

Применение регорафениба при метастатическом колоректальном раке в реальной клинической практике

М.И.Секачева✉, Н.Н.Багмет

ФГБНУ Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В.Петровского. 119991, Россия, Москва, Абрикосовский пер., д. 2

Проблема лечения метастатического колоректального рака заставляет продолжать поиски новых путей лечения этой сложной патологии. Регорафениб – новейший препарат для применения у пациентов, получивших все возможные варианты терапии. Эффективность и безопасность регорафениба подтверждена данными рандомизированных клинических исследований. В то время как в России препарат лишь недавно поступил на рынок, в мире уже накоплен обширный опыт его использования в реальной клинической практике, что позволяет выработать определенные подходы к отбору и ведению пациентов, добиваясь максимального результата. Обзору зарубежного и российского опыта посвящена данная статья.

Ключевые слова: регорафениб, метастатический колоректальный рак, реальная клиническая практика.

✉sekach_rab@mail.ru

Для цитирования: Секачева М.И., Багмет Н.Н. Применение регорафениба при метастатическом колоректальном раке в реальной клинической практике. Современная Онкология. 2016; 18 (3): 43–47.

Regorafenib application in patients with metastatic colorectal cancer in actual clinical practice

M.I.Sekacheva✉, N.N.Bagmet

B.V.Petrovskiy Russian Scientific Center of Surgery. 119991, Russian Federation, Moscow, Abrikosovskii per., d. 2

The problem of the treatment of metastatic colorectal cancer makes us to continue for seeking new ways of severe disease treatment. Regorafenib is the newest drug for use in patients who have received all possible variants of therapy. The efficacy and safety of regorafenib are proved by the results of randomized clinical trials. While in Russia the drug has only recently entered the market, but in the world scientists have already accumulated the wide experience of regorafenib application in actual clinical practice, that allows developing special approaches to selection and management of patients, achieving maximum results. This article shows the results of the review concerning foreign and Russian experience of the drug application.

Key words: regorafenib, metastatic colorectal cancer, actual clinical practice.

✉sekach_rab@mail.ru

For citation: 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): 43–47.

Регорафениб является пероральным мультикиназным препаратом, ингибирующим ангиогенные и стромальные рецепторные тирозинкиназы, такие как VEGFR1/3, PDGFR-β, FGFR-1 и TIE-2. Помимо ингибирования онкогенных рецепторных тирозинкиназ cKIT и RET, регорафениб также блокирует активность сигнальных киназ, таких как RAF1 и B-RAF [1].

Два исследования III фазы (CORRECT и CONCUR) продемонстрировали значимое увеличение общей выживаемости (ОВ) на фоне применения регорафениба по сравнению с плацебо у пациентов с метастатическим колоректальным раком (мКРР) после прогрессирования на стандартной терапии [2, 3]. Результатом стало одобрение применения регорафениба во многих странах для лечения мКРР в дозе 160 мг/сут в течение первых 3 нед каждого 4-недельного цикла.

Поскольку характеристики пациентов, получавших лечение, ход наблюдения за ними и оценка результатов в реальной практике могут значительно отличаться от условий рандомизированных клинических исследований, большой интерес вызывают эффективность, безопасность и возможные предикторы результатов лечения у пациентов, получавших регорафениб именно в условиях реальной клинической практики. На сегодняшний день в мире уже накоплен достаточно большой опыт применения этого препарата, обзору которого и посвящена данная статья.

Исследование в реальной клинической практике CONSIGN

Самым крупным исследованием, посвященным применению регорафениба в реальной практике, стало исследование

CONSIGN [1]. В общей сложности в исследовании приняли участие 2872 пациента с мКРР из 25 стран Европы и Северной Америки, у которых были исчерпаны все современные возможности химио- и таргетной терапии. По дизайну исследование было проспективным открытым исследованием IIIb фазы, включавшим одну терапевтическую группу. Терапия регорафенибом назначалась в дозе 160 мг/сут в течение 21 дня 4-недельного цикла и продолжалась до момента прогрессии заболевания или дольше при наличии клинической целесообразности. Исследование CONSIGN, ставящее своей целью дальнейшее изучение профиля безопасности регорафениба, было по сути программой расширенного доступа и обеспечило пациентам с мКРР терапию препаратом до получения его регистрации во многих странах мира. Первичной конечной точкой являлась безопасность. Единственной измеряемой переменной являлся показатель выживаемости без прогрессирования (ВБП).

Полученные данные подтвердили профиль безопасности регорафениба у большой когорты пациентов с мКРР, у которых после проведения стандартной терапии были выявлены признаки прогрессирования заболевания. У 47% пациентов, включенных в исследование, статус по Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) был равен 0, у 53% пациентов – 1 баллу. 57% пациентов до включения в исследование получили 3 или более циклов лечения, 21% пациентов было проведено более 6 циклов терапии.

Нежелательные явления (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%

Таблица 1. НЯ 3-й и выше степени тяжести во время лечения или в течение 30 дней после окончания лечения, связанные с исследуемым препаратом и возникшие у 5% пациентов и более

	Регорафениб (n=2864)	
	Абс.	%
НЯ 3-й и выше степени тяжести, связанные с исследуемым препаратом	1629	57
Повышение артериального давления	435	15
Ладонно-подошвенный синдром	396	14
Слабость	376	13
Диарея	135	5
Гипофосфатемия	149	5

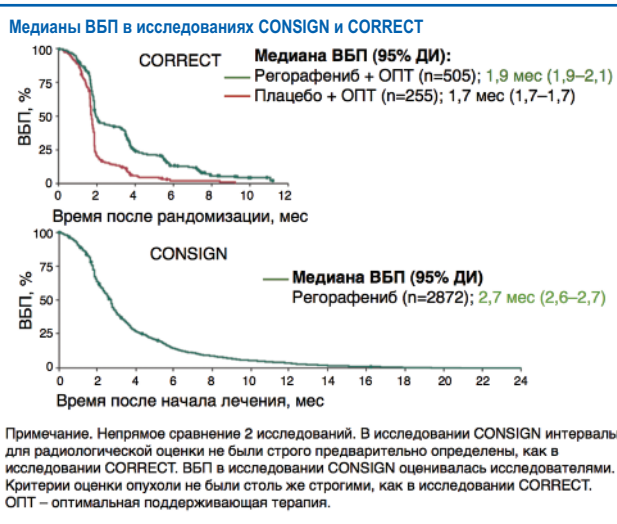
Таблица 2. Прогностическая значимость отдельных параметров для оценки предполагаемой эффективности регорафениба

Переменная	p	Значимость по баллам
ECOG	<0,001	
0		0
1		+2
≥2		+4
Время от момента постановки первичного диагноза	<0,001	
≥18 мес		0
<18 мес		+2
Начальная доза регорафениба	0,042	
160 мг		0
<160 мг		+1
Число локализаций метастатического поражения	0,02	
<3		0
3+		+1
Метастазы в печени	<0,001	
Нет		0
Да		+2
KRAS	0,016	
Дикий тип		0
Мутация		+1

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%); табл. 1.

На фоне применения регорафениба медиана ВБП, 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 (см. рисунок).

На конгрессе ESMO 2015 был представлен дополнительный анализ данных 683 пациентов из Италии – самой масштабной подгруппы пациентов из одной страны – в рамках исследования CONSIGN. Хотя характеристики пациентов были сходными с исследуемой популяцией в целом, в итальянской подгруппе была отмечена более высокая доля пациентов с физическим статусом по ECOG, равным 0 (76% против 47% в популяции в целом). Результаты анализа свидетельствовали, что показатели безопасности и ВБП, оцениваемые в рамках исследования, соответствовали результатам, полученным в популяции в целом. Расчетная медиана ВБП составила 2,9 мес (3,1 мес у пациентов с диким типом KRAS и 2,8 мес у пациентов с мутантным типом KRAS). НЯ, связанные с приемом препарата и зарегистрированные в



ходе лечения, были отмечены у 91% пациентов, у 55% они носили характер 3-й и выше степени 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 (13%), слабость (12%), кожные реакции кистей и стоп (10%), гипофосфатемия (8%), повышение уровня липазы (7%), сыпь (5%) и гипербилирубинемия (5%) [4].

В 2016 г. были представлены результаты подгруппового анализа, сравнивавшего профиль токсичности регорафениба у пациентов старше и моложе 75 лет [5]. На основании полученных данных доказана безопасность применения регорафениба у старшей возрастной группы, хотя и отмечены некоторые отличия в частоте возникающих НЯ. Так, у пациентов из старшей возрастной группы чаще регистрировались повышение артериального давления и утомляемость и реже ладонно-подошвенный синдром.

Когортное исследование REBACCA

REBACCA – крупное когортное исследование, проведенное во Франции в 136 учреждениях, включая 42 университетские/специализированные онкологические клиники, 45 больниц общего профиля, а также 39 частных клиник. Данные были собраны у 654 больных, которые получили хотя бы одну дозу регорафениба [6].

Исследование III фазы CORRECT показало, что регорафениб статистически значимо улучшает ОВ (относительный риск 0,77, 95% доверительный интервал – ДИ 0,64–0,94) и ВБП (относительный риск 0,49, 95% ДИ 0,42–0,58) по сравнению с плацебо у пациентов с мКРП после прогрессии на фоне стандартной терапии [2]. Эти результаты были подтверждены, даже с большим преимуществом регорафениба по показателям выживаемости, в недавно опубликованном исследовании III фазы с участием азиатских пациентов (CONCUR), значительная часть которых не получала ранее таргетной терапии [3]. В этих исследованиях подавляющее большинство пациентов на фоне терапии регорафенибом имели как минимум 1 побочный эффект. Чаще всего наблюдались ладонно-подошвенный синдром, утомляемость, диарея, артериальная гипертензия, анорексия, мукозит ротовой полости, осиплость голоса, повышение печеночных трансаминаз, а также изменения билирубина. От 1/3 до 1/2 степень выраженности этих НЯ была более 2, наиболее выражены были утомляемость и ладонно-подошвенный синдром [2, 3].

Разумеется, когортные наблюдательные исследования следует интерпретировать с осторожностью, поскольку они имеют очевидные ограничения из-за своего ретроспективного дизайна и отсутствия заранее сформированного плана анализа подгрупп. Тем не менее они дают представление о реальной клинической практике с участием большого числа пациентов. Поскольку ограничения для назначения лекарь в реальной жизни являются менее строгими по сравнению с критериями включения и исключения в кли-

Таблица 3. Сравнительные результаты наблюдательных исследований в реальной клинической практике

	CONSIGN (весь мир, n=2872)	REBACCA (Франция, n=654)	Регистр Чехии (Чехия, n=148)	Мумбайское исследование (Индия, n=23)	Опыт Российского научного центра хирургии им. акад. Б.В.Петровского (Россия, n=20)
Медиана ВВП, мес	2,7	2,9	3,5	3	3,8
Частота побочных эффектов, %	91	80,1	11,5	Нет данных (у 82,6% только ладонно-подошвенный синдром)	95
Побочные эффекты 3–4-й степени, %	57	43,7	3,4	65 (на фоне исходно сниженной дозы)	25

нических исследованиях, неудивительно, что некоторые характеристики пациентов в REBACCA отличались от данных CORRECT [2]. Например, в REBACCA 11% пациентов исходно имели ECOG PS>1 и у 20% лечение было начато со сниженной дозы регорафениба менее 160 мг в день, тогда как в CORRECT все пациенты были ECOG PS 0–1 исходно, и у всех лечение было начато с дозировки 160 мг в день. Медиана ОВ в REBACCA составила 5,6 мес, и 22% пациентов были живы через 12 мес после начала применения регорафениба. Более низкая медиана ОВ по сравнению с CORRECT [2] (медиана ОВ 6,4 мес, однолетняя выживаемость 24%) может быть связана с различием исходных характеристик пациентов в условиях клинической практики. При выделении из общей группы пациентов исследования REBACCA больных, соответствующих критериям включения и исключения исследования CORRECT, результаты практически совпали: медиана ОВ 6,3 мес, однолетняя выживаемость 22,8%. Медиана ВВП в REBACCA (2,9 мес) оказалась лучше, чем в CORRECT (1,9 мес), но это должно быть оценено с осторожностью, так как медиана времени до первой оценки опухоли в реальной практике (13 нед) явно превышала требования проспективного исследования (8 нед) [6].

В проспективных исследованиях не удалось выявить ни одного фактора, позволяющего предсказать результат терапии регорафенибом, хотя при подгрупповом анализе исследования CONCUR [3] в группе с предшествующей терапией таргетными препаратами (бевацизумаб и/или анти-EGFR) показатель ОВ был ниже. В исследовании CORRECT не была выявлена связь между мутациями KRAS, BRAF и PIK3CA и результатами терапии регорафенибом [7]. Однако в исследовании в условиях реальной клинической практики REBACCA удалось выявить несколько переменных, которые независимо друг от друга влияли на ОВ. Высокий балл по ECOG, более короткий период от момента постановки первоначального диагноза до обнаружения метастазов, начальная доза регорафениба менее 160 мг, более 3 локализируемых метастатических очагов, метастазы в печень и наличие мутации KRAS были независимо друг от друга связаны с низкой ОВ, что позволяет при помощи этих легко определяемых на первичном этапе лечения данных разделить пациентов на аналогичные прогностические группы. Что еще более важно, в исследовании REBACCA авторам удалось выявить пациентов, у которых эффект от назначения регорафениба маловероятен. Так, у пациентов из наиболее благоприятной с прогностической точки зрения группы медиана ОВ составила 9,2 мес, в то время как у пациентов из наиболее неблагоприятной группы медиана ОВ была лишь 2,5 мес, что делает назначение регорафениба в этой группе малоцелесообразным (табл. 2) [6].

Спектр побочных эффектов во французском исследовании реальной клинической практики REBACCA не отличался существенно от регистрационного исследования: на первый план выступали слабость, ладонно-подошвенный синдром и диарея. Однако обращает на себя внимание более низкая частота НЯ (80%) по сравнению с 97% в регистрационном исследовании, что, возможно, объясняется ретроспективным дизайном исследования REBACCA. Интересно также обнаружение в данном исследовании тенденции к улучшению показателя ОВ у пациентов, у которых в 1-й месяц лечения регорафенибом возник ладонно-подошвенный синдром. У 43% потребовалось снижение дозы в связи с раз-

витием НЯ или ухудшением общего состояния здоровья, к 4-му циклу полную дозу получали лишь 39% пациентов, что соотносится с данными других исследований. Очевидно, что вопрос подбора дозировки является одним из важнейших и по соображениям безопасности и эффективности, и по экономическим соображениям [6].

Еще одним интересным вопросом, затронутым в данном исследовании, стало возобновление другой противоопухолевой терапии после прогрессирования на фоне регорафениба. Примерно у 1/3 пациентов, получавших терапию после прогрессирования на регорафенибе, было отмечено улучшение ОВ (медиана 7,9 мес) по сравнению с пациентами, получавшими только поддерживающую терапию (медиана 3,4 мес) [6].

Регистр CORRECT

Несколько другие результаты получены в анализах применения регорафениба в других странах. В Чешской Республике в 2011 г. был создан национальный клинический регистр CORRECT, в котором фиксируются данные наблюдения за пациентами, получающими таргетную терапию [8]. В настоящее время регистр собирает эпидемиологические и клинические данные пациентов с КРР, получающих лечение бевацизумабом, цетуксимабом, панитумумабом, афлиберцептом и регорафенибом. В 2016 г. были опубликованы первые результаты применения регорафениба, охватившие 148 пациентов. Обращает на себя внимание, что результаты лечения в условиях реальной клинической практики в Чехии были лучше, чем в рамках упомянутых рандомизированных исследований. Так, медиана ОВ достигла 9,3 мес (исследование CORRECT 6,4 мес). Улучшение показателя ВВП можно объяснить увеличением по сравнению с рандомизированными исследованиями времени до первичной оценки опухоли с 8 нед до 3 мес. В регистре также был зафиксирован меньший процент побочных эффектов; только у 3,4% пациентов токсичность достигла 3–5-й степени. Лишь у 4 (2,9%) пациентов регорафениб пришлось отменить из-за развившихся побочных явлений (табл. 3).

Снижение частоты и степени выраженности развития побочных эффектов авторы анализа объясняют в первую очередь тщательным наблюдением и обсуждением с пациентами возможных проблем. Терапия таким препаратом, как регорафениб, требует тесной связи между лечащим врачом и больным для своевременного выявления, осуществления профилактических мероприятий и коррекции дозы. Именно грамотное проведение терапии с четко отработанной методикой купирования побочных эффектов позволяет получить максимальную пользу от лечения регорафенибом.

Опыт применения регорафениба в Индии

Еще одна проблема глобальных рандомизированных исследований с участием большого числа пациентов из практически всех уголков земного шара связана с усреднением данных для всей когорты испытуемых, хотя средние данные не всегда абсолютно сопоставимы с результатами в конкретной стране. Так, представляет интерес работа, проведенная в Индии. В исследовании были оценены результаты лечения 23 пациентов с мКРР, получивших до назначения регорафениба как минимум 2 линии терапии [9]. В рамках предшествующего лечения 26% получали цетуксимаб и 39% – бевацизумаб. Терапия регорафенибом начиналась в полной стандартной дозе 160 мг только первым несколькими пациентам, так как эта до-

зировка плохо переносилась большими и сопровождалась высокой частотой развития НЯ 3/4-й степени. В итоге это провоцировало частые перерывы в лечении и снижение дозировки, что заставило прийти к тактике начала терапии со 120 мг с предполагаемой эскалацией дозы до 160 мг при отсутствии побочных эффектов 3/4-й степени. Однако ни у одного пациента дозу не удалось повысить до 160 мг. Почти у 2/3 (65,2%) пациентов была зарегистрирована хотя бы одна нежелательная реакция 3/4-й степени, что значительно выше всех представленных ранее данных наблюдательных и регистрационных исследований (см. табл. 3). Ладонно-подошвенный синдром и утомляемость были зафиксированы у 86,9% пациентов, что также значительно выше ранее опубликованных данных (от 17 до 57%). Авторы отмечают, что сходная высокая частота ладонно-подошвенного синдрома в индийской популяции по сравнению с западными странами отмечалась и при использовании сунитиниба. Но необходимо подчеркнуть, что, несмотря на снижение и модификацию дозы у большинства пациентов, медиана ВВП не отличалась существенно от результатов других исследований. Подобные результаты подчеркивают важность накопления и анализа собственных результатов лечения в условиях российской популяции.

Опыт применения в России

В РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского накоплен опыт лечения 20 пациентов, средний возраст которых составил 58 лет, большинство больных (66%) получили более 2 линий предшествующей терапии. Все больные находились в удовлетворительном состоянии – ECOG 0–1.

В российской популяции пациентов, наблюдавшихся в РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского, медиана ВВП была несколько выше данных CONSIGN и составила 3,8 мес. Стабилизацию заболевания, определяемую по данным компьютерной томографии каждые 8 нед, удалось достичь в 66,6% случаев. Медиана длительности приема регорафениба составила 5 мес. НЯ 3–4-й степени у российских пациентов регистрировались в 2 раза реже, чем в исследовании CONSIGN (28% против 57%), и в 3 раза реже, чем в Индии. К отмене терапии (15% против 25%) и к снижению дозы регорафениба (40% против 74%) из-за развившейся токсичности в Российской Федерации прибегали почти в 2 раза реже, чем в исследовании CONSIGN, но примерно с такой же частотой, как в программах наблюдения во Франции и Чехии [6, 8].

При оценке токсичности терапии любой степени тяжести чаще регистрировались ладонно-подошвенный синдром (50%) и артериальная гипертензия (50%); табл. 4. Практически все НЯ возникали в течение первых 4 нед терапии, поэтому именно в эти сроки необходимо проводить их мониторинг особенно часто, что обеспечивает своевременную коррекцию лечения (в том числе изменение дозы препарата), позволяющую пациенту не прерывать лечение. Ис-

Таблица 4. Сравнительный анализ спектра НЯ на фоне применения регорафениба в регистрационном исследовании CORRECT и в российской популяции (НЯ любой степени тяжести, %)

	CORRECT	Российская популяция (n=20)
Утомляемость	47	25
Ладонно-подошвенный синдром	47	55
Диарея	34	5
Изменения голоса	29	15
Повышение артериального давления	28	50
Воспаление слизистой оболочки полости рта	27	10
Сыпь/шелушение	26	22
Лихорадка	10	30

ходя из личного опыта, мы считаем целесообразным назначать регорафениб пациентам с сохранным общим статусом, так как в этом случае прием препарата лучше переносился и при сохранении эффективности регорафениб мог длительно применяться у пациентов.

Заключение

Появление нового препарата для лечения онкологических заболеваний всегда требует от онколога, работающего непосредственно «у постели больного», анализа данных литературы, переработки и адаптации этих результатов в условиях реальной клинической практики. Регорафениб, новейший препарат для лечения мКРР, благодаря своей таблетированной форме и удобству назначения для амбулаторного лечения снижает нагрузку и на врача, и на пациента. С другой стороны, терапия мощным противоопухолевым препаратом в амбулаторных условиях усложняет задачу отслеживания начальных проявлений побочных реакций и требует обучения пациентов, периодического контакта и эффективного мониторинга.

Изучение регорафениба в условиях реальной клинической практики во многих странах, в том числе и в РФ, позволяет сформировать некоторые ориентиры для оценки целесообразности лечения: сохранный статус пациента (вне зависимости от возраста), менее агрессивное течение заболевания, отсутствие массивного метастатического поражения печени, наличие мутации RAS. Каждый из этих факторов в отдельности не должен становиться препятствием к терапии регорафенибом, однако их сочетание у конкретного пациента требует еще раз взвесить целесообразность его применения в условиях ограниченности ресурсов.

Литература/References

1. Van Cutsem E, Ciardiello F, Seitz JF et al. Results from the large, open-label phase 3b CONSIGN study of regorafenib in patients with previously treated metastatic colorectal cancer. ESMO 17th World Congress on Gastrointestinal Cancer, 01–04 July 2015, Barcelona, Spain. *Ann Oncol* 2015; 26 (Suppl. 4): Abstract LBA-05.
2. 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.
3. 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.
4. Ciardiello F, Falcone A, Cascinu S et al. Sobrero Regorafenib for previously treated metastatic colorectal cancer (mCRC): Results from 683 Italian patients treated in the open-label phase 3b CONSIGN study. *The European Cancer Congress 2015, Vienna, Austria: Abstract 2143*.
5. Van Cutsem E, Ciardiello F, Ychou M et al. Regorafenib in previously treated metastatic colorectal cancer (mCRC): Analysis of age subgroups in the open-label phase IIIb CONSIGN trial. *J Clin Oncol*. 2016 ASCO Annual Meeting (June 3–7, 2016). 2016; 34 (15, Suppl.): 3524.
6. Adenis A, de la Fouchardiere C, Paule B et al. Survival, safety, and prognostic factors for outcome with Regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies: results from a multicenter study (REBACCA) nested within a compassionate use program. *BMC Cancer* 2016; 16: 412.
7. Taberero J, Lenz HJ, Siena S et al. Analysis of circulating DNA and protein biomarkers to predict the clinical activity of regorafenib and assess prognosis in patients with metastatic colorectal cancer: a retrospective, exploratory analysis of the CORRECT trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 937–48.
8. Kopeckova K, Buchler T, Bortlicek Z et al. Regorafenib in the Real-Life Clinical Practice: Data from the Czech Registry. *Target Oncol* 2016.
9. Zanzwar S, Ostwal V, Gupta S et al. Toxicity and early outcomes of regorafenib in multiply pre-treated metastatic colorectal adenocarcinoma-experience from a tertiary cancer centre in India. *Ann Transl Med* 2016; 4 (4): 74.

Сведения об авторах

Секачева Марина Игоревна – д-р мед. наук, онколог, ученый секретарь ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского. E-mail: sekach_rab@mail.ru
 Багмет Николай Николаевич – д-р. мед. наук, ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского