



Дополнительная опция лекарственной терапии предлеченных пациентов с метастатическим колоректальным раком препаратом регорафениб

Д.Д. Сакаева, А.В. Султанбаев, Е.В. Попова, Н.В. Султанбаева

Адрес для переписки: Дина Дамировна Сакаева, d_sakaeva@mail.ru

Для цитирования: Сакаева Д.Д., Султанбаев А.В., Попова Е.В., Султанбаева Н.В. Дополнительная опция лекарственной терапии предлеченных пациентов с метастатическим колоректальным раком препаратом регорафениб // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 24. С. 32–36.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-24-32-36

В статье представлены клинические случаи применения препарата регорафениб (Стиварга) у пациентов с метастатическим колоректальным раком.

Последовательное применение противоопухолевых лекарственных препаратов, химиоэмболизации печеночной артерии, резекции метастазов и мультикиназного ингибитора тирозинкиназы регорафениба при резистентности к ранее использованным схемам противоопухолевой терапии обеспечивает адекватный контроль над опухолью у данной категории пациентов. При этом отмечаются умеренные проявления токсичности, что актуально для ранее предлеченных пациентов. Опыт применения регорафениба демонстрирует возможность его продолжительного приема на фоне высокой эффективности и контролируемого профиля безопасности.

Ключевые слова: колоректальный рак, возможности лечения предлеченных пациентов, таргетная терапия, регорафениб

Введение

Согласно данным за 2017 г., заболеваемость раком ободочной кишки в Республике Башкортостан составила 104,9 на 100 тыс. населения, заболеваемость раком прямой кишки – 106,2 на 100 тыс. населения [1].

В Республике Башкортостан и Российской Федерации отмечается увеличение показателя пя-

тилетней выживаемости. В 2017 г. пятилетняя выживаемость больных раком ободочной кишки возросла на 2,5% (52,7%) по сравнению с 2013 г. (50,2%). Показатель пятилетней выживаемости больных раком прямой кишки в 2013 г. составил 49,6%, в 2017 г. – 52,3%. Последние годы в Республике Башкортостан и Российской Федерации отмечается рост ин-

декса накопления контингента. В РФ в 2013 г. этот индекс при раке ободочной кишки составлял 5,7%, в 2017 г. – 5,9%, при раке прямой кишки – 5,6 и 6,0% соответственно. В Республике Башкортостан в 2017 г. индекс накопления при раке ободочной кишки и раке прямой кишки составил 5,5 и 6% соответственно [1]. Увеличение индекса накопления указывает на повышение качества терапии колоректального рака, обусловленное появлением инновационных лекарственных препаратов и их доступностью, и, как следствие, на увеличение продолжительности жизни данной категории пациентов. Тем не менее в Республике Башкортостан и РФ остается высоким показателем летальности не только на первом году, но и в последующие годы после установления диагноза в силу прогрессирования заболевания. В Республике Башкортостан летальность на первом году при раке ободочной кишки составила 30,3%, при раке прямой кишки – 22,4%. В Российской Федерации смертность на первом году при раке ободочной кишки достигла 25,8%, при раке ректосигмоидного соеди-



нения и прямой кишки – 22,5%. В Республике Башкортостан в 2017 г. среди пациентов, состоявших на учете с диагнозом рака ободочной кишки, общая летальность составила 9,6%, а в РФ – 8,4%. В 2017 г. в РФ и Республике Башкортостан смертность среди больных раком прямой кишки составила 8,5 и 8,9% соответственно [1].

В настоящее время основным методом лечения метастатического колоректального рака (мКРР), значительно увеличивающим общую выживаемость пациентов, является системная лекарственная терапия.

С появлением новых таргетных препаратов удалось существенно улучшить результаты лечения больных КРР. При использовании любой схемы противоопухолевой лекарственной терапии (FOLFOX, XELOX, FOLFIRI и других схем с добавлением моноклональных антител – бевацизумаба, цетуксимаба, панитумумаба) на том или ином этапе развивается резистентность к терапии [2]. При прогрессировании опухоли требуется назначение препаратов широкого спектра действия, которые блокируют различные пути внутриклеточной передачи сигнала и тем самым препятствуют прогрессированию опухоли как напрямую через механизм онкогенеза (блокируя тирозинкиназы KIT, PDGFR, RET), так и опосредованно через микроокружение опухоли (PDGFR-b, FGFR) и неогенез (VEGFR-1-3, TIE-2) [3]. К таким препаратам относится регорафениб.

Как показали результаты клинических исследований III фазы (CORRECT и CONCUR), при химиорезистентном процессе, прогрессирующем на фоне химиотерапии и таргетной терапии анти-EGFR- и анти-VEGF-моноклональными антителами, регорафениб способен обеспечить адекватный контроль над опухолью. Препарат характеризуется умеренными проявлениями токсичности. Регорафениб – клини-

чески значимая терапевтическая опция для предлеченных пациентов с мКРР, резистентных к другим видам противоопухолевой терапии [4, 5].

Применение препарата регорафениб в условиях реальной клинической практики в случае множественной лекарственной резистентности способствовало увеличению общей выживаемости пациентов.

Клинический случай 1

Пациентка Ф. 1945 г.р. состоит на диспансерном учете с 2013 г. Именно тогда она обратилась в Республиканский клинический онкологический диспансер (РКОД) по поводу болей в правой половине живота. В июне 2013 г. была выполнена гемиколэктомия справа.

Диагностирован рак восходящей ободочной кишки II стадии (pT3pN0pM0). Сопутствующий диагноз: ишемическая болезнь сердца, аортокардиосклероз, хроническая сердечная недостаточность I-й степени, функциональный класс II.

Результаты морфологического заключения показали умеренно дифференцированную аденокарциному. Анализ на KRAS-мутацию отрицательный. С июня по декабрь 2014 г. наблюдалась ремиссия заболевания. В декабре 2014 г., по данным компьютерной томографии органов брюшной полости (КТ ОБП), выявлены метастазы в печени в сегментах S8 (4,5 × 4 см) и S7 (5 × 3,5 см).

С 17 декабря 2014 г. по 15 марта 2015 г. проведено четыре курса химиотерапии (ХТ) в режиме XELOX (оксалиплатин 130 мг/м² в первый день, капецитабин 2000 мг/м² с первого по 14-й день). Данные КТ ОБП от 11 февраля 2015 г. показали положительную динамику, которая проявлялась уменьшением размеров очагов в сегменте печени S8 до 3,2 × 2,5 см, в сегменте S7 – до 3,5 × 3,0 см. Из-за развития периферической сенсорной нейропатии и парестезии, сохранявшихся более семи дней, доза

оксалиплатина была снижена на 25%. С 5 апреля до 12 июля 2015 г. проведено еще пять курсов ХТ в режиме XELOX (оксалиплатин 95 мг/м² в первый день, капецитабин 2000 мг/м² с первого по 14-й день). В июле 2015 г. у пациентки усилилась неврологическая токсичность: отмечалась сенсорная нейропатия – периферическая парестезия с судорожными мышечными сокращениями. КТ ОБП от 21 июля 2015 г. продемонстрировала стабилизацию заболевания.

С целью максимального и точечного цитотоксического воздействия на злокачественное новообразование, позволяющего получить объективный эффект и обеспечить переход нерезектабельных метастазов в резектабельные, 4 августа 2015 г. выполнена химиоэмболизация печеночной артерии.

С августа по октябрь 2015 г. переведено три курса терапии капецитабином (2500 мг/м² с первого по 14-й день каждые три недели) в комбинации с бевацизумабом (7,5 мг/кг каждые три недели).

При проведении контрольной КТ ОБП 30 октября 2015 г. зафиксирована положительная динамика: размеры метастатического очага в сегменте S8 уменьшились до 2,0 × 1,5 см, в сегменте S7 – до 1,5 × 1,5 см.

5 ноября 2015 г. выполнена атипичная резекция правой и левой долей печени. Согласно морфологическому заключению от 10 ноября 2015 г., определены метастазы муцинарной аденокарциномы в печени. Анализ на KRAS-мутацию отрицательный. В послеоперационном периоде с декабря 2015 г. больная получала капецитабин (2500 мг/м² с первого по 14-й день каждые три недели) в комбинации с бевацизумабом (7,5 мг/кг каждые три недели).

В ходе плановой позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) КТ всего тела от 26 июня 2016 г. специфические метаболически активные очаги не выявлены, данные о наличии метастати-

Онкология



ческих очагов не получены. Больная продолжала поддерживающую терапию капецитабином (2500 мг/м^2 с первого по 14-й день каждые три недели) в комбинации с бевацизумабом ($7,5 \text{ мг/кг}$ каждые три недели).

ПЭТ КТ от 26 сентября 2016 г. показала отрицательную динамику: в печени визуализировались четыре новых метаболически активных очага (по верхне-медиальному краю аметаболической гиподенсной зоны в правой доле печени очаг до $11 \times 15 \text{ мм}$ метаболической активности SUVmax 6,2, очаг в левой доле до 15 мм , SUVmax 7,4, в правой доле (в проекции S5,7) субкапсулярно единичные очаги до 9 мм , SUVmax 5,0).

С 18 октября 2016 г. по 17 мая 2017 г. проведено десять курсов полихимиотерапии (ПХТ) в режиме XELIRI (иринотекан 200 мг/м^2 в первый день, капецитабин 2000 мг/м^2 с первого по 14-й день) + бевацизумаб ($7,5 \text{ мг/кг}$ каждые три недели).

По данным ПЭТ КТ от 1 января 2017 г. – стабилизация заболевания. ХТ продолжена в режиме XELIRI.

ПЭТ КТ от 25 мая 2017 г. показала отрицательную динамику: ранее описанные метаболически активные очаги в печени увеличились, появились новые очаги по верхне-медиальному краю аметаболической гиподенсной зоны в правой доле печени. Зарегистрированы новые очаги в легких: субплеврально в S6 левого легкого метаболически активный очаг до $8,5 \times 9 \text{ мм}$, SUVmax 2,1, подобный очаг в S3 слева – до $5,3 \text{ мм}$ (ранее 4 мм) с фоновой активностью.

Из-за развития вторичной лекарственной резистентности и прогрессирования заболевания в следующей линии назначен препарат регорафниб.

С 20 июня по 31 октября 2017 г. проведено пять курсов терапии препаратом регорафениб 160 мг внутрь.

Во время первого цикла приема регорафениба отмечалось повы-

шение артериального давления с $110/70$ до $160/110 \text{ мм рт. ст.}$ Был назначен ингибитор ангиотензинпревращающего фермента эналаприл 10 мг/сут , на фоне которого отмечалась нормализация артериального давления до $120/90 \text{ мм рт. ст.}$ Редукция дозы не проводилась. Второй цикл приема препарата сопровождался ладонно-подошвенным синдромом 1-й степени, по поводу которого специального лечения не требовалось. Анализ крови без клинически значимых изменений.

В ноябре 2017 г. после перенесенной острой респираторной вирусной инфекции резко ухудшилось общее состояние больной. Зарегистрировано клиническое прогрессирование заболевания в виде асцита, отека нижних конечностей, статус по ECOG – 3. При проведении ПЭТ КТ 8 ноября 2017 г. отмечалось прогрессирование заболевания: единичный очаг субплеврально в S6 левого легкого увеличился до $8,5 \times 10 \text{ мм}$, SUVmax 1,7 (ранее $8,5 \times 9 \text{ мм}$, SUVmax 2,1), подобный очаг в S3 слева – до 6 мм , SUVmax 1,5 (ранее $5,3 \text{ мм}$ с фоновой активностью). Другие сегменты легких без метаболически активных очаговых и инфильтративных изменений. Размеры и активность ранее описанных метаболически активных очагов в печени возросли, отмечались сливной характер, некроз: $100 \times 68 \text{ мм}$, SUVmax 11,5 (ранее наибольший очаг $35 \times 33 \text{ мм}$, SUVmax 8,6). Множество увеличенных, метаболически активных внутрибрюшинных и забрюшинных лимфоузлов в воротах печени $20 \times 35 \text{ мм}$, SUVmax 9,6, межаортакавальные до 12 мм , SUVmax 10,7 (ранее не было).

Из-за ухудшения общего состояния пациентку перевели на симптоматическую терапию.

В рассмотренном случае на фоне терапии регорафенибом увеличилась общая выживаемость на восемь месяцев (всего ОВ составила четыре года восемь меся-

цев) у серьезно предлеченного больного мКРР. Подтверждена эффективность последовательного применения различных схем химиотерапии при мКРР с последующей химиоэмболизацией печеночной артерии, атипичной резекцией метастазов печени, применением следующих линий химиотерапии в комбинации с таргетными препаратами и мультитargetного ингибитора тирозинкиназы при резистентности к ранее использованным схемам противоопухолевой терапии. Нежелательные явления, возникшие в ходе первого и второго цикла таргетной терапии, были управляемыми и не требовали эскалации дозы препарата.

Клинический случай 2

Пациентка Х. 1957 г.р. в марте 2013 г. обратилась в РКОД с жалобами на вздутие живота, тошноту, примесь крови в кале и боль при акте дефекации. В апреле 2013 г. после обследования выполнена резекция прямой кишки. Установлен послеоперационный диагноз: рак прямой кишки (pT3pN1pM1), IV стадия. Метастазы в печени обнаружены во время оперативного вмешательства.

Сопутствующий диагноз: гипертоническая болезнь 2-й степени, риск 2.

Результаты морфологического заключения: умеренно дифференцированная аденокарцинома. По данным КТ ОБП от 5 мая 2013 г., множественные метастазы в печени от $0,5$ до $3,8 \text{ см}$. С мая по ноябрь 2013 г. проведено десять курсов ХТ в режиме FOLFOX-4 (фторурацил 400 мг/м^2 струйно, фторурацил 600 мг/м^2 , 22-часовая инфузия, лейковорин 200 мг/м^2 , оксалиплатин 85 мг/м^2).

КТ ОБП от 24 августа 2013 г. показала множественные метастазы в печени до 1 см , кальцинированные.

По данным КТ ОБП от 4 декабря 2013 г., метастазы в печени кальцинированы.



С декабря 2013 г. по ноябрь 2014 г. пациентке в поддерживающем режиме назначен капецитабин (2500 мг/м² с первого по 14-й день каждые три недели).

При проведении КТ ОБП 17 мая и 30 августа 2014 г. наблюдалась стабилизация заболевания: метастазы в печени кальцинированы.

В ноябре 2014 г. зарегистрировано появление новых метастазов в печени размером до 2,5 см. В силу прогрессирования заболевания была изменена схема режима ХТ. С ноября 2014 г. по апрель 2015 г. проведено восемь курсов ХТ в режиме XELIRI (иринотекан 200 мг/м² в первый день, капецитабин 2000 мг/м² с первого по 14-й день) + бевацизумаб (7,5 мг/кг каждые три недели). На фоне терапии отмечались тромбоцитопения 3-й степени, нейтропения и лейкопения 2–3-й степени.

КТ ОБП от 25 января 2015 г. показала уменьшение размеров очагов до 2,0 см, большинство метастатических очагов печени кальцинированы.

По данным КТ от 21 апреля 2015 г., стабилизация процесса, размеры метастатических очагов от 0,5 до 1,6 см, большинство метастатических очагов печени кальцинированы.

С мая по октябрь 2015 г. назначен капецитабин (2500 мг/м² с первого по 14-й день каждые три недели) в комбинации с бевацизумабом (7,5 мг/кг каждые три недели).

ПЭТ КТ в октябре 2015 г. продемонстрировала прогрессирование заболевания – увеличение размера и метаболической активности парааортального лимфоузла инфранефрального уровня (размеры лимфоузла до 2,5 см, SUVmax 7,0) и увеличение количества очагов в печени.

С 16 ноября по 25 декабря 2015 г. проведена дистанционная лучевая терапия на парааортальные лимфоузлы (разовая очаговая доза 2 Гр, суммарная – 60 Гр).

В ходе КТ 11 января 2016 г. зафиксирована стабилизация заболе-

вания – размер парааортальных лимфоузлов до 1,5 см. Метастазы в печени кальцинированы. С января по август 2016 г. проводилась поддерживающая терапия капецитабином (2500 мг/м² с первого по 14-й день каждые три недели) в комбинации с бевацизумабом (7,5 мг/кг каждые три недели).

Данные КТ от 20 апреля 2016 г. показали стабилизацию заболевания – размер парааортальных лимфоузлов до 1,4 см. Метастазы в печени кальцинированы. Терапия капецитабином в комбинации с бевацизумабом продолжена.

В августе 2016 г. появилось метастатическое образование в правом яичнике, парааортальные лимфоузлы увеличились до 1,6 см.

16 сентября 2016 г. выполнена двусторонняя овариотубэктомия. Морфологическое заключение: умеренно дифференцированная аденокарцинома метастаза в правом яичнике, метастаз рака прямой кишки в левом яичнике. Анализ на KRAS-мутацию отрицательный. С октября 2016 г. по май 2017 г. проводилась терапия цетуксимабом 250 мг/м² (нагрузочная доза 400 мг/м²) один раз в семь дней. Результаты КТ от 28 января 2017 г.: парааортальные лимфоузлы – до 1 см, метастазы в печени кальцинированы.

КТ ОБП, органов грудной клетки и малого таза от 18 апреля 2017 г.: стабилизация заболевания.

В июне 2017 г. появились одышка, кашель, боль в груди. По результатам ПЭТ КТ от 22 июня 2017 г., выпот в правой плевральной полости 9 мм. Наддиафрагмальные лимфоузлы: кпереди от верхней полой вены 11 мм, SUVmax 4; ретрокардиальный лимфоузел 18×11 мм, SUVmax 3,9. Усиление активности очагов печени: появление активности в S7 – 25×25 мм, SUVmax 9,3; S5 – SUVmax 6,7 (ранее 5,6); S6 – SUVmax 6,8 (ранее без гиперактивности). В воротах печени лимфоузлы 32×25 мм, SUVmax 5,1. Парааортальный лим-

фоузел увеличился до 20×19 мм, SUVmax 4,6.

С 4 июля 2017 г. по 1 мая 2018 г. проведено десять курсов терапии препаратом регорафениб 160 мг/сут. На фоне терапии регорафенибом с первого цикла терапии отмечалось повышение артериального давления до 180/110 мм рт. ст. После назначения гипотензивной терапии препаратом антагониста рецепторов ангиотензина II (АТ₁-подтип) лозартаном 50 мг наблюдалась нормализация артериального давления до 120/90 мм рт. ст.

Во втором цикле у пациентки отмечались ладонно-подошвенный синдром 2–3-й степени, тромбоцитопения 3-й степени. В связи с этим дозу препарата снизили до 120 мг/сут. С третьего курса терапии (29 августа 2017 г.) по шестой (20 декабря 2017 г.) регорафениб назначали в дозе 120 мг/сут ежедневно – 21 день, интервал – 28 дней. Ладонно-подошвенный синдром 3-й степени, тромбоцитопения 3–4-й степени, имевшие место на шестом курсе терапии регорафенибом, потребовали снижения дозы препарата до 80 мг/сут. С 16 января по 1 мая 2018 г. регорафениб назначали в дозе 80 мг/сут ежедневно – 21 день, интервал – 28 дней.

С седьмого по десятый курс на фоне терапии регорафенибом сохранялись тромбоцитопения 1–2-й степени и ладонно-подошвенный синдром 2-й степени, который разрешался на 3–5-й день после завершения очередного курса.

При сравнении данных ПЭТ КТ от 18 октября и от 22 июня 2017 г. отмечалась разнонаправленная динамика: положительная динамика очагов в печени и внутригрудных лимфоузлов, увеличение активности в забрюшинных лимфоузлах, увеличение размеров очагов по брюшине. Плевра не изменена, признаков скопления жидкости в плевральной полости нет. В грудной клетке слева единичный парааортальный лимфоузел до 8×6 мм с низкой метаболи-



ческой активностью SUVmax 2,0, кардиодиафрагмальный до 5 мм с фоновой активностью. В печени множественные объемные образования с кальцинацией, метаболической активностью, максимальными размерами в S5,6 – 52 × 65 мм, SUVmax 6,0, размер и активность очагов в остальных сегментах снизились. Множественные лимфоузлы в воротах печени до 29 × 31 мм, активные – SUVmax 2,8.

Терапия регорафенибом (80 мг/сут ежедневно – 21 день, интервал – 28 дней) продолжена. Согласно данным ПЭТ КТ от 15 мая 2018 г., зафиксирована отрицательная динамика.

В связи с прогрессированием заболевания терапия регорафенибом прекращена. После отмены регорафениба ладонно-подошвенный синдром разрешился, уровень тромбоцитов стабилизировался ($130 \times 10^9/\text{л}$).

В рассмотренном клиническом случае увеличились выживаемость без прогрессирования (до 11 месяцев) и ОВ (до пяти лет трех месяцев).

Последовательное применение противоопухолевых лекарственных препаратов в комбинации с таргетными препаратами и мультикиназного ингибитора тирозинкиназы при резистентности к ранее использованным схемам противоопухолевой терапии при мКРР обеспечивает адекватный контроль над опухолью.

Умеренные проявления токсичности позволяют продолжать противоопухолевую лекарственную терапию предлеченным пациентам. Уменьшение дозы регорафениба и назначение симптоматической терапии способствуют разрешению побочных эффектов препарата и не снижают его эффективность.

Заключение

Наш опыт применения мультисциплинарного подхода при раке толстой кишки показал, что хирургические методы лечения, региональная химиотерапия, лучевая терапия и различные режимы противоопухолевой лекарственной терапии обеспечивают адекватный контроль над опухолью. У предлеченных пациентов с прогрессирующим колоректальным раком на фоне химиотерапии и таргетной терапии анти-EGFR- и анти-VEGF-моноклональными антителами регорафениб ассоциируется с умеренными проявлениями токсичности, которая является предсказуемой и контролируемой. Регорафениб – вариант терапии для тех пациентов, которые исчерпали возможности специального химиотерапевтического лечения. ☺

Литература

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018.
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). С. 24–28.
3. Van Cutsem E., Humblet Y., Gruenberger T. et al. Cetuximab dose-escalation study in patients with nCRC with no or slight skin reaction on cetuximab standard dose treatment (EVEREST): preliminary PK and efficacy date of a randomized study. Proc. of ASCO, 2007. Abstr. 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. Vol. 25. № 13. P. 1658–1664.
5. Vladimirova L.Y., Kit O.I., Nikipelova E.A., Abramova N.A. Results of monoclonal antibodies against EGFR-receptors application in patients with metastatic colorectal cancer. 49th Annual Meeting of ASCO, 2013.

Optional Drug Therapy of Pretreated Patients with Metastatic Colorectal Cancer with the Drug Regorafenib

D.D. Sakayeva, A.V. Sultanbayev, Ye.V. Popova, N.V. Sultanbayeva

Republican Oncology Center, Ufa

Contact person: Dina D. Sakayeva, d_sakaeva@mail.ru

The article presents clinical applications of the drug regorafenib (Stivarga) in patients with metastatic colorectal cancer.

Consistent use of anticancer drugs, chemoembolization of the hepatic artery, resection of metastases and multikinase inhibitor of tyrosine kinase regorafenib with resistance to previously used schemes of anticancer therapy provides adequate control over the tumor in this category of patients. In this case it can be noticed the moderate manifestation of toxicity, which is important for earlier pretreated patients. The experience of regorafenib application demonstrates the possibility of its long-term use on the background of high efficiency and controlled safety profile.

Key words: colorectal cancer, possibilities of pretreated patients treatment, targeted therapy, regorafenib