравнении

с 17,5% в группе, получавшей ленватиниб, что соответствует данным, полученным в рамках исследования REFLECT. Важной причиной исключительных результатов в группе ленватиниба была доступность 2-й линии лечения. В исследовании LEAP 002 52,1% пациентов группы ленватиниба получали последующую терапию; этот процент был выше, чем в исследовании REFLECT, где составлял лишь 33%. Из этих 52% пациентов, 22,8% получали иммунотерапию (в частности, атезолизумаб в комбинации с бевацизумабом), которая рассматривается как высоко активная при ГЦР [49]. Что касается токсичности, применение ИИКТ характеризовалось более высокой частотой нежелательных явлений: частота связанных с лечением нежелательных явлений 3–5-й степени в группе, получавшей комбинацию ленватиниб + пембролизумаб, составила 62,5% в сравнении с 57,5% в группе, получавшей ленватиниб.

В целом, похоже, что при применении в 1-й линии ленватиниб может быть не менее эффективным, чем комбинации с ИИКТ. Что касается токсичности, в опубликованных исследованиях частота нежелательных явлений 3-й степени и выше при применении ленватиниба варьировала, составив от 20 до 75% (см. табл. 3). Для сравнения: при применении ИИКТ частота нежелательных явлений 3-й степени и выше чаще всего соответствовала 40–50% (см. табл. 3). Наиболее частым нежелательным явлением 3-й степени или выше, связанным с применением ленватиниба, была артериальная гипертензия, которую обычно можно было контролировать с помощью гипотензивных препаратов, перерывов в лечении и снижения дозы. При применении ИИКТ нежелательные явления 3-й степени и выше были более вариабельными в зависимости от ИИКТ [7, 11, 12, 41, 42, 48]. Тем не менее применение ленватиниба в 1-й линии в монорежиме допускает титрование дозы в соответствии с общим состоянием пациента и переносимостью лечения, поэтому данный препарат может быть более универсальным в ситуациях, когда назначение системной терапии находится под вопросом. Следует отметить, что недавнее ретроспективное исследование с участием 176 пациентов с распространенным ГЦР, получавших ленватиниб, показало, что снижение дозы ленватиниба в начале не было связано с худшими показателями выживаемости [50].

Влияет ли этиология ГЦР на результаты терапии?

Раньше, когда для лечения распространенного ГЦР в основном использовались МКИ [2, 7–10], считалось, что этиология ГЦР не влияет на течение болезни. Однако после того как для лечения распространенного ГЦР стали применять ИИКТ, появились данные, что этиология ГЦР может влиять на исход лечения [14, 51]. Например, уточненный анализ данных, проведенный в рамках исследования IMBrave 150, показал, что применение атезолизумаба в комбинации с бевацизумабом обеспечивало увеличение ВБП и ОВ по сравнению с сорафенибом у пациентов с ГЦР вследствие гепатита В

(ОР для ОВ: 0,58, 95% ДИ 0,40–0,83; ОР для ВБП: 0,51, 95% ДИ 0,37–0,70), в отличие от ГЦР невирусной этиологии (ОР для ОВ: 1,05, 95% ДИ 0,68–1,63; ОР для ВБП: 0,51, 95% ДИ 0,55–1,17) [14]. Исследование COSMIC 312 – многоцентровое рандомизированное исследование III фазы, в ходе которого было проведено сравнение применения кабозантиниба в комбинации с атезолизумабом и сорафениба при распространенном ГЦР [51]. Хотя в отношении первичной конечной точки исследования (ОВ) были получены отрицательные результаты, запланированный подгрупповой анализ продемонстрировал, что показатели ВБП и ОВ были выше при назначении комбинации в сравнении с сорафенибом у пациентов с ГЦР и гепатитом В (ВБП: ОР 0,46, 95% ДИ 0,29–0,73; ОВ: ОР 0,53, 95% ДИ 0,33–0,87), но не в подгруппе ГЦР невирусной этиологии (ВБП: ОР 0,92, 95% ДИ 0,60–1,41; ОВ: ОР 1,18, 95% ДИ 0,78–1,79) [51]. Недавнее трансляционное исследование показало, что применение анти-PD-1 препаратов может парадоксальным образом индуцировать и ускорять процессы канцерогенеза у пациентов с ГЦР и неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) в качестве фонового заболевания [52]. Группа исследователей обнаружила, что при ГЦР и НАСГ как в мышинной модели, так и в человеческих опухолях имело место специфическое повышение уровня CD8+PD1+ Т-лимфоцитов. Примечательно, что анти-PD-1 терапия способствовала повреждению тканей, приводила к озлокачествлению и обеспечивала большую агрессивность уже имеющихся НАСГ и ГЦР. Кроме того, метаанализ трех опубликованных исследований III фазы (CheckMate 459, Keynote 240 и IMBrave 150), проведенный той же группой ученых, показал, что показатели выживаемости пациентов с ГЦР невирусной этиологии не улучшались при применении иммунотерапии (ОР 0,92, 95% ДИ 0,77–1,11). И напротив, иммунотерапия улучшала показатели ОВ у пациентов с ГЦР вирусной этиологии (ОР 0,64, 95% ДИ 0,48–0,94) [52].

В свете получения таких интересных данных увеличилось число исследований, призванных проверить, что принесет больше пользы пациентам с ГЦР невирусной этиологии – иммунотерапия или терапия МКИ. Недавно опубликованное многонациональное ретроспективное исследование с проспективным набором пациентов, и включением 759 случаев распространенного ГЦР невирусной этиологии, показало, что терапия ленватинибом увеличивала показатели ОВ (ОР: 0,65, 95% ДИ 0,44–0,95; $p=0,0268$) и ВБП (ОР: 0,67, 95% ДИ 0,51–0,86; $p=0,002$) в сравнении с терапией комбинацией атезолизумаб + бевацизумабом [53]. В частности, многофакторный анализ показал, что применение ленватиниба в популяции пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП)/НАСГ приводило к увеличению ОВ (ОР: 0,46, 95% ДИ 0,26–0,84; $p=0,011$) и ВБП (ОР: 0,55, 95% ДИ 0,38–0,82; $p=0,031$) по сравнению с применением атезолизумаба в комбинации с бевацизумабом, чего не наблюдалось в подгруппе пациентов без НАЖБП/НАСГ [53].

Прежде чем использовать этиологию ГЦР в качестве критерия выбора режима для 1-й линии терапии, необходимо учесть несколько факторов. Во-первых, очевидно, что подгруппа пациентов с ГЦР невирусной этиологии представляет собой неоднородную популяцию, в которой есть пациенты с НАЖБП, хроническим алкоголизмом, скрытым гепатитом В (положительный результат теста на анти-НВс и отрицательный – на НВсAg), а также пациенты, у которых имеет место сочетание перечисленных выше причин. Анализ преимуществ различных режимов системной терапии в каждой из указанных подгрупп необходим для понимания преимуществ каждого варианта лечения. Во-вторых, имеющиеся на данный момент данные получены посредством подгрупповых анализов в ходе клинических исследований или ретроспективного анализа серий клинических случаев, который мог отличаться предвзятостью. Гипотезу необходимо проверить путем проведения проспективных исследований, предполагающих сравнение терапии ленватинибом и ИИКТ в подгруппах с ГЦР определенной этиологии. В-третьих, необходимо точнее сформулировать определение ГЦР невирусной этиологии, поскольку в представленных анализах такие подгруппы не были четко определены [14, 51, 53]. Например, золотым стандартом диагностики НАЖБП является наличие гистологических признаков стеатоза более чем в 5% гепатоцитов, что предполагает использование инвазивных методов, таких как биопсия печени. Несмотря на возможность неинвазивной диагностики посредством проведения компьютерной томографии и ультразвуковых исследований, представление рентгенографических данных связано с рядом ограничений, причинами которых являются несоответствия в заключениях одних и тех же специалистов и чувствительность используемых методов визуализации [54]. Кроме того, в условиях наблюдаемой пандемии метаболических заболеваний печени у значительной части пациентов с вирусным гепатитом может встречаться сочетание вирусного гепатита с жировой болезнью печени. Например, в ходе ретроспективного когортного исследования, проведенного в Гонконге, в которое были включены 270 инфицированных вирусом гепатита В пациентов, гистологически подтвержденное сопутствующее заболевание печени было обнаружено у 107 (39,6%) пациентов [55]. По этой причине при проведении дальнейших исследований необходимо дать четкое определение ГЦР различной этиологии и учесть возможность наличия разных этиологических факторов у одного и того же пациента.

Применение ленватиниба в 1-й линии терапии и трансартериальной химиоэмболизации

Помимо изучения ленватиниба в режиме монотерапии в 1-й линии распространенного ГЦР, также было проведено исследование ленватиниба в комбинации с трансартериальной химиоэмболизацией (ТАХЭ) у пациентов с распространенным ГЦР, с целью улучшить

клинические исходы [56]. Недостаточный ответ внутрипеченочных опухолевых очагов по-прежнему представляет собой серьезную проблему для повторных ТАХЭ [57]. Повышение экспрессии VEGF и других проангиогенных факторов после ТАХЭ, индуцированное появлением ишемических изменений в опухолевом окружении, считается основным механизмом, лежащим в основе резистентности к лечению [58, 59]. Ленватиниб как мощный антиангиогенный агент теоретически может обеспечить синергизм с ТАХЭ посредством ингибирования и ангиогенеза, и роста опухоли после проведения ТАХЭ.

В ходе исследования LAUNCH 338 пациентов-китайцев с распространенным ГЦР, ранее не получавших терапию, или с рецидивом распространенного первичного ГЦР после хирургического лечения рандомизировали для получения ленватиниба или ленватиниба в комбинации с ТАХЭ по необходимости (ЛЕН-ТАХЭ) [56]. У большинства пациентов (более 85%) был гепатит В. ТАХЭ выполняли через сутки после перорального приема ленватиниба, а затем повторяли, если имел место неполный некроз или возобновление роста опухоли. Наблюдение (в среднем в течение 17 мес) показало, что показатель ОВ был значимо выше в группе ЛЕН-ТАХЭ – 17,8 мес против 11,8 мес в группе, получавшей монотерапию ленватинибом (ОР 0,45; $p=0,001$). Медианная ВВП в группе ЛЕН-ТАХЭ также была выше – 10,6 мес против 6,4 мес в группе, получавшей монотерапию ленватинибом (ОР 0,43; $p=0,001$). ЧОО по критериям mRECIST была выше в группе ЛЕН-ТАХЭ (54,1%), чем в группе, получавшей монотерапию ленватинибом (25,0%) ($p=0,001$) [56]. Что касается безопасности, в группе ЛЕН-ТАХЭ чаще наблюдали отклонения от нормы уровней печеночных ферментов (3–4-й степени), чем в группе монотерапии ленватинибом (~20% против 2%), однако частота других нежелательных явлений 3–4-й степени, таких как ладонно-подошвенный синдром, диарея, боль в животе и т.д., в двух группах была схожей [56]. Несмотря на то что это исследование позволило получить многообещающие данные о применении ленватиниба в комбинации с ТАХЭ у пациентов-китайцев с ГЦР вследствие гепатита В, необходимы дальнейшие исследования, чтобы экстраполировать полученные данные на пациентов с ГЦР иной этиологии, принадлежащих к иным этническим группам.

Применение ленватиниба в качестве терапии 1-й линии при ГЦР промежуточной стадии

Пациенты с ГЦР промежуточной стадии представляют собой наиболее неоднородную группу. До 2018 г. единственным рекомендованным методом лечения ГЦР промежуточной стадии (по системе Barcelona Clinic Liver Cancer [BCLC]-В) являлась ТАХЭ [60]. В обновленной версии классификации от 2022 г. ГЦР промежуточной стадии разделен на три подгруппы в зависимости от опухолевой нагрузки и функционального состояния печени для лучшей стратификации и управления лечением [61]. Для подгруппы пациентов с обширным диф-

фузным инфильтративным билобарным поражением печени рекомендованным вариантом лечения уже является не ТАХЭ, а системная терапия. Применение ТАХЭ не является эффективной стратегией лечения ГЦР промежуточной стадии с высокой опухолевой нагрузкой, оно может привести к нарушению функции печени на ранних этапах [61, 62].

Безусловно, системная терапия ГЦР промежуточной стадии не является чем-то новым. В ходе трех крупных исследований клинической практики была продемонстрирована эффективность сорафениба у пациентов с ГЦР промежуточной стадии [63–65]. Исследование GIDEON – глобальное проспективное наблюдательное исследование, проходившее с 2009 по 2012 г., предполагало оценку безопасности и эффективности сорафениба у пациентов с ГЦР разных стадий по системе BCLC. Было установлено, что медиана ОВ была выше у пациентов с опухолями BCLC-B в сравнении с BCLC-C (ОВ 29,5 против 11,1 мес) [63]. SOFIA и INSIGHT, два похожих исследования, проведенных в Европе в один и тот же период, также продемонстрировали лучшую медиану ОВ для пациентов с ГЦР стадии BCLC-B по сравнению с BCLC-C при лечении сорафенибом (SOFIA, ОВ 20,6 против 8,4 мес; INSIGHT, ОВ 19,6 против 13,6 мес) [64, 65].

Однако для какой группы пациентов системная терапия принесет больше пользы, чем ТАХЭ, было все еще неясно. Чтобы сформулировать характеристики для такой группы пациентов, которая в большей степени подходит для системной терапии, эффективность леватиниба в сравнении с ТАХЭ оценивалась при ГЦР промежуточной стадии у пациентов без ТАХЭ в анамнезе, с опухолевой нагрузкой, выходящей за рамки критериев «до 7» («up-to-7»), и с функциональным классом А по Чайлд–Пью [66]. Леватиниб был выбран вместо сорафениба из-за более высокого показателя ЧОО, который был достигнут в рамках исследования REFLECT [7, 67]. Критерии «до 7» предполагают то, что количество опухолевых очагов и диаметр этих очагов равны семи или менее. Эти критерии были впервые предложены как дополнение к Миланским для прогнозирования исхода трансплантации печени [68]. Ретроспективное исследование, проведенное методом псевдорандомизации для экспериментального подтверждения концепции, показало, что применение леватиниба обеспечило увеличение ОВ (37,9 мес против 21,3 мес; $p < 0,01$), ВВП (16,0 мес против 3,0 мес; $p = 0,001$) и ЧОО (73,3% против 33,3%; $p = 0,001$). Исследование также продемонстрировало, что функция печени ухудшалась после повторной ТАХЭ (исходный показатель по шкале ALBI от $-2,66$ до $-2,09$; $p < 0,001$) и не менялась в группе, получавшей леватиниб (исходный показатель по шкале ALBI от $-2,61$ до $-2,61$; $p = 0,254$). Следует отметить, что прием леватиниба обеспечил значимое уменьшение распространенности опухолевого процесса у двух пациентов; это сделало возможными проведение абляции и удаление опухоли. Такие обнадеживающие результаты подтверждают место леватиниба в лечении ГЦР промежу-

точной стадии у пациентов с распространением опухолевого процесса за рамки критериев «до 7» и сохранной функцией печени в ходе крупного рандомизированного контролируемого исследования. Тем не менее также следует заранее рассмотреть возможность назначения леватиниба пациентам, чей ответ на ТАХЭ был признан слабым.

Проведенное в Японии исследование TACTICS-L – неконтролируемое исследование II фазы по оценке эффективности и безопасности применения леватиниба в комбинации с ТАХЭ при неоперабельном ГЦР промежуточной стадии [69]. В исследование были включены 62 пациента, в основном пожилые (старше 65 лет: 79%), со стадией BCLC-B (59,7%). У 64,5% пациентов опухолевая нагрузка определялась в рамках критериев «до 7». Пациенты получали леватиниб в течение 14–21 дня, с последующим перерывом на 2 дня перед ТАХЭ, далее возобновляли лечение через 2 дня после ТАХЭ, до прогрессирования заболевания. При медиане наблюдения 20,3 мес медиана ВВП составила 28,3 мес, а двухлетняя ВВП превысила 60%. Наилучший показатель ЧОО составил 88,7%, при этом полный ответ имел место у 66,1% пациентов. Около половины (50,5%) ответивших на лечение ($n = 55$) продемонстрировали устойчивый ответ на терапию через год. Этот метод лечения показал хорошую переносимость, а наиболее частыми нежелательными явлениями были гипотиреоз (58,1%), артериальная гипертензия (53,2%) и снижение аппетита (50,0%). Никакие другиестораживающие нежелательные явления выявлены не были [69]. Таким образом, леватиниб в комбинации с ТАХЭ представляет собой еще один многообещающий режим терапии 1-й линии для пациентов с неоперабельным ГЦР промежуточной стадии – несмотря на то, что в исследование было включено большое число пациентов с более ранней стадией ГЦР (BCLC-A). Для валидации данного комбинированного метода лечения необходимы дальнейшие исследования III фазы.

С другой стороны, в настоящий момент проходят несколько исследований III фазы по оценке эффективности атезолизумаба в комбинации с бевацизумабом (или в комбинации с ТАХЭ) по сравнению с ТАХЭ при ГЦР промежуточной стадии (NCT04803994, NCG04712643) [70, 71]. Поскольку характер ответа у пациентов, которых лечили атезолизумабом в комбинации с бевацизумабом (способствует уменьшению размеров опухоли), и пациентов, которые получали леватиниб (способствует некрозу опухоли за счет прекращения кровоснабжения), различен [72], в дальнейшем было бы интересно сравнить атезолизумаб в комбинации с бевацизумабом и ТАХЭ и леватиниб в комбинации с ТАХЭ.

Заключение

В эпоху эффективной комбинированной терапии ИИКТ, демонстрирующей потрясающие показатели частоты ответа и выживаемости, роль леватиниба в первой линии терапии распространенного ГЦР стала менее значительной. Однако терапия ИИКТ подходит не всем

пациентам по причине наличия фоновых состояний, таких как аутоиммунные заболевания и длительный прием иммуносупрессоров (см. табл. 2). В таких условиях лenvатиниб играет важную роль – он представляется безопасным и таким же эффективным. Тем не менее клиницистам следует обращать внимание на частые нежелательные явления, такие как артериальная гипертензия, протеинурия и гипотиреоз, возникающие вследствие длительного приема лenvатиниба. Важно тщательно контролировать эти нежелательные явления. Кроме того, с увеличением числа доступных препаратов для лечения распространенного ГЦР предметом изучения стала правильная последовательность лечения (например, сначала ИИКТ или сначала ИТК). Несколько ретроспективных исследований продемонстрировали эффективность и безопасность лenvатиниба при применении в качестве терапии 2-й линии после ИИКТ, однако данных проспективных исследований по-прежнему не хватает [73, 74].

С другой стороны, сейчас мы начали понимать, что пациенты с ГЦР различной этиологии могут по-разному отвечать на лечение ИИКТ, применение которых позволяет добиться лучшего ответа у некоторых пациентов, чем применение лenvатиниба. Например, многочисленные ретроспективные исследования показали, что применение лenvатиниба у пациентов с ГЦР невирусной этиологии может быть более эффективным, чем применение комбинаций с ИИКТ [14, 51, 53]. Такие различия в ответе были объяснены различиями опухолевого микроокружения и состояния иммунной системы, связанными с наличием фоновых заболеваний [52]. Тем не менее пациенты с ГЦР невирусной этиологии представляют собой неоднородную группу пациентов, и для подтверждения этих постулатов потребуются дальнейшие исследования, специально предназначенные для пациентов с ГЦР с конкретной этиологией (см. табл. 2).

Кроме того, в настоящее время производится оценка применения лenvатиниба в качестве терапии 1-й линии при промежуточной стадии ГЦР, в том числе у пациен-

тов с высокой опухолевой нагрузкой – например, выходящей за рамки критериев «до 7» (см. табл. 2). Известно, что данная группа пациентов рефрактерна к таким методам терапии как ТАХЭ. Несколько исследований с участием небольшого числа пациентов показали, что монотерапия лenvатинибом или терапия лenvатинибом в комбинации с ТАХЭ эффективна и безопасна в этой группе пациентов, при этом дополнительным преимуществом является отсутствие нарушения функции печени [66, 69]. Что касается неоадьювантной и адьювантной терапии, продолжается ряд исследований, изучающих применение лenvатиниба в комбинации с иммунотерапией и/или локорегионарной терапией (например, ТАХЭ, радиочастотная абляция), результаты которых, как ожидается, будут опубликованы в ближайшие годы (NCT05185739, NCT04227808, NCT05113186). Применение комбинации лenvатиниба, пембролизумаба и ТАХЭ в настоящее время изучают в ходе исследования III фазы LEAP 012 [75]. Таким образом, роль лenvатиниба в терапии ГЦР продолжает развиваться, и препарат останется важным для лечения данного заболевания на годы вперед.

Вклад авторов. Авторы внесли равный вклад в разработку концепции, анализ литературных данных, подготовку черновика и финальную проверку рукописи.

Authors' contribution. Both authors contribute equally to the conceptualization, literature review, drafting and final review of this manuscript.

Конфликт интересов. С.Л. Чан является консультантом Astra-Zeneca, MSD, Eisai, BMS и Roche. Его исследования финансировали компании MSD, Bayer, Eisai, Ipsen и SIRTEX. С.Л. Чан получил вознаграждение от компаний Bayer, Astra-Zeneca, Eisai, Roche и MSD. Он выступает с докладами от имени MSD, BMC, Astra-Zeneca, Eisai, Roche, Ipsen, SIRTEX и Hutchmed. Л.Л. Чан получил поддержку в виде оплаты путевых расходов от компании Roche.

Conflicts of Interest. S.L. Chan is the advisory for Astra-Zeneca, MSD, Eisai, BMS and Roche. S.L. Chan received research fund from MSD, Bayer, Eisai, Ipsen and SIRTEX. S.L. Chan received Honoraria from Bayer, Astra-Zeneca, Eisai, Roche and MSD. S.L. Chan is the speaker for MSD, BMC, Astra-Zeneca, Eisai, Roche, Ipsen, SIRTEX and Hutchmed. L.L. Chan has received travel support from Roche.

Литература / References

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71:209-49.
- Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378-90.
- Johnson PJ, Qin S, Park JW et al. Brivanib versus sorafenib as first-line therapy in patients with unresectable, advanced hepatocellular carcinoma: results from the randomized phase III BRISK-FL study. *J Clin Oncol* 2013;31:3517-24.
- Cheng AL, Kang YK, Lin DY et al. Sunitinib versus sorafenib in advanced hepatocellular cancer: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2013;31:4067-75.
- Cainap C, Qin S, Huang WT et al. Linifanib versus Sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2015;33:172-9.
- Zhu AX, Rosmorduc O, Evans TR et al. SEARCH: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of sorafenib plus erlotinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2015;33:559-66.
- Kudo M, Finn RS, Qin S et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2018;391:1163-73.
- Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;389:56-66.
- Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL et al. Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2018;379:54-63.
- Zhu AX, Kang YK, Yen CJ et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:282-96.
- Finn RS, Qin S, Ikeda M et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2020;382:1894-905.
- Abou-Alfa GK, Chan SL, Kudo M et al. Phase 3 randomized, open-label, multicenter study of tremelimumab (T) and durvalumab (D) as first-line therapy in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): HIMALAYA. *J Clin Oncol* 2022;44(4 Suppl.):379.
- Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2017;389:255-65.

14. Cheng AL, Qin S, Ikeda M et al. Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2022;76:862-73.
15. Tohyama O, Matsui J, Kodama K et al. Antitumor activity of lenvatinib (e7080): an angiogenesis inhibitor that targets multiple receptor tyrosine kinases in preclinical human thyroid cancer models. *J Thyroid Res* 2014;2014:638747.
16. Vogel A, Qin S, Kudo M 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. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021;6:649-58.
17. Luo J, Gao B, Lin Z et al. Efficacy and safety of lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of advanced hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Front Oncol* 2022;12:1010726.
18. Kudo M. Durvalumab plus tremelimumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2022;11:592-6.
19. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med* 2018;378:158-68.
20. Brahmer JR, Abu-Sbeih H, Ascierto PA et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events. *J Immunother Cancer* 2021;9:e002435.
21. Tison A, Garaud S, Chiche L et al. Immunecheckpoint inhibitor use in patients with cancer and pre-existing autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2022;18:641-56.
22. Toniutto P, Fumolo E, Fornasiere E, Bitetto D. Liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the milan criteria: A comprehensive review. *J Clin Med* 2021;10:3932.
23. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334:693-9.
24. Au KP, Chok KSH. Immunotherapy after liver transplantation: Where are we now? *World J Gastrointest Surg* 2021;13:1267-78.
25. Jiang J, Huang H, Chen R et al. Immunotherapy for hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation, can we harness the power of immune checkpoint inhibitors? *Front Immunol* 2023;14:1092401.
26. Weinmann A, Niederle IM, Koch S et al. Sorafenib for recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Dig Liver Dis* 2012;44:432-7.
27. Sposito C, Mariani L, Germini A et al. Comparative efficacy of sorafenib versus best supportive care in recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation: a case-control study. *J Hepatol* 2013;59:59-66.
28. Alsina AE, Makris A, Nenos V et al. Can sorafenib increase survival for recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation? A pilot study. *Am Surg* 2014;80:680-4.
29. Chen YY, Chen CL, Lin CC et al. Efficacy and Safety of Lenvatinib in Hepatocellular Carcinoma Patients with Liver Transplantation: A Case-Control Study. *Cancers (Basel)* 2021;13:4584.
30. Bang K, Casadei-Gardini A, Yoo C et al. Efficacy and safety of lenvatinib in patients with recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Cancer* 2023;12:2572-9.
31. Mazzarelli C, Zavaglia C, Cesarini L et al. Lenvatinib for treatment of recurrence hepatocellular carcinoma after liver transplantation: A case series. *Dig Liver Dis* 2023;55 (Suppl 1):S68.
32. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G et al; Baveno VII Faculty. Baveno VII – Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol* 2022;76:959-74.
33. Thabut D, Kudo M. Treatment of portal hypertension in patients with HCC in the era of Baveno VII. *J Hepatol* 2023;78:658-62.
34. Hidaka H, Uojima H, Nakazawa T et al. Portal hemodynamic effects of lenvatinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: A prospective cohort study. *Hepatol Res* 2020;50:1083-90.
35. Allaire M, Rudler M, Thabut D. Portal hypertension and hepatocellular carcinoma: Des liaisons dangereuses... *Liver Int* 2021;41:1734-43.
36. Maesaka K, Sakamori R, Yamada R et al. Therapeutic efficacy of lenvatinib in hepatocellular carcinoma patients with portal hypertension. *Hepatol Res* 2020;50:1091-100.
37. Fang P, Hu JH, Cheng ZG et al. Efficacy and safety of bevacizumab for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review of phase II trials. *PLoS One* 2012;7:e49717.
38. Chuma M, Uojima H, Hiraoka A et al. Analysis of efficacy of lenvatinib treatment in highly advanced hepatocellular carcinoma with tumor thrombus in the main trunk of the portal vein or tumor with more than 50% liver occupation: A multicenter analysis. *Hepatol Res* 2021;51:201-15.
39. Kuzuya T, Ishigami M, Ito T et al. Sorafenib vs. Lenvatinib as first-line therapy for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis. *Anticancer Res* 2020; 40: 2283-2290.
40. Breder V, Vogel A, Merle P 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. *J Clin Oncol* 2021;39(15 Suppl.):4073.
41. Kim BK, Cheon J, Kim H et al. Atezolizumab/Bevacizumab vs. Lenvatinib as first-line therapy for unresectable hepatocellular carcinoma: A real-world, multi-center study. *Cancers (Basel)* 2022;14:1747.
42. Casadei-Gardini A, Rimini M, Tada T et al. Atezolizumab plus bevacizumab versus lenvatinib for unresectable hepatocellular carcinoma: a large real-life worldwide population. *Eur J Cancer* 2023;180:9-20.
43. Kuo YH, Lu SN, Chen YY et al. Realworld lenvatinib versus sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: A propensity score matching analysis. *Front Oncol* 2021;11:737767.
44. Burgio V, Iavarone M, Di Costanzo GG et al. Real-life clinical data of lenvatinib versus sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma in Italy. *Cancer Manag Res* 2021;13:9379-89.
45. Rimini M, Shimose S, Lonardi S et al. Lenvatinib versus Sorafenib as first-line treatment in hepatocellular carcinoma: A multi-institutional matched case-control study. *Hepatol Res* 2021;51:1229-41.
46. Tovoli F, Ielasi L, Casadei-Gardini A et al. Management of adverse events with tailored sorafenib dosing prolongs survival of hepatocellular carcinoma patients. *J Hepatol* 2019;71:1175-1183.
47. Casadei Gardini A, Scarpi E, Foschi FG et al. Impact of physician experience and multidisciplinary team on clinical outcome in patients receiving sorafenib. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2019;43:e76-e78.
48. Finn RS, Kudo M, Merle P et al. LBA34 Primary results from the phase III LEAP-002 study: Lenvatinib plus pembrolizumab versus lenvatinib as first-line (1L) therapy for advanced hepatocellular carcinoma (aHCC). *Ann Oncol* 2022;33(Suppl. 7):S1401.
49. Targeted Oncology Staff. Finn Reviews Phase 3 Trials of Lenvatinib in Advanced HCC. Targeted Oncology web site. URL: <https://www.targetedonc.com/view/finn-reviews-phase-3-trials-of-lenvatinib-in-advanced-hcc>. Accessed 8 May 2023.
50. Chan LL, Mo FK, Law ALY et al. P-108: Impact of dose adjustment on clinical outcome of lenvatinib-treated patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC). Paper presented at: International Liver Cancer Association Conference; 2022; Madrid, Spain.
51. Kelley RK, Rimassa L, Cheng AL et al. Cabozantinib plus atezolizumab versus sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma (COSMIC-312): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2022;23:995-1008.
52. Pfister D, Núñez NG, Pinyol R et al. NASH limits anti-tumour surveillance in immunotherapy-treated HCC. *Nature* 2021;592:450-6.
53. Rimini M, Rimassa L, Ueshima K et al. Atezolizumab plus bevacizumab versus lenvatinib or sorafenib in non-viral unresectable hepatocellular carcinoma: an international propensity score matching analysis. *ESMO Open* 2022;7:100591.
54. Han SK, Baik SK, Kim MY. Non-alcoholic fatty liver disease: Definition and subtypes. *Clin Mol Hepatol* 2023;29 (Suppl.):S5-S16.
55. Chan AW, Wong GL, Chan HY et al. Concurrent fatty liver increases risk of hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2017;32:667-76.
56. Peng Z, Fan W, Zhu B et al. Lenvatinib combined with transarterial chemoembolization as first-line treatment for advanced hepatocellular carcinoma: A phase III, randomized clinical trial (LAUNCH). *J Clin Oncol* 2023;41:117-27.
57. Zhang S, Zhong BY, Zhang L et al. Transarterial chemoembolization failure/refractoriness: A scientific concept or pseudo-proposition. *World J Gastrointest Surg* 2022;14:528-37.
58. Liu K, Min XL, Peng J et al. The changes of HIF-1 α and VEGF expression after TACE in patients with hepatocellular carcinoma. *J Clin Med Res* 2016;8:297-302.
59. Sergio A, Cristofori C, Cardin R et al. Transcatheter arterial chemoembolization (TACE) in hepatocellular carcinoma (HCC): the role of angiogenesis and invasiveness. *Am J Gastroenterol* 2008;103:914-21.
60. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2018;391:1301-14.
61. Reig M, Forner A, Rimola J et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol* 2022;76:681-93.

62. Arizumi T, Minami T, Chishina H et al. Time to transcatheter arterial chemoembolization refractoriness in patients with hepatocellular carcinoma in kinki criteria stages B1 and B2. *Dig Dis* 2017;35:589-97.
63. Marrero JA, Kudo M, Venook AP et al. Observational registry of sorafenib use in clinical practice across Child-Pugh subgroups: The GIDEON study. *J Hepatol* 2016;65:1140-7.
64. Ganten TM, Stauber RE, Schott E et al. Sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma – results of the observational INSIGHT study. *Clin Cancer Res* 2017;23:5720-8.
65. Iavarone M, Cabibbo G, Piscaglia F et al. Field-practice study of sorafenib therapy for hepatocellular carcinoma: a prospective multicenter study in Italy. *Hepatology* 2011;54:2055-63.
66. Kudo M, Ueshima K, Chan S et al. Lenvatinib as an initial treatment in patients with intermediate-stage hepatocellular carcinoma beyond up-to-seven criteria and child-pugh a liver function: A proof-of-concept study. *Cancers (Basel)* 2019;11:1084.
67. Kudo M. Lenvatinib may drastically change the treatment landscape of hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer* 2018;7:1-19.
68. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol* 2009;10:35-43.
69. Ueshima K, Ishikawa T, Saeki I et al. Transcatheter arterial chemoembolization therapy in combination strategy with lenvatinib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (TACTICS-L) in Japan: Final analysis. *J Clin Oncol* 2022;40(4 Suppl):417.
70. Kudo M, Guo Y, Hua Y et al. TALENTACE: A phase III, open-label, randomized study of on-demand transarterial chemoembolization combined with atezolizumab + bevacizumab or on-demand transarterial chemoembolization alone in patients with untreated hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2022;40(4 suppl):TPS487.
71. Foerster F, Kloeckner R, Reig M et al. ABC-HCC: A phase IIIb, randomized, multicenter, open-label trial of atezolizumab plus bevacizumab versus transarterial chemoembolization (TACE) in intermediate-stage hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2022;40(4 suppl):TPS498.
72. Kudo M. Atezolizumab plus bevacizumab followed by curative conversion (ABC Conversion) in patients with unresectable, TACE-unsuitable intermediate-stage hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer* 2022;11:399-406.
73. Yoo C, Kim JH, Ryu MH et al. Clinical outcomes with multikinase inhibitors after progression on first-line atezolizumab plus bevacizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma: A multinational multicenter retrospective study. *Liver Cancer* 2021;10:107-14.
74. Gile J, Palmer ME, Storandt MH et al. Outcome of receiving lenvatinib following immunotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2023;41(4 Suppl.):507.
75. Llovet JM, Vogel A, Madoff DC et al. Randomized phase 3 LEAP-012 study: Transarterial chemoembolization with or without lenvatinib plus pembrolizumab for intermediate-stage hepatocellular carcinoma not amenable to curative treatment. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2022;45:405-12.

Источник: Chan L.L., Chan S.L. The evolving role of lenvatinib at the new era of first-line hepatocellular carcinoma treatment. *Clin Mol Hepatol*. 2023; 29: 909-923. DOI: 10.3350/cmh.2023.0114

Перевод статьи выполнен на условиях лицензии Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>), которая разрешает неограниченное использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии надлежащего цитирования оригинальной работы.

The translation of the article has been completed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Лэндон Л. Чан – отд-ние клин. онкологии, Больница принца Уэльского, Китайский университет Гонконга; Государственная лаборатория трансляционной онкологии, Онкологический центр сэра Юэ Конг Пао, Гонконгский институт рака, специальный административный район Гонконг, Китай

Стивен Л. Чан – отд-ние клин. онкологии, Больница принца Уэльского, Китайский университет Гонконга, специальный административный район Гонконг, Китай.
E-mail: chanlam_stephen@cuhk.edu.hk; ORCID: 0000-0001-8998-5480

Поступила в редакцию: 03.06.2024

Поступила после рецензирования: 14.06.2024

Принята к публикации: 20.06.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Landon L. Chan – Department of Clinical Oncology, Prince of Wales Hospital, The Chinese University of Hong Kong; State Key Laboratory of Translational Oncology, Sir YK Pao Centre for Cancer, Hong Kong Cancer Institute, Hong Kong SAR, China

Stephen L. Chan – Department of Clinical Oncology, Prince of Wales Hospital, The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong SAR, China. E-mail: chanlam_stephen@cuhk.edu.hk; ORCID: 0000-0001-8998-5480

Received: 03.06.2024

Revised: 14.06.2024

Accepted: 20.06.2024