



# Регорафениб – новая линия терапии, позволяющая продлить жизнь больным мКРР и ГИСО

*В последние годы благодаря внедрению новых таргетных препаратов удалось значительно улучшить показатели продолжительности жизни пациентов с метастатическим колоректальным раком (мКРР) и гастроинтестинальными стромальными опухолями (ГИСО). На симпозиуме, организованном компанией «Байер» в рамках Первого онкологического форума Уральского федерального округа, эксперты проанализировали оптимальные алгоритмы ведения пациентов с мКРР, эффективность и безопасность препарата регорафениб, являющегося пероральным ингибитором многочисленных протеинкиназ, подавляющего три важнейших фактора роста опухоли (онкогенез, ангиогенез, микроокружение опухоли), достоверно увеличивающего как безрецидивную, так и общую выживаемость больных мКРР с исчерпанными возможностями предшествующей терапии.*



Профессор, д.м.н.  
В.А. Горбунова

**П**о данным, представленным заведующей отделением химиотерапии Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина, д.м.н., профессором Верой Андреевной ГОРБУНОВОЙ, колоректальный рак (КРР) – третий по распространенности в мире среди мужчин и второй среди женщин. В 2012 г. в мире зафиксировано свыше 1 млн 360 тыс.

## Основные подходы к лечению метастатического колоректального рака

новых случаев и около 700 тыс. случаев смерти от этого заболевания. В странах Евросоюза ежегодно диагностируют около 345 тыс. новых случаев и примерно 150 тыс. случаев смерти. В России эти показатели составляют более 60 тыс. и приблизительно 38 тыс. соответственно<sup>1</sup>. В последнее десятилетие благодаря применению комбинации лекарственных методов и новых таргетных препаратов удалось значительно улучшить показатели продолжительности жизни больных метастатическим КРР (мКРР) и увеличить медиану общей выживаемости до двух лет. В таргетной терапии мКРР используют препараты с разным механизмом действия: моноклональные антитела антиEGFR, цетуксимаб и панитумумаб, антиангиогенные препараты бе-

вацизумаб, афлиберцепт и ингибитор многочисленных тирозинкиназ – регорафениб. Антиангиогенные препараты бевацизумаб и афлиберцепт используются в первой и второй линиях терапии мКРР и после прогрессирования заболевания, антиEGFR-препараты, цетуксимаб и панитумумаб – в первой, второй и последующих линиях у больных мКРР с диким типом RAS. Ингибитор тирозинкиназы регорафениб – новый пероральный мультикиназный препарат, работающий у пациентов с мКРР после прогрессирования заболевания на фоне стандартной терапии. Первым антиангиогенным противоопухолевым препаратом, разрешенным к применению одновременно с химиотерапией при мКРР и других опухолях,

<sup>1</sup> Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). М., 2015.



## Сателлитный симпозиум компании «Байер»

был бевацизумаб. Его эффективность в комбинации с различными терапевтическими режимами (FOLFOX, IFL, XELOX, FOLFIRI, FOLFOX4 и т.д.) в первой и второй линиях терапии больных мКРР подтверждена результатами многочисленных исследований. Индивидуализация лечения мКРР предполагает поиск специфических маркеров, позволяющих прогнозировать эффективность терапии. Эти маркеры призваны идентифицировать больных КРР, наиболее чувствительных к определенным таргетным препаратам. Если для антиангиогенной терапии подобных маркеров пока не существует, то для антиEGFR-терапии таковым является определение статуса мутации RAS.

Согласно обновленным рекомендациям Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology – ESMO), при выборе первой линии терапии мКРР сначала оценивается состояние больного. Далее первично-резектабельные метастазы подвергаются операции, после чего изучается молекулярный профиль опухоли. При диком типе RAS назначается химиотерапевтический дуплет с моноклональными антителами, при мутированном RAS – комбинация с бевацизумабом, при мутации BRAF – триплет + бевацизумаб.

Принимая решение о последующих линиях терапии, необходимо учитывать эффективность препарата, резектабельность метастазов, биологические факторы, влияющие на выбор терапии, профиль безопасности предшествующих режимов лечения, переносимость, возраст пациента и соматический статус ECOG, сопутствующие заболевания, прогрессирование или резистентность заболевания, мнение больного.

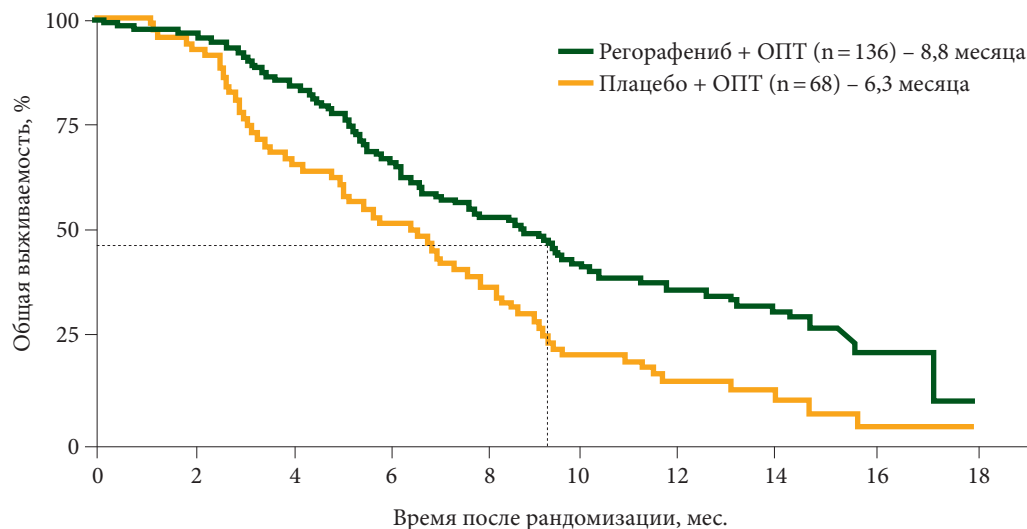
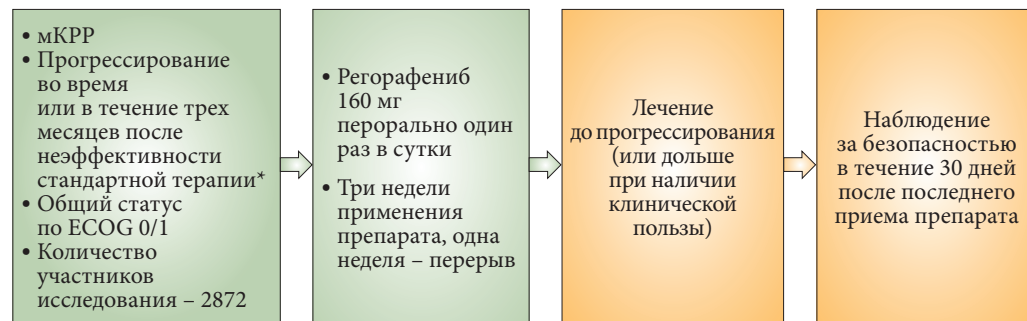


Рис. 1. Общая выживаемость в клиническом исследовании CONCUR



Первичная конечная точка: безопасность  
Вторичная конечная точка: выживаемость без прогрессирования (согласно оценке исследователей)

\* Критерии исключения: в исследовании к стандартной терапии мКРР относились препараты фторпиримидин, оксалиплатин, иринотекан, бевацизумаб, цетуксимаб или панитумумаб (при наличии опухоли с диким типом KRAS).

Рис. 2. Дизайн исследования CONSIGN

Сегодня очевидно, что мульти-таргетные препараты, эффективные при различных опухолях, будут получать все более широкое клиническое применение. Ярким представителем таких препаратов является регорафениб – новый пероральный мультикиназный ингибитор, действующий на ангиогенез, онкогенез и микроокружение опухоли<sup>2</sup>. В исследованиях продемонстрирована эффективность препарата регорафениб у больных мКРР

после неудач предшествующей стандартной терапии.

В исследовании CORRECT больные мКРР были рандомизированы в соотношении 2:1 в группу регорафениба в сочетании с оптимальной поддерживающей терапией (ОПТ) и группу плацебо + ОПТ<sup>2</sup>. Согласно полученным данным, показатели общей выживаемости (p = 0,0052) в группе регорафениба были статистически достоверно выше, чем в группе плацебо. Ана-

<sup>2</sup> 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. Vol. 381. № 9863. P. 303–312.



# Первый онкологический форум Уральского федерального округа

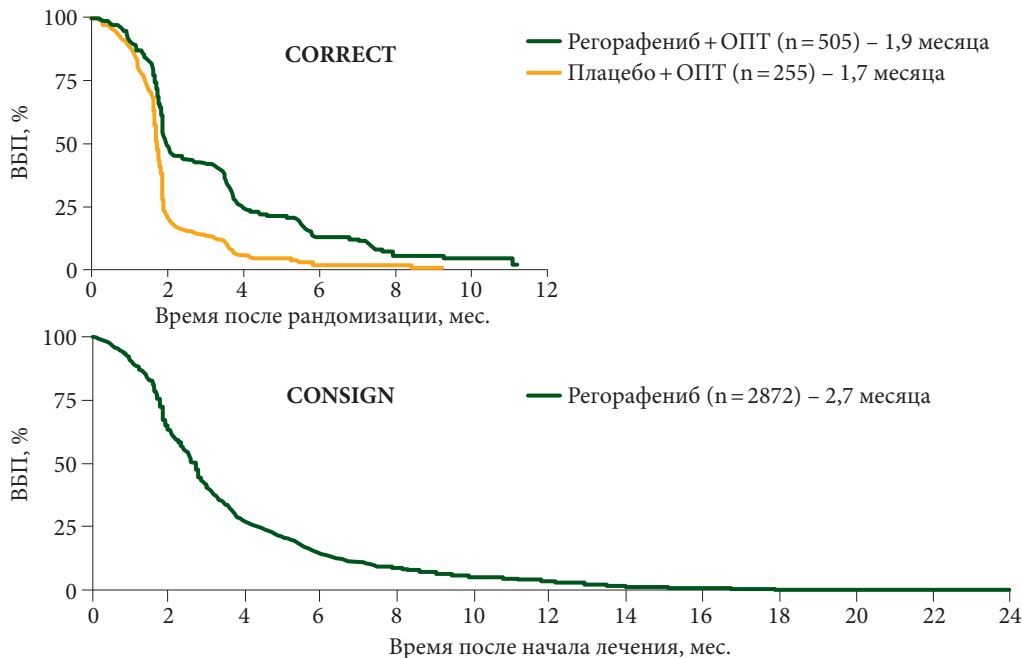


Рис. 3. Сравнение медианы ВВП в исследованиях CORRECT и CONSIGN

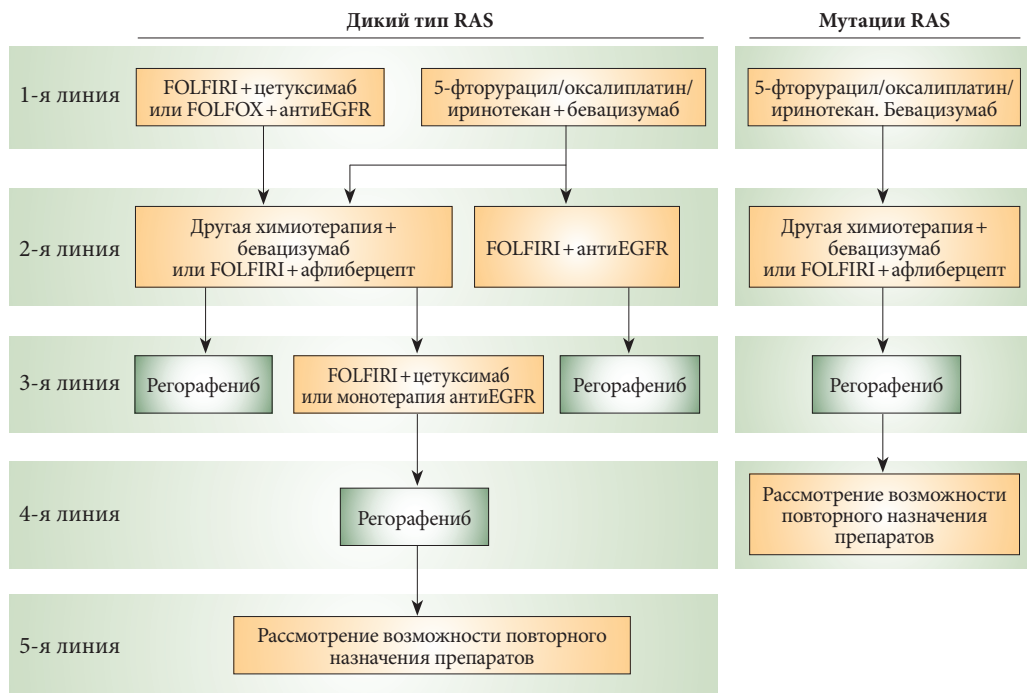


Рис. 4. Стратегия лечения метастатического колоректального рака

логичные результаты наблюдались и в исследовании CONCUR (рис. 1)<sup>3</sup>.

Положительные результаты в отношении регорафениба получены в ходе масштабного проспективного исследования CONSIGN, включавшего одну терапевтическую группу (n = 2872) (рис. 2)<sup>4</sup>. Регорафениб назначали в дозе 160 мг один раз в сутки в течение первых трех недель каждого четырехнедельного терапевтического цикла. Терапия регорафенибом проводилась до наступления одного из следующих событий: радиологического или клинического прогрессирования заболевания, смерти, неприемлемой токсичности, отзыва согласия, установления лечащим врачом, что прекращение терапии в интересах пациента.

Безопасность лечения анализировали через 30 дней после последнего визита пациента. Полученные данные подтвердили профиль безопасности регорафениба у большой когорты пациентов с мКРР, у которых по окончании стандартной терапии были выявлены признаки прогрессирования заболевания.

На рисунке 3 представлена сравнительная медиана выживаемости без прогрессирования (ВВП) в исследованиях CORRECT и CONSIGN.

Полученные в ходе указанных исследований результаты послужили основанием для включения препарата регорафениб в стратегию лечения метастатического колоректального рака в качестве третьей линии независимо от статуса RAS. Препарат уже внедрен в клиническую практику, включен в рекомендации Российского общества онкологов-химиотерапевтов (RUSSCO) и ESMO (рис. 4).

<sup>3</sup> 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. Vol. 16. № 6. P. 619–629.

<sup>4</sup> Van Cutsem E, Ciardiello F, Grothey A. et al. Results from the large, open-label phase 3b CONSIGN study of regorafenib in patients with previously treated metastatic colorectal cancer // Ann. Oncol. 2015. Vol. 26. Suppl. 4. P. iv117–121.



## Сателлитный симпозиум компании «Байер»

### Метастатический колоректальный рак. Состояние проблемы в Свердловской области

По словам заведующего поликлиникой Свердловского областного онкологического диспансера, к.м.н. Владислава Владимировича ПЕТКАУ, заболеваемость колоректальным раком в Свердловской области остается высокой и имеет тенденцию к росту. В 2014 г. показатели заболеваемости и смертности КРР в Свердловской области были самыми высокими в Уральском федеральном округе и превышали среднероссийские – 52,36 случая на 100 тыс. населения и 33,35 случая на 100 тыс. населения соответственно.

Среди больных КРР преобладают женщины пожилого возраста. Пик заболеваемости отмечается в возрасте 60–69 лет. В целом на долю пациентов старше 60 лет приходится 80% случаев КРР. Благодаря ранней диагностике и повышению качества лечения за последние 15 лет удалось снизить ежегодичную смертность и повысить пятилетнюю выживаемость больных КРР. В результате число пациентов, находящихся под наблюдением, увеличилось с 6961 до 10 994. Это те, кто своевременно получил лечебную помощь.

Методы ранней диагностики позволяют повысить частоту выявления КРР на первых двух стадиях заболевания. За последние 15 лет количество больных раком прямой кишки I–II стадии увеличилось более чем в два раза и составило 60%. Больные раком ободочной кишки составляют порядка 45%. Тем не менее процент пациентов с КРР III–IV стадии по-прежнему высок.

Как показывают результаты многочисленных исследований, развитие лекарственной терапии мКРР в виде сочетания современных режимов химиотерапии и таргетных препаратов

позволило увеличить медиану общей выживаемости с 12,6 до 26 месяца. Применение таргетной терапии при наличии или в отсутствие мутированного RAS способствует увеличению медианы общей выживаемости до 41 месяца. С внедрением в клиническую практику регорафениба этот показатель безусловно увеличится.

Согласно клиническим рекомендациям ESMO-2014, стратегия ведения больных мКРР предусматривает три варианта – FOLFOX и FOLFIRI в сочетании с антиангиогенными препаратами или ингибиторами EGFR и добавлением регорафениба. Все пять таргетных препаратов (бевацизумаб, цетуксимаб, панитумумаб, афлиберцепт, регорафениб), используемых в лечении мКРР, включены в Государственный реестр лекарственных средств. Однако ни один из них не указан в федеральных стандартах как по химиотерапевтическому лечению КРР IV стадии (приказ Минздрава России от 24 декабря 2012 г. № 1531), так и по адъювантной химиотерапии при злокачественных новообразованиях ободочной и прямой кишки III стадии (приказы Минздрава России от 07.11.2012 № 671 и от 20.12.2012 № 1162).

По мнению В.В. Петкау, для решения проблемы более широкого использования таргетной терапии у больных мКРР следует привлекать врачебную комиссию. Об этом говорится в ч. 5 ст. 37 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»: «...назначение и применение лекарственных препаратов для медицинского применения, медицинских изделий и специализированных продуктов лечебного питания, не входящих



К.м.н.  
В.В. Петкау

в стандарт медицинской помощи, допускаются в случае наличия медицинских показаний (индивидуальной непереносимости, по жизненным показаниям) по решению врачебной комиссии».

В настоящее время в Свердловской области действуют четыре программы по обеспечению населения лекарственными средствами (ОНЛС) – федеральная программа ОНЛС для инвалидов, региональная программа, программы обязательного медицинского страхования и высокотехнологичной медицинской помощи. Две последние позволяют использовать не только современные химиотерапевтические режимы, но и таргетную терапию.

С 2002 г. в Свердловском онкологическом диспансере применяются более интенсивные режимы химиотерапии. В 2010 г. появилась возможность включать в схемы лечения пациентов с мКРР таргетные препараты.

В заключение В.В. Петкау констатировал, что благодаря ранней диагностике и применению современных методов лечения в Свердловской области в последние годы на фоне роста заболеваемости наметилась тенденция к повышению выявляемости КРР на первых двух стадиях и пятилетней выживаемости больных.



## Первый онкологический форум Уральского федерального округа



Д.м.н.  
А.А. Трякин

Старший научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина, д.м.н. Алексей Александрович ТРЯКИН проанализировал результаты рандомизированных исследований эффективности и безопасности препарата регорафениб в терапии больных мКРР. В этом году регорафениб (Стиварга) прошел регистрацию в России и применяется у пациентов с КРР после прогрессирования заболевания на фоне стандартной терапии.

По словам докладчика, пациенты, получившие все три активных химиопрепарата, живут достоверно дольше. Для большинства больных последовательность применения препаратов и число линий не имеют значения.

### Эффективность и место регорафениба при мКРР

Бесспорно, для многих пациентов с мКРР первая линия химиотерапии – самый важный этап, когда наиболее предпочтительными в плане увеличения ВВП на 9–11 месяцев считаются комбинации FOLFOX/FOLFIRI с антиангиогенными препаратами или ингибиторами EGFR. Данные комбинации целесообразны и во второй линии, поскольку позволяют увеличить выживаемость без прогрессирования в среднем на 4–7 месяцев.

Что можно предложить пациентам в третьей линии терапии?

Можно повторно использовать предыдущую терапию, если имели место эффект и «светлый промежуток», и добиться стабилизации процесса. Можно назначить лечение ингибитором EGFR в виде монотерапии или в сочетании с иринотеканом в отсутствие мутаций KRAS, NRAS, BRAF либо применить один из старых режимов (митомидин С, томодекс, гемцитабин и др.).

Сегодня в арсенале врача-онколога появилась новая эффективная терапевтическая опция – мультикиназный ингибитор регорафениб (Стиварга), оказывающий множественное противоопухолевое действие, в том числе антиангиогенное.

В международном рандомизированном исследовании CORRECT сравнивали эффективность комбинации

регорафениба и оптимальной поддерживающей терапии (ОПТ) с эффективностью комбинации плацебо и ОПТ у больных мКРР при неудаче предыдущей терапии<sup>2</sup>. В исследовании были включены 760 пациентов (114 центров из 16 стран) с исчерпанными возможностями первой, второй и даже третьей линии предшествующей терапии (фторпиридин, бевацизумаб, иринотекан, оксалиплатин, панитумумаб/цетуксимаб), которую они прекратили из-за прогрессирования мКРР.

Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 в группу регорафениба (160 мг/сут в 21-й день каждые 28 дней) + ОПТ и группу плацебо + ОПТ.

Показано преимущество регорафениба в достижении контроля заболевания в виде стабилизации и уменьшения размеров опухолевых очагов: контроль заболевания в группе регорафениба и ОПТ имел место у 41% пациентов, в группе плацебо и ОПТ – у 14,9%. Медиана ВВП (вторичная конечная точка) оказалась статистически достоверно выше в группе регорафениба – 1,9 месяца, в группе плацебо – 1,7 месяца (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,42–0,58;  $p < 0,0001$ ) (рис. 5).

Относительный риск ВВП составил 0,49 для регорафениба, что приводило к снижению риска прогрессирования или смерти по сравнению с плацебо на 51%.

Общая выживаемость составила 6,4 и 5,0 месяца соответственно (95% ДИ 0,64–0,94;  $p = 0,0052$ ) (рис. 6).

Важно, что эффективность регорафениба не зависела от пола, возраста и количества линий химиотерапии в анамнезе.

Как известно, множественные курсы химиотерапии, а также антиангиогенная и антиEGFR-терапия способны изменять молекулярный профиль опухоли при мКРР с точки зрения мутаций семейства генов RAS. В 2015 г. с помощью методики BEAMing был проведен анализ мутаций в опухоли и циркулирующей

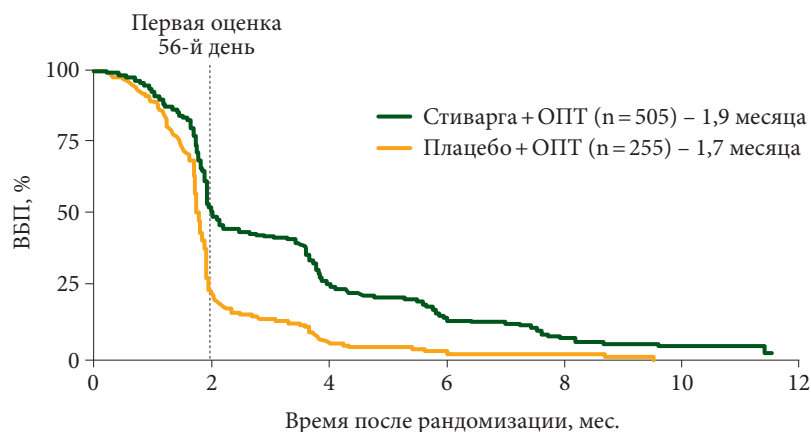


Рис. 5. ВВП в клиническом исследовании CORRECT



## Сателлитный симпозиум компании «Байер»

ДНК у участников исследования CORRECT для оценки влияния этих мутаций на эффективность регорафениба<sup>5</sup>. Установлено, что регорафениб увеличивает медиану ВВП и работает независимо от статуса KRAS. Наличие или отсутствие мутаций в генах KRAS и BRAF не отражается на эффективности препарата.

Регорафениб имеет предсказуемый и контролируемый профиль безопасности. На фоне его применения почти у половины (47%) пациентов развивался ладонно-подошвенный синдром, у трети – диарея, кожная токсичность в виде сыпи или мукузита. Однако в большинстве случаев эти нежелательные явления имели 1–2-ю степень тяжести и отмечались в первый месяц лечения. Модификация дозы препарата потребовалась в 67% случаев, отмена – лишь в 8,2% случаев.

На основании данных исследования CORRECT была проанализирована зависимость нежелательных явлений от времени приема препаратов. Изучалось время между началом лечения и первым развитием нежелательных явлений и их максимальной степенью тяжести. Нежелательные явления развивались в начале лечения. Медиана времени составила 14,0–23,5 дня. Оценка динамики частоты побочных эффектов показала, что в процессе лечения токсичность не накапливается и не возрастает.

Поскольку максимальная токсичность развивается во время первого курса лечения, важно осуществлять мониторинг состояния пациента не реже одного раза в одну-две недели. При развитии ладонно-подошвенной реакции необходимо снизить дозу препарата, сделать перерыв в лечении либо назначить вспомогательное лечение. Для этого можно использовать практические рекомендации по лекарственному лечению ладонно-подошвенного синдрома, разработанные RUSSCO<sup>6</sup>.

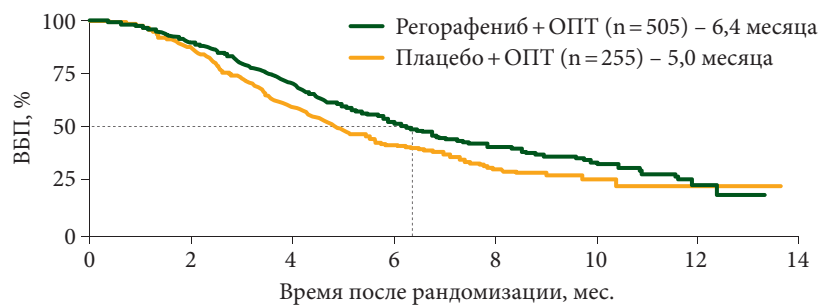


Рис. 6. Общая выживаемость в клиническом исследовании CORRECT

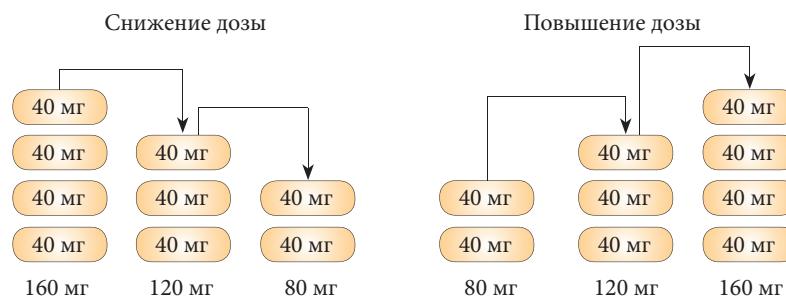


Рис. 7. Коррекция дозы препарата регорафениб

Качество жизни у пациентов в исследовании CORRECT было сопоставимым в группах регорафениба и плацебо.

Таким образом, регорафениб оказывает противоопухолевый эффект, не ухудшая качество жизни пациентов с мКРР.

Докладчик представил алгоритм коррекции дозы препарата регорафениб (рис. 7):

- ✓ наибольшая токсичность – первый курс терапии;
- ✓ коррекция дозы на каждом этапе снижения дозы составляет 40 мг (одна таблетка);
- ✓ наименьшая рекомендуемая доза препарата регорафениб – 80 мг/сут;
- ✓ максимальная суточная доза – 160 мг.

Препарат регорафениб назначают пациентам с удовлетворительным состоянием (ECOG 0–1, ожидаемой продолжительностью жизни не

менее трех месяцев) и пациентам, получившим фторпиримидины, оксалиплатин, иринотекан, анти-VEGF-терапию и антиEGFR-анти-тела (дикий тип RAS), то есть с исчерпанными возможностями иной терапии (рис. 8).

Согласно рекомендациям Национальной онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network – NCCN) и RUSSCO, препарат регорафениб применяется в третьей и четвертой линиях терапии мКРР. По мнению А.А. Трякина, в ряде случаев регорафениб может использоваться в двух первых линиях: «Если больной адьювантно после резекции первичной опухоли получил FOLFOX и отмечалось прогрессирование, затем FOLFIRI и бевацизумаб и снова имело место прогрессирование, то в качестве второй линии терапии можно назначить регорафениб». Сложность заключается в том, что препарат

<sup>5</sup> Tabernero J., Lenz H.J., 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. Vol. 16. № 8. P. 937–948.

<sup>6</sup> Снеговой А.В., Гладков О.А., Кононеко И.Б. и др. Практические рекомендации по лечению ладонно-подошвенного синдрома и ладонно-подошвенной кожной реакции // Злокачественные опухоли. 2015. № 4. Спецвыпуск. С. 429–434.

Онкология



## Первый онкологический форум Уральского федерального округа

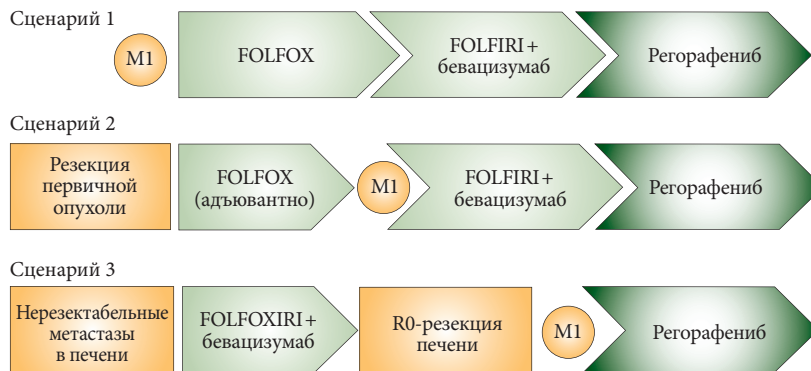


Рис. 8. Назначение препарата регорафениб в разных линиях терапии мКРР (мутации KRAS)

следует назначать после того, как больной получил все виды терапии. Однако в нашей стране таргетную терапию получают менее 20% пациентов с мКРР.

Второе рандомизированное исследование CONCUR было посвящено оценке эффективности регорафениба в большой популяции пациентов с мКРР (n=204) из Азии<sup>3</sup>. В отличие от исследования CORRECT в исследовании CONCUR не было жестких требований к предшествующей таргетной терапии (у 40% таковая отсутствовала). Результаты продемонстрировали значительные

преимущества общей выживаемости на фоне терапии регорафенибом. Наибольший выигрыш от его использования наблюдался у больных, не получавших ранее таргетную терапию (рис. 9).

Анализ результатов ряда исследований эффективности поздних линий терапии показал схожую эффективность антиEGFR-антител и регорафениба. Кроме того, после регорафениба больной мКРР может получать другую терапию. В исследовании CORRECT 26% больных получили химиотерапию после завершения приема регора-

фениба. Контроль болезни на последующих линиях терапии был достигнут у 60%. Даже если во время стандартной терапии отмечалось прогрессирование заболевания, ее повторное применение после регорафениба может оказаться эффективным. В связи с этим обсуждается вопрос о потенциальной способности регорафениба восстанавливать чувствительность к последующей химиотерапии. Резюмируя сказанное, А.А. Трякин сформулировал следующие выводы:

- терапия третьей и последующей линии терапии мКРР должна основываться на результатах эффективности предыдущей терапии;
- регорафениб обычно назначается в третьей и четвертой линиях терапии, но иногда и раньше;
- эффективность регорафениба не зависит от мутационного статуса опухоли;
- предшествующая терапия регорафенибом не снижает эффективность последующего лечения;
- регорафениб – новая линия терапии, позволяющая продлить жизнь больным мКРР.

### Заключение

В современном арсенале врача-онколога имеется целый ряд противоопухолевых таргетных препаратов для лечения метастатического колоректального рака и гастроинтестинальных стромальных опухолей. Недавно их перечень расширился за счет перорального мультитикиназного ингибитора – препарата регорафениб (Стиварга), воздействующего на ангиогенез, онкогенез и микроокружение опухоли. Полученные в ходе масштабных исследований результаты позволили включить препарат регорафениб (Стиварга) в стратегию лечения метастатического колоректального рака в качестве третьей линии терапии у больных мКРР независимо от статуса RAS с исчерпанными возможностями предшествующей стандартной терапии. ☺

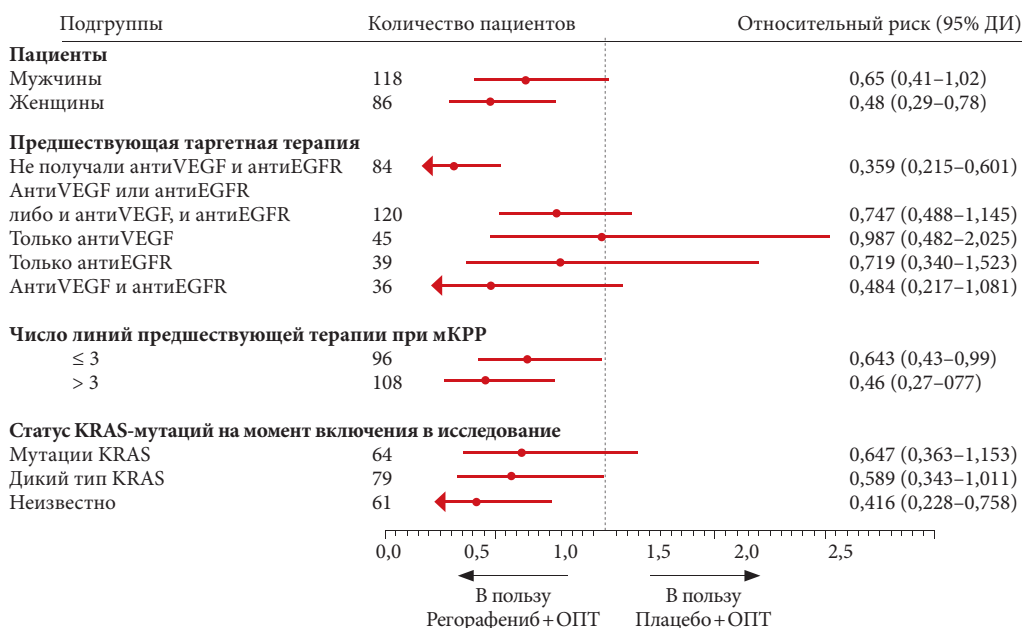


Рис. 9. Результаты исследования CONCUR: анализ подгрупп по общей выживаемости