



Новые возможности таргетной терапии при нерезектабельном гепатоцеллюлярном раке: что сегодня мы можем предложить пациентам

В рамках 45-й научной сессии Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии «Вопросы онкологии в практике гастроэнтеролога» состоялся симпозиум, посвященный новым возможностям таргетной терапии нерезектабельного гепатоцеллюлярного рака. В научной программе симпозиума приняли участие ведущие российские и иностранные эксперты в области гастроэнтерологии, гепатологии и онкологии. Они проанализировали современные методы терапии гепатоцеллюлярного рака, рассмотрели способы повышения качества лечения и обсудили применение таргетных препаратов в клинической практике. В приветственном слове председатель симпозиума член-корреспондент Российской академии наук, директор ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова», д.м.н., профессор Игорь Евгеньевич ХАТЬКОВ подчеркнул важность лекарственной поддерживающей терапии как неотъемлемой составляющей современного противоопухолевого лечения.

Сложности и поиск новых решений в лечении гепатоцеллюлярного рака

Как отметил ведущий научный сотрудник отделения клинических биотехнологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр (НМИЦ) онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, д.м.н. Валерий Владимирович БРЕДЕР, в России ежегодно выявляется около 7000 случаев гепатоцеллюлярного рака (ГЦР). Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) – один из самых распространенных видов первичного рака печени. В 2016 г. выявлено 7300 новых случаев ГЦК, прирост за три года (по сравнению с 2014 г.)

составил 1000 случаев. В группе риска по развитию ГЦК – пациенты с циррозом печени и вирусным гепатитом. Актуальной остается и проблема поздней диагностики ГЦК. Кроме того, отсутствуют скрининговые программы в группах риска. В 2014 г. ГЦК выявлена более чем в 6000 случаев, причем в 80% случаев – на третьей-четвертой стадии, смертность превысила заболеваемость.

Заболевание быстро прогрессирует, поэтому первоочередной задачей является улучшение первичной диагностики.

Основным методом лечения первичного рака печени остается хирургический – в виде резекции печени различного объема. При невозможности оперативного вмешательства используются радиочастотная термоабляция (РЧА), трансартериальная эмболизация опухоли и системная лекарственная терапия.

ГЦР отличается разнообразием вариантов клинического течения и протекает прогредиентно. Наиболее востребованной на сегодняшний день является Барселонская система стадирования ГЦР (Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC), которая учитывает распространенность опухолевого процесса, функциональное состояние печени, объективное со-



45-я научная сессия Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии

стояние больного и предполагаемую эффективность лечения. В соответствии с данной системой выделяют пять стадий заболевания, где 0 – ранняя, D – терминальная стадия. Для стадии BCLC 0 характерны наличие в печени одного опухолевого узла менее 2 см в диаметре, сохранная функция печени, ECOG 0, для ранней стадии (BCLC A) – солитарная опухоль от 2 до 5 см в диаметре или не более трех узлов максимальным размером менее 3 см в диаметре. Именно на ранних стадиях заболевания хирургическое лечение максимально эффективно. Однако отсутствие на ранних этапах развития ГЦР клинических симптомов осложняет раннюю диагностику. По данным официальной статистики, в нашей стране хирургическое лечение по поводу ГЦР получают менее 10% больных. Во многом это обусловлено отсутствием непрерывно функционирующих программ скрининга рака печени. На поздних стадиях заболевание характеризуется неблагоприятным прогнозом. Неоперабельным больным показана системная и симптоматическая терапия¹.

В случае неоперабельного заболевания пациенты с ГЦР могут быть отнесены к одной из следующих стадий: промежуточной, распространенной и терминальной. Промежуточная стадия ГЦР (BCLC B) характеризуется многоузловым несимптомным опухолевым поражением печени без макрососудистой инвазии, общее состояние больного удовлетворительное (0 баллов по шкале ECOG), тяжесть цирроза по шкале Чайлда –

Пью А/В, распространенная стадия (BCLC C) – наличием опухоли любого размера, инвазией магистральных печеночных сосудов и/или внепеченочным распространением, тяжестью цирроза по шкале Чайлда – Пью А/В, 0–2 балла по шкале ECOG, терминальная стадия (BCLC D) – наличием выраженных симптомов, обусловленных опухолью или декомпенсацией цирроза (класс С по шкале Чайлда – Пью), статус ECOG – 3–4 балла².

В настоящее время в случае распространенного неоперабельного ГЦР пациентам рекомендовано проведение таргетной терапии. До недавнего времени единственным зарегистрированным таргетным препаратом, доказавшим увеличение медианы общей выживаемости больных ГЦР по сравнению с плацебо, был сорафениб. В рекомендациях NCCN (National Comprehensive Cancer Network, Национальная всеобщая онкологическая сеть) 2019 г. представлены уже семь новых противоопухолевых препаратов. Долгое время целью лекарственного лечения при распространенном неоперабельном процессе считалось достижение односторонней выживаемости. Сегодня уже можно говорить о медиане выживаемости более двух лет в ситуациях, когда пациенты получили две линии таргетной терапии.

Как влияют на общую выживаемость последующие линии терапии? Как связаны между собой эффективность таргетной/иммунотерапии и общая выживаемость? Эти вопросы постоянно возникают у практических онкологов, но на

них пока нет исчерпывающих ответов. Поиск оптимальных последовательностей, комбинаций препаратов и методов лечения остается крайне актуальным. В нашей стране и за рубежом проводится множество клинических исследований для поиска эффективных методов лекарственной терапии. Ожидаются результаты сравнительного исследования эффективности ниволумаба и сорафениба в первой линии терапии ГЦР. Продолжается набор пациентов в исследование III фазы комбинированной иммунотерапии (дурвалумаб + тремелимуаб против сорафениба). Начинается набор в исследование сравнительной эффективности комбинации «ленватиниб + пембролизумаб» и ленватиниба. Идут исследования сравнительной эффективности комбинированной терапии «атезолизумаб + бевацизумаб» и сорафениба. Планируются клинические исследования эффективности химиоэмболизации в сочетании с иммунотерапией, иммунотерапии после радикального лечения ГЦР.

В настоящее время для терапии первой линии в России зарегистрированы два препарата – сорафениб и ленватиниб. При этом имеются данные о целесообразности назначения этих же препаратов во второй линии лечения.

Завершая выступление, В.В. Бредер подчеркнул, что в процессе лечения больных ГЦР не следует забывать о печени. Нередко о ней вспоминают, когда она отказывается работать. Без нормализации функции печени реализация лекарственного потенциала невозможна.

с нетипичными для рака печени клиническими проявлениями заболевания, которые трудно диагностировать.

В качестве примера она представила клинический случай лечения пациента с ГЦР. Пациент М., 35 лет, стадия IIIA, pT3N0M0.

Клинический случай

По словам Ларисы Владимировны БОЛОТИНОЙ, д.м.н., заведующей отделением химиотерапии Московского научно-исследовательского онкологического

института им. П.А. Герцена – филиала НМИЦ радиологии Минздрава России, в реальной клинической практике чаще стали встречаться пациенты

¹ *Forner A., Reig M., Bruix J.* Hepatocellular carcinoma // *Lancet*. 2018. Vol. 391. № 10127. P. 1301–1314.

² *Бредер В.В., Балахнин П.В., Вирике Э.Р. и др.* Практические рекомендации по лекарственному лечению гепатоцеллюлярного рака // *Злокачественные опухоли*. 2017. Т. 7. № 3-2. С. 339–351.

ОНКОЛОГИЯ



45-я научная сессия Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии

В марте 2018 г. обследован в ГКБ г. Москвы по поводу остро возникшего болевого синдрома в эпигастрии и мезогастрии после погрешности в диете. При мультиспиральной компьютерной томографии в проекции малого сальника (между левой долей печени и малой кривизной желудка) в проекции S2–3 печени обнаружено образование кистозно-солидной структуры с четкими контурами размером 85 × 82 × 75 мм. Заподозрена гастроинтестинальная стромальная опухоль (Gastrointestinal Stromal Tumors, GIST), исходящая из мышечного слоя задней стенки желудка.

Выполнена перкутанная трепанбиопсия, выявлены фрагменты ткани печени с воспалительной инфильтрацией и очагами некроза. Дополнительное иммуногистохимическое исследование новых данных о характере образования не дало. Объективно – ECOG 0.

С учетом малой информативности биопсийного материала в мае 2018 г. больному выполнена лечебно-диагностическая операция – лапароскопическая атипичная резекция сегмента II печени. Заключение: высокодифференцированная гепатоцеллюлярная карцинома печени трабекулярного строения с умеренно выраженной клеточной атипией, очагами микровезикулярного стеатоза в зоне поражения, в крае резекции – опухолевый рост.

Через месяц выполнено повторное хирургическое вмешательство – ререзекция левой доли печени (бисегментэктомия II–III), атипичная резекция сегмента V печени, мультифокальная РЧТА двух наибольших образований печени. Интраоперационно выявлены множественные билобарные очаги, не определяемые рентгенологическими методами. Морфологическое заключение: умеренно дифференцированная гепатоцеллюлярная карцинома с выраженным фиброзом и гиалинозом стромы узла (скиррозный тип). В окружающей ткани – картина цирроза печени со слабо выраженной активностью процесса, с формированием ложных долек.

По данным магнитно-резонансной томографии, выполненной через три недели после операции, левая доля печени уменьшена в объеме, деформирована, представлена S1 и S4. По краю резекции – скопление жидкости 6 × 17 мм без признаков опухолевой патологии и участков атипичного накопления контрастного препарата. В S8 – аваскулярная зона с геморрагическими включениями в структуре размером 58 × 18 мм, аналогичная зона в S5 – 23 × 18 мм – зоны некроза (последствия РЧТА метастатических очагов). В S1 – гемангиома 13 × 12 мм. Воротная вена – до 17 мм, правая ветвь в толще паренхимы правой доли печени расширена до 30 мм, имеет соустье с нижней полой веной (шунт). Внутривеночные и внепеченочные желчные протоки не расширены.

В июле 2018 г. после обсуждения в рамках мультидисциплинарного консилиума, который учел наличие мультинодулярных очагов опухоли с билобарным поражением печени, пациенту была назначена таргетная терапия сорафенибом. В течение первого месяца лечения пациент отмечал значимое ухудшение общего состояния, из нежелательных явлений – выраженный ладонно-подошвенный синдром (4-я степень тяжести), когнитивные нарушения, атаксию. В связи с этим в августе 2018 г. сорафениб был отменен, назначен ленватиниб в стандартной дозе 12 мг/сут (рекомендована для пациентов с массой тела более 60 кг). На фоне лечения у пациента развились легкие когнитивные нарушения (тревожность, панические атаки, бессонница), после чего дозы ленватиниба снизили до

10 мг/сут. На момент обсуждения клинического случая длительность лечения составила шесть месяцев, при этом клинически значимые нежелательные явления отсутствовали.

По данным компьютерной томографии с мультифазным контрастным препаратом (январь 2019 г.), левая доля печени уменьшена в объеме; по краю резекции признаков опухолевой патологии и участков атипичного накопления контрастного препарата не обнаружено. В S8 отмечена аваскулярная зона с четкими неровными контурами (28 × 11 против 31 × 13 мм ранее), аналогичная зона в S5 – 18 × 15 мм (без динамики) – зоны некроза (последствия РЧТА метастатических очагов). Внутривеночные и внепеченочные желчные протоки не расширены, конкрементов нет. Увеличенных и измененных лимфатических узлов не выявлено. Брюшина не утолщена, асцита нет.

Специфичность данного клинического случая заключается в отсутствии у пациента типичных факторов риска развития рака печени (таких как злоупотребление алкоголем, вирусное поражение). В связи с этим было высказано предположение, что причиной развития ГЦР стал неалкогольный стеатогепатит. В данном случае опухолевый процесс можно отнести к промежуточной стадии рака печени (BCLC B) – изолированное бессимптомное множественное опухолевое поражение печени без макрососудистой инвазии. На данной стадии целесообразно назначение таргетной терапии. Удовлетворительный профиль переносимости препарата ленватиниб, возможность модификации дозы, подбор оптимального дозового режима в конкретном случае позволяют проводить лечение в амбулаторном режиме и способствуют сохранению социальной адаптации пациента, который продолжает работать и лечиться.



45-я научная сессия Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии

Основные критерии, определяющие переход от локорегионарного лечения к системной терапии. Взгляд интервенционного онколога

Ведущий научный сотрудник лаборатории интервенционной радиологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, д.м.н. Владислав Юрьевич КОСЫРЕВ прокомментировал основные подходы к лечению пациентов с ГЦР с позиции интервенционного онколога. Сегодня в клинической практике успешно применяются методы локорегионарного воздействия, что расширяет возможности лечения неоперабельных больных ГЦР. При злокачественных опухолях печени применяют локальные методы деструкции и интрасосудистые технологии. Выбор метода локорегионарного лечения зависит от объема опухолевого поражения печени. Методики локальной деструкции (РЧТА, микроволновая абляция (МВА) и др.) используют при солитарных и единичных опухолевых узлах. Максимальная эффективность метода доказана при узлах размером менее 2 см. В модифицированной классификации BCLC радиочастотная или микроволновая деструкция единичных узлов рассматривается как альтернатива резекции на фоне цирроза печени. Если говорить о внутриартериальных методиках, трансартериальная радиоэмболизация в России пока широко не используется. Из методов, применяемых при различной степени опухолевого процесса, распространенным считается трансартериальная химиоэмболизация (ТАХЭ). Она показана пациентам с неоперабельным ГЦР, пациентам, находящимся в листе ожидания трансплантации печени,

пациентам, у которых данный метод используется в комбинации с РЧТА/МВА для усиления эффективности локальной деструкции. ТАХЭ применяется при адекватной сохранности функции печени, отсутствии внеорганного распространения опухолевого процесса, наличии селективного/суперселективного артериального доступа. Безусловно, при выборе метода эндоваскулярного лечения пациентов с ГЦР необходимо учитывать количество опухолевых очагов, их локализацию, объем поражения и функциональные резервы печени. Поражение печени до 50% – показание к проведению Deb-TAXЭ (эмболизации с микросферами, элиминирующими цитостатик), до 70% – к проведению масляной ТАХЭ. Объем поражения более 70% – абсолютное противопоказание к химиоэмболизации. В данном контексте противопоказания рассматриваются с точки зрения функциональных ресурсов. Наилучшие перспективы имеют пациенты с единичными узлами небольших размеров. Среди абсолютных противопоказаний к проведению ТАХЭ – декомпенсированный цирроз печени и ряд других состояний. Согласно клиническим рекомендациям Ассоциации онкологов России по диагностике и лечению рака печени, ТАХЭ назначают на промежуточной стадии ГЦР (BCLC B) в качестве первой линии лечения при нерезектабельном/неоперабельном процессе без признаков инвазии/тромбоза магистральных печеночных сосу-

дов и внепеченочных проявлений заболевания, а также в комбинации с другими методами локального и системного воздействия, в период ожидания трансплантации печени. При достижении объективного и стойкого (более шести месяцев) эффекта ТАХЭ в отсутствие внепеченочных метастазов и при сохранной функции печени возможны повторные сеансы химиоэмболизации. При неэффективности ТАХЭ (отсутствии объективного ответа или появлении новых опухолевых очагов в зоне воздействия ТАХЭ после технической эффективной одно- или двукратной эмболизации зоны опухолевого поражения печени) следует рассмотреть возможность применения таргетной терапии. Рекомендации в отношении конкретных критериев перехода от локорегионарного лечения к таргетной терапии на сегодняшний день отсутствуют. Как правило, решение о назначении таргетной терапии принимается на основании ряда факторов, в том числе учитываются ответ на проведенную ТАХЭ, функциональный статус пациента, наличие/отсутствие внепеченочного распространения опухолевого процесса, характер поражения, ангиоархитектоника опухоли, динамика альфа-фетопротеина. Как уже отмечалось, в реальной практике наблюдаются сложные клинические ситуации, когда заболевание проявляется нетипичной клинической симптоматикой. В связи с этим крайне актуальным становится мультидисциплинарное обсуждение тактики ведения пациентов при участии специалистов различных направлений – хирургов, интервенционных радиологов, химиотерапевтов.

Эффективность и переносимость ленватиниба: данные регистрационного исследования REFLECT

Дискуссию продолжил директор Института по изучению рака (Глазго), почетный консультант по вопросам медицинской онкологии, профессор Джефф ЭВАНС (Jeff EVANS). По его словам, рак печени –

глобальная проблема современной медицины. Несмотря на то что заболеваемость раком печени в разных географических регионах варьируется, этот вид злокачественного новообразования распространен во

всем мире. В последние десятилетия отмечается рост заболеваемости различными формами рака печени. Основными причинами его развития по-прежнему считаются вирусы гепатита, злоупотребление алкоголем. Однако, как показывает клиническая практика, фактором риска первичного рака печени может быть неалкогольная жировая дистрофия печени.

ОНКОЛОГИЯ



45-я научная сессия Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии

С 2007 г. в системной терапии ГЦР широко применяют препарат сорафениб. Однако, несмотря на появление новых препаратов и разработку биомаркеров, заболеваемость ГЦР не снижается, а, наоборот, растет.

В исследованиях последних лет показана эффективность новых молекулярных таргетных препаратов, в частности лenvатиниба – ингибитора рецепторов тирозинкиназы, избирательно подавляющего киназную активность рецепторов фактора роста эндотелия сосудов и рецепторов фактора роста фибробластов. Помимо неоперабельного ГЦР лenvатиниб одобрен для лечения дифференцированного рака щитовидной железы, рефрактерного к терапии радиоактивным йодом, распространенного почечно-клеточного рака.

Результаты рандомизированного открытого исследования REFLECT показали эффективность препарата у больных ГЦР. В исследовании участвовали 954 пациента с метастатическим или нерезектабельным ГЦР, которые ранее не получали лекарственного лечения. Пациенты были рандомизированы на группы лenvатиниба 12 мг внутрь ежедневно (масса тела более 60 кг) или 8 мг внутрь (масса тела менее 60 кг) и сорафениба 400 мг внутрь ежедневно. Лечение продолжалось до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности. Первичной конечной точкой служила общая выживаемость (ОВ).

По данным исследования, лenvатиниб продемонстрировал не меньшую статистически подтвержденную эффективность в отношении показателя ОВ: медиана ОВ достигла 13,6 месяца в группе лenvатиниба и 12,3 месяца в группе сорафениба. При этом отмечалось двукратное превосходство лenvатиниба по показателю выживаемости без прогрессирования – 8,9 и 3,7 месяца соответственно.

Согласно модифицированному критерию оценки солидных опухолей (mRECIST), по данным независимого анализа, частота объективного ответа на терапию была значительно выше в группе лenvатиниба vs со-

рафениб: 40 и 13% соответственно. Контроль над заболеванием достигнут в 73% случаев в группе лenvатиниба, в 59% – в группе сорафениба. Медиана длительности ответа в группе лenvатиниба составила 5,7 месяца, в группе сорафениба – 3,7 месяца.

У всех участников исследования во время проведения системной терапии лenvатинибом и сорафенибом отмечались нежелательные явления. Наиболее частыми из них в группе лenvатиниба были артериальная гипертензия, диарея, снижение аппетита, массы тела, слабость. В группе сорафениба лидирующие позиции занимали ладонно-подошвенный синдром, диарея, артериальная гипертензия, снижение аппетита, слабость. Показатели частоты прекращения приема препарата и редукции дозы, равно как и основные показатели по опросникам качества жизни (EORTC QLQ-C30, HCC-specific QLQ-HCC18), были схожи в обеих группах.

Профессор Дж. Эванс представил обновленные данные эффективности лenvатиниба и собственный опыт использования препарата у пациентов с нерезектабельным ГЦР. Он отметил, что в исследовании REFLECT изучали связь между выживаемостью и объективным ответом. Частота объективных ответов (mRECIST), по данным исследователей, в группе лenvатиниба и сорафениба составила 24 и 9% соответственно, 41 и 12% – по данным независимой оценки. Это необычный для онкологической практики результат. Медиана ОВ в подгруппе пациентов, ответивших на лечение лenvатинибом или сорафенибом, составила 22,4 месяца, не ответивших – 11,4 месяца. У пациентов, ответивших на терапию, риск смерти снизился на 39%. Разница показателей ОВ в подгруппах лenvатиниба и сорафениба составила 11 месяцев. Таким образом, связь между объективным ответом на терапию и выживаемостью очевидна. К независимым факторам прогноза в отношении ОВ при ГЦР прежде всего можно отнести наличие или отсутствие макроскопической ин-

вазии портальной вены, исходный уровень альфа-фетопротейна, исходное число опухолевых очагов. Кроме того, в последнее время благодаря внедрению в клиническую практику таргетных препаратов в случае неоперабельного ГЦР к прогностическим факторам стали относить проведение адекватной лекарственной терапии.

Лекарственную терапию после прогрессирования заболевания в рамках исследования REFLECT получили около 1/3 пациентов из группы лenvатиниба (35%; из них около 25% пациентов – сорафениб), медиана ОВ составила 21 месяц. В группе сорафениба последующее лекарственное лечение после прогрессирования получили 38,7% пациентов, медиана ОВ составила 17 месяцев.

В заключение профессор Дж. Эванс подчеркнул, что наблюдения в реальной клинической практике демонстрируют прямую корреляцию между увеличением показателей выживаемости пациентов с ГЦР при использовании таргетной терапии и повышением риска развития нежелательных явлений. В связи с этим крайне актуальными становятся профилактика и коррекция нежелательных явлений, что обеспечивает возможность проведения длительной терапии именно до прогрессирования заболевания и снижает риск отмены лечения из-за непереносимости. Основным результатом такого подхода являются высокие показатели ОВ.

Заключение

Подводя итог, участники симпозиума пришли к общему мнению, что при ведении пациентов с ГЦР крайне важен мультидисциплинарный подход, позволяющий обеспечить активное наблюдение и своевременное начало лечения. Регистрация сразу нескольких таргетных препаратов для лечения неоперабельного ГЦР существенно расширила возможности терапии данных пациентов. ☺