

Регорафениб: от клинических исследований до клинической практики

М.Ю.Федянин✉, А.А.Трякин

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России. 115478, Россия, Москва, Каширское ш., д. 23

✉fedianinmu@mail.ru

Регорафениб – новый мультитирозинкиназный ингибитор с противоопухолевой и антиангиогенной активностью, недавно одобрен к применению в Российской Федерации при колоректальном раке, гастроинтестинальных опухолях. Ожидается его регистрация и при гепатоцеллюлярном раке. В данном обзоре рассмотрены основные клинические исследования препарата, особенности назначения, профилактики и лечения осложнений новым тирозинкинасным ингибитором, мнения зарубежных и российских экспертов, которые должны помочь химиотерапевту в его клинической практике.

Ключевые слова: регорафениб, колоректальный рак, гастроинтестинальная опухоль, гепатоцеллюлярный рак.

Для цитирования: Федянин М.Ю., Трякин А.А. Регорафениб: от клинических исследований до клинической практики. Современная Онкология. 2017; 19 (3): 19–24.

Review

Regorafenib: from clinical research to clinical practice

M.Yu.Fedyanin✉, A.A.Tryakin

N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 115478, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 23

✉fedianinmu@mail.ru

Abstract

Regorafenib is a new multiple tyrosine kinase inhibitor with anti-cancer and anti-angiogenic activity which application has been recently approved by the Russian Federation in patients with colon cancer and gastrointestinal tumors. The approval of application of regorafenib for the treatment of patients with hepatocellular carcinoma is expected. This review discusses the main clinical studies of the drug: the steps of appointment, the prevention and the treatment of the complications using new tyrosine kinase inhibitor; the views of the Russian and foreign experts who should help chemotherapist in the clinical practice.

Key words: regorafenib, colon cancer, gastrointestinal tumor, hepatocellular carcinoma.

For citation: Fedyanin M.Yu., Tryakin A.A. Regorafenib: from clinical research to clinical practice. Journal of Modern Oncology. 2017; 19 (3): 19–24.

Предклинические данные и исследования I фазы

Регорафениб представляет собой малую молекулу с потенциальной активностью в отношении мембранных и внутриклеточных тирозинкиназных рецепторов. Спектр ингибирующей активности препарата и его активных метаболитов (M2 и M5) включает ангиогенные и стромальные тирозинкиназы: VEGFR1-3, TIE-2, FGFR-1 и FGFR-2, PDGFR- α и PDGFR- β , KIT, RET, DDR2, TrkA, Eph2A, RAF-1, SAPK2, PTK5, Abl и BRAF, в последнем случае как с измененной формой вследствие мутации V600E, так и в случае отсутствия мутаций (диком типе гена). Перечислены только те молекулы, ингибирование которых возможно достичь в тех концентрациях препарата, которые применяются в клинике. По химической структуре молекула препарата регорафениб сходна с молекулой сорафениба, отличается от последнего заменой атома водорода и атома фтора в 4-м положении в центральном ароматическом кольце [1].

Антиангиогенный эффект препарата регорафениб был продемонстрирован в предклинических экспериментах на животных с глиобластомой. Применение препарата регорафениб в дозе 10 мг/кг приводило к значимому снижению накопления контрастного вещества при магнитно-резонансной томографии в сосудах опухоли, которое сохранялось в течение 48 ч после однократного применения [2]. Также на ксенографтных моделях колоректального рака отмечено снижение плотности микрососудистого русла при приеме ежедневных доз животными в диапазоне 10–30 мг/кг. Противоопухолевая активность была отмечена в виде торможения роста опухоли при таких нозологиях, как колоректальный рак, глиобластома, рак молочной железы (тройной не-

гативный фенотип – MDA-MB-231), опухоль почки [2]. Также отмечена противоопухолевая активность и в экспериментах на двух клеточных линиях гепатоцеллюлярного рака. Интересно, что если снижение секреции α -фетопротеина (АФП), а также снижение способности опухолевых клеток к миграции и инвазии отмечалось при относительно небольших концентрациях препарата – 0,1–1 μ M, то для торможения роста опухоли необходимы были дозы в 10 раз большие. Причем данное наблюдение зарегистрировано как в отношении АФП-положительных, так и АФП-негативных опухолей [3]. Полученные обнадеживающие результаты предклинических экспериментов легли в основу I фазы клинического исследования нового препарата.

По результатам I фазы исследования доза препарата регорафениб 160 мг/сут в 1–21-й дни приема с последующей 1 нед перерыва признана максимально переносимой, и именно она была рекомендована для дальнейшего изучения [4]. При суточной дозировке 160 мг в крови достигается концентрация активных метаболитов и препарата регорафениб, не связанных с альбумином, достаточная для ингибирования (IC50) большинства тирозинкиназ, включая VEGFR, RET и c-kit. Интересно отметить, что в процессе терапии препаратом регорафениб уровень VEGF в плазме крови повышался в течение 21 дня, в дальнейшем через 7 дней отдыха снижался до значений на начало терапии. При этом диффузно взвешенная магнитно-резонансная томография подтвердила снижение опухолевой перфузии на 40% и более при дозе препарата регорафениб 120 мг и более. Следует отметить, что фармакодинамических различий между дозами 120, 160, 220 мг обнаружено не было. Контроль болезни был достигнут у 66% пациентов, при этом у 6%

Исследования III фазы CORRECT и CONCUR по применению препарата регорафениб у пациентов с рефрактерным колоректальным раком							
Исследование	Число больных	ВБП, медиана, мес		ОР, р	ОВ, медиана, мес		ОР, р
		регорафениб	плацебо		регорафениб	плацебо	
CORRECT	760	1,9	1,7	0,49, 0,0001	6,4	5,0	0,77, 0,0052
CONCUR	204	3,2	1,7	0,31, 0,001	8,8	6,3	0,55, 0,0002

зафиксирован объективный эффект (рак почки – доза 60 мг, остеосаркома – доза 120 мг, колоректальный рак – доза 220 мг), еще у 2 пациентов отмечен неподтвержденный частичный эффект (альвеолярная саркома и рак поджелудочной железы) [4].

Клинические исследования при колоректальном раке

Препарат был зарегистрирован в терапии больных метастатическим химиорезистентным колоректальным раком после получения результатов исследования III фазы CORRECT. В исследование включались пациенты, которые уже успели получить терапию фторпиримидинами, оксалиплатином, иринотеканом, антиангиогенными препаратами и при отсутствии мутации в гене *KRAS* – анти-EGFR моноклональными антителами. Назначение препарата регорафениб статистически значимо улучшило показатели выживаемости без прогрессирования (ВБП) и продолжительности жизни в сравнении с плацебо: медиана ВБП – 1,9 мес против 1,7 мес (отношение рисков – ОР 0,49; 95% доверительный интервал – ДИ 0,42–0,58, $p < 0,0001$), медиана общей выживаемости (ОВ) 6,4 мес против 5 мес (ОР 0,77; 95% ДИ 0,64–0,94, $p = 0,0052$) (см. таблицу). Объективный эффект составил 1,6 и 0,4% соответственно. Контроль болезни достигался в 44% случаев приема препарата регорафениб и 15% плацебо ($p < 0,000001$). Несмотря на то что общее качество жизни было одинаковым между сравниваемыми группами, токсичность препарата регорафениб оказалась выраженной, приводя к развитию побочных явлений 3/4 степени у 54% больных, преимущественно за счет ладонно-подошвенного синдрома (17%), общей слабости (10%), артериальной гипертензии – АГ (7%) и диареи (7%) [5]. В аналогичном по дизайну исследовании, проведенном в азиатских странах ($n = 204$), назначение препарата регорафениб также статистически значимо улучшило показатели ВБП и продолжительности жизни в сравнении с плацебо: медиана ВБП – 3,2 мес против 1,7 мес (ОР 0,31; 95% ДИ 0,22–0,44, $p < 0,0001$), медиана ОВ – 8,8 мес против 6,3 мес (ОР 0,55; 95% ДИ 0,40–0,77, $p = 0,00016$). Объективный эффект составил 4 и 0% соответственно. Контроль болезни достигался в 51% случаях приема препарата регорафениб и 7% плацебо ($p < 0,0001$). Как и в исследовании CORRECT, токсичность 3/4 степени при приеме препарата регорафениб развилась у 54% пациентов: ладонно-подошвенный синдром (18%), АГ (11%), гипербилирубинемия и повышение трансаминаз печени, гипофосфатемия (6–7%), повышение липазы в плазме крови (4%), диарея (7%). Рассматривая все степени выраженности токсических реакций, отметим, что наряду с перечисленными осложнениями более 10% больных имели охриплость голоса (20%), диарею (17%) и слабость (14%). Такая частота осложнений определила и высокий процент больных, которым потребовалась модификация дозового режима – 75% [6].

Схожие показатели эффективности и токсичности были получены и в трех крупных исследованиях по применению препарата регорафениб в реальной клинической практике. Во французское исследование REBACCA были включены 654 пациента, медиана ОВ составила 5,6 мес, однолетняя выживаемость – 22%. Наиболее часто исследователи встречались с такими вариантами осложнений, как общая слабость и ладонно-подошвенный синдром [7, 8].

В международное исследование CONSIGN были включены 2872 пациента. Медиана ВБП составила 2,3 мес. Нежелательные явления, связанные с препаратом регорафениб, зарегистрированы у 91% пациентов, что послужило причиной модификации лечения у 82% больных [9]. Исследователи от-

метили, что частота осложнений не различалась между пациентами в возрасте до 65 лет и старше, также как и медиана ВБП, которая составила в обеих группах 2,5 мес [10].

В постмаркетинговом исследовании, проведенном в Японии, участвовали 796 пациентов, данные 787 больных вошли в анализ эффективности и токсичности. Стартовая доза препарата регорафениб была менее 160 мг у 34% пациентов; 37% больных прекратили лечение по причине токсичности. Токсичность 3/4 степени зарегистрирована у 51% пациентов: ладонно-подошвенный синдром (18%), нарушение функции печени (11%), АГ (14%), тромбоцитопения (6%), слабость (2%), лихорадка (1%). Среди пациентов, которые начали терапию в редуцированной дозе, частота развития ладонно-подошвенного синдрома и печеночной недостаточности была ниже в сравнении с пациентами, которым терапия препаратом регорафениб была начата со 160 мг/сут. Медиана ОВ составила 7 мес. При этом среди пациентов с ECOG ≥ 2 была минимальной – 2,9 мес [11].

В настоящее время ожидаются результаты наиболее крупного постмаркетингового исследования по применению препарата регорафениб при колоректальном раке ($n \sim 3000$) CORRELATE.

Комбинированные режимы с включением препарата регорафениб

Однако попытка перевести препарат на более ранние линии лечения при колоректальном раке не увенчалась успехом. Так, в исследовании II фазы по изучению эффективности и токсичности комбинации mFOLFOX6 и препарата регорафениб в 1-й линии терапии объективный ответ был достигнут у 43,9% больных, медиана ВБП составила 8,5 мес, медиана ОВ достигнута не была. При этом в 96,2% случаев потребовалась модификация дозы препарата регорафениб, а серьезные побочные эффекты терапии наблюдались у 35,8% пациентов [12]. Таким образом, в сравнении с историческим контролем добавление препарата регорафениб не улучшило показатели эффективности лечения.

Результаты исследований I–II фазы по сочетанию препарата регорафениб с режимом FOLFIRI в 1 или 2-й линии лечения показали более обнадеживающие результаты. По результатам Ib-фазы среди 45 пациентов, которым проводилась терапия режимом FOLFIRI или FOLFOX с препаратом регорафениб, контроль болезни зарегистрирован у 33 (73,3%) больных при медиане наблюдения 126 дней. Лечение было прекращено в связи с токсичностью препарата регорафениб или смертью 37,8% пациентов. Осложнения 3/4 степени развились в 71,1% случаев: нейтропения – 53%, ладонно-подошвенный синдром – 12,5%, гипофосфатемия – 12,5% [13]. В проспективном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании по сравнению FOLFIRI + плацебо ($n = 57$) и FOLFIRI + интермиттирующее назначение препарата регорафениб ($n = 100$) во 2-й линии терапии отмечено значимое увеличение частоты объективного эффекта (35% против 19%, $p = 0,045$) и ВБП в группе с препаратом регорафениб (ОР=0,72, $p = 0,0473$), но не ОВ [14].

Предикторы ответа на регорафениб при колоректальном раке

А. Клинические предикторы ответа

В исследовании CORRECT было показано, что препарат эффективен вне зависимости от основных клинических и демографических факторов. Исключением явились пациенты, страдающие колоректальным раком (ОР 0,95; 95% ДИ 0,63–1,43). Исследователи объясняют данный феномен большим числом больных, которым после прогрессирования на плацебо проводилось дальнейшее лечение в сравне-

нии с группой препарата регорафениб. При этом в отношении ВВП регорафениб был активен и при раке ободочной кишки и раке прямой кишки в одинаковой степени. Препарат был активнее плацебо в разных возрастных группах (мне 65, 65–74 и старше 75 лет). При этом профиль токсичности, а также частота модификации дозы препарата регорафениб не различались в зависимости от возраста пациента. Также авторы исследования сделали акцент на том, что регорафениб оказался наиболее эффективен среди пациентов, которые не получали таргетные препараты в анамнезе [15].

Рассматривая предикторы эффективности терапии препаратом регорафениб при колоректальном раке, следует отметить, что препарат эффективен независимо от мутационного статуса генов *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, локализации первичной опухоли (в правой или левой половине толстой кишки). Однако при поданализе исследования CORRECT только в одной из 26 подгрупп сравнения не выявлено улучшения ОВ от назначения препарата регорафениб (рак прямой кишки). По результатам поданализа постмаркетингового японского исследования и мнения экспертов препарат не следует назначать пациентам с ECOG \geq 2. Среди таких больных медиана ОВ была минимальной – 2,9 мес [11]. В то же время сравнение клинических признаков пациентов, принимавших регорафениб, и контроль болезни более 4 и менее 4 мес позволили выявить ряд отличий по результатам исследований CORRECT и CONSIGN. Пациенты с длительным контролем болезни, в хорошем соматическом статусе (ECOG 0), с минимальным числом органов, пораженных метастазами (1–3), временем с момента постановки диагноза метастатического колоректального рака до начала терапии препаратом регорафениб более 18 мес, отсутствием метастазов в печени чаще принимали регорафениб более 4 мес [16, 17].

Данные I фазы исследования по изменению опухолевой перфузии на фоне приема препарата регорафениб подвигли исследователей к поиску маркеров раннего ответа на терапию данным тирозинкиназным ингибитором. Исследователи из Италии выявили ассоциацию с длительностью терапии препаратом регорафениб и образованием полостей в легочных метастазах, а также если перед началом терапии препаратом регорафениб описывается низкая плотность очагов в легких и наличие полостей в них [18]. Данный феномен был ранее описан и при действии лучевой терапии или антиангиогенных препаратах при различных опухолях. Пока непонятно, как применять данный радиологический критерий в клинической практике, в связи с чем в настоящее время проводится проспективная оценка выявленных закономерностей.

Ряд экспертов считают, что уровень лактатдегидрогеназы и СА 19–9 могут отражать неэффективность терапии препаратом регорафениб. Так, если на фоне приема тирозинкиназного ингибитора после 1 курса отмечается рост лактатдегидрогеназы или СА 19–9, то это значимо коррелирует с прогрессированием заболевания при 1 оценочном визите [19, 20]. Однако выявленные находки требуют проспективной валидации.

По данным поданализа исследования CORRECT развитие ладонно-подошвенного синдрома ассоциировано со значимым улучшением выживаемости пациентов. Так, медиана ОВ больных, у которых развился ладонно-подошвенный синдром в любые сроки с момента начала терапии препаратом регорафениб, составила 9,5 мес против 4,7 мес, если изменения кожи зафиксированы не были (ОР 0,41; 95% ДИ 0,32–0,53). Если кожная токсичность развилась на 1-м курсе, то медиана ОВ составила 7,2 мес против 5,7 мес (ОР 0,66; 95% ДИ 0,51–0,87) [21]. Аналогичные данные были получены и в постмаркетинговом исследовании по применению препарата регорафениб при колоректальном раке в японской популяции (7,7 мес против 5,9 мес, ОР 0,8; 95% ДИ 0,7–0,91) [22]. В исследование RESORCE при гепатоцеллюлярном раке получены аналогичные закономерности: медиана ОВ при возникновении ладонно-подошвенного синдрома составила 14,1 мес против 6,6 мес при его отсутствии (ОР 0,52; 95% ДИ 0,4–0,68) [23]. По сути это должно улучшить приверженность пациентов лечению.

АГ, связанная с антиангиогенным действием препарата регорафениб, также как ладонно-подошвенный синдром, может быть ассоциирована с эффективностью лечения. Так, в небольшом исследовании II фазы применение препарата регорафениб у пациентов с гастроинтестинальными стромальными опухолями (ГИСО) привело к развитию АГ у 63% больных. Патогенетической основой данного осложнения, как выяснили авторы исследования, явились обратимое снижение уровня такого вазодилататора, как оксид азота (NO) и активация выработки такого вазоконстриктора, как эндотелин-1. Исследователи отметили тенденцию к ассоциации изменения уровня NO и эндотелина-1 к 6-й неделе лечения и клинического эффекта терапии препаратом регорафениб. Однако данные находки требуют дальнейшего изучения [24].

Б. Молекулярные предикторы эффективности препарата регорафениб

Попытка выделить биомаркеры эффективности препарата регорафениб была проведена по данным биообразцов, полученных в исследовании CORRECT. Изучено влияние на ВВП 15 белков в плазме крови: ангиопоэтина-2, интерлейкина-6, интерлейкина-8, плацентарного фактора роста, растворимой формы TIE-1, растворимой формы VEGFR1, VEGF-A, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-A изоформа 121, bone morphogenetic protein 7, колониестимулирующего фактора макрофагов, stromal cell-derived factor 1, тканевого ингибитора металлопротеиназы 2, фактора фон Виллебранда. К сожалению, при многофакторном анализе ни один из изученных белков плазмы крови не влиял на ВВП при назначении препарата регорафениб [25]. В то же время в ряде исследований отмечена корреляция между эффективностью препарата регорафениб при колоректальном раке и наличием определенных полиморфизмов генов *VEGF-A*, *VEGF-C*, *VEGF-R1-3*, *VEGF-A rs2010963* как в отношении ВВП ОР 0,49 (95% ДИ 0,33–0,81), так и ОВ – ОР 0,52 (95% ДИ 0,34–0,99) [26].

Изучение экспрессионного профиля генов, а также хромосомной нестабильности, дефицита механизма репарации неспаренных оснований, мутаций в генах *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, *PIK3CA* проведено в биообразцах опухолей пациентов исследования CORRECT. Как уже упоминалось ранее, регорафениб был активен вне зависимости от мутационного статуса опухоли. В то же время, основываясь на экспрессионных данных, оказалось, что регорафениб лучше работает при опухолях так называемого высокого риска (подтипы С4 – имеющий фенотип стволовых клеток и С6 – ассоциированный с хромосомной нестабильностью) – ОР 0,1; 95% ДИ 0,02–0,35, $p=0,0009$, в сравнении с пациентами низкого риска (подтипы С1 – ассоциированный с хромосомной нестабильностью и иммунным фенотипом, С2 – ассоциированный с микросателлитной нестабильностью, С3 – ассоциированный с мутацией в гене *KRAS*, С5 – ассоциированный с хромосомной нестабильностью и высокой активностью WNT сигнального пути) – ОР 0,58; 95% ДИ 0,44–0,77, $p=0,002$. Возможно, в будущем с помощью микрочипирования ДНК удастся выделять группы больных, в наибольшей степени выигрывающих от назначения препарата регорафениб [27, 28].

В литературе встречаются наблюдения с экстраординарным ответом на терапию препаратом регорафениб. Так, при раке прямой кишки у пациента с герминальной мутацией в 6-м кодоне гена *PDGFR- β* (р.А6V) зарегистрирован частичный ответ продолжительностью более 9 мес [29]. При изучении клеточных линий колоректального рака клетки с мутацией в гене *PDGFR- β* (р.Т681I) оказались чувствительными к другому тирозинкиназному ингибитору PDGFR – сорафенибу [30]. Однако частота мутаций в гене *PDGFR- β* при колоректальном раке невелика (1,6–2,72%), в то же время гиперэкспрессия данного гена, по данным базы COSMIC, встречается в 3,37–9,49% образцах опухоли толстой кишки. Аналогично при мутации в гене *KDR* (R961W), кодирующем экстрацеллюлярный домен VEGFR2, в клетках колоректального рака у пациента 84 лет на минимальной дозе препарата регорафениб в 40 мг был зарегистрирован длительный частичный эффект [31].

Клинические исследования при ГИСО

ГИСО – злокачественная опухоль мезенхимальных клеток желудочно-кишечного тракта, развивающихся из клеток Кахала, являющихся пейсмекерами гладкой мускулатуры кишечника. Данный тип опухолей составляет около 1% от всех злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта. В 85–95% опухолей выявляются активирующие мутации в гене *KIT*, в 5% – в гене *PGGFRα* [32]. У 50% больных после удаления первичной опухоли рецидив заболевания развивается в среднем через 2 года. В случае рецидива болезни 5-летняя ОВ пациентов составляет 50%. Первым препаратом, показавшим свою эффективность при ГИСО, был тирозинкиназный ингибитор иматиниб, зарегистрированный для лечения в 1-й линии метастатических опухолей в 2002 г. в США, а в адьювантной терапии – в 2008 г. Эффективность данного таргетного препарата была обусловлена способностью ингибировать измененную вследствие мутации молекулу *c-kit* [33]. Вследствие первичной или вторичной резистентности, обусловленной превалярованием в клеточной популяции клон клеток с мутациями, определяющими нечувствительность к терапии иматинибом, развивается прогрессирование заболевания – медиана ВВП на иматинибе составляет 18 мес [34]. Во 2-й линии, по результатам рандомизированного исследования III фазы, при прогрессировании на иматинибе показано назначение другого тирозинкиназного ингибитора сунитиниба, но и его эффект будет непродолжительным – медиана ВВП составляет 27,6 нед [35].

Особенностью препарата регорафениб является его способность ингибировать рост опухолевых клеток ГИСО при наличии мутаций в генах *KIT* и *PDGFR*, ответственных за резистентность к иматинибу и сунитинибу (T670I в 14-м экзоне, D816E, D820A/Y, N822K в 17-м экзоне, A829P в 18-м экзоне гена *KIT*) [36–39]. У 32 пациентов после прогрессирования на иматинибе и сунитинибе назначение препарата регорафениб в стандартной дозе 160 мг 1–21-й дни 1 нед перерыв, по результатам II фазы исследования, частичный эффект был зарегистрирован у 9% больных, стабилизация заболевания – еще у 82%, медиана ВВП составила 10 мес. При этом у 50% пациентов после 3 нед терапии было отмечено снижение метаболической активности опухоли по результатам позитронно-эмиссионной томографии [40]. Такие обнадеживающие данные подтолкнули исследователей к проведению рандомизированного плацебо-контролируемого исследования III фазы, которое получило название GRID. В него были включены 199 пациентов (в отношении 2:1 в группы препарата регорафениб и плацебо) с нерезектабельной или метастатической ГИСО и прогрессированием после терапии иматинибом и сунитинибом. При прогрессировании в группе с плацебо пациенты переходили на лечение препаратом регорафениб. Объективный эффект и контроль болезни чаще достигались в группе препарата регорафениб – 4,5% против 1,5% и 75,9% против 34,8% соответственно. Медиана ВВП в группе препарата регорафениб составила 4,8 мес, в группе плацебо – 0,9 мес (ОР 0,27; 95% ДИ 0,19–0,39, $p < 0,0001$). Улучшение ВВП отмечено практически во всех подгруппах популяции больных в исследовании независимо от возраста, пола, длительности лечения иматинибом, региона. В дальнейшем при прогрессировании на плацебо из 66 пациентов в группу препарата регорафениб перешли 56 больных. В связи с чем ОВ в обеих группах не различалась (ОР 0,77; 95% ДИ 0,42–1,41, $p = 0,199$); медианы ОВ достигнуты не были. Частота нежелательных явлений всех степеней и 3/4-й степени, как и при колоректальном раке, была высока и составила 98,5 и 61,4%, что потребовало модификации лечения у 72% пациентов. Профиль токсических реакций не отличался от осложнений в исследованиях при других нозологиях: ладонно-подошвенный синдром, АГ, диарея, слабость, мукозиты, охриплость голоса [35].

Клинические исследования при гепатоцеллюлярном раке

Сорафениб до последнего времени оставался стандартной терапией распространенного гепатоцеллюлярного рака (стадия С по Барселонской клинической классификации

гепатоцеллюлярного рака BCLC-C) и единственной опцией для пациентов с сосудистой инвазией и экстрапеченочным распространением болезни. В связи с тем что в регистрационные исследования SHARP и Asia-Pacific study с сорафенибом включались пациенты и со стадией BCLC-B, в мире 16,4–19,6% больным с данным распространением также назначался сорафениб [41]. В 2017 г. представлены результаты сравнения сорафениба и ленватиниба, другого тирозинкиназного ингибитора, в 1-й линии терапии распространенного гепатоцеллюлярного рака. В исследовании показана не меньшая эффективность ленватиниба по сравнению с сорафенибом, что определяет появление уже двух опций у пациента в 1-й линии терапии. Тем не менее медиана ВВП на сорафенибе и ленватинибе составляет 3,7 и 7,4 мес [42], что говорит о необходимости назначения 2-й линии терапии. Однако до 2016 г. такой опции (с доказанной эффективностью) не существовало. И только в 2016 г. были опубликованы результаты исследования RESORCE.

В исследовании RESORCE J.Bruix и соавт. изучили эффективность препарата регорафениб в сравнении с плацебо и наилучшим поддерживающим лечением у пациентов с распространенным гепатоцеллюлярным раком и прогрессированием на сорафенибе. В исследование были включены 573 пациента: 379 – в группу препарата регорафениб и 194 – в группу плацебо [43]. Доля больных со стадией BCLC-C в обеих группах была сопоставима – 86 и 89% соответственно. Частота объективных эффектов, также как частота контроля болезни, чаще достигалась в группе с тирозинкинасным ингибитором: 11% против 4% ($p = 0,0047$) и 65% против 36% ($p < 0,0001$) соответственно. Также медианы ВВП и ОВ были выше в группе с препаратом регорафениб: 3,1 мес против 1,5 мес (ОР 0,46; 95% ДИ 0,37–0,56, $p < 0,0001$) и 10,6 мес против 7,8 мес (ОР 0,63; 95% ДИ 0,5–0,79, $p < 0,0001$) соответственно. Успех исследования RESORCE объяснялся несколькими условиями:

- 1) пациенты, у которых применение сорафениба было прекращено в связи с токсичностью, не включались в исследование, а включались больные со значимым прогрессированием на сорафенибе;
- 2) пациенты с сосудистой инвазией и экстрапеченочным распространением стратифицировались как отдельные подгруппы, что помогло избежать дисбаланса по данным факторам в исследовании;
- 3) в исследование включались лишь пациенты, которые выдерживали терапию сорафенибом в дозе как минимум 400 мг/сут в течение 20 дней, и прогрессирование заболевания было радиологически подтверждено не более чем через 28 дней с момента последнего приема сорафениба.

Это позволило избежать значимой потери больных в связи с побочными явлениями и получить популяцию пациентов, которые были способны перенести терапию препаратом регорафениб [44]. Однако даже такой отбор не уменьшил число осложнений. Как и в других исследованиях с препаратом регорафениб, нежелательные явления были зарегистрированы у 93% больных, при этом токсические реакции 3 и 4-й степени развились у 56 и 11% соответственно. Профиль осложнений 3/4-й степени был аналогичен исследованию CORRECT: ладонно-подошвенный синдром (13%), слабость (9%), диарея (3%). Это потребовало модификации доз препарата у 54% пациентов, а 10% больных прекратили лечение в связи с осложнениями терапии в группе препарата регорафениб. Наиболее частыми нежелательными явлениями, приводившими к прекращению терапии препаратом регорафениб, были повышение уровня печеночных ферментов (аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза) и ладонно-подошвенный синдром [43].

Подгрупповой анализ в отношении ОВ показал, что регорафениб был более эффективен при удовлетворительном состоянии функции печени – А5 по Чайлд–Пью (ОР 0,60; 95% ДИ 0,40–0,79). Тогда как при А6 по Чайлд–Пью ОР смерти составил 0,8, 95% ДИ 0,57–1,13. Это позволило ряду экспертов сделать вывод, что необходимо раннее прекращение с сорафениба на регорафениб еще до того момента, пока пациенты не стали рефрактерны к химиоэмболизации

печеночной артерии и у них сохраняется удовлетворительная функция печени на уровне А5 по Чайлд–Пью [45].

Также при подгрупповом анализе было выявлено, что регорафениб эффективнее при гепатоцеллюлярном раке, ассоциированном с HBV-инфекцией (ОР 0,58; 95% ДИ 0,41–0,82, $p=0,0009$), и в меньшей степени при HCV-инфекции (ОР 0,79; 95% ДИ 0,49–1,26, $p=0,1583$) [43]. Это несколько отличает данный препарат от сорафениба, так как при последнем отмечена обратная зависимость эффективности и этиологии гепатоцеллюлярного рака. Так, в исследовании SHARP назначение сорафениба у больных с HBV-инфекцией не приводило к значимому улучшению ОВ в сравнении с плацебо – ОР 0,76 (95% ДИ 0,38–1,50, $p>0,05$), а при HCV-инфекции этот эффект был выраженнее – ОР 0,5 (95% ДИ 0,32–0,77, $p<0,05$) [46].

В конце данного раздела следует подчеркнуть, что медиана ОВ пациентов в исследовании RESORCE, если считать с момента начала терапии сорафенибом и последующей терапии препаратом регорафениб, составила 26 мес, что приближается к значениям ОВ пациентов со стадией VCLC-B, которым проводится химиоэмболизация печеночных артерий.

Заключение

Регорафениб доказал свою эффективность при колоректальном раке, ГИСО, гепатоцеллюлярном раке, и все больше специалистов получают опыт по его применению в своей реальной клинической практике. Продолжаются исследования препарата при других типах сарком и раке желудка. Разрабатываются алгоритмы по профилактике и лечению токсических реакций, связанных с препаратом. Создаются критерии отбора больных, имеющих наибольшую вероятность ответа на данный тип терапии.

Тем не менее мы можем дать несколько практических советов: препарат не следует назначать пациентам с ECOG2, по крайней мере, при колоректальном раке, при начале терапии исключить все факторы, которые могут способствовать появлению токсических реакций на терапии препаратом регорафениб. По возможности каждую неделю на протяжении первых двух курсов оценивать состояние пациента и приверженность терапии и своевременно отменять или редуцировать дозу препарата, вводить сопроводительную терапию по профилактике или лечению возникающих осложнений. Один раз в 2 нед на протяжении первых двух курсов оценивать биохимические анализы крови, в частности уровни аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы. Также рекомендуется индивидуально подходить к подбору стартовой дозы препарата. Если есть сомнения в переносимости лечения, возможно начинать с дозы 120 мг/сут с последующей при отсутствии значимой токсичности эскалации дозы до стандартной. Другим алгоритмом подбора дозы является старт с 80 мг/сут в течение 1 нед, при удовлетворительной переносимости увеличить дозировку до 120 мг на 2-й неделе и 160 мг – на 3-й, 1-ю неделю второго курса начинать с дозы 120 мг.

Однако эксперты считают неоспоримой эффективностью препарата при колоректальном раке, ГИСО и гепатоцеллюлярном раке при адекватном выборе пациента, профилактики и лечения осложнений терапии.

Литература/References

- Martens UM. *Small molecules in oncology*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2014.
- 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.
- Carr BI, D'Alessandro R, Refolo MG et al. Effect of low concentrations of regorafenib and sorafenib on human HCC cell AFP, migration, invasion, and growth in vitro. *J Cell Physiol* 2013; 228 (6): 1244–350.
- Mross K, Frost A, Steinbild S et al. A phase I dose-escalation study of regorafenib (BAY 73-4506), an inhibitor of oncogenic, angiogenic, and stromal kinases, in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res* 2012; 18 (9): 2658–67.
- 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.
- 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.
- 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 (REBECCA) nested within a compassionate use program. *BMC Cancer* 2016; 16: 412.
- De la Fouchardiere C, Paule B, Burtin P et al. Survival benefit, safety, and prognostic factors for outcome with Regorafenib (REG) in patients (pts) with pretreated metastatic colorectal cancer (mCRC). *Main analyses of the REBECCA study*. Abstract 2095. ESMO 17th Congress on Gastrointestinal Cancer, 1–4 July, 2015.
- 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* 26 (Suppl. 4): iw118–iw118.
- 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 3b CONSIGN trial. Abstract 3524. ASCO Annual Meeting, 3–7 June, 2016.
- Komatsu Y, Muro K, Yamaguchi K et al. Safety and efficacy of regorafenib in Japanese patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) in clinical practice: Interim result from postmarketing surveillance (PMS). Abstract 680. 2016 Gastrointestinal Cancers Symposium, San Francisco, California, USA, 21–23 January 2016.
- Argilets G, Saunders MP, Rivera F et al. Regorafenib plus modified FOLFOX6 as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: A phase II trial. *Eur J Cancer* 2015; 51: 942–9.
- Schulteis B, Folprecht G, Kublmann J et al. Regorafenib in combination with FOLFOX or FOLFIRI as first- or second-line treatment of colorectal cancer: results of a multicenter, phase Ib study. *Ann Oncol* 2013; 24 (6): 1560–7.
- O'Neil B, O'Reilly S, Kasbari S et al. A multi-center, randomized, double-blind phase II trial of FOLFIRI + regorafenib or placebo for patients with metastatic colorectal cancer who failed one prior line of oxaliplatin containing therapy. Abstract 464P. *Ann Oncol* 2016; 27 (6): 149–206.
- 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.
- Garcia-Carbonero R, Van Cutsem E, Ciardiello F et al. Subgroup analysis of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with regorafenib (REG) in the phase 3b CONSIGN trial who had progression-free survival (PFS) >4 months (m). *Ann Oncol* 2016; 27, Issue (Suppl. 6): 506.
- Grothey A, Falcone A, Humblet Y et al. Characteristics of patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with regorafenib (REG) who had progression-free survival (PFS) >4 months (m): Subgroup analysis of the phase 3 CORRECT trial. *Ann Oncol* 2016; 27, Issue (Suppl. 6): 516.
- Ricotta R, Sartore-Bianchi A, Verrioli A et al. Regorafenib for metastatic colorectal cancer. *Lancet* 2013; 381 (9877): 1537.
- Prete Michela D, Scartozzi M, Prochilo T et al. LDH serum levels as a predictive factor for global outcome in pretreated colorectal cancer patients receiving regorafenib: Implications for clinical management. *J Clin Oncol* 2014; 32 (3), Suppl.: 497.
- Komori A, Tamiguchi H, Kito Y et al. Serum CA19-9 response is an early predictive marker for the efficacy of regorafenib in refractory metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2015; 26, Issue (Suppl. 9): ix51–ix52.
- Grothey A, Huang L, Wagner A et al. Hand-foot skin reaction (HFSR) and outcomes in the phase 3 CORRECT trial of regorafenib for metastatic colorectal cancer (mCRC). ASCO 2017; abstr. 3551.
- Knatsu Y, Muro K, Yamaguchi K et al. Safety and efficacy of regorafenib in Japanese patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) in

- clinical practice: Interim result from postmarketing surveillance (PMS). ASCO GI 2017, abst. 680.
23. Bruix J et al. Updated overall survival (OS) analysis from the international, phase 3, randomized, placebo-controlled RESORCE trial of regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma (HCC) who progressed on sorafenib treatment. World GI conference 2017, abs. O-009.
 24. De Jesus-Gonzalez N, Robinson E, Penchev R et al. Regorafenib induces rapid and reversible changes in plasma nitric oxide and endothelin-1. *Am J Hypertens* 2012; 25 (10): 1118–23.
 25. Tabernero 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. *CORRECT trial. Lancet Oncol* 2015; 16 (8): 937–48.
 26. Giamperi R, Salvatore L, Del Prete M et al. Angiogenesis genotyping and clinical outcome during regorafenib treatment in metastatic colorectal cancer patients. *ASCO Meeting Abstr* 2015; 33 (Suppl. 3): 595.
 27. Marisa L, de Reyniès A, Duval A, et al. Gene expression classification of colon cancer into molecular subtypes: characterization, validation, and prognostic value. *PLoS Med* 2013; 10(5): e1001453.
 28. Teufel M, Schwenke S, Seidel H et al. Molecular subtypes and outcomes in regorafenib-treated patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) enrolled in the CORRECT trial. *ASCO Meeting Abstracts* 2015; 33 (Suppl. 15): 3558.
 29. Rechsteiner M, Wild P, Kiessling MK et al. A novel germline mutation of PDGFR- β might be associated with clinical response of colorectal cancer to regorafenib. *Ann Oncol* 2015; 26 (1): 246–8c.
 30. Guida T, Anaganti S, Provitera L et al. Sorafenib inhibits imatinib-resistant KIT and platelet-derived growth factor receptor beta gatekeeper mutants. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 3363–9.
 31. Loaiza-Bonilla A, Jensen CE, Sbroff S et al. KDR Mutation as a Novel Predictive Biomarker of Exceptional Response to Regorafenib in Metastatic Colorectal Cancer. *Cureus* 2016; 8 (2): e478.
 32. Kang HJ, Koh KH, Yang E et al. Differentially expressed proteins in gastrointestinal stromal tumors with KIT and PDGFRA mutations. *Proteomics* 2006; 6: 11517.
 33. Rajendra R, Pollack SM, Jones RL. Management of gastrointestinal stromal tumors. *Future Oncol* 2013; 9: 193206.
 34. Blanke CD, Rankin C, Demetri GD et al. Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033. *J Clin Oncol* 2008; 26 (4): 626–32.
 35. Demetri GD, Reichardt P, Kang YK et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013; 381 (9863): 295–302.
 36. Maleddu A, Pantaleo MA, Nannini M et al. Mechanisms of secondary resistance to tyrosine kinase inhibitors in gastrointestinal stromal tumours (Review). *Oncol Rep* 2009; 21: 1359–66.
 37. Fletcher JA, Rubin BP. KIT mutations in GIST. *Curr Opin Genet Dev* 2007; 17: 3–7.
 38. Heinrich MC, Maki RG, Corless CL et al. Primary and secondary kinase genotypes correlate with the biological and clinical activity of sunitinib in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5352–9.
 39. Gounder MM, Maki RG. Molecular basis for primary and secondary tyrosine kinase inhibitor resistance in gastrointestinal stromal tumor. *Cancer Chem Pharm* 2011; 67 (Suppl. 1): S25–S43.
 40. George S, von Mehren M, Heinrich MC et al. A multicenter phase II study of regorafenib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor after therapy with imatinib and sunitinib. *J Clin Oncol* 2011; 29: 10007.
 41. Cheng AL, Kang YK, Lin DY et al. Sunitinib versus sorafenib in advanced hepatocellular cancer: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2013; 31: 4067–75.
 42. Cheng A-L, Finn RS, Qin S. Phase III trial of lenvatinib (LEN) vs sorafenib (SOR) in first-line treatment of patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC). *J Clin Oncol* 2017; 35 (15). Suppl: 4001.
 43. Bruix J, Merle P, Granito A et al. Efficacy and safety of regorafenib versus placebo in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) progressing on sorafenib: results of the international, randomized phase 3 RESORCE trial (abstract LBA-03). *Ann Oncol* 2016; 27 (Suppl. 2): ii140–ii141.
 44. Kudo M. Regorafenib as second-line systemic therapy may change the treatment strategy and management paradigm for hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer* 2016; 5: 235–44.
 45. A New Era of Systemic Therapy for Hepatocellular Carcinoma with Regorafenib and Lenvatinib. *Liver Cancer* 2017; 6 (3): 177–84.
 46. Bruix J et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: Subanalyses of a phase III trial. *J Hepatol* 2012; 57, Issue 4: 821–9.

Сведения об авторах

Федянин Михаил Юрьевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина». E-mail: fedianinmu@mail.ru

Трякин Алексей Александрович – д-р мед. наук, зав. отд-нием химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина». E-mail: atryaikin@gmail.com