

Опыт применения мультикиназного ингибитора регорафениб при метастатическом колоректальном раке

О.И.Кит[✉], Л.Ю.Владимирова, Н.А.Абрамова, А.Э.Сторожакова, И.Л.Попова, Н.М.Тихановская, А.А.Льянова, Л.А.Рядинская

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России. 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

[✉]rnoi@list.ru

Проанализированы данные об эффективности и безопасности препарата регорафениб в лечении 7 пациентов с метастатическим колоректальным раком (мКРР), резистентным к лечению цитостатиками, моноклональными антителами – блокаторами EGFR и VEGF. Максимальным достигнутым противоопухолевым эффектом у 1 пациента была частичная ремиссия, у остальных 6 – стабилизация. Длительность периода без прогрессирования от начала лечения препаратом регорафениб составила от 1,5 до 6 мес. После прогрессирования 3 пациента продолжили противоопухолевую терапию, 3 – переведены на симптоматическую терапию, 1 – продолжает терапию препаратом регорафениб, стабилизация в течение 4 мес. Из токсических явлений терапии отмечены тошнота, рвота, диарея, осложнения со стороны кожи, температурная реакция, повышение артериального давления, дисфония. Наиболее клинически значимыми были изменения лабораторных показателей у 3 пациентов (повышение уровня аланиновой и аспарагиновой трансминаз и билирубина), которые приводили к приостановке лечения и коррекции дозы препарата. Применение препарата регорафениб при мКРР может обеспечивать адекватный контроль над опухолью и характеризуется умеренными проявлениями токсичности, что является актуальным для предлеченных пациентов, резистентных к другим видам противоопухолевой терапии.

Ключевые слова: метастатический колоректальный рак, регорафениб.

Для цитирования: Кит О.И., Владимирова Л.Ю., Абрамова Н.А. и др. Опыт применения мультикиназного ингибитора регорафениба при метастатическом колоректальном раке. Современная Онкология. 2017; 19 (2): 42–46.

Review

Using of multi-kinase inhibitor regorafenib for metastatic colorectal cancer

O.I.Kit[✉], L.Y.Vladimirova, N.A.Abramova, A.E.Storozhakova, I.L.Popova, N.M.Tikhanovskaya, A.A.Lyaynova, L.A.Ryadinskaya

Rostov Research Institute of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russian Federation, Rostov-on-Don, ul. 14-ia Liniia, d. 63

[✉]rnoi@list.ru

Abstract

The data of the efficacy and safety regorafenib in the treatment of 7 patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) refractory to treatment with cytostatics and monoclonal antibodies – blockers EGFR and VEGF were analyzed. The maximum anti-tumor effect in 1 patient had partial remission, in 6 – stabilization. The duration of progression-free period from start of treatment regorafenib ranged from 1.5 to 6 months. 3 patients continued antitumor therapy after progression, 3 – had the symptomatic therapy after progression, 1 – had stabilization within 4 months and continued therapy of regorafenib. Toxic effects of therapy were nausea, vomiting, diarrhea, complications of the skin, temperature reaction, increased blood pressure, dysphonia. The most clinically significant adverse events were changes in laboratory parameters in 3 patients (increase of ALT, AST and bilirubin), that resulted an interruption in the treatment and correction of the dose. The use of regorafenib in mCRC ensure adequate tumor control, and is characterized by mild toxicity that is relevant for pretreated patients resistant to other forms of anticancer therapy.

Key words: metastatic colorectal cancer, mCRC, regorafenib.

For citation: Kit O.I., Vladimirova L.Y., Abramova N.A. et al. Using of multi-kinase inhibitor regorafenib for metastatic colorectal cancer. Journal of Modern Oncology. 2017; 19 (2): 42–46.

Колоректальный рак (КРР) – одно из наиболее частых злокачественных заболеваний в Европе и одна из ведущих причин смерти от рака во всем мире [1]. За последние годы лечение метастатического КРР (мКРР) претерпело существенные изменения. Применение двойных комбинаций цитостатиков (FOLFOX, XELOX, FOLFIRI) с добавлением моноклональных антител – бевацизумаба, цетуксимаба, панитумумаба – позволило достичь медианы выживаемости без прогрессирования (ВВП) около 10 мес у 1-й и около 7 мес – во 2-й линии терапии [2–5].

В 3-й и последующих линиях терапии эффективным вариантом показала себя монотерапия анти-EGFR-антителами, которая позволяла достичь медианы продолжительности жизни 8–10 мес у пациентов без мутации KRAS [6]. Однако совместный анализ исследований FIRE-3, CALGB/SWOG80405 и PEAK показал, что применение анти-EGF-антител в 1-й линии в сочетании с химиотерапией у пациентов с отсутствием мутаций в генах KRAS, NRAS и BRAF ассоциируется с лучшими показателями общей выживаемости (ОВ) [7], и именно этот вариант лечения рассматривается

Токсические проявления терапии препаратом регорафениб у пациентов с мКРР	
Проявления токсичности	Число больных
Повышение АЛТ 3-й степени (5–20 ВГН)	2
Повышение АЛТ 1-й степени (до 2,5 ВГН)	1
Повышение АСТ 3-й степени (до 2,5 ВГН)	2
Повышение АЛТ 1-й степени (5–20 ВГН)	1
Повышение билирубина 2-й степени (1,5–3 ВГН)	1
Тошнота 2-й степени	2
Рвота 2-й степени	2
Диарея 2-й степени	3
Стоматит 2-й степени	1
Гипертермия 1-й степени	2
Слабость 2-й степени	2
Гипертензия 1-й степени	2
Дисфония 1-й степени	2
Ладонно-подошвенный синдром 2-й степени	2
Мацерация кожи мошонки 2-й степени	1
Потливость 2-й степени	1

сейчас как стандартный. Таким образом, пациенты за первые 2 линии терапии уже могут получить все имеющиеся активные препараты, что вновь делает актуальным вопрос проведения 3-й и последующих линий терапии.

Антиангиогенная терапия, основанная на блокаде VEGF, уже достаточно давно используется для лечения мКРР. Однако в ряде работ было отмечено, что при прогрессировании заболевания происходит увеличение уровней и других факторов роста, задействованных в ангиогенезе, включая bFGF (фактор роста фибробластов), PGF (плацентарный фактор роста), HGF (фактор роста гепатоцитов) и PDGF (тромбоцитарный фактор роста) [8], что требует назначения препаратов более широкого спектра действия.

Регорафениб – пероральный мультикиназный ингибитор, блокирующий различные пути внутриклеточной передачи сигнала, препятствуя опухолевой прогрессии как напрямую через механизм онкогенеза (блокируя тирозинкиназы KIT, PDGFR, RET), так и опосредованно через микроокружение опухоли (PDGFR- β , FGFR) и неоангиогенез (VEGFR-1–3, TIE-2) [9].

Регорафениб явился первым ингибитором тирозинкиназ, показавшим свою активность при КРР. Эффективность препарата при мКРР была подтверждена в многоцентровом рандомизированном клиническом исследовании III фазы CORRECT [10].

В исследовании были включены 760 пациентов из 16 стран, которые рандомизировались на терапию препаратом регорафениб или плацебо в комбинации с наилучшим поддерживающим лечением. Около 1/2 (49%) пациентов получили не менее 4 линий предшествующей терапии. В качестве первичной точки исследования была выбрана ОВ. Как показало исследование, относительный риск смерти от мКРР в результате назначения препарата регорафениб снижается на 23% (отношение рисков – ОР 0,77; 95% доверительный интервал – ДИ 0,64–0,94, $p=0,005$): медиана ОВ составила 6,4 мес против 5,0 мес в группе плацебо. Медиана ВВП составила 1,9 мес против 1,7 мес в группе плацебо (ОР 0,49; 95% ДИ 0,42–0,58, $p<0,0001$). Терапия была эффективной во всех группах больных независимо от мутационного статуса опухоли, количества проведенных курсов предшествующей терапии (более или менее 3), включавшей в себя и антиангиогенную терапию. Основными нежелательными явлениями (НЯ) в исследовании CORRECT при применении препарата регорафениб являлись слабость (47%), ладонно-подошвенный синдром (47%), диарея (34%), снижение аппетита (30%), дисфония (29%), гипертензия (28%). Большинство из них имели низкую степень тяжести, а наиболее частым НЯ 3-й степени стал ладонно-

подошвенный синдром, зарегистрированный у 17% пациентов [10].

Согласно результатам другого рандомизированного исследования III фазы CONCUR со схожим дизайном, риск прогрессии заболевания или смерти в группе препарата регорафениб был на 69% ниже группы плацебо (ОР 0,49; 95% ДИ 0,42–0,58, $p<0,0001$). Контроль над заболеванием в группах препарата регорафениб и плацебо был достигнут у 51 и 7% больных соответственно. Применение препарата регорафениб позволило достоверно улучшить ОВ с 6,3 до 8,8 мес (медианы, ОР 0,55, $p=0,0002$) и ВВП (медианы, 3,2 и 1,7 мес, ОР 0,31, $p=0,0057$). Основными НЯ в исследовании CONCUR при применении препарата регорафениб являлись ладонно-подошвенный синдром (74,3%), повышение уровня билирубина (48,5%), повышение уровня аланинаминотрансферазы – АЛТ (31,6%), диарея (29,4%), дисфония (28,6%), гипертензия (25%). Большинство из них имели низкую степень тяжести, а наиболее частым НЯ 3-й степени стал ладонно-подошвенный синдром, зарегистрированный у 16,2% пациентов [11].

На основании результатов этих регистрационных исследований (CORRECT и CONCUR) регорафениб в 2012 г. был зарегистрирован Food and Drug Administration (FDA), а в 2013 г. – European Medicines Agency (EMA) для лечения пациентов с мКРР, рефрактерным к ранее проводимой терапии. Таким образом, внедрение в клиническую практику препарата регорафениб сделало возможным проведение еще одной линии терапии у пациентов с исчерпанными возможностями стандартной терапии мКРР [12].

Опыт использования препарата регорафениб в терапии мКРР у российских пациентов пока не слишком обширен. Наиболее клинически значимый опыт был получен в рамках международного клинического исследования фазы IIIb CONSIGN [13, 14]. Основной целью этого исследования была оценка безопасности препарата. В общей сложности в исследовании приняли участие 2872 пациента с мКРР, в том числе 45 пациентов из России, у которых были исчерпаны все современные возможности химио- и таргетной терапии. 57% пациентов до включения в исследование получили 3 или более циклов лечения, 21% пациентов было проведено более 6 циклов терапии.

НЯ, зарегистрированные в ходе лечения, были отмечены у 91% пациентов, у 57% они имели 3-ю или выше степень тяжести. Наиболее распространенными НЯ 3-й и выше степени тяжести (выявленными у 5% пациентов и более), связанными с приемом препарата и зарегистрированными в ходе лечения, являлись повышение артериального давления (15%), ладонно-подошвенный синдром (14%), слабость (13%), диарея (5%) и гипофосфатемия (5%); см. таблицу.

На фоне применения препарата регорафениб медиана ВВП, оцениваемая в рамках исследования CONSIGN, составила 2,7 мес (2,8 мес у пациентов с KRAS дикого типа и 2,5 мес в группе с мутантным типом KRAS), что соответствует результатам рандомизированных исследований III фазы CORRECT и CONCUR.

Из 45 российских пациентов 20 проходили лечение в ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского». Большинство больных (66%) получили более 2 линий предшествующей терапии. Все больные находились в удовлетворительном состоянии – ECOG 0–1.

В российской популяции пациентов, наблюдавшихся в ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», медиана ВВП была несколько выше данных CONSIGN и составила 3,8 мес. Стабильности заболевания, определяемую по данным компьютерной томографии каждые 8 нед, удалось достичь в 66,6% случаев. Медиана длительности приема препарата регорафениб составила 5 мес. НЯ 3–4-й степени у российских пациентов регистрировались в 2 раза реже, чем в исследовании CONSIGN (28% против 57%).

В ФГБУ РНИОИ нами проведен анализ собственного опыта эффективности и безопасности применения препарата регорафениб при химиорезистентном мКРР после прогрессирования на фоне химиотерапии и таргетной терапии.

Проанализированы данные 7 пациентов с гистологически верифицированным мКРР, получавших лечение препаратом регорафениб в 2016 г.

Рис. 1. Непосредственный противоопухолевый эффект терапии препаратом регорафениб у пациентов с химиорезистентным мКРР.

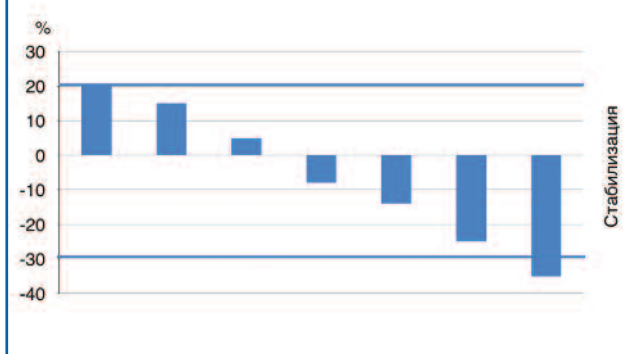


Рис. 2. Длительность периода без прогрессирования на фоне терапии препаратом регорафениб у пациентов с химиорезистентным мКРР.



В группу вошли 5 мужчин и 2 женщины в возрасте 36–75 лет (средний возраст 52 года). У 1 пациента имела место генерализация процесса после радикального комплексного лечения, у остальных исходно диагностирован метастатический рак. Первичная опухоль у 4 локализовалась в сигмовидной кишке, у 1 – в восходящей ободочной, у 1 – в селезеночном углу толстой, у 1 – в прямой кишке. Гистологически у 4 пациентов выявлена аденокарцинома G2, у 1 – аденокарцинома G1, у 1 – аденокарцинома G3. При анализе мутаций RAS только у 1 пациента выявлена мутация KRAS в 19-м экзоне, у остальных имел место дикий тип RAS.

У всех пациентов имело место множественное метастатическое поражение печени, у 2 – в сочетании с поражением брюшины и забрюшинных лимфоузлов, у 1 – в сочетании с поражением легких, у 1 – с поражением легких, надпочечников и костей, у 1 – с поражением легких, брюшины, яичников и мягких тканей передней брюшной стенки.

У всех пациентов присутствовала сопутствующая патология: ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертония – 5, нарушения ритма сердца – 1, сахарный диабет – 1.

На момент начала терапии препаратом регорафениб все пациенты получили от 2 до 4 линий противоопухолевой терапии по поводу мКРР (2 линии – 4 пациента, 3 – 2 пациента, 4 – 1 пациент), которые включали комбинации оксалиплатина, иринотекана, фторпиримидинов в сочетании с моноклональными антителами – блокаторами EGFR и VEGF, на фоне которых отмечено прогрессирование процесса. У 3 пациентов в анамнезе были циторедуктивные операции по поводу метастазов в печень.

Терапию препаратом регорафениб начинали при относительно удовлетворительном состоянии пациентов (ECOG 1-2), удовлетворительных гематологических и биохимических показателях крови.

Препарат назначался внутрь ежедневно однократно в дозе 160 мг, с корректировкой дозы в зависимости от вида и выраженности токсических проявлений. Оценку эффекта проводили каждые 1,5–2 мес согласно критериям RECIST 1.0 по результатам спиральной компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии.

Оценивались выраженность противоопухолевого эффекта и сроки до прогрессирования. Токсичность проводимого лечения оценивалась согласно критериям CTCAE 3.0.

Терапию препаратом регорафениб проводили до прогрессирования процесса. Максимальным достигнутым противоопухолевым эффектом у 1 пациента была частичная ремиссия, у остальных 6 – стабилизация (рис. 1).

Длительность терапии от начала лечения, соответственно, интервал без прогрессирования от начала лечения, составила от 1,5 до 6 мес, более подробные данные о продолжительности эффекта лечения препаратом регорафениб представлены на рис. 2.

После прогрессирования 3 пациентам состояние позволило продолжить лечение, им была изменена схема противоопухолевой терапии, 3 – была рекомендована симптоматическая терапия. Одна пациентка продолжает терапию препаратом регорафениб, стабилизация в течение 4 мес.

Спектр и выраженность токсических проявлений при терапии препаратом регорафениб представлены в таблице.

Двое пациентов переносили терапию с симптомами интоксикации, у 3 отмечена диарея, симптомы корректировались медикаментозно. Всего у 2 из наших пациентов отмечены осложнения со стороны кожи в виде ладонно-подошвенного синдрома и мацерации кожи мошонки. У 2 пациентов наблюдалась температурная реакция, у 2 – повышение артериального давления, у 2 – слабость. У 2 пациентов наблюдалась осиплость голоса на фоне терапии. Практически все НЯ возникали в течение первых 4 нед терапии.

Наиболее клинически значимыми были изменения лабораторных показателей у 3 пациентов: у 2 – повышение АЛТ и аспартатаминотрансферазы (АСТ) 3-й степени без гипербилирубинемии и у 1 – повышение билирубина до 2,5 верхней границы нормы (ВГН) при умеренном (1-й степени) повышении трансаминаз. Данным пациентам после 1-го повышения приема препарата регорафениб был приостановлен до снижения показателей до 2,5 ВГН и ниже на фоне приема гепатопротекторов, после чего возобновлен в прежней дозе, а после 2-го повышения – приостановлен и возобновлен в сниженной дозе 120 мг/сут.

Заключение

Наш опыт применения препарата при мКРР показывает, что регорафениб при химиорезистентном процессе, прогрессирующем на фоне химиотерапии и таргетной терапии анти-EGFR и анти-VEGF моноклональными антителами, может обеспечить адекватный контроль над опухолью сроком до 6 мес и характеризуется умеренными проявлениями токсичности. Регорафениб – клинически значимая терапевтическая опция для предельных пациентов с мКРР, резистентных к другим видам противоопухолевой терапии, и найдет свое место в лечении данной патологии, возможно, и на более ранних этапах лечения.

Литература/References

1. Jemal A. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 2 (61): 69–90.
2. Кит О.И., Владимиров Л.Ю., Абрамова Н.А. и др. Опыт применения моноклональных антител – блокаторов EGFR в лечении метастатического колоректального рака. *Фарматека*. 2015; 18 (311): 24–8. / Kit O.I., Vladimirova L.Yu., Abramova N.A. et al. Opyt primeneniia monoklonal'nykh antitel – blokatorov EGFR v lechenii metastaticheskogo kolorektalnogo raka. *Farmateka*. 2015; 18 (311): 24–8. [in Russian]
3. Van Cutsem E, Humblet Y, Gruenberger T et al. Cetuximab dose-escalation study in patients with nCRG with no or slight skin reaction on cetuximab standard dose treatment (EVEREST): preliminary PK and efficacy data of a randomized study. *Proc. of ASCO 2007*. Abstract 237.
4. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1658–64.

5. Vladimirova LY, Kit OI, Nikipelova EA, Abramova NA. Results of monoclonal antibodies against EGFR-receptors application in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31 (15S) part I of II: 800S.
6. Price TJ, Peeters M, Kim TW et al. Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPCC): a randomised, multicentre, open-label, non-inferiority phase 3 study. *Lancet Oncol* 2014; 15 (6): 569–79.
7. Khatkhat MA, Martin H, Davidson A, Phillips M. Role of first-line anti-epidermal growth factor receptor therapy compared with anti-vascular endothelial growth factor therapy in advanced colorectal cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Colorectal Cancer* 2015; 14 (2): 81–90.
8. Kopetz S, Hoff PM, Morris JS et al. Phase II trial of infusional fluorouracil, irinotecan, and bevacizumab for metastatic colorectal cancer: efficacy and circulating angiogenic biomarkers associated with therapeutic resistance. *J Clin Oncol* 2010; 28 (3): 453–9.
9. Wilhelm SM, Dumas J, Adnane L 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 (1): 245–55.
10. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013; 381: 303–12.
11. Li J, Qin S, Xu R et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 619–29.
12. Артамонова Е.В. Новые возможности терапии интенсивно-предлеченных пациентов с метастатическим колоректальным раком. *Мед. совет.* 2016; 10: 24–32. / Artamonova E.V. Novye vozmozhnosti terapii intensivno-predlechennykh patsientov s metastaticheskim kolorektal'nym rakom. *Med. sovet.* 2016; 10: 24–32. [in Russian]
13. Секачева М.И., Базмет Н.Н. Применение регорафениба при метастатическом колоректальном раке в реальной клинической практике. *Современная Онкология.* 2016; 18 (3): 43–7. / Sekacheva M.I., Bagmet N.N. Regorafenib application in patients with metastatic colorectal cancer in actual clinical practice. *Journal of Modern Oncology.* 2016; 18 (3): 43–7
14. Van Cutsem E, Ciardiello F, Seitz J-F et al. Results from the large, open-label phase 3b CONSIGN study of regorafenib in patients with previously treated metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2015; 26 (Suppl. 4): Iv117–iv121.
15. Abou-Elkacem L, Arns S, Brix G et al. Regorafenib inhibits growth, angiogenesis, and metastasis in a highly aggressive, orthotopic colon cancer model. *Mol Cancer Ther* 2013; 12 (7): 1322–31.

Сведения об авторах

Кит Олег Иванович – д-р мед. наук, проф., дир. ФГБУ РНИОИ. E-mail: rni oi@list.ru

Владимирова Любовь Юрьевна – д-р мед. наук, проф., рук. отд. лекарственного лечения опухолей ФГБУ РНИОИ

Абрамова Наталья Александровна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. лекарственного лечения опухолей ФГБУ РНИОИ

Сторожакова Анна Эдуардовна – канд. мед. наук, врач отд-ния противоопухолевой лекарственной терапии №2 ФГБУ РНИОИ

Попова Ирина Леонидовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. лекарственного лечения опухолей ФГБУ РНИОИ

Тихановская Наталья Михайловна – канд. мед. наук, врач-онколог отд-ния противоопухолевой лекарственной терапии № 1 ФГБУ РНИОИ

Льянова Аза Ахметовна – врач-онколог отд-ния противоопухолевой лекарственной терапии № 1 ФГБУ РНИОИ

Рядинская Людмила Александровна – канд. мед. наук, врач-онколог отд-ния противоопухолевой лекарственной терапии № 1 ФГБУ РНИОИ