

## Вторая линия лечения гепатоцеллюлярного рака: от теории к практике

**В.В. Бредер**<sup>✉</sup>, ORCID: 0000-0002-6244-4294, e-mail: vbreder@yandex.ru

**К.К. Лактионов**, ORCID: 0000-0003-4469-502X, e-mail: lkoskos@mail.ru

Научно-исследовательский институт клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

### Резюме

Улучшение результатов терапии гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) остается глобальной проблемой. В стандарты 1-й линии лечения распространенного ГЦР, помимо сорафениба, внесен новый мультикиназный ингибитор (МКИ) лenvатиниб, показавший сравнимую с сорафенибом эффективность. Регорафениб – мультикиназный ингибитор, впервые продемонстрировал эффективность при лечении сорафениб-рефрактерного ГЦР в плацебо-контролируемом исследовании III фазы RESORCE, показав достоверное увеличение общей выживаемости (ОВ) на 2,8 месяца по сравнению с плацебо (10,6 мес vs 7,8 месяца). Позже кабозантиниб и рамуцирумаб в плацебо-контролируемых клинических исследованиях также продемонстрировали сравнимое улучшение ОВ у сорафениб-рефрактерных больных ГЦР при благоприятном профиле токсичности. Лечение ГЦР ингибиторами контрольных точек иммунного надзора ниволумабом и пембролизумабом – моноклональными антителами (МКА) к рецептору PD1 – в 15–18% случаев имеет выраженный и длительный противоопухолевый эффект. Иммуноterapia также не увеличивает риски, ассоциированные с вирусными гепатитами, но сравнительные исследования как в первой, так и во второй линиях лечения ГЦР не показали значимого увеличения ОВ в сравнении с сорафенибом и плацебо соответственно. Меньшая, чем у МКИ, токсичность иммунотерапии открывает возможности для лечения ГЦР на фоне цирроза Child – Pugh B. Клинические исследования различных сочетаний МКИ, иммунотерапии и блокаторов ангиогенеза показывают хорошие результаты и могут быстро изменить ландшафт опций первой линии терапии ГЦР и поставить вопрос о выборе эффективной последовательности вариантов лечения. В статье обсуждаются возможности увеличения числа кандидатов на вторую линию лечения ГЦР, рассматриваются вопросы лекарственного лечения ГЦР второй линии в различных клинических ситуациях и выбора оптимальной последовательности вариантов лечения для достижения наилучшей ОВ.

**Ключевые слова:** гепатоцеллюлярный рак, сорафениб-рефрактерный, лenvатиниб, регорафениб, анти-PD1, ниволумаб, пембролизумаб, кабозантиниб, рамуцирумаб

**Для цитирования:** Бредер В. В., Лактионов К.К. Вторая линия лечения гепатоцеллюлярного рака: от теории к практике. *Медицинский совет*. 2019;(19):30-36. doi: 10.21518/2079-701X-2019-19-30-36.

**Конфликт интересов:** Публикация при поддержке АО «Байер»

## Second-line treatment of hepatocellular carcinoma: from theory to practical issues

**Valeriy V. Breder**<sup>✉</sup>, ORCID: 0000-0002-6244-4294, e-mail: vbreder@yandex.ru

**Konstantin K. Laktionov**, ORCID: 0000-0003-4469-502X, e-mail: lkoskos@mail.ru

N.N. Trapeznikov Clinical Oncology Research Institute, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center; 23, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russia

### Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most frequent primary liver cancer with unmet needs of effective medications. Lenvatinib – a new oral multikinase inhibitor (MKI) proved to be as effective as sorafenib in terms of survival has been added recently to standard first-line treatment of advanced HCC. Regorafenib, another MKI in the RESORCE trial, a phase 3 study evaluating regorafenib in HCC patients who experience disease progression after first-line treatment with sorafenib, have shown a 2.8-month median survival benefit over placebo (10.6 versus 7.8 months). Cabozantinib and ramucirumab have all been shown to extend overall patient survival in sorafenib-refractory HCC patients and appear to have a reasonable safety profile. Immune checkpoint inhibitors therapy with nivolumab or pembrolizumab – monoclonal antibody to PD1-receptor are effective in about 15–18% of HCC patients presenting with long-lasting objective responses. Immunotherapy was safe in terms of viral hepatitis activation, but in comparative trials in first and second-line settings failed to achieve statistical difference in overall survival other sorafenib and placebo, respectively. Due to less toxic profile HCC immunotherapy seems to be a reasonable option to Child-Pugh B patients. Multiple ongoing trials are studying immune checkpoint inhibition alone or in combination with TKIs. The results of these trials will help determine the optimal choice, timing, and sequence of agents. This article reviews current situation in the field of new therapies of HCC from the point of common medical practice in searching for optimal second-line treatment decision in different clinical situations.

**Keywords:** hepatocellular carcinoma, sorafenib-refractory, lenvatinib, regorafenib, nivolumab, pembrolizumab, cabozantinib, ramucirumab

**For citation:** Breder V.V., Laktionov K.K. Second-line treatment of hepatocellular carcinoma: from theory to practical issues. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(19):30-36. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-19-30-36.

**Conflict of interest:** Publication with the support of Bayer

## ВВЕДЕНИЕ

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) в РФ не относится к онкопатологии с высокой заболеваемостью и находится только на 11-м месте по данному показателю. Но, как и во многих странах [1], заболеваемость ГЦР в РФ неуклонно растет: в 2017 г. рак печени был впервые выявлен у 8 896 пациентов, прирост заболеваемости за 10 лет составил 34,8% [2]. Почти 10 лет для лечения больных ГЦР, не подходящих для хирургического лечения, трансплантации или химиоэмболизации, использовался только один лекарственный препарат – сорафениб. Прогрессирование ГЦР на терапии сорафенибом означало, как правило, прекращение любого противоопухолевого лечения.

Сегодня у онкологов уже есть большой опыт ведения этой сложной категории пациентов, улучшилась ранняя диагностика, расширился спектр лечебных возможностей, в том числе хирургических и интервенционно-радиологических, увеличивается популяция больных ГЦР, получающих лекарственную терапию. В РФ к ноябрю 2019 г. зарегистрированы новые лекарства для терапии рака печени: ленватиниб – для первой линии лечения, регорафениб и блокаторы контрольных точек иммунного надзора пембролизумаб и ниволумаб – для второй линии терапии. В статье будет представлен анализ возможностей второй линии лечения ГЦР.

## ПЕРВАЯ ЛИНИЯ ТЕРАПИИ ГЦР

Сорафениб, показавший достоверное увеличение общей выживаемости (ОВ) в плацебо-контролируемых исследованиях, спустя 10 лет после внедрения в клиническую практику остается золотым стандартом терапии неоперабельного ГЦР [3–5]. К сожалению, исследования не выявили потенциальных маркеров эффективности препарата при распространенном процессе [6, 7], также сорафениб не увеличивал эффективности локальных методов лечения – химиоэмболизации [8, 9] и хирургических вмешательств [10].

В ноябре 2018 г. в РФ на основании результатов рандомизированного исследования REFLECT в первую линию терапии распространенного ГЦР вошел новый мультикиназный ингибитор – ленватиниб. В сравнении с сорафенибом ленватиниб продемонстрировал равную возможность увеличения ОВ (ОР 0,92; ДИ 95% (0,79–1,06) для больных ГЦР с ограниченным (<50% объема) поражением печени и без тромбоза ствола воротной вены при условии сохранной функции печени (не хуже класса цирроза Child – Pugh A) [11]. Интересно, что по числу объективных эффектов (24,1% vs 9,2%, критерии mRECIST) выживаемости до прогрессирования и времени до прогрессирования (7,4/3,7 мес., 8,9/3,7 мес.) ленватиниб был достоверно лучше сорафениба. Многофакторный анализ также показал наличие значимой корреляции (ОР 0,611;  $p < 0,0001$ ) достижения объективного эффекта и увеличения выживаемости: медиана ОВ для группы ( $n = 159$ ) объективного эффекта была достоверно выше (ОР 0,61;  $p < 0,001$ ), чем при стабилизации и прогрессировании – 22,4 мес. vs 11,4 мес. соответственно [12].

Результаты рандомизированного исследования III фазы CheckMate-459, сравнившего эффективность в первой линии лечения распространенного ГЦР иммунотерапии ниволумабом (моноклональное антитело к рецептору PD1) и сорафенибом, не выявили очевидного победителя [13]. Медиана ОВ в группе ниволумаба (16,4 мес.) достоверно не отличалась от отдаленных результатов терапии сорафенибом с медианой ОВ, достигшей 14,7 месяца. И хотя частота объективных эффектов (15% vs 7%) была достоверно выше на иммунотерапии, медианы длительности эффектов ниволумаба и сорафениба достоверно не различались (23,3 мес. vs 23,4 мес. соответственно). Совершенно очевидно, что на результаты исследования оказали большое влияние последующие линии терапии: 53 и 49% больных из группы сорафениба и ниволумаба, соответственно, при прогрессии опухолевого процесса получали другую терапию. Этим можно объяснить и значительное увеличение ОВ больных ГЦР с 10,7 мес. (исследование SHARP) [6], 13 мес. (вся группа исследования REFLECT) [11], до 15–16 мес. (CheckMate-459) [13].

Расширение возможностей терапии распространенного ГЦР сопровождается увеличением продолжительности жизни: анализ результатов исследования RESORCE показал преимущество в выживаемости с момента начала системной терапии 1-й линии при последовательности сорафениб – регорафениб (26,2 мес.) перед последовательностью терапии сорафениб – плацебо (19 мес.), хотя часть больных при прогрессии на плацебо тоже в последующем получали другое лечение [14, 15].

## ВТОРАЯ ЛИНИЯ ТЕРАПИИ ГЦР

Сегодня вторая линия терапии ГЦР, основанная на результатах крупных рандомизированных исследований, прочно вошла в практическую онкологию. Мультикиназные ингибиторы (МКИ) – регорафениб и кабозантиниб, моноклональное антитело к рецептору сосудистого эндотелиального фактора роста 2-го типа – рамуцирумаб, а также ниволумаб и пембролизумаб – моноклональные антитела к рецептору программируемой клеточной смерти 1-го типа (PD1) зарегистрированы FDA для лечения сорафениб-рефрактерного ГЦР. В России с мая 2018 г. зарегистрирован регорафениб в качестве 2-й линии терапии сорафениб-рефрактерного рака, позднее стала доступна иммунотерапия ниволумабом или пембролизумабом.

*Регорафениб* – это мультикиназный ингибитор клеточных протеинкиназ VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, TIE2, PDGFR $\beta$ , FGFR, KIT, RET, RAF-1 и BRAF [16]. Структурно отличающийся от сорафениба дополнительной молекулой фтора он проявляет похожий профиль токсичности. Тем не менее в отличие от многих препаратов в плацебо-контролируемом исследовании III фазы RESORCE, включавшем больных ГЦР, прогрессирующих на сорафенибе (доза  $\geq 400$  мг/день), регорафениб достоверно (ОР 0,62; 95% ДИ: 0,50–0,78.  $p < 0,001$ ) увеличивал ОВ (10,6 мес.) в сравнении с плацебо (7,8 мес.) [14]. Препарат доказал свое преимущество перед плацебо по выживаемости до прогрессирования (3,1 мес. vs 1,5 мес.; ОР 0,46 (95% ДИ:

0,37–0,56), 2-сторонний  $p < 0,001$ ) и времени до прогрессирования. Частота объективных ответов (критерии mRECIST) в группе регорафениба составила 10,6%, что достоверно (двусторонний  $p = 0,01$ ) больше, чем на плацебо (4,1%).

Исследование RESORCE учитывало факт структурной и токсикологической схожести сорафениба и регорафениба. Основными проявлениями 3–4-й степени токсичности регорафениба были ладонно-подошвенный синдром (13%), утомляемость (6%), артериальная гипертензия (13%) и диарея (2%) [14]. В большинстве случаев эти побочные эффекты корректировались медикаментозно, путем снижения дозы или отмены регорафениба. Более чем в половине случаев (54%) требовалось снижение дозы препарата из-за токсичности, только в 10% случаев терапия была прекращена. Не имея в своем арсенале значимых предикторов токсичности мультикиназных ингибиторов, онкологи в ряде случаев, ориентируясь на результаты исследования ReDOS [17], при химиорефрактерном колоректальном раке могут начинать лечение регорафенибом с меньшей суточной дозы (120–80 мг) и при хорошей переносимости переходить на стандартный режим дозирования.

Дополнительный анализ результатов исследования RESORCE выявил прогностическую значимость наиболее частого осложнения: медиана ОВ больных с ладонно-подошвенным синдромом была значимо ( $OR = 0,52$ ;  $DI_{95\%} 0,40–0,67$ ) выше, чем в группе без этой токсичности, – 14,1 мес. vs 6,6 мес. [15]. Это наблюдение подчеркивает клиническую значимость продолжения терапии на переносимом дозовом режиме.

Подгрупповой анализ для ОВ также показал, что результаты лечения были лучше в группе больных (на момент начала лечения сорафенибом), имевших сохранную функцию печени, или Child – Pugh = 5, в сравнении с теми, кто начинал лечение с 6 баллов. Это важно для пациентов, ранее получавших трансартериальную химиоэмболизацию (ТАХЭ), поскольку своевременный перевод с ТАХЭ при развитии резистентности позволяет сохранить функциональные резервы печени для системной терапии первой линии, так и раннее переключение с сорафениба (при его неэффективности) на регорафениб дает дополнительный шанс на увеличение выживаемости [15].

Кроме того, медиана длительности терапии сорафенибом до лечения в рамках исследования RESORCE составила 7,8 мес., что дольше ожидаемого. Можно предположить, что в исследование было включено много пациентов с длительной стабилизацией на сорафенибе, а эффективность регорафениба у больных с быстрой прогрессией на 1-й линии остается неизвестной. Однако результаты подгруппового анализа исследования RESORCE показали, что для ОВ больных с быстрой прогрессией на сорафенибе (время до прогрессирования 2,3 мес.) относительный риск ( $OR$ ) составил 0,66, что подтверждает преимущество регорафениба и для больных с быстрой прогрессией на сорафенибе [15, 16].

*Кабозантиниб* – новый мультикиназный ингибитор, блокирующий активность VEGF, c-MET, RET, AXL, TIE2 и

FLT3 [18], пока не зарегистрирован в РФ для лечения печеночно-клеточного рака.

В крупном плацебо-контролируемом исследовании (CELESTIAL) кабозантиниб достоверно увеличивал ОВ во второй линии терапии больных ГЦР, рефрактерных/нетолерантных к сорафенибу [19]. Всего 707 пациентов неперезаблаженным ГЦР были рандомизированы (отношение 2:1) на терапию кабозантиниб/плацебо. Медиана ОВ для группы кабозантиниба ( $n = 470$ ) составила 10,2 мес. (95%ДИ, 9,1–12,0), что достоверно лучше, чем в группе плацебо, – 8,0 мес. (95%ДИ, 6,8–9,4).

Следует отметить, что для небольшого числа пациентов кабозантиниб использовался уже как третья линия терапии. Из значимых проявлений токсичности 3–4-й степени часто регистрировалась диарея (10%), снижение аппетита (6%), ладонно-подошвенный синдром (17%), астения (10%) и гипертензия (16%). В большинстве случаев токсичность корректировалась сопроводительной терапией, снижением дозы или временной отменой препарата. Препарат вскоре будет зарегистрирован в РФ в качестве 2–3-й линии лечения ГЦР.

*Рамуцирумаб* – рекомбинантный моноклональный человеческий иммуноглобулин IgG1, антитело к рецептору 2-го типа сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFR-2) [20]. При внутривенном введении препарат блокирует активность VEGFR-2, связываясь с рецепторами VEGF-A, VEGF-C и VEGF-D. Его противоопухолевая активность реализуется через блокаду пролиферации, миграции и выживаемости клеток эндотелия, предупреждая неоваскуляризацию, критически важный процесс для растущего узла гепатоцеллюлярного рака.

Предшествующая фаза плацебо-контролируемого исследования REACH в группе сорафениб-рефрактерных пациентов хоть и не выявила значимого увеличения ОВ в неселективной группе больных, но подгрупповой анализ в группе высокого уровня АФП  $\geq 400$  нг/мл показал преимущество рамуцирумаба независимо от привходящих факторов риска и географического региона [21]. Поэтому в исследование REACH-2 уже включались только больные сорафениб-рефрактерным/нетолерантным ГЦР с уровнем АФП  $\geq 400$  нг/мл, и макрососудистая инвазия была фактором стратификации [22]. Первичная конечная точка в исследовании была достигнута: рамуцирумаб достоверно увеличивал ОВ [22]. Медиана ОВ для рамуцирумаба составила 8,5 мес., что достоверно больше, чем в группе плацебо (7,3 мес.,  $OR = 0,710$ ;  $P = 0,0199$ ). Побочные реакции 3–4-й степени, включавшие артериальную гипертензию (12%), тромбоцитопению (5%), печеночную энцефалопатию (3%) и нейтропению (3%), корректировались сопроводительной терапией и модификацией дозового режима рамуцирумаба. Важно, что относительная дозоинтенсивность, т. е. переносимость рамуцирумаба, составила 98,5% [22]. Рамуцирумаб зарегистрирован FDA для терапии сорафениб-рефрактерного/нетолерантного ГЦР с высоким уровнем АФП  $\geq 400$  нг/мл. Но пока препарат не имеет показаний к терапии ГЦР в РФ.

Без данных по увеличению ОВ в сравнении с плацебо или, что более значимо, регорафенибом, неожиданно

высокая (14–18%) частота и длительность объективных ответов ГЦР при терапии ниволумабом [23, 24] и пембролизумабом [25], высокая медиана ОБ в группе больных, достигших на иммунотерапии объективного эффекта, были основными причинами регистрации иммунотерапии во второй линии лечения ГЦР. Учитывая хорошую переносимость иммунотерапии, она может быть особенно актуальна для пациентов с признаками непереносимости терапии МКИ.

Непрямое сравнение вариантов 2-й линии лечения ГЦР можно провести, ориентируясь на данные *таблицы*.

Для регорафениба, кабозантиниба и рамуцирумаба, обладающих и антиангиогенным механизмом действия, и подтвержденным улучшением ОБ, в плацебо-контролируемых исследованиях получены сравнимые данные по эффективности и выживаемости, а для рамуцирумаба выделен и предикативный фактор – АФП  $\geq 400$  нг/мл.

На первый взгляд показатели непосредственной эффективности иммунотерапии выглядят очень хорошо. Объективные эффекты на ниволумабе (14,3 мес.) и пембролизумабе (16,9 мес.) сохраняются более 1 года у 55 и 56% больных соответственно [23, 25]. Медиана ОБ (CheckMate-040) в группе больных с объективными эффектами (n=22) на ниволумабе не достигнута [23].

Но прямое сравнение эффективности пембролизумаба с плацебо в исследовании III фазы Keynote-240 во 2-й линии терапии ГЦР при прогрессировании или непереносимости сорафениба не выявило достоверности в различии медиан ОБ между группами: значение  $p = 0,0238$  оказалось выше заложенного в статистическую гипотезу значения  $p = 0,0174$ , когда оно считается значимым [26]. Анализ чувствительности возможного влияния на ОБ последующего противоопухолевого лечения указывает на высокую вероятность искажения в пользу плацебо: 3-ю линию терапии после пембролизумаба получили 41,7% больных, а после плацебо – 47,4% пациентов [26].

Вопреки опасениям при иммунотерапии у больных ГЦР, у которых в подавляющем большинстве случаев есть фоновая патология печени, включая цирроз, клинически значимые побочные эффекты 3-й степени и случаи прерывания лечения отмечались достоверно реже, чем при терапии МКИ или рамуцирумабом. Не было случаев реактивации вирусных гепатитов: иммунотерапия не увеличивала частоты осложнений вирусных гепатитов и часто сопутствующего цирроза печени [24, 25].

Представленные на ESMO 2019 результаты крупного (n = 743) сравнительного исследования ниволумаба и сорафениба в 1-й линии лечения больных ГЦР (CheckMate-459) не выявили значимого преимущества иммунотерапии для ОБ. Медиана ОБ при лечении ниволумабом составила 16,4 мес., для сорафениба – 14,7 мес. (OR, 0,85; P = 0,0752) [13].

В литературе уже представлены серии наблюдений гиперпрогрессирования ГЦР на иммунотерапии, природа которых остается предметом исследований [27].

### КАНДИДАТЫ НА ВТОРУЮ ЛИНИЮ ЛЕЧЕНИЯ: КТО ОНИ?

На основании выводов исследования RESORCE вторая линия системного лекарственного лечения ГЦР после сорафениба сегодня рассматривается как метод, достоверно увеличивающий ОБ пациентов, имеющих признаки прогрессирования, при условиях сохранной функции печени (не хуже Child – Pugh A, 5–6 баллов) и удовлетворительного объективного состояния (ECOG $\leq 1$ ) [3–5]. Несомненно, популяция больных ГЦР – кандидатов для второй линии терапии, как правило, характеризуется более благоприятным течением из-за выбытия быстро прогрессирующих на первой линии агрессивных вариантов заболевания.

По данным ретроспективного анализа, из 185 больных, начинавших терапию сорафенибом в 1-й линии,

● **Таблица.** Непрямое сравнение возможных вариантов 2-й линии терапии ГЦР\*

● **Table.** Indirect comparison of possible second-line treatment options in hepatocellular carcinoma

Параметр	Регорафениб	Кабозантиниб	Рамуцирумаб	Ниволумаб	Пембролизумаб vs плацебо
Механизм действия	МКИ	МКИ	МКА к VEGFR2	МКА к PD1	МКА к PD1
Отношение риска смерти	0,63	0,76	0,71	Нет данных	0,781, $p=0,0238$
Сорафениб $\geq 400$ мг/день, в 1-й линии	да	да	да	нет	Нет
Функция печени, Child – Pugh-баллы	5–6	5–6	5–6	5–8	5–6
Медиана ОБ, мес.	10,7	10,2	8,5	15,6	13,9 / 10,6; $p = 0,0238^{**}$
ЧОО, % (RECIST 1,1)	6,6	4	5	14,3	18,3 / 4,4
Токсичность $\geq 3$ степени, %	56	68	59	13	18,6 / 7,5
Токсичность как причина окончания терапии, %	10	16	10	3	6,5 / 0,7

МКИ – мультикиназный ингибитор, ЧОО – частота объективных ответов, МКА – моноклональное антитело, VEGFR2 – рецептор фактора роста эндотелия 2-го типа, ОБ – общая выживаемость, PD1 – рецептор программируемой клеточной смерти.

\* Данные представлены не для сравнения препаратов и результатов исследований, а исключительно для наглядности. \*\* Значение  $p$  находится за пределами статистически достоверного различия.



к моменту прогрессирования только у 70% функция печени оставалась компенсированной [28]. В исследовании REFLECT терапия МКИ редко ухудшала функцию печени: к моменту окончания терапии сорафенибом/ленватинибом у ~ 75% больных в обеих группах она была не хуже класса Child – Pugh A [12]. К тому же объективное состояние на момент выбытия из REFLECT у ~ 80% пациентов расценивалось как удовлетворительное (ECOG 0-1).

Сравнительное исследование эффективности сорафениба и ниволумаба в первой линии терапии распространенного ГЦР (CheckMate-459) показало рост числа пациентов, получивших последующее лечение: до 46% возросла доля больных, кому была проведена вторая, а в 25% случаев – третья и последующие линии системного лечения [13]. Тем острее встает вопрос о рациональном использовании доступных опций 2-й линии терапии ГЦР.

Последующая терапия МКИ – регорафенибом или кабозантинибом, согласно регистрационным клиническим исследованиям, назначается только тем больным, кто удовлетворительно переносил сорафениб в суточной дозе не менее 400 мг. Таким же критерием включения руководствовались и при отборе кандидатов на терапию рамуцирумабом в исследовании CELESTIAL. Это существенно сужает популяцию возможных кандидатов для второй линии. Нужно отметить, что и в исследовании RESORCE уже не включались пациенты, не переносившие терапию 1-й линии в суточной дозе сорафениба  $\geq 400$  мг [12].

Результаты REFLECT также поставили вопрос о выборе варианта терапии после лечения ленватинибом – все проведенные клинические исследования 2-й линии терапии ГЦР изучали сорафениб-рефрактерных больных. Только 32,6 и 38,7% больным после ленватиниба и сорафениба, соответственно, назначалась терапия 2-й линии [11]. Из подгруппового анализа выяснилось, что последовавшая после ленватиниба 2-я линия терапии сорафенибом для 35 больных (из  $n = 121$ ) с зарегистрированным эффектом ленватиниба позволила достичь медианы ОВ = 26,2 мес. [28]. Рекомендации NCCN 2019 г. предлагают в качестве возможной опции применять сорафениб как 2-ю линию терапии после ленватиниба [3].

Упомянутые исследования не выявили потенциальных предикторов эффективности иммунотерапии ГЦР; уровень экспрессии PD-L1 не коррелировал с результатами лечения [13, 23–26]. Очевидно, мы имеем дело с выраженной гетерогенностью ГЦР, включая реакцию на иммунотерапию [29]. Как и при других солидных опухолях, выделение иммунокомпетентного «горячего» подтипа ГЦР может увеличить эффективность иммунотерапии у части пациентов. Похожий эффект может оказать и выделение «холодных», или иммунонезависимых, случаев ГЦР. Ретроспективный анализ 127 случаев ГЦР с известным молекулярно-генетическим профилем показал, что при наличии активирующих мутаций в каскаде Wnt/CTNNB1 (~20% случаев) вероятность эффективной иммунотерапии существенно ниже [30].

Многие больные ГЦР часто не подлежат противоопухолевому лечению из-за некомпенсированного цирроза печени (Child – Pugh B и C), когда может быстро

развиться необратимая печеночная недостаточность. МКИ и рамуцирумаб не рекомендуются при функции печени хуже Child – Pugh A из-за плохой переносимости и неочевидного улучшения ОВ [3–5]. В первом опыте иммунотерапии ГЦР ниволумабом в рамках исследования CheckMate-040 на фоне цирроза Child – Pugh B (7–9 баллов) отмечалась высокая частота побочных эффектов лечения при относительно редком развитии иммуноопосредованных реакций и/или ухудшении (4,1%) функции печени [31]. Возможно, первые результаты с объективными эффектами в 10,2% и медианой ОВ = 7,2 мес. будут достаточными основаниями для более детального изучения иммунотерапии ГЦР на фоне некомпенсированного цирроза в будущих клинических исследованиях.

*Системная химиотерапия* не увеличивает ОВ, поэтому ограничена случаями ГЦР без цирроза печени и неэффективности или недоступности МКИ [32]. В литературе описаны случаи, когда она позволяет получить объективный эффект и даже перевести в операбельное состояние. Обсуждается химиотерапия ГЦР у больных без цирроза, например фиброламмеллярного рака или гепатохолангиокарциномы печени.

## ПЕРСПЕКТИВЫ ВТОРОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ ГЦР

Исследование CheckMate-459 не подтвердило гипотезу о преимуществе иммунотерапии ниволумабом перед сорафенибом в 1-й линии лечения [13]. Последующая терапия 2–3-й линии могла повлиять на результаты исследования, поскольку существенная группа больных после сорафениба получила системное лечение – 46%, а 20% – иммунотерапию.

Первые результаты клинических исследований ранних фаз комбинаций иммунотерапии с МКИ, рамуцирумабом, бевацизумабом показали более высокую вероятность достижения противоопухолевого эффекта (до 45%) [33–36]. Объективные эффекты, как правило, были длительными, и выживаемость до прогрессирования оказалась выше, чем при стандартной терапии. Если один из вариантов комбинаций – иммуно + иммуно, иммуно + МКИ или иммуно + антиVEGF(R) – сможет продемонстрировать значимое увеличение ОВ, проблема поиска оптимального варианта 2-й линии терапии обозначится с новой силой. Но наиболее вероятно, что до получения результатов сравнительных исследований, касающихся оптимальных последовательностей «1+2 линия» и 2-й линии МКИ, регорафениб и кабозантиниб останутся главным практическим резервом лечения больных, прогрессирующих на комбинированных режимах.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вторая линия лечения ГЦР остается сложной мультидисциплинарной клинической задачей. Ключевой проблемой этой категории больных будет дефицит функциональных резервов печени: цирроз печени становится для них основным «конкурентом» за выживаемость.

Приоритет будет иметь варианты лечения с наилучшим профилем токсичности и качеством жизни пациентов. Научно обоснованные результаты клинических исследований должны быть основой персонализированного лечения, особенно для специфических категорий боль-

ных, к которым, несомненно, относятся и кандидаты на 2-ю линию терапии ГЦР.



Поступила / Received 13.10.2019  
Отрецензирована / Review 22.10.2019  
Принята в печать / Accepted 24.10.2019

Список литературы / References

- 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.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.). *Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2018. Режим доступа: [http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant\\_tumors/2017.pdf](http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2017.pdf).
- Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. (eds). *Cancer statistics in Russia in 2017*. Moscow: Gertsen P.A. Moscow Cancer Research Institute – filial of TSYB Medical Radiological Research Center of the Ministry of Health of Russia; 2018. (In Russ.) Available at: [http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant\\_tumors/2017.pdf](http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2017.pdf).
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Hepatobiliary Cancers, version 3.2019. Available at: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/hepatobiliary.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hepatobiliary.pdf).
- Vogel A., Cervantes A., Chau I., Daniele B., Llovet J.M., Meyer T. et al; ESMO Guidelines Committee. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice. Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* 2018;29(Suppl.4):iv238–iv255. doi: 10.1093/annonc/mdy308.
- Marrero J.A., Kulik L.M., Sirlin C.B., Zhu A.X., Finn R.S., Abecassis M.M., et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2018;68(2):723-750. doi: 10.1002/hep.29913.
- Llovet J.M., Ricci S., Mazzaferro V., Hilgard P., Gane E., Blanc J.F., et al; SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008;359(4):378-390. doi: 10.1056/NEJMoa0708857.
- Cheng A.L., Kang Y.K., Chen Z., Tsao C.J., Qin S., Kim J.S., et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* 2009;10(1):25–34. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70285-7.
- Lencioni R., Llovet J.M., Han G., Tak W.Y., Yang J., Guglielmi A., et al. Sorafenib or placebo plus TACE with doxorubicin-eluting beads for intermediate stage HCC: The SPACE trial. *J Hepatol.* 2016;64(5):1090-1098. doi: 10.1016/j.jhep.2016.01.012.
- Meyer T., Fox R., Ma Y.T., Ross P.J., James M.W., Sturgess R., Stubbs C., et al. Sorafenib in combination with transarterial chemoembolisation in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (TACE 2): a randomised placebo-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2(8):565-575. doi: 10.1016/S2468-1253(17)30156-5.
- Bruix J., Takayama T., Mazzaferro V., Chau G.Y., Yang J., Kudo M., et al. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:1344–1354. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00198-9.
- 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.
- Kudo M., Finn R.S., Qin S., Han K.H., Ikeda K., Cheng A.L., et al. Analysis of survival and objective response (OR) in patients with hepatocellular carcinoma in a phase III study of lenvatinib (REFLECT). *J Clin Oncology.* 2019;37(4\_suppl):186-186. doi: 10.1200/JCO.2019.37.4\_suppl.186.
- Yau T., Park J.-W., Finn R.S., Cheng A.L., Mathurin P., Edeline J., et al. CheckMate 459: A Randomized, Multi-Center Phase 3 Study of Nivolumab vs Sorafenib as First-Line Treatment in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma. ESMO 2019, Barcelona. *Annals of Oncology.* 2019; 30(suppl\_5):v851–v934. Available at: <https://www.esmo.org/Oncology-News/Nivolumab-Challenges-Sorafenib-as-First-line-Treatment-in-Advanced-HCC>.
- Bruix J., Qin S., Merle P., Granito A., Huang Y.-H., Bodoky G., Pracht M., et al; RESORCE Investigators. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;389(10064):56-66. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32453-9.
- Finn R.S., Merle P., Granito A., Huang Y.H., Bodoky G., Pracht M., et al. Outcomes of sequential treatment with sorafenib followed by regorafenib for HCC: Additional analyses from the phase III RESORCE trial. *J Hepatol.* 2018;69:353-358. doi: 10.1016/j.jhep.2018.04.010.
- Wilhelm S.M., Dumas J., Adnane L., Lynch M., Carter C.A., Schütz G., et al. Regorafenib (BAY 73-4506): A new oral multikinase inhibitor of angiogenic, stromal and oncogenic receptor tyrosine kinases with potent preclinical antitumor activity. *Int J Cancer.* 2011;129:245-255. doi: 10.1002/ijc.25864.
- Bekaii-Saab T.S., Ou F.S., Ahn D.H., Boland P.M., Ciombor K.K., Heying E.N., et al. Regorafenib dose-optimisation in patients with refractory metastatic colorectal cancer (ReDOS): a randomised, multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2019;20(8):1070-1082. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30272-4.
- Yakes F.M., Chen J., Tan J. et al. Cabozantinib (XL184), a novel MET and VEGFR2 inhibitor, simultaneously suppresses metastasis, angiogenesis, and tumor growth. *Mol Cancer Ther.* 2011;10(12):2298–2308. doi: 10.1158/1535-7163.
- Abou-Alfa G.K., Meyer T., Cheng A.L., El-Khoueiry A.B., Rimassa L., Ryoo B.Y., et al. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med.* 2018;379(1):54-63. doi: 10.1056/NEJMoa1717002.
- Spratlin J.L., Cohen R.B., Eadens M., Camidge D.R., Diab S., Leong S., et al. Phase I pharmacologic and biologic study of ramucirumab (IMC-1121B), a fully human immunoglobulin G1 monoclonal antibody targeting the vascular endothelial growth factor receptor-2. *J Clin Oncol.* 2010;28(5):780–787. doi: 10.1200/JCO.2009.23.7537.
- Zhu A.X., Park J.O., Ryoo B.-Y., Yen C.J., Poon R., Pastorelli D., et al. REACH Trial Investigators. Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib (REACH): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(7):859–870. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00050-9.
- Zhu A.X., Kang Y.-K., Yen C.-J., Finn R.S., Galle P.R., Llovet J.M., et al. REACH-2: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) and elevated baseline alpha-fetoprotein (AFP) following first-line sorafenib. *J Clin Oncol.* 2018;36(15\_suppl):4003-4003 doi: 10.1200/JCO.2018.36.15\_suppl.4003.
- Khoueiry A.B., Sangro B., Yau T., Crocenzi T.S., Kudo M., Hsu C., et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet.* 2017;389(10088):2492–2502. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31046-2.
- El-Khoueiry A.B., Melero I., Yau T.C., Crocenzi T.S., Kudo M., Hsu C., et al. Impact of antitumor activity on survival outcomes, and nonconventional benefit, with nivolumab (NIVO) in patients with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC): Subanalyses of CheckMate 040. *J Clin Oncol.* 2018;36(4\_suppl):475-475. doi: 10.1200/JCO.2018.36.4\_suppl.475.
- Zhu A.X., Finn R.S., Edeline J., Cattani S., Ogasawara S., Palmer D., et al; KEYNOTE-224 investigators. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(7):940-952. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30351-6.
- Finn R.S., Ryoo B.-Y., Merle P., Kudo M., Bouattour M., Lim H.-Y., et al, for the KEYNOTE-240 Investigators; Results of KEYNOTE-240: phase 3 study of pembrolizumab (Pembro) vs best supportive care (BSC) for second line therapy in advanced hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol.* 2019;37(suppl):abstr 4004. doi: 10.1200/JCO.2019.37.15\_suppl.4004.
- Wong D.J., Lee J., Choo S.P., Thng C.H., Hennessey T. Hyperprogressive disease in hepatocellular carcinoma with immune checkpoint inhibitor use: a case series. *Immunotherapy.* 2019;11(3):167–175. doi: 10.2217/imt-2018-0126.
- Alsina A., Kudo M., Vogel A., Cheng A.-L., Tak W.Y., Ryoo B.-Y., et al. Subsequent anticancer medication following first-line lenvatinib: A

- posthoc responder analysis from the phase 3 REFLECT study in unresectable hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol.* 2019;37(4\_suppl):371-371. doi: 10.1200/JCO.2019.37.4\_suppl.371.
29. Llovet J.M., Montal R., Sia1 Dand Finn R.S. Molecular therapies and precision medicine for hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018;15(10):599-616. doi: 10.1038/s41571-018-0073-4.
  30. Harding J.J., Nandakumar S., Armenia J., Khalil D.N., Albano M., Ly M., et al. Prospective Genotyping of Hepatocellular Carcinoma: Clinical Implications of Next Generation Sequencing for Matching Patients to Targeted and Immune Therapies. *Clin Cancer Res.* 2019;25(7):2116-2126. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-2293.
  31. Kudo M., Matilla A.M., Santoro A., Melero I., Gracian A.C., Acosta M.R., et al. Checkmate-040: Nivolumab (NIVO) in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC) and Child-Pugh B (CPB) status. *J Clin Oncol.* 2019;37(4\_suppl):327-327. Available at: [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.4\\_suppl.327](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.4_suppl.327).
  32. European Association For The Study Of The Liver, European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2012;56(4):908-943. doi: 10.1016/j.jhep.2011.12.001.
  33. Pishvaian M.J., Lee M.S., Ryou B., Stein S., Lee K., Verret W., et al. Updated safety and clinical activity results from a Phase Ib study of atezolizumab + bevacizumab in hepatocellular carcinoma (HCC). *Ann Oncol.* 2018;29. doi: 10.1093/annonc/mdy424.028.
  34. Xu J.M., Zhang Y., Jia R., Wang Y., Liu R., Zhang G., et al. Anti-programmed death-1 antibody SHR-1210 (S) combined with apatinib (A) for advanced hepatocellular carcinoma (HCC), gastric cancer (GC) or esophagogastric junction (EGJ) cancer refractory to standard therapy: A phase 1 trial. *J Clin Oncol.* 2018;36:4075. doi: 10.1200/JCO.2018.36.15\_suppl.4075.
  35. Kelley R.K., Abou-Alfa G.K., Bendell J.C., Kim T.Y., Borad M.J., Yong W.P., et al. Phase I/II study of durvalumab and tremelimumab in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC): Phase I safety and efficacy analyses. *J Clin Oncol.* 2017;35:4073. doi: 10.1200/JCO.2017.35.15\_suppl.4073.
  36. Ikeda M., Sung M.W., Kudo M., Kobayashi M., Baron A.D., Finn R.S., et al. A phase 1b trial of lenvatinib (LEN) plus pembrolizumab (PEM) in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC). *J Clin Oncol.* 2018;36:4076. doi: 10.1200/JCO.2018.36.15\_suppl.4076.

#### Информация об авторах:

**Бредер Валерий Владимирович**, д.м.н., ведущий научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапии) №17 Научно-исследовательского института клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; e-mail: vbreder@yandex.ru; SPIN-код: 9846-4360

**Лактионов Константин Константинович**, д.м.н., заведующий онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №17 Научно-исследовательского института клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; e-mail: lkoskos@mail.ru; SPIN-код: 160970

#### Information about the authors:

**Valeriy V. Breder**, Dr. of Sci. (Med), Leading Researcher, Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 23, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russia; e-mail: vbreder@yandex.ru

**Konstantin K. Laktionov**, Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of the Department of Chemotherapy No.1 of the Thoraco-Abdominal Department, Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 23, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russia; e-mail: lkoskos@mail.ru