

Joanna Stępiak, Piotr Rutkowski

Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Regorafenib. Skuteczność i bezpieczeństwo w terapii zaawansowanych nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego po niepowodzeniu leczenia imatynibem i sunitynibem — omówienie badania III fazy

Regorafenib — the efficacy and safety in the treatment of the advanced gastrointestinal stromal tumors after failure in treatment with imatinib and sorafenib — the summary and a discussion of the phase III trial

Adres do korespondencji:

Lek. Joanna Stępiak
Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich,
Kości i Czerniaków, Centrum Onkologii
— Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa
Tel.: (+48 22) 546 20 00
Faks: (+48 22) 643 97 91
e-mail: jostepniak@gmail.com

STRESZCZENIE

Artykuł stanowi omówienie opublikowanego w 2012 roku wieloośrodkowego, randomizowanego badania klinicznego III fazy kontrolowanego placebo z podwójnie ślepią próbą, przeprowadzonego u chorych na przerzutowy lub nieresekcyjny nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego (GIST), po niepowodzeniu leczenia imatynibem i sunitynibem, w celu oceny bezpieczeństwa i skuteczności stosowania nowego inhibitora kinaz tyrozynowych — regorafenibu, które doprowadziło do zarejestrowania tego leku w terapii opornych GIST. Praca ma na celu zapoznanie z problematyką leczenia zaawansowanych GIST i podsumowania najnowszych badań oraz zastosowania klinicznego regorafenibu.

Słowa kluczowe: nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego, GIST, regorafenib, imatynib, sunitynib, badanie III fazy

ABSTRACT

The article discusses the international, multicentre, randomised, placebo-controlled phase III trial, published in 2012, performed in patients with metastatic or unresectable gastrointestinal stromal tumor progressing after the failure of at least imatinib and sunitinib. The trial was conducted in order to assess the efficacy and safety of regorafenib — the newest, oral, multikinase inhibitor, and resulted in the registration of that drug as a third line treatment in patients with drug-resistant GIST. The article focuses on the difficulties related to the treatment of advanced or metastatic GIST, summarizing the newest research and clinical implications of the results.

Key words: gastrointestinal stromal tumor, GIST, regorafenib, imatinib, sunitinib, phase III trial

Onkol. Prak. Klin. 2014; 10, 4: 192–195

Onkologia w Praktyce Klinicznej
2014, tom 10, nr 4, 192–195
Copyright © 2014 Via Medica
ISSN 1734-3542
www.opk.viamedica.pl

Wstęp

Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST, *gastrointestinal stromal tumor*) to grupa najczęstszych nowotworów złośliwych przewodu pokar-

mowego pochodzenia mezenchymalnego [1]. Częstość występowania GIST w całej populacji to 10 przypadków na 1 mln chorych [2], co oznacza, że w Polsce co roku zachoruje około 400 osób. Rozwój ponad 85% przypadków GIST jest wynikiem mutacji w eksonie

11. protoonkogenu *KIT*, która prowadzi do aktywacji i nadekspresji tego receptora [2]. Mutacje te powodują konstytutywną aktywację szlaku sygnałowego zależnego od *KIT*. Innymi mutacjami obecnymi w tej grupie nowotworów są mutacje w genie innego receptora kinazy tyrozynowej płytkopochodnego czynnika wzrostu typu alfa — *PDGFRA*, *BRAF*, *NF1* oraz w genach kodujących podjednostki *SDH*.

W zlokalizowanych, resekcyjnych *GIST* leczonych chirurgicznie z założeniem radykalnym u 40% pacjentów dochodzi do wznowy lub rozsiewu choroby [3]. Natomiast w przeciwieństwie do innych rodzajów mięsaków tkanek miękkich leczenie systemowe oparte na lekach cytotoksycznych jest nieefektywne w przypadku przerzutowego *GIST* [4]. W przypadku *GIST* o wysokim ryzyku nawrotu choroby po radykalnym leczeniu chirurgicznym oraz w grupie chorych na nieresekcyjne/przerzutowe *GIST* stosuje się leczenie systemowe za pomocą inhibitorów kinaz tyrozynowych ukierunkowanych na receptory *KIT/PDGFRA*. Obecnie średnie przeżycie całkowite u chorych na zaawansowany *GIST* wynosi 6 lat, a mediana przeżyć wolnych od progresji choroby około 3 lat [5]. Dotychczas jedynymi zarejestrowanymi lekami przynoszącymi korzyść kliniczną u chorych na *GIST* były dwa leki: imatynib i sunitynib [6, 7], jednak ostatecznie w większości zaawansowanych *GIST* rozwija się oporność na wymienione leki, prowadząca do progresji choroby nowotworowej [8].

Pierwszym lekiem zastosowanym w terapii *GIST* był imatynib — selektywny inhibitor kinaz tyrozynowych *KIT*, *PDGFRA* i *ABL*, lek, który zdecydowanie poprawił wyniki leczenia *GIST* zarówno w leczeniu adjuwantowym, jak i w przypadku choroby przerzutowej. Niestety, w chwili rozpoczęcia leczenia około 15% chorych jest pierwotnie niewrażliwych na imatynib, a u około 80% leczonych terapia imatynibem jest ograniczona przez rozwijającą się u chorych oporność związaną z wtórnymi mutacjami zlokalizowanymi w genie *KIT* lub *PDGFRA* [4].

Jedynym lekiem o udowodnionej w badaniu III fazy skuteczności w leczeniu chorych na mięsaki podścieliska przewodu pokarmowego po niepowodzeniu leczenia imatynibem jest sunitynib, charakteryzujący się większą od imatynibu aktywnością wobec natywnego (*wild-type*) typu kinaz tyrozynowych *KIT* (brak stwierdzanych mutacji *KIT* i *PDGFRA*) oraz w sytuacji obecności mutacji w eksonie 9. *KIT*, który jednocześnie ma potencjał hamujący wobec innych ścieżek sygnałowych, włączając szlaki dla *VEGFR1* (znanego jako *FLT1*), *VEGFR2* (*KDR*) oraz dla *VEGFR3* (*FLT4*), *FMS-like* kinazy tyrozynowej trzeciej (*FLT3*) i białka protoonkogenu *RET* [9]. We wspomnianym badaniu mediana czasu wolnego od progresji (*PFS*, *progression-free survival*) u chorych leczonych sunitynibem po stwierdzeniu progresji na imatynibie w porównaniu z placebo była znacząco dłuższa na

korzyść grupy leczonej sunitynibem, jednak w przeciągu roku terapii i na ten lek u większości chorych rozwijała się oporność (mediana *PFS* ok. 6 miesięcy).

Najnowszym doustnym lekiem będącym inhibitorem wielokinazowym hamującym aktywność między innymi *KIT*, *RET*, *RAF1*, *BRAF*, *TIE2*, receptorów odpowiadających za regulację angiogenezy nowotworowej (*VEGFR1-3*, *TEK*) czy podścieliska nowotworu (*PDGFR* i *FGFR*), który wykazał w badaniach II fazy aktywność przeciwnowotworową wobec *GIST* i innych modeli nowotworowych, jest regorafenib, będący pochodną sorafenibu. Wspomniane badanie II fazy zostało przeprowadzone w grupie chorych po niepowodzeniu leczenia po imatynibie i sunitynibie [10]. Wykazano aktywność leku w *GIST* opornych na znane inhibitory kinaz tyrozynowych, włączając w to częściowe odpowiedzi, wysokie prawdopodobieństwo uzyskania trwałej stabilizacji choroby i *PFS* około 10 miesięcy. Działania niepożądane dotyczyły najczęściej toksyczności 3. stopnia pod postacią nadciśnienia tętniczego i zespołu ręka–stopa.

Wyniki badania II fazy były podstawą przeprowadzenia rejestracyjnego badania III fazy. Szczegółowo omawiane w niniejszym artykule badanie przeprowadzono w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania regorafenibu u chorych na przerzutowy bądź nieoperacyjny *GIST*, z potwierdzoną progresją w trakcie leczenia imatynibem i sunitynibem. Badanie *GRID* (*GIST — Regorafenib In Progressive Disease*), zarejestrowane jako NCT01271712, przeprowadzono od 4 stycznia do 18 sierpnia 2011 roku jako międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane badanie III fazy z podwójnie ślełą próbą, w którym stosowano regorafenib w porównaniu z placebo [11].

Badanie GRID

Metody

Badanie zostało przeprowadzone w 57 ośrodkach w 17 krajach, włączono do niego chorych z potwierdzonym w badaniach histopatologicznych rozsianym lub nieoperacyjnym *GIST* po niepowodzeniu stosowania imatynibu i sunitynibu. Kryterium włączenia był potwierdzony histopatologicznie *GIST* rozsiany lub nieoperacyjny, leczony wcześniej z niepowodzeniem (rozumianym jako progresja lub nietolerancja leczenia) imatynibem i leczony wcześniej sunitynibem z niepowodzeniem (rozumianym tylko jako progresja choroby, z uwagi na fakt, że nietolerancja sunitynibu jest zdecydowanie bardziej zróżnicowana niż imatynibu). Pacjenci mogli otrzymywać oba leki i inne terapie systemowe z wyłączeniem jakichkolwiek inhibitorów *VEGFR* innych niż sunitynib. Dodatkowymi kryteriami

włączenia była obecność co najmniej jednej mierzalnej zmiany, możliwej do zobrazowania w badaniu tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) lub rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*), brak toksyczności lub 1. stopień toksyczności po wcześniejszym leczeniu, odpowiednie parametry hematologiczne, sercowe, wątrobowe, nerkowe oraz stan sprawności według *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) 0–2.

Chorzy zostali podzieleni losowo w stosunku 2:1 na dwa ramiona terapeutyczne. Randomizacja była stratyfikowana linią leczenia (niepowodzenie leczenia imatynibem i sunitynibem vs. niepowodzenie leczenia imatynibem, sunitynibem lub innymi terapiami GIST) oraz lokalizacją geograficzną (Azja vs. reszta świata). W pierwszym ramieniu chorzy otrzymywali regorafenib doustnie w dawce 160 mg dziennie, w drugim placebo przez pierwsze 3 tygodnie 4-tygodniowego cyklu. Obie grupy otrzymywały optymalne leczenie łagodzące objawy zdefiniowane jako jakakolwiek metoda prowadząca do zachowania komfortu pacjenta (z wyłączeniem leczenia przeciwnowotworowego innego niż badany lek, chemioterapii, radioterapii czy chirurgii). Pierwszorzędownym punktem końcowym, czyli efektem klinicznym zdefiniowanym na etapie projektowania badania, był czas przeżycia wolny od progresji ocenianej według *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* (RECIST) 1.1, przy czym zmianami nietargetowymi były węzły chłonne i zmiany w kościach. Drugorzędowymi punktami końcowymi były całkowite przeżycia (OS, *overall survival*), czas do progresji (TTP, *time-to-progression*), odsetek obiektywnej odpowiedzi (ORR, *objective response rate*) i odsetek kontroli choroby (DCR, *disease control rate*) definiowanej jako całkowita remisja (CR, *complete remission*) lub częściowa remisja (PR, *partial remission*) i stabilizacja choroby (SD, *stable disease*) przez co najmniej 12 tygodni. W przypadku stwierdzenia PD w grupie pacjentów otrzymujących placebo, po odśledzeniu chorzy ci mogli przejść do otwartego leczenia regorafenibem. Badania oceniające efekty leczenia były przeprowadzane przed rozpoczęciem leczenia, następnie do 4 tygodni przez pierwsze 3 miesiące, następnie co 6 tygodni przez kolejne 3 miesiące, kolejno co 8 tygodni do zakończenia badania lub części, jeżeli było to uzasadnione klinicznie.

Wyniki

Od stycznia do sierpnia 2011 roku włączono do badania 240 chorych, z czego 199 poddano randomizacji w celu podania regorafenibu ($n = 133$) lub placebo ($n = 66$). Jeden pacjent zmarł przed rozpoczęciem badania. Obie grupy były porównywalne, przy czym w grupie placebo znajdowało się więcej chorych, którzy otrzymali leczenie imatynibem powyżej 18 miesięcy w porównaniu

z grupą leczoną regorafenibem. U 193 chorych (97%) stwierdzono progresję po leczeniu i imatynibem, i sunitynibem, a tylko 6 chorych (3%) zostało włączonych do badania z powodu nietolerancji imatynibu. Warto zauważyć, że 86 chorych (43%) otrzymało 3 lub więcej linii leczenia GIST przed włączeniem do badania. Analizy wyników dokonano, gdy 144 chorych osiągnęło zakładany PFS: 81 zdarzeń w grupie 133 chorych (61%) leczonych regorafenibem i 63 zdarzenia w grupie 99 chorych leczonych w ramieniu placebo. Po randomizowanym przydzieleniu chorych do obu ramion część z nich została zdyskwalifikowana z dalszego leczenia: 7 z grupy placebo i 38 z grupy regorafenibu, najczęściej z powodu progresji choroby ocenionej radiologicznie. Po stwierdzeniu progresji u 56 osób (85%) z grupy placebo chorych odśledzono i włączono do leczenia regorafenibem (*crossing-over*).

Punktem odcięcia była data 26 stycznia 2012 roku. W tym momencie 53 chorych (40%) spośród 133 pacjentów z grupy otrzymującej regorafenib i 3 (5%) z 66-osobowej grupy otrzymującej placebo nadal pozostawało zaślepionych. Mediana PFS to 4,8 miesiąca [rozstęp ćwiartkowy (IQR, *interquartile range*) 1,4–9,2] dla regorafenibu i 0,9 miesiąca dla placebo [iloraz ryzyka (HR, *hazard ratio*) 0,27, 97-proc. przedział ufności (CI, *confidence interval*) 0,19–0,39; $p < 0,0001$]. Działania niepożądane związane z leczeniem zaobserwowano u 130 (98%) chorych leczonych regorafenibem i 45 (68%) chorych leczonych placebo. Do najczęstszych działań niepożądanych w stopniu 3. lub wyższym, związanych ze stosowaniem regorafenibu, należały: nadciśnienie tętnicze (31 na 132 chorych — 23%), zespół ręka–stopa (26 na 132 — 20%) i biegunka (7 na 132 — 5%). Odsetek kontroli choroby wyniósł 52,6% w grupie otrzymującej regorafenib i 9,1% w grupie otrzymującej placebo ($p < 0,0001$). Nie stwierdzono różnic w przeżyciach całkowitych w grupie leczonej wyjściowo regorafenibem i placebo, co prawdopodobnie wynika z konstrukcji badania uwzględniającego *crossing-over* (85% chorych w grupie otrzymującej placebo było następnie leczonych regorafenibem), nie osiągnięto mediany przeżyć całkowitych.

Interpretacja wyników

Wyniki badania wykazały, że u chorych na przerzutowy lub nieresekcyjny GIST po progresji na standardowym leczeniu stosowanie doustnego regorafenibu może powodować znaczne wydłużenie PFS. Regorafenib w połączeniu z optymalnym leczeniem objawowym znacząco wydłuża czas wolny od progresji w populacji chorych z GIST w stadium progresji po wszystkich zaaprobowanych wcześniejszych liniach leczenia, w porównaniu z grupą placebo. Średni PFS w grupie regorafenibu był ponad 5-krotnie dłuższy niż w grupie placebo, zmniejszając ryzyko progresji

choroby nowotworowej lub śmierci o 73%. Jakkolwiek w grupie chorych otrzymujących regorafenib wyższy był odsetek pacjentów z mniej zaawansowaną chorobą, według autorów dowód na działanie regorafenibu pod postacią opóźnienia czasu wystąpienia progresji przecyżnieniu efektów związanych specyficznie z chorobą. Nie zidentyfikowano jak dotąd czynników predykcyjnych terapii regorafenibem. Najczęstsze objawy uboczne obejmują: osłabienie, zespół ręka–stopa, biegunkę, nadciśnienie tętnicze, utratę masy ciała, zapalenie błon śluzowych jamy ustnej i zmiany skórne.

Podsumowanie

Nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego to najczęstszy mięsak tkanek miękkich, a poznanie jego etiopatogenezy umożliwiło skuteczne przejście od nauk podstawowych do terapii klinicznej. Użycie inhibitorów kinaz tyrozynowych KIT i PDGFR, czyli imatynibu i sunitynibu, zdecydowanie poprawiło kontrolę choroby, prowadząc do istotnego wydłużenia przeżycia u chorych na GIST. Pomimo oczywistych korzyści klinicznych wynikających z zastosowania wymienionych leków, u wielu chorych w trakcie leczenia rozwija się oporność na inhibitory kinaz, co prowadzi do progresji choroby i śmierci u większości pacjentów z zaawansowanym GIST. Badania molekularne doprowadziły do opracowania innych inhibitorów kinaz tyrozynowych KIT i PDGFR, jednak żaden z nich, mimo obiecujących wyników badań II fazy, nie wykazał dotychczas korzyści w badaniach III fazy.

Regorafenib jest pierwszym lekiem u chorych na GIST oporny na imatynib i sunitynib, dla którego w badaniu III fazy wykazano korzyść z jego stosowania pod postacią wydłużenia PFS oraz poprawy odsetka kontroli choroby (przy niewielkim odsetku obiektywnych odpowiedzi). Doprowadziło to do rejestracji regorafenibu w tym wskazaniu w Stanach Zjednoczonych, oczekiwana jest jego rejestracja w Unii Europejskiej.

Nadal istnieje potrzeba szerszego poznania patomechanizmu działania regorafenibu u chorych na GIST, aby odkryć biomarkery mogące być czynnikami predykcyjnymi korelującymi z lepszą odpowiedzią na regorafenib. Jednocześnie lepsze poznanie genotypu GIST pozwoliłoby na odkrycie kluczowych szlaków do terapii tego nowotworu. Nadzieje na przezwyciężenie trudności w analizie wtórnych mutacji u chorych na zaawansowany GIST budzi technologia *Beads, Emulsion, Amplification, Magnetism* (BRAMing) pozwalająca na wykrywanie wolnego krążącego DNA nowotworu z osocza chorych

i w następnej analizie badania GRID wykazująca wysoką zgodność z analizą mutacji z tkanki nowotworowej oraz wynikami terapii [12]. Istotnym elementem terapii jest również utrzymanie dawkowania leku wobec działań niepożądanych terapii i indywidualizowane strategie postępowania w tym zakresie [13].

Podsumowując, wydaje się, że regorafenib powinien dołączyć do arsenału terapeutycznego u chorych na GIST w związku z potwierdzoną skutecznością tego leku w przypadkach opornych na leczenie imatynibem i sunitynibem.

Piśmiennictwo

1. Ducimetiere F., Lurkin A., Ranchere-Vince D. i wsp. Incidence of sarcoma histotypes and molecular subtypes in a prospective epidemiological study with central pathology review and molecular testing. *PLoS One* 2011; 6: e20294.
2. Demetri G.D., von Mehren M., Antonescu C.R. i wsp. NCCN Task Force report: update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2010; 8: S1–S41.
3. Joensuu H. Adjuvant treatment of GIST; patient selection and treatment strategies. *Nat. Rev. Clin. Oncol. Netw.* 2012; 9: 351–358.
4. Dematteo R.P., Heinrich M.C., El-Rifai W.M., Demetri G. Clinical management of gastrointestinal stromal tumors: before and after ST1-571. *Hum. Pathol.* 2002; 33: 466–477.
5. Rutkowski P., Andrzejuk J., Bylina E. i wsp. What are the current outcomes of advanced gastrointestinal stromal tumors: who are the long-term survivors treated initially with imatinib? *Med. Oncol.* 2013; 30: 765.
6. Heinrich M.C., Owzar K., Corless C.L. i wsp. Correlation of kinase genotype and clinical outcome in the North American Intergroup Phase 3 Trial of imatinib mesylate for treatment of advanced gastrointestinal stromal tumor: CALGB 150105 Study by Cancer and Leukemia Group B and Southwest Oncology Group. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 5360–5367.
7. Demetri G.D., van Oosterom A.T., Garrett C.R. i wsp. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor after failure of imatinib: a randomized controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1329–1338.
8. Antonescu C.R., Besmar P., Guo T. i wsp. Acquired resistance to imatinib in gastrointestinal stromal tumor occur through secondary gene mutation. *Clin. Cancer Res.* 2005; 11: 4182–4190.
9. O'Farrel A.M., Abrams T.J., Yuen H.A. i wsp. SU11248 is a novel FLT3 tyrosine kinase inhibitor with potent activity in vitro and in vivo. *Blood* 2003; 101: 3597–3605.
10. George S., von Mehren M., Heinrich M.C. i wsp. A multicenter phase II study of regorafenib in patients (pts) with advanced gastrointestinal stromal tumor (GIST), after therapy with imatinib (IM) and sunitinib (SU). *J. Clin. Oncol.* 2011; 29 (supl.): abstr. 10007.
11. Demetri G.D., Reichardt P., Kang Y.K. i wsp. 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): 295–302. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61857-1. Epub 2012 Nov 22.
12. Demetri G.D., Jeffers M., Reichardt P. i wsp. Mutational analysis of plasma DNA from patients (pts) in the phase III GRID study of regorafenib (REG) versus placebo (PL) in tyrosine kinase inhibitor (TKI)-refractory GIST: Correlating genotype with clinical outcomes. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31 (supl.): abstr. 10503.
13. Grothey A., George S., van Cutsem E. i wsp. Optimizing Treatment Outcomes With Regorafenib: Personalized Dosing and Other Strategies to Support Patient Care. *Oncologist* 2014; 19 (6): 669–680. Epub 2014 May 12.