

## **Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial.**

Jordi Bruix, Shukui Qin, Phillip Merle *et al.*, on behalf of the RESORCE investigators.

**Lancet 2017; 389: 56-66.**

Ο ηπατοκυτταρικός καρκίνος (ΗΚΚ) αποτελεί την 3<sup>η</sup> συχνότερη αιτία θανάτου από καρκίνο παγκοσμίως με πάνω από μισό εκατομμύριο νέες διαγνώσεις ανά έτος. Παρά την εφαρμογή πρωτόκολλων επιτήρησης, σημαντικό ποσοστό (30-60%) διαγνώσεων ΗΚΚ στην κλινική πράξη αφορά σε προχωρημένα στάδια, καθιστώντας αδύνατη την εφαρμογή τοπικής-περιοχικής θεραπείας. Σε αυτές τις περιπτώσεις η σοραφενίμη (αναστολέας πολλαπλών κινασών) αποτελεί την μοναδική συστηματική θεραπεία με αποδεδειγμένο όφελος επιβίωσης. Στην παρούσα τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο (ΕΦ), πολυκεντρική (152 κέντρα, 21 χώρες) μελέτη φάσης 3 αξιολογήθηκε ο ρόλος της ρεγοραφενίμης στην θεραπεία ασθενών με προχωρημένο ΗΚΚ και προηγούμενη λήψη σοραφενίμης.

Συμπεριελήφθησαν 573 Child-Pugh A ασθενείς με ΗΚΚ σταδίου Β ή C (BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer) και προηγούμενη μη-ανταπόκριση του νεοπλάσματος στην σοραφενίμη ( $\geq 400\text{mg}/\text{ημέρα}$ ) βάση των αναθεωρημένων κριτηρίων mRECIST (modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) και RECIST version 1.1. Ασθενείς που προηγουμένως είχαν λάβει άλλη συστηματική θεραπεία ή εμφάνισαν τοξικότητα στη σοραφενίμη αποκλείστηκαν. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (2:1) να λάβουν ρεγοραφενίμη (n=379) ή ΕΦ (n=194). Η δόση της ρεγοραφενίμης ήταν 160mg/ημέρα (40mg x4) για 3 από τις συνολικά 4 εβδομάδες κάθε κύκλου θεραπείας (3 εβδομάδες θεραπείας +1 βδομάδα διακοπής=1 κύκλος θεραπείας). Για την διαχείριση των παρενεργειών το θεραπευτικό πρωτόκολλο προέβλεπε την δυνατότητα προσωρινής διακοπής ή/και καθοδικής τιτλοποίησης (πρώτα 120mg/ημέρα και μετά 80mg/ημέρα), με δυνατότητα επιστροφής στην αρχική δόση (160mg/ημέρα) μετά την

υποχώρηση των εκδηλώσεων τοξικότητας. Η απεικονιστική παρακολούθηση γινόταν ανά 6 εβδομάδες κατά την διάρκεια των πρώτων 8 κύκλων θεραπείας και κατόπιν ανά 12μηνο. Πρωταρχικό καταληκτικό σημείο ήταν η συνολική επιβίωση (διάστημα από την τυχαιοποίηση ως τον θάνατο) σε κατά πρόθεση θεραπείας ανάλυση.

Μετά από ενδιάμεσο διάστημα παρακολούθησης 7 μηνών (IQR: 3.7-12.6) απεβίωσαν συνολικά 373 (65%) ασθενείς, εκ των οποίων 233 (61%) στην ομάδα της ρεγοραφενίμπης και 140 (72%) στην ομάδα του ΕΦ. Η συνολική ενδιάμεση επιβίωση ήταν 10.6 μήνες (95%CI: 9.1-12.1) και 7.8 μήνες (95%CI: 6.3-8.8) σε ασθενείς που έλαβαν ρεγοραφενίμπη και ΕΦ αντίστοιχα (Hazard Ratio=0.63, 95%CI:0.50-0.79,  $p<0.0001$ ). Ανεπιθύμητες ενέργειες (τουλάχιστον μία) παρατηρήθηκαν στο 100% του πληθυσμού που έλαβε ρεγοραφενίμπη (vs 93% στην ομάδα του ΕΦ), με συχνότερες παρενέργειες την υπέρταση (15%), σύνδρομο χεριών-ποδιών (13%), κόπωση (9%) και διάρροια (3%). Συνολικά, 7 (2%) θάνατοι αποδόθηκαν στο φάρμακο στην ομάδα της ρεγοραφενίμπης και 2 (1%) στην ομάδα του ΕΦ.

Συμπερασματικά, η ρεγοραφενίμπη φαίνεται να σχετίζεται με σημαντικό όφελος επιβίωσης χορηγούμενη ως δεύτερης γραμμής θεραπεία σε ασθενείς με προηγούμενη αποτυχία αναστολής της προοδευτικότητας του ΗΚΚ με σοραφενίμπη.

**Σχόλιο:** Όπως και η σοραφενίμπη (Nexavar®), η ρεγοραφενίμπη (Stivarga®), είναι αναστολέας πολλαπλών κινασών, εξηγώντας το κοινό προφίλ παρενεργειών. Η επιλογή πληθυσμού με καλή ανοχή στη σοραφενίμπη είναι λογικό να συνετέλεσε στην επίτευξη κατά το δυνατόν βέλτιστης ανεκτικότητας και στη ρεγοραφενίμπη. Προκλινικές μελέτες έχουν δείξει διαφορές στους μοριακούς στόχους, συνεπώς φαίνεται πως δεν υπάρχει πλήρη αλληλοεπικάλυψη στην αντι-πολλαπλασιαστική και αντι-αγγειογενετική δράση μεταξύ των δύο παραγόντων. Αυτό ερμηνεύει την επιτυχία της διαδοχικής χορήγησης στην εξασφάλιση αξιοσημείωτης, πλην όχι θεαματικής (2.8 μήνες), παράτασης της επιβίωσης. Η ρεγοραφενίμπη μας είναι γνωστή λόγω της χρήση της στον προχωρημένο κολοορθικό καρκίνο και στους γαστρεντερικούς στρωματικούς όγκους (GIST). Τον περασμένο Απρίλιο, το FDA ενέκρινε την χορήγηση ρεγοραφενίμπης σε ασθενείς με ΗΚΚ, υπό την προϋπόθεση ότι

έχει προηγηθεί θεραπεία με σοραφενίμπη. Έως σήμερα (Ιούλιος 2017), η έγκριση στην Ευρώπη από τον EMA εκκρεμεί.

**Link:** [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(16\)32453-9/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)32453-9/abstract)

**Επιμέλεια: Β. Παπαστεργίου**