

Д.А. ФИЛОНЕНКО¹, к.м.н., С.В. ПЕТУХОВА², к.м.н., Е.И. ХАТЬКОВА³, К.А. ВОРОНЦОВА¹, к.м.н., Е.И. ЧИЧИКОВ¹, Б.М. МЕДВЕДЕВА¹, д.м.н., Л.Г. ЖУКОВА¹, д.м.н., профессор

¹ ФГБЦ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

² ФГБУ «Клиническая больница Управления делами Президента Российской Федерации», Москва

³ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава России

ПРИМЕНЕНИЕ РЕГОРАФЕНИБА У БОЛЬНЫХ ДИССЕМИНИРОВАННЫМИ СТРОМАЛЬНЫМИ ОПУХОЛЯМИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ, КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

После внедрения в повседневную клиническую практику иматиниба и сунитиниба для терапии стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта (СОЖКТ) выживаемость больных даже при диссеминированной болезни достигла 7–8 лет. Эффективность этих препаратов во многом определяется наличием и вариантами мутаций в генах C-KIT и PDGFR. Установлено, что на фоне терапии тирозин-киназными ингибиторами в большинстве опухолей возникают новые мутации, что во многом определяет развитие вторичной резистентности и прогрессирование болезни. Поиск возможностей преодолеть развившуюся или исходно существующую резистентность, обусловленную различными вариантами мутаций генов, остается актуальным. Регорафениб, продемонстрировавший способность блокировать рост опухоли при прогрессировании на иматинибе и/или сунитинибе, является одним из таких препаратов. В работе приводится обзор исследований, посвященных изучению эффективности регорафениба при диссеминированных СОЖКТ с учетом наличия и вариантов мутаций генов C-KIT и PDGFR, а также описание собственного клинического случая длительного применения препарата у больного, получавшего ранее и иматиниб, и сунитиниб.

Ключевые слова: стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта, мультикиназные ингибиторы, регорафениб.

D.A. FILONENKO¹, S.V. PETUKHOVA², E.I. KHATKOVA³, K.A. VORONTSOVA¹, E.I. CHICHIKOV¹, B.M. MEDVEDEVA¹, L.G. ZHUKOVA¹

¹ N.N.Blokhin Russian Cancer Research Centre, Federal State Budgetary Institution of the Ministry of Health of Russia, Moscow

² Clinical Hospital of the Administrative Department of the President of the Russian Federation, Federal State Budgetary Institution, Moscow

³ Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of Russia

THE USE OF REGORAFENIB IN PATIENTS WITH DISSEMINATED GASTROINTESTINAL STROMAL TUMOURS
A REVIEW OF THE LITERATURE, A CLINICAL CASE

The survival of patients even with disseminated disease reached 7–8 years after introduction of imatinib and sunitinib for the treatment of gastrointestinal stromal tumours (GIST) into everyday clinical practice. These drugs efficacy is largely determined by the presence and any mutations of C-KIT and PDGFR genes. It was established that new mutations appear in most tumours against the background of tyrosine kinase inhibitors therapy, which causes the development of secondary resistance and the progression of the disease in most cases. The search for opportunities to overcome the newly developed or initially existing resistance caused by different gene mutations continues to be of vital importance. One of such drugs is regorafenib, which has demonstrated antitumour activity against progression on imatinib and/or sunitinib. The paper reviews the studies of the efficacy of regorafenib in patients with disseminated GIST, taking into account the presence and any mutations of C-KIT and PDGFR genes, and presents a description of their own clinical case of prolonged use of the drug in a patient who have received earlier both imatinib and sunitinib.

Keywords: stromal tumours of the gastrointestinal tract, multikinase inhibitors, regorafenib.

ВВЕДЕНИЕ

Стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта (СОЖКТ) – самые часто встречаемые неэпителиальные опухоли ЖКТ [1]. В настоящее время для лечения диссеминированной болезни применяют иматиниб и сунитиниб. Относительно недавно в РФ был зарегистрирован новый мультитаргетный препарат – регорафениб (Стиварга). Применение сунитиниба и иматиниба позволило увеличить общую выживаемость больных с распространенной болезнью с 6 месяцев до 7–8 лет [2].

Однако, как правило, на фоне терапии возникает вторичная резистентность, которая связана с возникновением новых мутаций в опухоли, в связи с чем остается актуальным поиск новых препаратов, способных блокировать рост опухоли. Регорафениб показал высокую эффективность у больных, резистентных к иматинибу и сунитинибу, что связано с его способностью блокировать рост опухоли, вызванный наиболее часто встречаемыми вторичными мутациями (табл. 1). Первые данные о высокой эффективности регорафениба были получены в исследовании II фазы, включившем 34 пациента,

уже получавших ранее и иматиниб, и сунитиниб [3, 4]. Медиана времени без прогрессирования (ВБП) составила 13,2 месяца (при этом трое больных не имели признаков прогрессирования на протяжении более 3 лет), общей выживаемости (ОВ) – 25 месяцев, контроля над болезнью (ЧР + СБ≥16 недель) удалось достичь в 76% случаев, в т.ч. у 6 больных – частичной регрессии опухолевых очагов (рис. 1).

В этом исследовании был проведен анализ предиктивной роли мутаций для терапии регорафенибом. Как известно, локализация мутаций в генах *C-KIT*, *PDGFRA* играет предиктивную роль для терапии иматинибом и сунитинибом. Предиктивная роль мутаций для терапии регорафенибом неизвестна. Регорафениб оказался наиболее эффективен при локализации мутаций в 11-м экзоне *C-KIT* и при дефиците *SDH* (табл.).

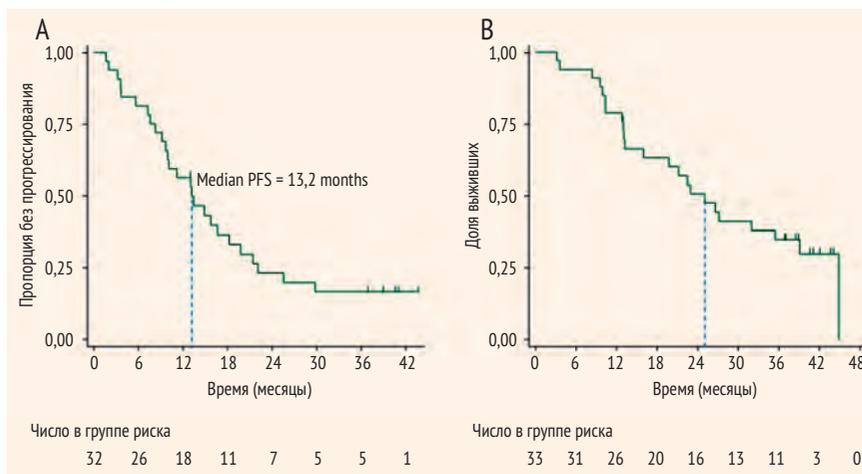
Сукцинатдегидрогеназа (*SDH*) – фермент цикла Кребса. Дефицит *SDH* – поломка, которая выявляется практически у всех больных с диким *C-KIT*, *PDGFRA* типом опухоли (до 80%). Частичный ответ на регорафениб был отмечен у всех больных с дефицитом фермента в опухоли (у 6 из 6). *SDH* катализирует превращение сукцината в фумарат – одну из реакций цикла Кребса, что приводит к повышению концентрации последнего в цитоплазме митохондрии. Клетка расценивает данную ситуацию как гипоксию, вследствие чего повышается продукция фактора гипоксии *HIF1a*, что опосредованно приводит к повышению экспрессии *VEGF* в опухоли – мишени для регорафениба. Эффективность регорафениба у больных с дефицитом *SDH* представляет собой особый клинический интерес, т.к. у этих больных иматиниб неэффективен, описаны единичные случаи эффективности сунитиниба. Таким образом, при дефиците *SDH* именно регорафениб показал высокую эффективность. На основании результатов этого исследования было инициировано исследование уже III фазы – *GRID*, которое позволило зарегистрировать регорафениб для терапии *СОЖКТ*. В исследование было включено 199 боль-

Таблица. Предиктивная роль мутаций

Предиктивная роль мутаций			
Генотип	n (%)	Объективный ответ n (%)	Медиана ВБП, мес.
11-й экзон C-KIT	19 (59%)	15 (79%)	13,2
9-й экзон <i>C-KIT</i>	3 (9%)	2 (67%)	5,7
SDH	6 (18%)	6 (100%)	10
<i>BRAF</i> 15-й экзон	1 (3%)	0	-
<i>SDH</i> неизвестно <i>BRAF</i> нет мутаций	1 (3%)	0	-
Неизвестный генотип	3 (9%)	2 (67%)	-
Всего	33	25 (76%)	13,2

ных, получивших в предшествующих линиях лечения и иматиниб, и сунитиниб, 133 из которых получили регорафениб, 66 – плацебо [4]. Как и в более ранних исследованиях, и в этом было продемонстрировано достоверное увеличение ВБП в группе регорафениба по сравнению с плацебо – 4,8 vs 0,9 мес. ($p < 0,0001$). Основные нежелательные явления (НЯ) 3–4-й степени, связанные с регорафенибом, были представлены повышением АД у 23%, развитием ладонно-подошвенного синдрома (ЛПС) у 20%, диареей у 5%. Большинство НЯ легко контролировались за счет снижения дозы или временного прекращения приема препарата. По результатам исследования *GRID* в феврале 2013 г. было получено одобрение *FDA* на применение регорафениба у больных диссеминированными *СОЖКТ* в качестве третьей линии лечения после терапии иматинибом и сунитинибом. В РФ регорафениб также разрешен к применению в качестве третьей линии лечения.

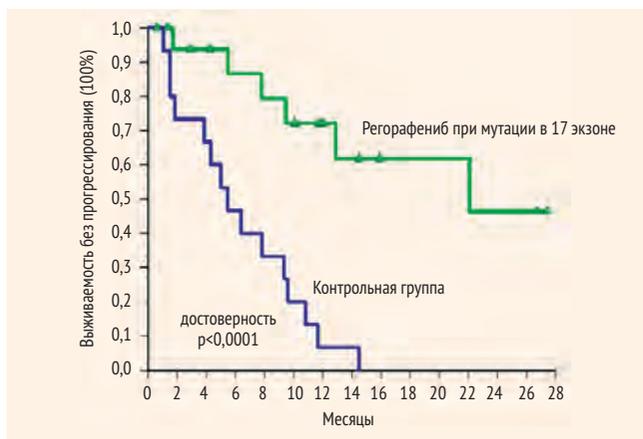
Рисунок 1. ВБП и ОВ при применении регорафениба у больных, получавших иматиниб и сунитиниб



РЕГОРАФЕНИБ И ВТОРИЧНЫЕ МУТАЦИИ В 17-М ЭКЗОНЕ

Несмотря на то что иматиниб эффективно блокирует рост опухоли в 80–90% случаев, через 2–3 года у большинства больных развивается резистентность к проводимой терапии, причиной которой, как уже говорилось ранее, являются вторичные мутации. До 30–40% вторичных мутаций локализуется в 17-м экзоне гена *C-KIT*. Эта мутация определяет вторичную резистентность к иматинибу и первичную резистентность к сунитинибу. Эффективность регорафениба при локализации вторичных мутаций в 17-м экзоне неизвестна. В небольшом исследовании, опубликованном в 2017 г., Chan-Nan Yeh с

Рисунок 2. ВБП регорафениб vs контроль



соавт. провели сравнение эффективности регорафениба у 18 больных, в опухолях которых была выявлена вторичная мутация в 17-м экзоне, с результатами наблюдения за 15 больными, не получавшими регорафениб [5]. Исследование показало, что применение регорафениба существенно увеличивает время без прогрессирования – медиана ВБП составила 22,1 vs 5,5 месяцев (рис. 2), объективный ответ (ЧР + СБ≥16 недель) – у 14 из 15 оцененных больных (93,3%): у 6 больных – ЧР, у 8 – стабилизация болезни.

Таким образом, при локализации вторичных мутаций в 17-м экзоне гена *C-KIT* применение регорафениба во второй линии лечения существенно увеличивает ВБП. Вероятно, именно таким больным во второй линии лечения имеет смысл назначать регорафениб, однако нужны клинические исследования на большем количестве больных.

РЕГОРАФЕНИБ И PDGFRA D842V

Особое место занимают СОЖКТ с мутацией в 18-м экзоне *PDGFRA* D842V (до 60% всех мутаций в гене), которые обладают первичной резистентностью к терапии иматинибом и сунитинибом, и для таких больных в настоящее время эффективного противоопухолевого препарата не существует. В литературе имеются лишь описания отдельных клинических наблюдений успешного применения регорафениба у пациентов, в опухолях которых выявлена подобная мутация в 18-м экзоне *PDGFRA*. Так, например, представлен случай пациентки 69 лет с диагнозом стромальной опухоли тонкой кишки с метастазами в печени с мутацией гена *PDGFRA* D842V в опухоли [6]. На момент установки диагноза у паци-

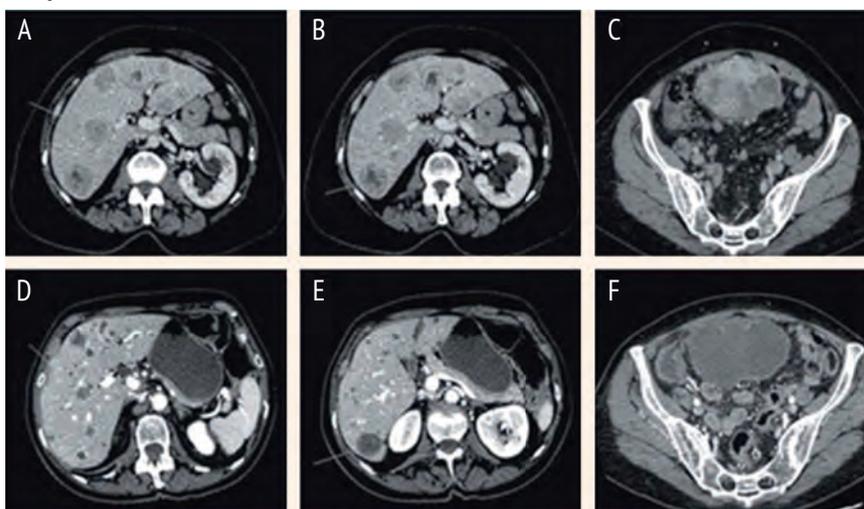
ентки были жалобы на боли в животе. При обследовании выявлена опухоль тонкой кишки до 11 см в диаметре с множественными метастазами в печени. В качестве первой линии лечения больная получила один из исследуемых в рамках клинических исследований ингибитор тирозинкиназ *C-KIT/PDGFRA*. При первом обследовании через 6 недель терапии исследуемым препаратом было отмечено прогрессирование заболевания по данным компьютерной томографии. Во второй линии лечения был назначен регорафениб, и уже через месяц терапии отмечен клинический эффект – уменьшение болевого синдрома, при компьютерной томографии достигнута частичная регрессия по Choi-критериям (снижение плотности первичной опухоли и метастазов в печени) и стабилизация болезни по RECIST 1.1 (рис. 3). На момент публикации длительность эффекта составляла 20 месяцев без прогрессирования болезни.

ТЕКУЩИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ РЕГОРАФЕНИБА У БОЛЬНЫХ СОЖКТ

Существует представление, что в опухоли одновременно присутствуют клоны опухолевых клеток с различными мутациями. Как известно, локализация мутаций в СОЖКТ играет предиктивную роль для терапии тирозинкиназными ингибиторами. Назначая первую линию лечения – иматиниб, учитываются клетки, которых большинство, а прогрессирование как раз происходит за счет резистентных клонов клеток, которые уже имеются или возникают на фоне терапии иматинибом. Следуя этой теории прогрессирования заболевания, в настоящее время активно изучается подход одновременного назначения нескольких тирозинкиназных ингибиторов в первой линии лечения с целью одновременного воздействия на несколько опухолевых клонов клеток с различными мутациями, в т.ч. комбинации с регорафенибом.

Иматиниб vs альтернирующий прием регорафениба и иматиниба в 1-й линии лечения. Рандомизированное

Рисунок 3. Эффект регорафениба, кистозная трансформация первичной опухоли и метастазов в печени



исследование II фазы альтернирующего применения иматиниба и регорафениба по сравнению с применением только иматиниба в I линии лечения больных диссеминированными СОЖКТ, 2 группы больных: А – иматиниб 400 мг/сут р.о., В – иматиниб 400 мг/сут р.о. 21 день, 7 дней перерыв, далее регорафениб 160 мг/сут р.о. 3 недели, неделя перерыв [7].

Эффективность регорафениба у больных с дефицитом SDH представляет собой особый клинический интерес, т.к. у этих больных иматиниб неэффективен, описаны единичные случаи эффективности сунитиниба

Альтернирующий прием сунитиниба и регорафениба после 3 стандартных линий терапии. Поочередный прием сунитиниба и регорафениба после прогрессирования как минимум на фоне 3 линий терапии, а также иматиниба, сунитиниба и регорафениба. Режим лечения: цикл терапии 28 дней, сунитиниб 37,5 мг/сут р.о. 3 дня, далее регорафениб 120 мг/сут 4 дня в течение цикла (эскалация доз сунитиниба до 50 мг/сут р.о. и регорафениба до 160 мг/сут р.о. до DLT) [8].

В настоящее время проводится исследование по изучению постоянного приема регорафениба в сниженной дозе 100 мг/сут р.о. ежедневно без перерыва – попытка улучшить переносимость регорафениба. По аналогии с сунитинибом, для которого существует два режима применения: с 2-недельным перерывом (4 недели 50 мг/сут р.о., 2 недели перерыв, т.н. 4/2 режим) и постоянный прием в меньшей дозе (37,5 мг/сут р.о. ежедневно без перерыва), что обладает лучшей переносимостью [9].

Также регорафениб изучается в 1-й линии лечения у больных с диким *C-KIT*, *PDGFRA*-типом опухоли [10].

ВЫВОДЫ

В настоящее время регорафениб является стандартом III линии лечения (после иматиниба и сунитиниба). Результаты небольшого исследования II фазы предполагают возможным применение регорафениба во II линии лечения при локализации вторичных мутаций в 17 экзоне. Небольшие пилотные исследования и имеющиеся описания клинических случаев предполагают возможное применение регорафениба и в I линии у больных с дефицитом SDH, и при мутации гена *PDGFRA* в 18-м экзоне 842 DV. Для более детального изучения этих показаний к применению регорафениба необходимы рандомизированные исследования.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

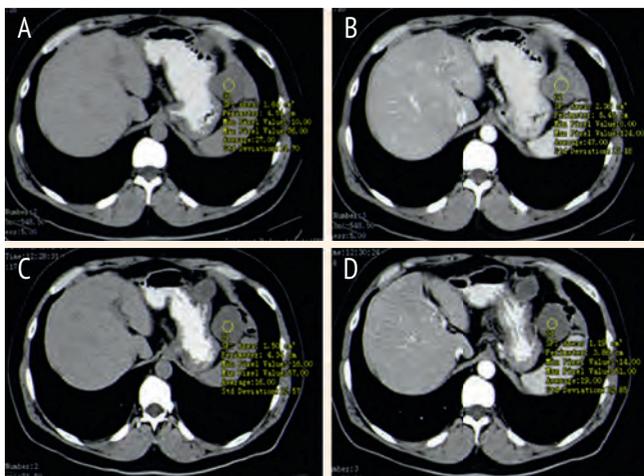
Пациент О., 1970 г.р., 48 лет, находится под наблюдением в онкологическом центре с 2007 г. (11 лет) по поводу стромальной опухоли забрюшинного пространства. В мае 2006 г. выполнено удаление опухоли забрюшинного пространства размерами 20 x 22 см с распадом на поверх-

ности, интраоперационно в брюшной полости было обнаружено 1500 мл геморрагического выпота. При морфологическом исследовании выявлена стромальная опухоль веретенноклеточного варианта строения с 28 митозами в 50 полях зрения, CD 117 позитивная (3+). При молекулярно-генетическом исследовании выявлена делеция гена *C-KIT* в 11-м экзоне 557-558. На момент постановки диагноза, в 2006 г., проведение адьювантной терапии не входило в стандарты лечения, однако пациенту была назначена терапия иматинибом в течение 2 месяцев. Через 10 месяцев после хирургического лечения, в марте 2007 г., выявлены метастазы по брюшине (3 очага размерами до 2 см максимально). С марта 2007 г. по ноябрь 2011 г. (4,5 года) пациент принимал иматиниб 400 мг/сут, на фоне терапии отмечалась частичная регрессия, исчезновение 2 узлов, один узел уменьшился в размерах. В ноябре 2011 г., через 4,5 года, отмечено появление новых метастазов по брюшине, в области брыжейки селезеночного изгиба поперечно-ободочной кишки до 1,1 x 1,0 см, доза иматиниба была увеличена до 800 мг/сут. В течение 3 месяцев, с января по апрель 2012 г., принимал иматиниб по 800 мг/сут, на фоне лечения отмечалась стабилизация болезни. В апреле 2012 г. выполнена резекция большого сальника, удаление опухолевых узлов по брюшине. Интраоперационно выявлено два опухолевых узла: в брыжейке ободочной кишки в области селезеночного изгиба 2,5 x 2,0 см и узел в большом сальнике до 1,0 см. При морфологическом исследовании – веретенноклеточная стромальная опухоль, при молекулярно-генетическом исследовании выявлена вторичная мутация *C-KIT* – точечная замена в 17 экзоне Y823D. В связи с тем что больному удалось выполнить оптимальную циторедуктивную операцию, было принято решение о продолжении приема иматиниба в дозе 400 мг/сут. В течение 8 месяцев, с апреля по декабрь 2012 г., был продолжен прием иматиниба. В декабре 2012 г. отмечено появление новых метастазов по брюшине (3 метастаза до 3,9 см), выполнена повторная попытка увеличения дозы иматиниба до 800 мг/сут, однако при первом же обследовании через 3 месяца отмечен рост метастазов. С февраля по май 2013 г. пациент принимал сунитиниб 50 мг/сут в режиме 4/2, на фоне которого отмечен дальнейший рост и появление новых метастазов по брюшине.

Результаты небольшого исследования II фазы предполагают возможным применение регорафениба во II линии лечения при локализации вторичных мутаций в 17 экзоне. Небольшие пилотные исследования и имеющиеся описания клинических случаев предполагают возможное применение регорафениба и в I линии у больных с дефицитом SDH, и при мутации гена PDGFRA в 18-м экзоне 842 DV

С июля 2013 г. начат прием регорафениба 160 мг/сут р.о. 3 недели, неделя перерыв. Через 3 месяца лечения отмечена кистозная трансформация контрольных метастазов, которая по компьютерной томографии характери-

Рисунок 4. Эффект регорафениба, кистозная трансформация контрольных метастазов по брюшине



А, В – до начала лечения, А – нативная фаза (плотность 27 едН), В – артериальная фаза (плотность 47 едН), размеры метастазов 4,4 и 3,2 см; С, D – через 3 месяца лечения, С – нативная фаза (плотность 16 едН), D – артериальная фаза – (плотность 19 едН), размеры метастазов без динамики – 4,4 и 3,2 см

зуется снижением плотности и отсутствием накопления контрастного препарата, что связано с миксоидной дегенерацией опухоли и практически полным отсутствием васкуляризации метастазов (рис. 4).

Регорафениб пациент принимал с июля 2013 г. по февраль 2016 г. (2,5 года). На фоне терапии отмечен острый тромбоз глубоких вен левой верхней конечности после 1 месяца приема препарата, в связи с чем пациент постоянно принимал антикоагулянтную терапию. Через 6 месяцев лечения был выявлен гипотиреоз, в связи с чем была назначена заместительная терапия L-тироксином, на фоне которой достигнут эутиреоз. Эпизодически отмечалась диарея

1–2-й степени, с чем удавалось бороться увеличением интервалов между курсами и снижением дозы до 140 мг/сут. В феврале 2016 г. отмечено прогрессирование заболевания, появление метастазов в печени, рост размеров и увеличение плотности метастазов по брюшине (рис. 5).

После прогрессирования болезни пациенту был назначен пазопаниб, на фоне приема которого отмечен постепенный рост метастазов по брюшине, в печени. Тем не менее длительность приема пазопаниба составила 10 месяцев.

В марте 2017 г. пациент была включен в исследование ROETIG (NCT03171389) и начал принимать понатиниб. Терапия продолжается по настоящее время, с эффектом.

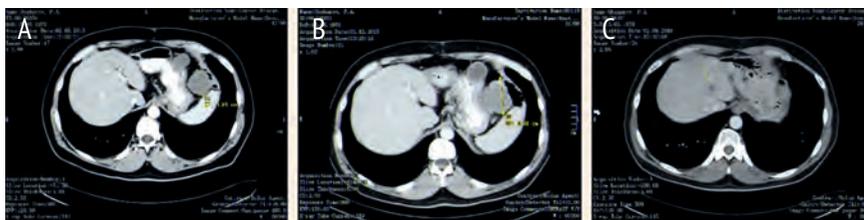
Таким образом, продолжительность жизни больного с метастатической болезнью к марту 2018 г. составляет 11 лет.

Данный клинический случай иллюстрирует возможность длительной, на протяжении 2,5 лет эффективной терапии регорафенибом с хорошо управляемой токсичностью и является ярким примером приведенного выше исследования об эффективности регорафениба при локализации вторичных мутаций в 17-м экзоне Y823D и первичной резистентности к сунитинибу.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

Рисунок 5. Прогрессирование болезни на фоне регорафениба



А, В – прогрессирование, рост размера и увеличение плотности метастаза по брюшине с 4,8 см, плотность 19 едН (А), до 5,8, плотность 33 едН (В), С – появление метастазов в печени

ЛИТЕРАТУРА

- George S, Wang Q, Heinrich MC, Corless CL, Zhu M et al. Efficacy and safety of regorafenib in patients with metastatic and/or unresectable GI stromal tumor after failure of imatinib and sunitinib: a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol*, 2012, 30(19): 2401. Epub 2012 May 21.
- Ben-Ami E, Barysaukas CM, von Mehren M, Heinrich MC, Corless CL et al. Long-term follow-up results of the multicenter phase II trial of regorafenib in patients with metastatic and/or unresectable GI stromal tumor after failure of standard tyrosine kinase inhibitor therapy. *Ann Oncol*, 2016 Sep, 27(9): 1794-9. Epub 2016 Jul 1.
- Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, Blay JY, Rutkowski P et al. GRID study investigators. 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. Epub 2012 Nov 22.
- Chun-Nan Yeh, Ming-Huang Chen, Yen-Yang Chen, Ching-Yao Yang, Chueh-Chuan Yen, et al. A phase II trial of regorafenib in patients with metastatic and/or a unresectable gastrointestinal stromal tumor harboring secondary mutations of exon 17. *Oncotarget*, 2017, 8(27): 44121-44130.
- Grellety T, Kind M, Coindre J-M. Clinical activity of regorafenib in PDGFRA-mutated gastrointestinal stromal tumor. *Future Sci OA*, 2015 Nov 1, 1(4): FSO33. doi: 10.4155/fso.15.33. eCollection 2015 Nov.
- A randomised trial of Imatinib alternating with Regorafenib compared to Imatinib alone for the first line treatment of advanced gastrointestinal stromal tumor (GIST) (ALT GIST) ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02365441.
- Phase Ib study of sunitinib alternating with regorafenib in patients with metastatic and/or unresectable GIST (SURE) ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02164240.
- Phase II study of Regorafenib continuous dosing of regorafenib in patients with GISTs. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02889328.
- Phase II Study of Regorafenib Continuous Dosing of Regorafenib in Patients With GISTs. ID Number: AMC1602. NCT Identifier: NCT02889328
- Single Agent Regorafenib in First-line for Metastatic/Unresectable KIT/PDGFR Wild Type GIST (REGISTRI). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02638766.