

Клинический случай

применения препарата
Регорафениб® при метастатическом
колоректальном раке

Гурчев А.А.

врач-онколог

ГБУЗ Волгоградский областной
клинический онкологический диспансер



ПОРТРЕТ ПАЦИЕНТА



Пациентка, 39 лет

Диагноз:

Умеренно дифференцированная
аденокарцинома червеобразного отростка
T4aN0M0.

St IIb, KRAS+, BRAF –
ECOG 0

АНАМНЕЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ

С острыми болями в животе доставлена в стационар по месту жительства. Выявлена перфорация опухолью стенки кишки, местный гнойный перитонит.

Диагноз - ЗНО червеобразного отростка.
Аппендэктомия. Формирование кишечного свища в области послеоперационной раны, продолженный рост опухоли.

Август 2019

Август 2019

Обратилась в ГБУЗ ВОКОД.

Диагноз - ЗНО червеобразного отростка, St IIb T4aN0M0.
Клиническая группа II.

Выполнена гемиколэктомия справа с резекцией передней брюшной стенки.

Гистологическое заключение:
Умеренно дифференцированная аденокарцинома червеобразного отростка (M8140/32). МГИ: wtNRAS, wtBRAF, MSS.
Выявлена активирующая **мутация в 4 экзоне гена KRAS.**

Сентябрь 2019

АНАМНЕЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ

5 курсов адъювантной
ПХТ FOLFOX

Октябрь 2019 –
Январь 2020

Январь 2020

На врачебной комиссии
назначена ПХТ 1 линии
FOLFIRI + бевацизумаб

Февраль 2020

Прогрессирование процесса.

В мягких тканях правой боковой брюшной стенки выявляются множественные узловые образования, сливного характера, размерами до 7,3 x 2,6 x 8,7см, интимно прилежащие к косым мышцам, с признаками инвазии последних.

АНАМНЕЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ

КТ от 05.2020 г.

Изменение степени выраженности накопления контрастного препарата (складывается впечатление о меньшей гиперваскулярности) **множественными узловыми образованиями мягких тканях правой боковой брюшной стенки сливного характера**, умеренно неравномерно накапливающие контрастный препарат, интимно прилежащие к косым мышцам, с признаками инвазии последних, протяженность и размеры образований прежние.

Май 2020

Стабилизация
процесса

Май – Июль 2020

Продолжена терапия
FOLFIRI + бевацизумаб.
Всего выполнено
12 курсов ПХТ.



Approved

АНАМНЕЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ

КТ 08.2020 г.

Множественные узловые образования в мягких тканях с количественным преобладанием в структуре боковой брюшной стенки справа сливного характера – без существенной динамики количества, структуры и размеров, умеренно неравномерно накапливают КВ, интимно прилежат к косым мышцам, с признаками инвазии последних.

Август 2020

Стабилизация
процесса

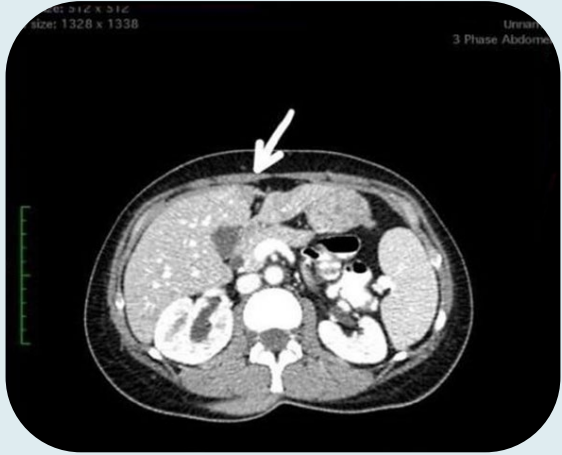
Сентябрь – декабрь 2020

Назначена **поддерживающая терапия** с 09.2020 г.
Капецитабин + бевацизумаб

Выполнено 4 курса
поддерживающей ХТ.



АНАМНЕЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ



Прогрессирование процесса



Положительная динамика:
КТ 04.2021 г. в сравнении с КТ от 12.20 г. - **уменьшения размеров мтс очагов*** в паренхиме печени до 1,5 см (ранее до 2,0 см), а также их количества до единичных в С8.

Декабрь 2020

Январь 2021

Апрель 2021

На врачебной комиссии назначена **лекарственная терапия Регорафенибом, 160 мг, 21 день, 7 дней перерыв.**

Стабилизация процесса (RECIST 3%).
Продолжена терапия Регорафенибом.

* Перед началом терапии Регорафенибом за baseline выделили таргетные очаги суммарно 157 мм до начала терапии, 152 мм после 3 курсов.

АНАМНЕЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ

КТ 07.2021 г. - **Стабилизация процесса (RECIST 5%).**
Продолжена терапия Регорафенибом.

Июль 2021

Декабрь 2021

КТ от 12.2021 г.
Мтс-образования в паренхиме печени не визуализируются.
Максимальный очаг по брюшине до 3,6 см. Конгломерат в мягких тканях правой боковой брюшной стенки 8,7 см.
Очаг стенозирующий мочеточник справа толщиной до 1,4см.

Стабилизация процесса (RECIST 13%).



Продолжена терапия Регорафенибом

АНАМНЕЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Февраль 2023



Терапия Регорафенибом
продолжается по настоящее время.

Запланировано контрольное
обследование.

Май 2023

Approved

ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ ТЕРАПИЯ

2019

5 курсов АПХТ
FOLFOX

2020

12 курсов FOLFIRI +
бевацизумаб

09.20 г. - Капецитабин +
бевацизумаб (4 курса)

2021-2023

Повышения АД до 160 мм рт.ст. -
редукция дозы до 120 мг до периода
нормализации АД и коррекции
терапии по месту жительства.

Сопутствующий диагноз:
Гипертоническая болезнь II, АГ 2, риск
2.

45
мес.

Продолжительность лечения



Качество жизни удовлетворительное



Пациентка настроена на лечение

01.2021 – ПО НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ
РЕГОРАФЕНИБ 160мг 21 ДЕНЬ,
7 ДНЕЙ ПЕРЕРЫВ

28 КУРСОВ

ВЫВОДЫ

- Своевременное назначение препарата Регорафениб® позволило достичь максимальной клинической эффективности - **стабилизация процесса**, улучшение качества жизни (пациентка с января 2021г. принимает регорафениб уже 28 месяцев).
- Регорафениб® обладает хорошо изученным, прогнозируемым и управляемым **профилем безопасности**.
- Несмотря на предшествующее химиотерапевтическое лечение, терапия регорафенибом проходила без перерывов, **без развития тяжелых НЯ** (благодаря своевременным профилактическим мерам).

КТ декабрь 2020 г.

- 1 Определяются метастатические очаги по брюшине справа на уровне мезо- и гипогастрия без четких границ, в виде участков инфильтрации максимальными измерениями до 3,6 x 1,4 см.
- 2 Определяются гиподенсивные и гиповаскулярные очаги в печени, расположенные преимущественно в правой доле, размерами от 0,7 см до 2,0 см в d.
- 3 Множественные узловые образования в мягких тканях туловища, расположенных в подкожной жировой клетчатке, а также межфасциально, с количественным преобладанием в структуре боковой брюшной стенки справа сливного умеренно неравномерно накапливают КВ, интимно прилежат к косым мышцам, с признаками инвазии последних (7,3x2,6x8,7 см).
- 4 Определяется увеличение диаметра правого мочеточника до 1,2 см и лоханки до 2,5 см - гидронефроз 2 ст. с замедлением выделительной функции с эффектом седиментации. Имеется инвазия правого мочеточника на границе средней и нижней трети опухолевым мтс-образованием по брюшине справа толщиной до 1,4 см.



КТ февраль 2023 г.

- 1 Сохраняется гидронефроз правой почки 1-2 ст. с расширением мочеточника до 1,5 см, выделительная функция нарушена за счет опухолевой инвазии толщиной 1,6 см.
- 2 Мтс-образования по брыжейке в правом мезо- и гипогастрии наибольшим размерами прилегая к переднему листку фасции Герота до 3,6x1,6см (размеры прежние).
- 3 Конгломерат в мягких тканях правой боковой брюшной стенки прежних размеров.
- 4 Паренхима печени, левой почки, поджелудочной железы, селезенки однородная. Признаков портальной, билиарной гипертензии, уродинамического блока слева, асцита, дилатации вирсунгова протока, наличия конкрементов мочевыводящих путей слева не определяется. В легких без очаговых и инфильтративных изменений.



СОКРАЩЕНИЯ

ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) – Восточная объединенная онкологическая группа;

АГ – артериальная гипертензия;

АД – артериальное давление;

АПХТ – адъювантная полиохимиотерапия;

ЗНО – злокачественное новообразование;

КВ - контрастное вещество;

КТ – компьютерная томография;

МТС – метастазы;

НЯ - нежелательные явления;

ПХТ – полиохимиотерапия;

ХТ – химиотерапия.

Approved

ИСТОЧНИКИ

1. Grothey A, Van Cutsem E, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial; *Lancet Oncology* 2013;381:303–312; doi: 10.1016/S0140-6736(12)61900-X. Epub 2012 Nov 22
2. Li J, 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 Oncology* 2015;16:619–629; doi: 10.1016/S1470-2045(15)70156-7. Epub 2015 May 13.
3. Eng C, et al; Atezolizumab with or without cobimetinib versus regorafenib in previously treated metastatic colorectal cancer (IMblaze370): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial; *Lancet Oncol* 2019;20:849–861; doi: 10.1016/S1470-2045(19)30027-0. Epub 2019 Apr 16
4. Bekaii-Saab T, S,, Ou F-S,, Anderson D. M. et al. Regorafenib dose optimization study (ReDOS): randomized phase II trial to evaluate dosing strategies for regorafenib in refractory metastatic colorectal cancer (mCRC) an ACCRU Network study. Poster presented at: American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2018 Gastrointestinal Cancers Symposium; January 18-20, 2018; San Francisco, CA.
5. Argilés G, et al. Abstract O-026 – ‘Results of REARRANGE trial: A randomized phase 2 study comparing different dosing approaches for regorafenib (REG) during the first cycle of treatment in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC)’ *Ann Oncol* 2019;30(Suppl_4):O-026
6. Kudo T, Kato T., Kagawa Y, et al. Phase II dose titration study of regorafenib for patients with unresectable metastatic colorectal cancer that progressed after standard chemotherapy. Abstract presented at: American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2018 Gastrointestinal Cancers Symposium; January 18-20, 2018; San Francisco, CA. Abstract 821.
7. Nakamura M et al. *J Clin Oncol* 2020;38 (Suppl 4):116
8. ClinicalTrials.gov. NCT02835924. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02835924> January 2021)
9. Kopeckova K., Chloupkova R., Melichar B. et al. Regorafenib for metastatic colorectal carcinoma: a registry based analysis. Poster presented at: European Society for Medical Oncology (ESMO) 18th World Congress on Gastrointestinal Cancer; October 19-23, 2018; Munich, Germany. Abstract 468P.
10. 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.
11. Yamaguchi K, Komatsu Y, Satoh T, et al. Large-scale, prospective observational study of regorafenib in Japanese patients with metastatic colorectal cancer in a real-world clinical setting. *Oncologist*. 2019;24(7):e450-e457
12. Schulz H., Janssen J., Strauss U. P. et al. Clinical efficacy and safety of regorafenib (REG) in the treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC) in daily practice in Germany: final results of the prospective multicentre non-interventional RECORA study. Poster presented at: ‘American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2018 Gastrointestinal Cancers Symposium; January 18-20, 2018; San Francisco, CA. Poster 748.
13. ClinicalTrials.gov. NCT01959269. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01959269> (accessed 4 January 2021)
14. Ducreux M. et al, Outcomes by tumor location in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with regorafenib (REG): Final analysis from the prospective, observational CORRELATE study; *Journal of Clinical Oncology* 2019 37:4_suppl, 539-539
15. Del Prete S, et al. Adherence and safety of regorafenib for patients with metastatic colorectal cancer: observational real-life study; *Future Oncology* 2017;13:415–423; doi: 10.2217/fon-2016-0421. Epub 2016 Oct 26
16. Lai L, et al. Long Term Survival With Regorafenib: REALITY (Real Life in Italy) Trial - A GISCAD Study; *Clin Colorectal Cancer* 2021;20:e253–e262
17. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO №3s2, 2019 (том 9)

Инструкция по применению

Международное непатентованное наименование: Регорафениб

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 40 мг регорафениба. Таблетки содержат натрий и лецитин соевый.

Показания к применению:

препарат Стиварга® показан к применению у взрослых 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.

Противопоказания:

гиперчувствительность к регорафенибу или к любому из вспомогательных веществ препарата.

С осторожностью:

препарат следует принимать с осторожностью при: нарушениях функции печени; наличии инфекции; наличии факторов риска кровотечений (в т.ч. при совместном назначении с антикоагулянтами или другими препаратами, повышающими риск кровотечения); прободении или свище желудочно-кишечного тракта; ишемии миокарда или инфаркте миокарда; синдроме задней обратимой энцефалопатии; повышении артериального давления; аневризме в анамнезе или расслоении стенок артерий; нарушениях заживления ран; появлении признаков кожной токсичности; отклонении значений лабораторных показателей; Безопасность и эффективность применения препарата у детей в возрасте до 18 лет не установлены; Препарат не следует принимать во время беременности, за исключением случаев, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Следует прекратить грудное вскармливание в период лечения препаратом Стиварга; Не рекомендуется применять совместно с сильными ингибиторами CYP3A4 и сильными индукторами CYP3A4.

Инструкция по применению

Нежелательные реакции:

очень часто отмечались инфекции*, тромбоцитопения, анемия, снижение аппетита и потребления пищи, кровотечения*, повышение артериального давления, дисфония, диарея, стоматит, рвота, тошнота, гипербилирубинемия, повышение активности трансаминаз, ладонно-подошвенная кожная реакция**, астения/ общая слабость, боль различной локализации, повышение температуры тела, воспаление слизистых оболочек, снижение массы тела. Часто встречались лейкопения, гипотиреоз, гипокалиемия, гипофосфатемия, гипокальциемия, гипонатриемия, гипомагниемия, гиперурикемия, дегидратация, головная боль, тремор; периферическая нейропатия, нарушение вкуса, сухость слизистой оболочки полости рта, гастроэзофагеальный рефлюкс, гастроэнтерит, алопеция, сухость кожи, эксфолиативный дерматит, мышечные спазмы, протеинурия, увеличение активности амилазы и липазы, отклонение от нормального значения международного нормализованного отношения (МНО).

*сообщалось о летальном исходе в результате неблагоприятной реакции;

** соответствует синдрому ладонно-подошвенной эритродизестезии в словаре MedDRA.

Регистрационный номер: ЛП-№(000334)-(РГ-RU).

Актуальная версия инструкции от 02.08.2021

Производитель: Байер АГ, Германия.

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

Адрес: АО «Байер», 107113, г.Москва, ул.3-я Рыбинская, д.18, ст.2.

Телефон: +7 (495) 231-12-00

Материал для специалистов здравоохранения.