

Regorafenib：胃腸基質瘤治療新藥介紹

顏厥全¹、葉俊男²、陳仁熙³

¹台北榮民總醫院血液腫瘤科，台北，台灣

²林口長庚紀念醫院一般外科，桃園，台灣

³林口長庚紀念醫院血液腫瘤科，桃園，台灣

摘要

胃腸基質瘤 (gastrointestinal stromal tumor; GIST) 主要好發於胃與小腸。根據文獻上的統計，目前每十萬人口中約有10至20位GIST病患。對於化療與放射線治療反應相對不好，在標靶療法之前，手術仍是主要治療GIST的方式。若手術能清除乾淨，要如何辨識需要輔助性治療的病患，以及選擇何種藥物為輔助性療法是重點。若腫瘤很大或手術會對病患造成較大傷害者，可應用前置性療法將腫瘤縮小後再進行手術。至於晚期或復發型的病患，主要以藥物治療為主，目前以imatinib作為第一線療法，sunitinib是第二線療法。發生續發性基因突變的GIST是造成酪胺酸酶抑制劑 (tyrosine kinase inhibitor; TKI) 治療失敗的主要原因。一般GIST病患在開始第一線療法之前，90%是有單一顯性的活化突變，但惡化的腫瘤通常還有額外的突變，不同的腫瘤可能有不同的突變。目前對GIST治療最大的挑戰，就是在後線的治療。Regorafenib是一個口服的多激酶抑制劑，於第三期臨床試驗中證明在第三線之轉移性胃腸基質瘤病人可以延長無疾病惡化存活期的中位數達到4.8個月。因其在臨床上顯著之效果，國內專家一致認為regorafenib可以做為已轉移之GIST病患的第三線用藥。(生醫2014;7(4):208-214)

關鍵字：胃腸基質瘤 (gastrointestinal stromal tumor; GIST)、Regorafenib、口服、多激酶抑制劑

目前對於胃腸基質瘤治療最大的挑戰，在於後線療法的選擇

胃腸基質瘤 (gastrointestinal stromal tumor; GIST) 主要好發於胃與小腸。根據文獻上的統計，目前每十

萬人口中約有10至20位GIST病患。對於化療與放射線治療反應相對不好，在標靶療法之前，手術是治療GIST最好的選擇。基因突變對於GIST的治療與預後是很重要的，約有75%至80%的病患具有v-kit Hardy-Zuckerman 4 feline sarcoma viral oncogene homolog (KIT) 突變¹。血

通訊作者：陳仁熙 副教授

電話：886-3-328-1200

傳真：886-3-328-5060

地址：桃園縣龜山鄉復興街五號 林口長庚紀念醫院 血液腫瘤科

電子郵件：js1101@adm.cgmh.org.tw

小板衍生生長因子接受器alpha (Platelet-derived growth factor receptor alpha; PDGFRA) 的突變在國外資料為5%至8%¹，根據曾嶽元醫師的研究，台灣約有1%左右。在野生型 (wild-type) 的病患中相較可能發生的則有琥珀酸脫氫酶 (Succinate dehydrogenase; SDH) 的突變。這些屬於原發性突變，最引人注目的在於酪胺酸酶接受器 (receptor tyrosine kinase; RTK) 方面的突變，造成接受器的活化而導致腫瘤的生長。這也是目前我們利用標靶藥物治療的基礎。除了KIT與PDGFRA突變之外，最近也有許多研究重視RTK野生型的GIST，包括琥珀酸脫氫酶 (SDH) 方面可能的變化。KIT突變不但是治療的標靶，也是預後的一個因子，最常見的原發性突變在外顯子11 (exon 11) 或在外顯子9 (exon 9)。若exon 11發生的是點突變，預後可能就比較好；但exon 11發生的若是遺失 (deletion)，則預後就會較差。Exon 9目前被認為是原發抗藥性的機轉¹。

在目前的治療指引中²，手術仍是主要治療GIST的方式。若手術能清除乾淨，要如何辨識需要輔助性治療 (adjuvant therapy) 的病患，以及選擇何種藥物為輔助性治療是重點。若腫瘤很大或手術會對病患造成較大傷害者，可應用前置性療法 (neo-adjuvant therapy) 將腫瘤縮小後再進行手術。至於晚期或復發型的病患，主要以標靶藥物治療為主，目前以imatinib作為第一線療法，在第一線治療失敗之後，則會以sunitinib做為第二線療法，以上兩者皆為酪胺酸酶抑制劑 (tyrosine kinase inhibitor; TKI)，而酪胺酸酶抑制劑 (TKI) 的治療則易引起續發性基因的突變 (secondary mutation)，續發性基因的突變會導致癌細胞產生抗藥性，最終導致治療失敗。

一般GIST病患在開始第一線療法之前，90%是有

單一顯性的活化突變，但惡化的腫瘤通常伴有其它基因的突變，不同的腫瘤亦會可能有不同的突變。主要發生續發性突變的基因為KIT，通常為發生在外顯子13 (exon 13)、在外顯子14 (exon 14) 或在外顯子17 (exon 17)。目前對GIST治療最大的挑戰，就是在於這些續發性腫瘤的後線治療。

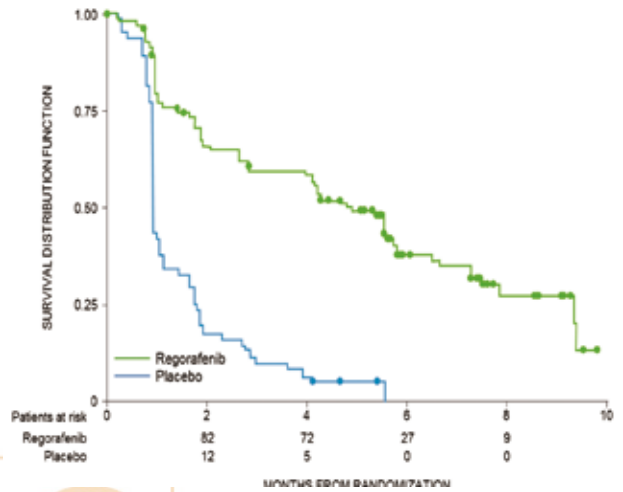
Regorafenib-多激酶抑制劑

Regorafenib是一個口服的多激酶抑制劑，可針對KIT、PDGFR、RET抑制腫瘤增殖，針對VEGFR1-3和TIE2抑制血管新生，以及針對PDGFR-β和FGFR抑制腫瘤微環境中的訊息傳導。在前臨床試驗中，在單一exon 11 deletion的腫瘤中，imatinib、sunitinib和regorafenib都有效，但nilotinib的效果就沒這麼好。若是exon 11加上exon 13的突變，sunitinib的效果就比regorafenib或imatinib好。但若是exon 11合併exon 17的突變，regorafenib的效果就比sunitinib或imatinib好。Regorafenib可以抑制exon 11 deletion以及續發性突變於exon 13、exon 14以及exon 17的細胞活性³，顯示regorafenib在治療轉移性且含續發性基因突變的GIST具有臨床上應用的潛力，並進一步已經由第二期⁴以及第三期的臨床試驗證實Regorafenib在治療轉移性且含續發性基因突變的GIST病人的臨床效果。

一個國際型，多國多中心，隨機分配並以安慰劑作為對照組的第三期臨床試驗證實regorafenib在轉移性或無法手術的GIST病人的臨床療效與安全性

Efficacy and safety of regorafenib for advanced

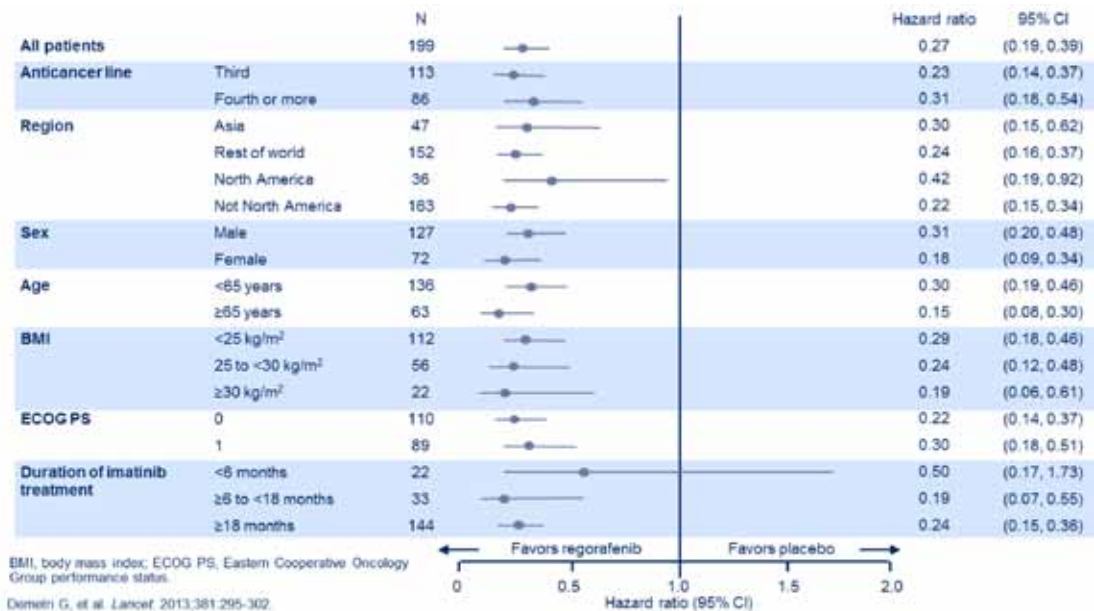
gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID) 是一項多中心、隨機分配與安慰劑對照的第三期試驗，在罹患轉移性或無法手術的GIST患者，且imatinib與sunitinib治療失敗後，評估regorafenib的療效與安全性。共納入了133位病患在regorafenib組及66位病患在安慰劑組。Regorafenib的劑量為160mg每天一次，以吃三週休息一週為一個治療週期。主要試驗指標為無疾病惡化存活期 (progression free survival; PFS)。



圖一、GRID試驗中的PFS曲線 (彩圖詳見本刊網頁)

兩組病患在收案基期分析其基本資料，包含性別、種族、ECOG生活能力以及治療歷史，顯示兩試驗組別的病人之基質相似。其中，兩組都收了大約25%左右的亞洲病患。經過一年的試驗期間，最後分析其主要試驗指標的PFS，試驗資料顯示病人在regorafenib組的PFS中位數較控制組長，PFS中位數在regorafenib組達到4.8個月，而在控制組則為0.9個月 (p<0.0001，請見圖一)。71.4%服用regorafenib

的病患可達到疾病穩定 (stable disease; SD)，在控制組有33.3%病人可以達到疾病穩定。由次分析來評估藥物對地區、性別、年齡、體重、用藥歷史以及是否帶有KIT基因突變的藥品臨床效果，結果都顯示regorafenib的效果再以上述之次分析組別都顯示較好的效果 (請見圖二)。



圖二、GRID試驗中在各族群的PFS分析 (彩圖詳見本刊網頁)

試驗同時也對病患在基期原發性腫瘤的基因型做分析，約有一半病患有exon 11突變，部份為exon 9突變，也有野生型與其他突變的病患。結果發現不論是exon 11突變或exon 9突變，regorafenib都能顯著延長PFS。因為受到交叉試驗設計的影響，整體存活在兩組間並無顯著不同⁴，但在以rank-preserving structural failure time校正數據後，regorafenib的整體存活顯著較安慰劑組佳（ $p=0.025$ ）⁵。

因第三期GRID臨床試驗證實了regorafenib在轉移性或無法手術的GIST患者的臨床療效，因此，在美國National Comprehensive Cancer Network（NCCN）的治療準則中已將regorafenib納入為轉移性或無法手術的GIST患者之第三線標準治療²。

Regorafenib治療中發生的手足皮膚反應與疲累，可經劑量調整及症狀治療得到改善

Regorafenib是一個多激酶抑制劑，像sorafenib⁶、sunitinib⁷等藥都可能引起手足皮膚反應（hand-foot skin reaction; HFSR），發生率有所不同。雖然HFSR不是會致命的不良反應，但會大幅影響病患的生理與心理。通常都可以經由劑量調整、早期發現治療早期症狀等來控制，若控制得當regorafenib的劑量可重新上升⁸。HFSR通常在一開始治療的第2-4週發生，雖在全身都能發生，但最常發生在手腳最受壓力之處。發生HFSR的原因尚不清楚，sunitinib所引起的可能與Fas/Fas ligand有關⁹。

控制HFSR的方式為3C（圖三），分別為提早清

除硬皮、使用保護措施在施壓處及使用類固醇藥膏等。應讓病患清楚了解可能會發生的症狀為何，可能會在何時發生以及應如何處置相對應的症狀，才能確保病患能願意持續服藥治療。



圖三、以「3C」方式控制regorafenib所產生的HFSR（彩圖詳見本刊網頁）

另一個regorafenib常發生的不良反應為疲累，在大腸直腸癌的試驗中有47%的大腸直腸癌患者都經歷此不良反應¹⁰。在發生疲累的病患中，應先確認病患是否有貧血或甲狀腺功能低下，這些都是可治療的狀況。另外應確認病患有足夠的營養與水份，都可幫助減緩疲累。

2013 ASCO發表了一篇研究，以液態切片（liquid biopsy）的方式探討有無續發性突變的病患，結果發現無論有或沒有續發性突變，regorafenib都顯示顯著較長的PFS。另一篇研究則發現，regorafenib即使在SDH缺乏的野生型病患中（ $n=6$ ），也可達到部份反應與疾病穩定¹¹。

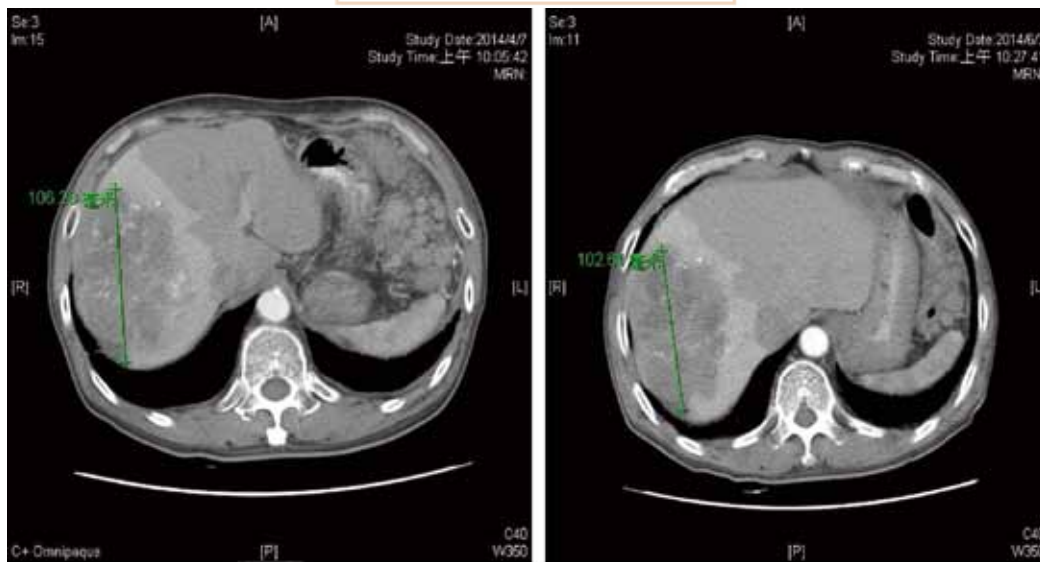
因此，GRID試驗證實了regorafenib在GIST治療的效果，可顯著延長PFS並減少惡化或死亡風險達73%，且不論在exon 11突變、exon 9突變及SDH缺乏的病患中都有療效。安全性方面與過去的臨床試驗一致，可能需要進一步研究目前建議劑量對於亞洲病患是否適當⁴。

GIST病患的治療個案分享

病患於2009年時發現有胃潰瘍與小腸GIST，進行手術後發現腫瘤大小為15x11x8公分，當時並無輔助性治療，術後只有常規追蹤。2010年的追蹤發現有肝臟的兩個病灶，病患參加了nilotinib與imatinib比較的第三期試驗，發現有exon 11的突變，於4月開始服用每天兩次nilotinib兩顆。之後發生肝功能異常的不良反應，且在10月發現疾病惡化，因此將病患轉換

至每天一次imatinib四顆。Imatinib共服用約10個月，最好的反應為疾病穩定。在2011年8月發現peritoneal seeding，因此將藥物轉換為sunitinib，治療了共兩年，主要的不良反應為第二級的HFSR。直到2013年9月發現了新的肝臟病灶，後來病患進入了AUY922的臨床試驗，但在兩個月後發生視力異常的不良反應，因此嘗試了imatinib re-challenge。前兩個月疾病是穩定的，但在第四個月的電腦斷層（computed tomography; CT）追蹤便發現疾病惡化。於是在2014年4月開始接受regorafenib治療，160mg一天一次。

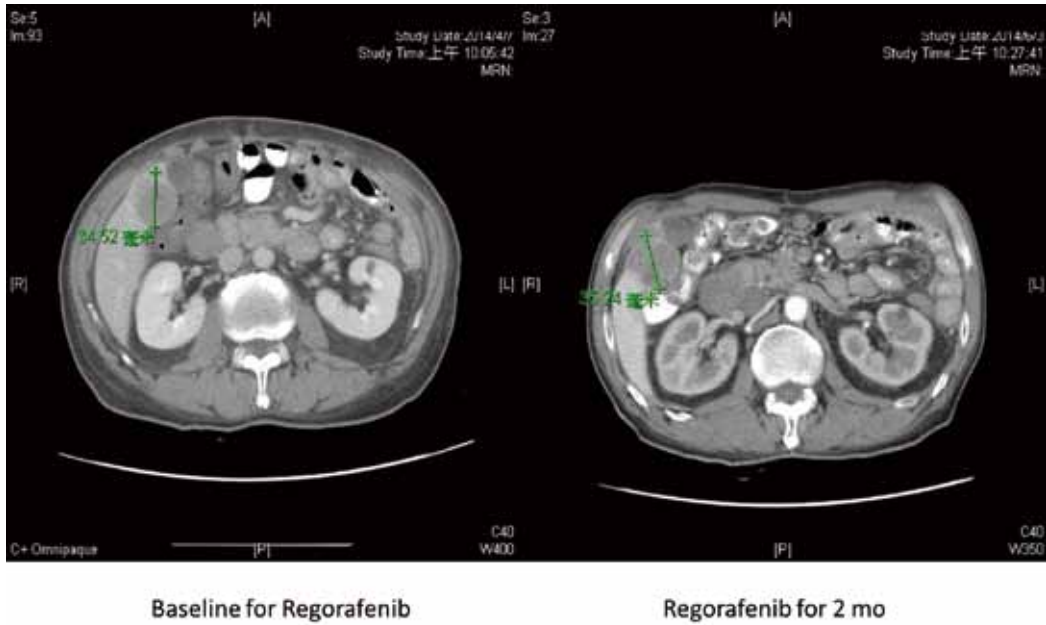
病患在開始服藥的第二週發生第三級的HFSR，因此將劑量於第三週降到120mg。第二個治療週期時HFSR的嚴重度降到第一至二級。在這兩個治療週期後的CT追蹤顯示病情穩定（圖四、五）。目前病患已完成第五個治療週期。並且無出現其他不良反應。



Baseline for Regorafenib

Regorafenib for 2 mo

圖四、病患的第一個病灶（彩圖詳見本刊網頁）



圖五、病患的第二個病灶（彩圖詳見本刊網頁）

病患若能對藥物不良反應有清楚的認知與處理，可持續服藥治療

regorafenib 可以作為已轉移之GIST病患的第三線標準治療用藥。

參考文獻

病患的服藥順從性非常重要，因此若能做好適當的疾病衛生教育，並對HFSR適當處置，可讓病患持續用藥治療，和極大化治療效益。

結論

國內大部分的專家一致同意就目前已轉移GIST病患的治療確實有其不能被滿足的臨床需求，其中包含病人本身的基因型態對藥物本身的抗藥性，以及因治療過程中所衍生對藥物的抗藥性。而在標準治療的過程中，當病人已經接受過一線imatinib以及二線sunitinib的治療後都仍有疾病惡化的現象，regorafenib在第三期的GRID臨床試驗中證實臨床效益。因此，

1. Corless CL, Barnett CM, Heinrich MC. Gastrointestinal stromal tumours : origin and molecular oncology. Nat Rev Cancer 2011;11:865-878.
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2004;2:224-248.
3. Gajiwala KS1, Wu JC, Christensen J, Deshmukh GD, et al. KIT kinase mutants show unique mechanisms of drug resistance to imatinib and sunitinib in gastrointestinal stromal tumor patients. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009;3;106:1542-1547.
4. George S, Wang Q, Heinrich MC 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;30:2401-2407.
5. Demetri GD, Reichardt P, Kang YK 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;381:295-302.
6. Walko CM, Grande C. Management of common adverse events in patients treated with sorafenib : nurse and pharmacist perspective. Semin Oncol. 2014;41:S17-28.
 7. Theou-Anton N, Faivre S, Dreyer C et al. Benefit-risk assessment of sunitinib in gastrointestinal stromal tumours and renal cancer. Drug Saf. 2009;32:717-734.
 8. Khan G, Moss RA, Braiteh F et al. Proactive strategies for regorafenib in metastatic colorectal cancer : implications for optimal patient management. Cancer Manag Res. 2014;4:93-103.
 9. Yeh CN, Chung WH, Su SC et al. Fas/Fas Ligand Mediates Keratinocyte Death in Sunitinib-Induced Hand-Foot Skin Reaction. J Invest Dermatol. 2014;134:2768-2775.
 10. Grothey A, Cutsem EV, Sobrero A et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT) : an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2013;381:303-312.
 11. Demetri GD, Jeffers M, Reichardt P et al. 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. Journal of Clinical Oncology. 2013:10503.



生物醫學

BIOMEDICINE JOURNAL