



¹ Якутский
республиканский
онкологический
диспансер

² Якутский научный
центр комплексных
медицинских проблем

Опыт применения регорафениба при нерезектабельном гепатоцеллюлярном раке

Ф.Г. Иванова¹, Л.Н. Афанасьева¹, Е.Н. Александрова¹, П.М. Иванов²

Адрес для переписки: Феодосия Гаврильевна Иванова, feodossiaiv@inbox.ru

В статье представлен клинический случай применения регорафениба в последовательной терапии нерезектабельного гепатоцеллюлярного рака после прогрессирования на фоне лечения сорафенибом. Полученные результаты не только полностью согласуются с данными международных клинических исследований, но и демонстрируют возможность длительного применения регорафениба в подобных ситуациях на фоне высокой эффективности и удовлетворительного профиля безопасности.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярный рак, трансартериальная химиоэмболизация, гемигепатэктомия, регорафениб

Введение

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) занимает шестое место среди онкологических заболеваний по распространенности и второе – по смертности. Ежегодно в мире регистрируется около 780 000 новых случаев заболевания ГЦР и порядка 740 000 летальных исходов [1–3].

В Республике Саха (Якутия) в 2016 г. выявлено 146 новых случаев заболевания ГЦР (15,19 на 100 000 населения) и 134 смертельных исхода (13,94 на 100 000 населения) [4]. Показатель заболеваемости ГЦР в Якутии остается стабильно самым высоким среди субъектов РФ. Таким образом, современные аспекты терапии ГЦР представляют для данного региона особый интерес.

У пациентов с ГЦР на ранних стадиях заболевания возможно проведение потенциально ради-

кального лечения, включающего трансплантацию и резекцию печени, абляцию. Более поздние стадии заболевания характеризуются неблагоприятным прогнозом вследствие нарушения функции печени, ограниченности лечебных опций [5–7]. В связи с этим крайне важна ранняя диагностика. Эффективность лечения пациентов с ГЦР повышается, если мультидисциплинарный подход (хирургические методы (резекция печени или по возможности трансплантация), при потенциальном рецидивировании – трансартериальная химиоэмболизация, при дальнейшем прогрессировании – лекарственная терапия) применяется на ранних этапах заболевания. Вместе с тем приходится констатировать, что в развитых странах более чем в 50% случаев ГЦР диагностируется на распространенной стадии, когда применение радикальных методов уже невозможно [8].

Долгое время единственным препаратом, достоверно увеличивавшим продолжительность жизни больных с распространенным ГЦР, оставался мультикиназный ингибитор сорафениб [9–10]. В 2016 г. были опубликованы результаты исследования RESORCE, продемонстрировавшие достоверное увеличение продолжительности жизни больных ГЦР при использовании регорафениба во второй линии терапии (после прогрессирования на фоне применения сорафениба) [11]. В настоящее время регорафениб включен во все основные клинические рекомендации в качестве терапии второй линии ГЦР [7, 12, 13].

Клинический случай

Пациентка Н., 1961 г.р., новообразование в печени выявлено при плановом обследовании в 2015 г. (в анамнезе гепатит В).

13 августа 2015 г. в Республиканской больнице № 1 – Национальном центре медицины (Якутия) была выполнена правосторонняя гемигепатэктомия. После этого пациентку направили в Якутский республиканский онкологический диспансер для проведения двух курсов полихимиотерапии. Курсы были выполнены в неполном объеме из-за плохой переносимости.

В январе 2016 г. имела место отрицательная динамика: при проведении компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости



обнаружены новые очаги (в S4 – 0,8 см, S2 – 0,9 см, S3 – 1,5 см).

17 февраля 2016 г. в Российском онкологическом научном центре (РОНЦ) им. Н.Н. Блохина пациентке провели химиоэмболизацию печени микросферами Hepasphere 50 мг с адсорбированными на них 100 мг доксорубицина. Послеоперационный период осложнился развитием гипертермии и выраженного болевого синдрома. После стабилизации состояния пациентку выписали с рекомендацией начать терапию сорафенибом 400 мг два раза в сутки.

В марте 2016 г. больная начала принимать сорафениб. Переносимость препарата была хорошей. Степень выраженности нежелательных явлений (ладонно-подошвенный синдром) не требовала коррекции дозы или отмены терапии. При проведении магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости в мае 2016 г. в медиальных отделах S2–3 зафиксирован очаг прежних размеров – 2 см, хорошо васкуляризированная ткань – 1,6 см и три аваскулярных очага – 0,5–0,8 см. Было принято решение о проведении повторной химиоэмболизации.

30 июня 2016 г. в РОНЦ им. Н.Н. Блохина была выполнена повторная химиоэмболизация с использованием микросфер DC-BEAD 100–300 мкм с 75 мг доксорубицина. Операция прошла без осложнений. После вмешательства пациентка продолжила принимать сорафениб в прежней дозе (800 мг/сут).

В сентябре при проведении КТ органов брюшной полости отмечалась стабильная картина со стороны печени (в S3 – очаговое образование до 1,9 см неоднородной структуры без убедительного накопления контрастного вещества – остаточная ткань после трансартериальной химиоэмболизации). Однако появился отдаленный метастаз в задних отделах тела с переходом на дужку L2 позвонка. Пациентка заочно проконсультировалась в РОНЦ им. Н.Н. Блохина. Ей была рекомендована терапия второй линии регорафенибом (Стиварга).

Пациентка начала прием препарата регорафениб в феврале 2017 г. На момент начала терапии регорафенибом КТ показала отчетливую отрицательную динамику: в S3 слева – единичное образование 2 см, в S4 справа – несколько об-

разований размером от 1 до 2 см, множественные метастатические очаги в брюшине, очаг деструкции в теле L2. Больная начала прием регорафениба в стандартной дозе 160 мг ежедневно в течение трех недель с недельным перерывом, затем новый цикл. На фоне терапии отмечалась стабилизация процесса по критериям RECIST 1.1 (уменьшение размеров метастатических очагов в печени, брюшине, L2).

Пациентка хорошо переносит терапию, коррекции дозы или временной отмены препарата из-за развития нежелательных явлений не требуется. Больная регулярно проходит плановые осмотры онкологом с проведением необходимых исследований (КТ органов брюшной полости с контрастированием, рентген органов грудной клетки, клинический и биохимический анализы крови).

Заключение

Данный клинический случай демонстрирует положительное влияние препарата регорафениб (Стиварга) на выживаемость при гепатоцеллюлярном раке. На текущий момент выживаемость без прогрессирования во второй



Примечание. TAXЭ – трансартериальная химиоэмболизация.

Алгоритм лечения с момента установления диагноза



линии терапии достигла 16 месяцев (для сравнения: в исследовании RESORCE аналогичный показатель составил 3,1 месяца). Профиль безопасности препарата регорафениб приемлем для больного и лечащего врача: возможные нежелательные явления хорошо изучены, предсказуемы, поддаются профилактике и купированию на ранних стадиях развития.

Наш опыт применения регорафениба полностью согласуется с данными крупных клинических исследований и положениями ос-

новных международных и российских клинических рекомендаций. Кроме того, данный клинический случай иллюстрирует эффективность ранней диагностики и мультидисциплинарного подхода к терапии пациентов с гепатоцеллюлярным раком.

У пациентки Н. заболевание было диагностировано на ранней стадии, что позволило ей получить несколько лечебных опций – хирургическое лечение, локорегионарную терапию и две линии системной терапии. С момента

первоначальной диагностики заболевания прошло три года, качество жизни пациентки остается удовлетворительным.

Отсутствие в течение продолжительного периода времени прогрессирования гепатоцеллюлярного рака во второй линии терапии позволяет предположить, что у определенных групп больных клинический эффект регорафениба более выраженный и длительный, чем в общей популяции. Этот вопрос требует дальнейшего изучения. ☺

Литература

1. GLOBOCAN 2012 (IARC), Section of Cancer Surveillance (10/11/2014) http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx.
2. Forman D., Bray F., Brewster D.H. et al. Cancer incidence in five continents. Volume X. International Agency for Research on Cancer. Lyon, France, 2014.
3. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 // Int. J. Cancer. 2015. Vol. 136. № 5. P. E359–386.
4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). М.: Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2018.
5. Forner A., Llovet J.M., Bruix J. Hepatocellular carcinoma // Lancet. 2012. Vol. 379. № 9822. P. 1245–1255.
6. Bruix J., Sherman M., American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update // Hepatology. 2011. Vol. 53. № 3. P. 1020–1022.
7. European Association for the Study of the Liver, European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma // J. Hepatol. 2018. Vol. 69. № 1. P. 182–236.
8. Lencioni R., Chen X.P., Dagher L., Venook A.P. Treatment of intermediate/advanced hepatocellular carcinoma in the clinic: how can outcomes be improved? // Oncologist. 2010. Vol. 15. Suppl. 4. P. 42–52.
9. Cheng A.L., Kang Y.K., Chen Z. et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial // Lancet Oncol. 2009. Vol. 10. № 1. P. 25–34.
10. Llovet J.M., Ricci S., Mazzaferro V. et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 359. № 4. P. 378–390.
11. Bruix J., Qin S., Merle P. et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial // Lancet. 2017. Vol. 389. № 10064. P. 56–66.
12. Бредер В.В., Балахнин П.В., Виришке Э.Р. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению гепатоцеллюлярного рака // Злокачественные опухоли. 2017. Т. 7. № 3–S2. С. 339–351.
13. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Hepatobiliary Cancers. Version 2.2018 – June 7, 2018 // nccn.org.

Experience in Regorafenib Use in Non-Resectable Hepatocellular Cancer

E.G. Ivanova¹, L.N. Afanasyeva¹, Ye.N. Aleksandrova¹, P.M. Ivanov²

¹ Yakut Republican Oncology Center

² Yakut Scientific Center of Complex Medical Problems

Contact person: Feodosiya Gavriylevna Ivanova, feodossiaiv@inbox.ru

The article presents the clinical case of regorafenib application in the sequential therapy of non-resectable hepatocellular cancer after progression on the background of treatment with sorafenib. The results obtained are not only completely consistent with the data of international clinical studies, but also demonstrate the possibility of regorafenib long-term use in similar situations with high efficiency and satisfactory safety profile.

Key words: hepatocellular cancer, transarterial chemoembolization, hemihepatectomy, regorafenib

Терапия второй линии показала достоверное увеличение общей выживаемости в клиническом исследовании RESORCE¹

СТИВАРГА® (регорафениб)

ПРОДОЛЖИТЬ ЛЕЧЕНИЕ, ЧТОБЫ ПРОДЛИТЬ ЖИЗНЬ



Реклама

ГЦР – гепатоцеллюлярный рак

1. Bruix J. et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389:56–66. Published Online December 5, 2016 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32453-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32453-9).

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата СТИВАРГА®

Международное непатентованное наименование: регорафениб. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 40,00 мг регорафениба. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Препарат Стиварга® применяется в качестве монотерапии для лечения следующих заболеваний: метастатический колоректальный рак у пациентов, которым уже проводилась или не показана химиотерапия фторпиримидиновыми препаратами, терапия, направленная против сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), и терапия, направленная против рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR); неоперабельные или метастатические гастроинтестинальные стромальные опухоли у пациентов при прогрессировании на терапии иматинибом и сунитинибом или при непереносимости данного вида лечения; печеночно-клеточный рак у пациентов, которым уже проводилась терапия сорафенибом. **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к регорафенибу или любому другому компоненту, входящему в состав препарата, детский возраст до 18 лет, беременность и период грудного вскармливания, тяжелая степень печеночной недостаточности (класс С по классификации Чайлд-Пью), терминальная степень почечной недостаточности (опыт клинического применения отсутствует), совместное применение с сильными ингибиторами и индукторами CYP3A4. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ.** Необходимо соблюдать дополнительную осторожность при назначении препарата в следующих ситуациях: при нарушениях функции печени легкой и средней степени тяжести; при наличии факторов риска кровотечения, а также при совместном применении с антикоагулянтами и другими препаратами, повышающими риск кровотечений; при ишемической болезни сердца. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Наиболее частыми нежелательными реакциями являются: *очень часто:* тромбоцитопения, анемия, кровотечения*, повышение артериального давления, дисфония, ладонно-подошвенная эритродизестезия, кожная сыпь, диарея, стоматит, рвота, тошнота, гипербилирубинемия, повышение активности трансаминаз, снижение аппетита и потребления пищи, снижение массы тела, инфекции*, астения/общая слабость, боль различной локализации, повышение температуры тела, воспаление слизистых оболочек. *Часто:* лейкопения, алоpecia, сухость кожи, эксфолиативный дерматит, нарушение вкуса, сухость слизистой оболочки полости рта, гастроэзофагеальный рефлюкс, гастроэнтерит, головная боль, тремор, мышечные спазмы, протеинурия, гипотиреоз, гипокалиемия, гипофосфатемия, гипокальциемия, гипонатриемия, гипомагниемия, гиперурикемия, дегидратация, увеличение активности амилазы и липазы, отклонение от нормального значения международного нормализованного отношения (МНО).

*Сообщалось о летальном исходе в результате неблагоприятной реакции.

Регистрационный номер: ЛП-003405. Актуальная версия инструкции от 10.05.2018.

Производитель: Байер АГ, Германия.

Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

АО «БАЙЕР».
107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2.
Тел.: +7 (495) 231 1200.
www.pharma.bayer.ru

Материал предназначен для специалистов здравоохранения

Стиварга®
(регорафениб) таблетки

L.RU.MKT.06.2018.0999