

Обзор

Влияние стартовой дозы регорафениба на общую выживаемость пациентов с метастатическим раком толстой кишки: систематический обзор и метаанализ

М.Ю. Федянин[✉], Е.М. Полянская, А.А. Трякин, И.А. Покатаев, С.А. Тюляндин

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия
[✉]fedianinmu@mail.ru

Аннотация

Цель. Провести систематический обзор литературы и метаанализ исследований по влиянию стартовой дозы регорафениба на общую выживаемость (ОВ) пациентов с химиорефрактерным метастатическим раком толстой кишки.

Материалы и методы. Проведен поиск результатов исследований в системе PubMed. В анализ включали все работы по 20.08.2019, в которых проводилось сравнение показателей ОВ в зависимости от стартовой дозы регорафениба (160 мг или менее) на 1-м курсе терапии. Метаанализ проводился в программе Review Manager Ver. 5.3.

Результаты. В двух работах отмечено ухудшение ОВ при стартовой дозе менее 160 мг (А. Adenis и соавт., 2016: отношение рисков – ОР 1,26, 95% доверительный интервал – ДИ 1,01–1,56; А. Aljubran и соавт., 2019: ОР 2,25, 95% ДИ 0,93–5,43). В двух работах отмечено улучшение ОВ при применении стартовой дозы 1-го курса менее 160 мг (Т. Bekaii-Saab и соавт., 2018: ОР 0,72, 95% ДИ 0,47–1,11; J. Gotfrit и соавт., 2017: ОР 0,46, 95% ДИ 0,17–1,22). Еще в двух работах стартовая доза регорафениба не влияла на показатели ОВ (К. Yamaguchi и соавт., 2019: ОР 0,95, 95% ДИ 0,82–1,1; G. Argiles и соавт., 2019: ОР 0,86, 95% ДИ 0,65–1,13). Проведенный метаанализ не выявил влияния на ОВ стартовой дозы препарата: ОР 0,97, 95% ДИ 0,78–1,21; $p=0,79$; $I^2=64$.

Выводы. Снижение стартовой дозы регорафениба на 1-м курсе не ухудшает показатели ОВ и может быть рекомендовано к рутинной клинической практике.

Ключевые слова: рак толстой кишки, регорафениб, метаанализ.

Для цитирования: Федянин М.Ю., Полянская Е.М., Трякин А.А. и др. Влияние стартовой дозы регорафениба на общую выживаемость пациентов с метастатическим раком толстой кишки: систематический обзор и метаанализ. Современная Онкология. 2019; 21 (3): 10–15. DOI: 10.26442/18151434.2019.3.190651

Review

Effect of starting dose of regorafenib on overall survival of patients with metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis

Mikhail Yu. Fedyanin[✉], Elizaveta M. Polyanskaya, Alexey A. Tryakin, Iliia A. Pokataev, Sergei A. Tjulandin

Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia
[✉]fedianinmu@mail.ru

Abstract

Aim. To conduct a systematic review and meta-analysis of studies on the effect of starting dose of regorafenib on overall survival (OS) of patients with chemorefractory metastatic colorectal cancer.

Materials and methods. We searched for research data in the PubMed. The analysis included all publications till 08.20.2019 which compared OS depending on the starting dose of regorafenib (160 mg or less) in the 1st course of therapy. Meta-analysis was conducted using Review Manager Ver. 5.3.

Results. Two studies demonstrated decreased OS at starting dose of less than 160 mg (A. Adenis et al., 2016: risk ratio – RR 1.26, 95% confidence interval – CI 1.01–1.56; A. Aljubran et al., 2019: RR 2.25, 95% CI 0.93–5.43). Two studies showed an improvement in OS with a starting dose of less than 160 mg in the 1st course (T. Bekaii-Saab et al., 2018: RR 0.72, 95% CI 0.47–1.11; J. Gotfrit et al., 2017: RR 0.46, 95% CI 0.17–1.22). In two other studies, there was no effect of a starting dose of regorafenib on OS (K. Yamaguchi et al., 2019: RR 0.95, 95% CI 0.82–1.1; G. Argiles et al., 2019: RR 0.86, 95% CI 0.65–1.13). The meta-analysis did not reveal the effect of starting dose of the drug on OS: RR 0.97, 95% CI 0.78–1.21; $p=0.79$; $I^2=64$.

Conclusions. Reducing the starting dose of regorafenib in the 1st course does not decrease OS and can be recommended for routine clinical practice.

Key words: colorectal cancer, regorafenib, meta-analysis.

For citation: Fedyanin M.Yu., Polyanskaya E.M., Tryakin A.A. et al. Effect of starting dose of regorafenib on overall survival of patients with metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. Journal of Modern Oncology. 2019; 21 (3): 10–15. DOI: 10.26442/18151434.2019.3.190651

Введение

Регорафениб – низкомолекулярный ингибитор различных тирозинкиназ, основными из которых являются VEGFR 1–3, FGFR, PDGFR β , RAF-1, KIT. В рандомизированных исследованиях CONCUR и CORRECT препарат в сравнении с плацебо продемонстрировал достоверное увеличение продолжительности жизни рефрактерных к стандартной терапии больных метастатическим колоректальным раком [1, 2] и на сегодняшний день входит в различные клинические рекомендации как одна из опций лечения данной группы пациентов. Результаты наблюдательных исследований подтвердили эффективность регорафениба: медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) колебалась от 2,2 мес в исследовании на японской популяции пациентов до 2,7 мес – во французском регистре больных; общая выживаемость (ОВ) – от 5,6 мес во Франции до 9,3 мес – в регистре Чехии [3–9].

Рекомендуемая дозировка препарата составляет 160 мг/сут первые 3 нед с последующей 1 нед перерыва. Однако уже в регистрационных исследованиях число больных, у которых развилась токсичность, связанная с препаратом, составила более 90%, при этом частота нежелательных явлений 3–4-й степени – 55%. При этом число больных, которым пришлось модифицировать режим приема препарата, составило 76%, в группе плацебо – лишь 38% [1, 2]. Аналогичные результаты в дальнейшем наблюдались и в пострегистрационных наблюдательных работах [3].

Неудовлетворительная переносимость препарата поставила вопрос о возможности снижения дозы регорафениба уже с 1-го курса. Однако данный подход в отношении тирозинкиназных ингибиторов в онкологии всегда находился под сомнением. Так, предклинические работы и ряд клинических экспериментов четко показывали дозозависимый эффект сорафениба и сунитиниба при раке почки в отношении ингибирования мишеней и клинической эффективности [10, 11]. При этом отмечается и дозозависимая взаимосвязь со степенью выраженности токсических реакций на данный класс препаратов, включая и регорафениб [12]. В связи с чем оценка возможности редукции стартовой дозы регорафениба в такой сложной для лечения популяции, как пациенты с химиорефрактерным метастатическим колоректальным раком, требует отдельного изучения.

Материалы и методы

Нами выполнен поиск статей в базе данных PubMed по различным комбинациям слов: colon cancer, colorectal cancer, rectal cancer, CRC, mCRC, или colon neoplasms [MeSH terms], rectal neoplasms [MeSH terms], colorectal neoplasms [MeSH terms] и regorafenib. Проведен поиск всех статей с публикацией по март 2019 г. Компьютерный поиск был дополнен изучением списка литературы обзорных статей и оригинальных работ, а также тезисов, представленных на конференциях ASCO (American Society of Clinical Oncology) и ESMO (European Society for Medical Oncology).

Критерии включения результатов исследования:

1. В работах должно быть проведено сравнение дозовых режимов регорафениба в отношении показателя ОВ.
2. Число больных, доступных для анализа, 10 и более.

Критерии исключения:

1. Не включались в анализ работы, где применялись комбинации регорафениба с другими препаратами.
2. Исключены исследования по сравнению регорафениба с другими препаратами.

Диаграмма отбора исследований для анализа влияния дозы регорафениба на ОВ представлена на рис. 1.

Статистический анализ включал в себя:

Различия в ОВ представляли в виде отношения рисков (ОР) смерти сравнимых групп и 95% доверительного интервала (ДИ) к данному показателю. Стандартную ошибку вычисляли из 95% ДИ. Статистический анализ включал в себя тест χ^2 для подтверждения однородности результатов включенных в анализ исследований. В отсутствие статистически значимой гетерогенности результатов исследований ($p > 0,1$) метод generic inverse variance с фиксированным эффектом применяли для оценки ОР прогрессирования и

Рис. 1. Диаграмма отбора исследований для метаанализа.

Fig. 1. Diagram of a selection of studies for meta-analysis.



смерти и построения 95% ДИ. Модель случайных эффектов была выбрана в связи с ретроспективным характером большинства исследований, включенных в метаанализ. С целью исключения систематической ошибки, связанной с публикацией, был построен воронкообразный график – со значениями стандартной ошибки (log OR) по оси ординат и ОР.

Метаанализ проводился с использованием программы Review Manager (RevMan) [Computer program], Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014.

Результаты

В метаанализ работ, в которых проводилось изучение влияния стартовой дозы регорафениба на ОВ пациентов с метастатическим раком толстой кишки, вошли результаты 6 исследований (см. рис. 1).

Характеристика исследований представлена в таблице.

Обзор исследований

В исследовании A. Aljbran и соавт. удалось собрать информацию по терапии регорафенибом 78 пациентов с метастатическим раком толстой кишки, которые получали лечение в 4 клиниках Саудовской Аравии. Соматический статус по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 1 имели 66,7% больных, у оставшихся он был выше 1. По-видимому, с этим было связано то, что у 60% пациентов стартовая доза препарата была менее 160 мг/сут. Несмотря на это, 74% больных в дальнейшем понадобилась модификация режима приема регорафениба. Объективных эффектов не зарегистрировано, медиана ВБП составила 2,8 (95% ДИ 2,5–3,3) мес, ОВ – 8 (95% ДИ 6,2–9,7) мес. По данным многофакторного анализа стартовая доза регорафениба менее 160 мг значительно не влияла ни на ВБП (ОР 1,1, 95% ДИ 0,5–2,38, $p=0,84$), ни на ОВ (ОР 2,24, 95% ДИ 0,93–5,41, $p=0,07$). На показатели выживаемости не влияла и модификация дозы регорафениба в процессе лечения (ОР 0,475, 95% ДИ 0,195–1,159, $p=0,1019$ и ОР 0,357, 95% ДИ 0,117–1,09, $p=0,0704$ в отношении ВБП и ОВ соответственно). Единственным фактором, определявшим ОВ и ВБП, был функциональный статус пациента: медиана ВБП в группе ECOG 1 составила 3,3 (95% ДИ 2,6–4,6), а в группе больше 1 – лишь 2,3 (95% ДИ 1,7–3,0) мес (ОР 2,683, 95% ДИ 1,270–5,668, $p=0,0097$), а медиана ОВ – 8,6 (95% ДИ 6,7–14) и 5,4 (95% ДИ 4,2–7,9) мес соответственно (ОР 3,104, 95% ДИ 1,374–7,015, $p=0,0065$) [7].

В исследовании J. Gotfrit и соавт. проведен ретроспективный анализ эффективности регорафениба у больных метастатическим раком толстой кишки в рамках деятельности одной клиники. Всего удалось собрать информацию по 35 пациентам. Статус по шкале ECOG 0–1 отмечен у 97% больных, лишь у 1 пациента отмечался ECOG 2. У 54% пациентов стартовая доза регорафениба составила 160 мг/сут, у 40% – 120 мг/сут и у 2 пациентов – 80 мг/сут. Редукция дозы препарата в процессе терапии потребовалась 34% пациентам, а прерывание приема – 29%. Лечение было прекращено в связи с токсичностью у 29% больных. Объективных эффектов не зарегистрировано, медиана ВБП составила 2,4 (95% ДИ 1,8–3,3) мес, медиана ОВ – 5,6 (95% ДИ 3,7–8,9) мес. Стартовая доза регорафениба не влияла ни на ВБП (ОР 0,85, 95% ДИ 0,38–1,90, $p=0,68$), ни на ОВ (ОР 0,45, 95% ДИ 0,18–1,15, $p=0,09$) [13].

В проспективное многоцентровое наблюдательное исследование, проведенное K. Yamaguchi и соавт., были включены 1311 больных метастатическим раком толстой кишки,

Характеристика исследований, вошедших в метаанализ Characteristics of studies included in meta-analysis					
Исследование (автор, год публикации)	Дизайн исследования	Число больных со стартовой дозой 160 мг	Число больных со стартовой дозой менее 160 мг	Медиана ВБП (95% ДИ), мес	Медиана ОВ (95% ДИ), мес
A. Aljubran, 2019 [7]	Ретроспективное, несравнительное	47	31	2,8 (2,5–3,3)	8 (6,2–9,7)
T. Bekaii-Saab и соавт., 2019 [15]	Проспективное, рандомизированное II фазы	54	62	2 против 2,8	6 против 9,8
J. Gotfrit и соавт., 2017 [13]	Ретроспективное, несравнительное	16	19	2,4 (1,8–3,3)	5,6 (3,7–8,9)
D. Tougeron и соавт., 2014 [9, 14]	Ретроспективное, несравнительное	90	409	2,7 (1,4–4,4)	5,6 (IQR 2,4–11,4)
K. Yamaguchi и соавт., 2019 [8]	Проспективное, несравнительное	265	962	2,2 (2,1–2,3)	6,9 (6,4–7,4)
G. Argiles, 2019 [16]	Проспективное, рандомизированное	101	99	1,9 против 2,0	7,4 против 8,6

Примечание. IQR – межквартильный размах.

в заключительный анализ вошли данные 1227 пациентов. У 91,6% больных был статус ECOG 0–1 и лишь у 8,4% – 2 и более. Регорафениб в стандартной стартовой дозе в 160 мг/сут был назначен 65,4%, 120 мг/сут – 21,6%, 80 мг/сут – 13% пациентам. Модификация дозы препарата и прерывание приема потребовались 42,1 и 49,3% больным соответственно. Лечение было прекращено в связи с токсичностью у 33,3% больных. Медиана ОВ составила 6,9 (95% ДИ 6,4–7,4) мес, медиана времени до неудачи терапии – 2,2 (95% ДИ 2,1–2,3) мес. Независимое негативное влияние на ОВ оказывал функциональный статус пациента – ECOG≥2 (ОР 1,41, 95% ДИ 1,09–1,83, $p=0,0092$), а благоприятное – развитие ладонно-подошвенного синдрома (ОР 0,8, 95% ДИ 0,70–0,91, $p=0,0293$). Начало лечения в редуцированной дозе (менее 160 мг/сут) ассоциировано с увеличением времени до неудачи лечения и не влияло на показатели ОВ (ОР 0,99, 95% ДИ 0,86–1,15, $p=0,9387$) [8].

Исследование REBECCA было организовано в виде ретроспективного анализа применения регорафениба у больных метастатическим раком толстой кишки в 163 клиниках Франции (n=631). Функциональный статус пациентов, включенных в анализ, был ECOG 0 – у 30,7%, ECOG 1 – у 58,7%, ECOG 2 – у 9,3%, ECOG 3 – у 1,2% больных (у 1 пациента статус ECOG не был представлен). Стартовая доза регорафениба 160 мг была назначена 79,9%, 120 мг – 13,6%, 80 мг – 6%, 40 мг – 0,5%. Редукция дозы препарата в процессе лечения понадобилась 42,5%, приостановка терапии – 31,2% пациентов. Медиана ОВ составила 5,6 мес (интерквартильный размах 2,4–11,4) [9], медиана ВБП – 2,7 (1,4–4,4) мес. Независимое негативное влияние на ОВ оказывали такие факторы, как статус ECOG≥2 (ОР 3,53, 95% ДИ 2,44–5,12, $p=0,002$), длительность течения метастатической болезни до назначения регорафениба менее 18 мес (ОР 1,66, 95% ДИ 1,29–2,12, $p<0,0001$), число органов, пораженных метастазами, 3 и более (ОР 1,38, 95% ДИ 1,08–1,78, $p=0,011$), метастатическое поражение печени (ОР 1,68, 95% ДИ 1,28–2,21, $p<0,0001$) и стартовая доза регорафениба 80 мг и менее (ОР 0,48 в пользу дозы 160 мг, 95% ДИ 0,32–0,74, $p=0,001$) [14].

Первой проспективной рандомизированной работой, включенной в анализ, явилось исследование II фазы ReDOS. Авторы сравнили стандартный режим назначения регорафениба и вариант старта с 80 мг/сут. При удовлетворительной переносимости со 2-й недели производилась эскалация дозы до 120 мг/сут, а с 3-й – до 160 мг/сут. В качестве основного критерия эффективности был выбран показатель – доля пациентов, которым начат 3-й курс лечения. Всего в исследование были включены 116 пациентов с химиорефрактерным метастатическим раком толстой кишки. «Титрование» дозы привело к снижению токсичности и улучшению показателей качества жизни. Отмечено значимое увеличение доли пациентов, которым был начат 3-й курс терапии регорафенибом в группе с низкой стартовой дозой препарата – 43% против 26% ($p=0,043$). При этом оказалось, что медиана ОВ также была выше в группе с низкой стартовой дозой – 9,8 против 6 мес (ОР 0,72, 95% ДИ 0,47–1,1, $p=0,12$) [15].

В 2019 г. были представлены результаты рандомизированного проспективного исследования REARRANGE. Пациенты (n=299) были распределены в 3 группы: стандартного назначения регорафениба в дозе 160 мг/сут 1–21-й дни, 1 нед перерыв, или со стартовой дозой регорафениба 120 мг/сут 1–21-й дни, 1 нед перерыв, или в группу интермиттирующего приема препарата – 160 мг/сут, 1 нед приема и 1 нед перерыва. В последних 2 группах со 2-го курса предпринималась попытка эскалации дозы до стандартной. В качестве основного критерия эффективности выбрана частота нежелательных явлений 3–4-й степени – предполагалось снижение частоты осложнений 3–4-й степени на 20% в группах со сниженной интенсивностью дозового режима регорафениба. В качестве вторичного критерия оценены ВБП и ОВ пациентов. Изменение дозового режима регорафениба не привело к значимому снижению частоты нежелательных явлений 3–4-й степени: в группе стандартного приема – 60%, в группе сниженной стартовой дозы – 54% ($p=0,473$, в сравнении с контрольной группой), в группе интермиттирующего назначения – 55% ($p=0,5673$, в сравнении с контрольной группой). Однако отмечалось численное снижение частоты развития слабости, ладонно-подошвенного синдрома и диареи. Кроме этого, не отмечено различий и в показателях ВБП (1,9 против 2 мес во 2 и 3-й группе, $p=0,3871$) и ОВ (7,4 против 8,6 и 7,1 мес, соответственно, в 1, 2 и 3-й группах, $p=0,7152$) между сравниваемыми группами [16].

Результаты метаанализа

Тест на однородность результатов исследований, включенных в метаанализ, показал наличие значимых различий – $p=0,79$ ($I^2=64%$). При этом не отмечено влияния стартовой дозы регорафениба на показатели ОВ – ОР 0,97, 95% ДИ 0,78–1,21, $p=0,79$.

Обсуждение

По результатам метаанализа нами получено отсутствие влияния стартовой дозы регорафениба на ОВ при метастатическом раке толстой кишки. В то же время, учитывая включение ретроспективных работ, получена значимая гетерогенность по результатам исследований в метаанализе. Это обусловлено в большей степени результатами ретроспективного наблюдательного исследования REBECCA (рис. 2, 3), первые результаты которого были представлены еще в 2014 г., тогда как оставшиеся исследования – работы последних лет. Следует отметить, что в исследовании REBECCA значимый процент больных получал стартовую дозу 80 мг/сут без последующей эскалации, именно среди этих пациентов показатели выживаемости были наименьшими и значимо отличались от группы пациентов со стартовой дозой 120 мг и 160 мг – ОР 0,51 (95% ДИ 0,31–0,84, $p=0,001$) и ОР 0,48 (95% ДИ 0,32–0,74, $p=0,001$) соответственно [14]. К сожалению, прямого сравнения стартовой дозы регорафениба в 160 мг и 120 мг ни в постерном сообщении, ни в статье не представлено [9]. В исследование A. Aljubran и соавт., также

Рис. 2. Форест-график метаанализа исследований, в которых проводилось сравнение ОВ пациентов в зависимости от стартовой дозы регорафениба (все исследования).

Fig. 2. Forest plot of the meta-analysis of studies comparing patients' OS depending on starting dose of regorafenib (all studies).

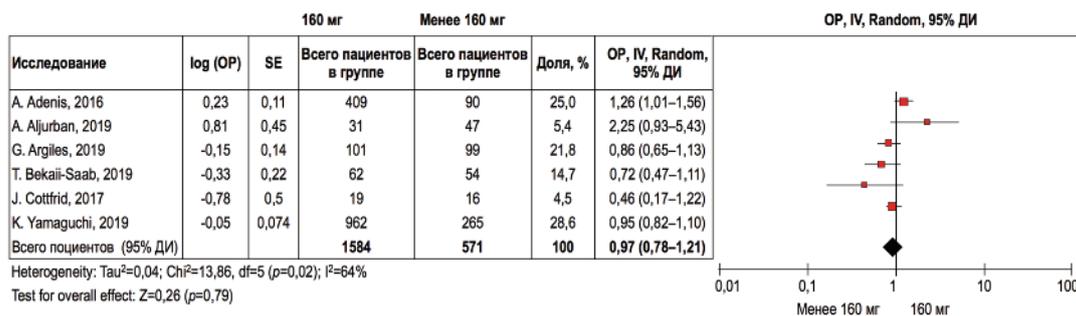
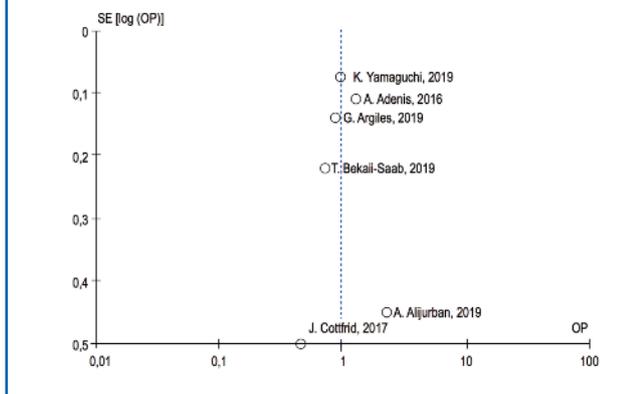


Рис. 3. Воронкообразный график метаанализа исследований, в которых проводилось сравнение ОВ пациентов в зависимости от стартовой дозы регорафениба.

Fig. 3. A funnel-shaped graph of a meta-analysis of studies comparing patients' OS depending on the starting dose of regorafenib.



как и в исследовании REBECCA, включались пациенты со статусом ECOG 0–2, что значимо влияло на результаты исследования. Таким образом, влияние функционального статуса в определении выживаемости на терапии регорафенибом в группе химиорефрактерных пациентов с метастатическим раком толстой кишки является ключевым моментом. При статусе ECOG>1 ОВ пациентов при приеме регорафениба очень низкая. И результаты исследования A. Aljurban и соавт. [7] подтверждаются данными исследования REBECCA, в котором 10,6% имели ECOG>1, и ОВ в данной группе пациентов значимо отличалась от таковой в группе больных с ECOG<1 (p<0,001) [9]. Аналогичные данные получены и в работе A. Angeles и соавт. [17]. Тем не менее даже если взять все исследования, включая и негативные результаты, мы не видим ухудшения ОВ при снижении стартовой дозы регорафениба (OP 0,99); см. рис. 1.

Это не противоречит результатам I фазы исследования регорафениба, в которой фармакодинамические эффекты не возрастали при эскалации дозы свыше 120 мг, а объективные эффекты регистрировались и на дозах 60–80 мг/сут [12]. Интересно, что по результатам исследований I фазы с регорафенибом у пациентов с немелкоклеточным раком легкого и гепатоцеллюлярной карциномой в качестве рекомендуемой была определена меньшая доза препарата – 100 мг/сут [18, 19].

Наряду с исследованием ReDOS проспективная оценка низкой стартовой дозы регорафениба (120 мг) при метастатическом раке толстой кишки проведена в нерандомизированном варианте T. Kudo и соавт. (REGOCC). Всего в исследование были включены 60 пациентов, которым назначили 1-й курс с дозы 120 мг/сут с возможностью эскалации дозы до 160 мг/сут со 2-го курса. Однако только у 2 пациентов доза препарата была увеличена до стандартной. При этом медиана ВБП составила 2,45 мес, а медиана ОВ – 6,93 мес [20].

Другой возможной опцией улучшения переносимости терапии регорафенибом может явиться изменение графика приема. Так, снижение не только стартовой дозы до 120–80

мг, но и изменение самого режима назначения регорафениба (2 нед приема с последующей 1 нед перерыва) у больных с ECOG 2, старше 75 лет или при наличии хотя бы одной сопутствующей патологии не сопровождалось снижением эффективности лечения [21]. В исследовании REARRANGE в группе интермиттирующего назначения регорафениба в дозе 160 мг не получено уменьшения частоты нежелательных явлений 3–4-й степени, но при этом не произошло и уменьшение показателей выживаемости [16].

И если в большинстве работ снижение дозы регорафениба приводило к уменьшению частоты нежелательных явлений, то в исследовании REARRANGE такого не произошло, вероятно, это связано с высокой частотой эскалации дозы регорафениба на 2-м курсе терапии в группах сниженной стартовой дозы (45%) и интермиттирующего лечения (64%) [16]. Таким образом, становится актуальным вопрос об отсутствии необходимости последующего увеличения дозы препарата.

Недостатком нашего исследования является в первую очередь включение в метаанализ результатов ретроспективных исследований, что определяет возможное влияние на показатели выживаемости различных факторов, не ассоциированных с лечением. Например, исходная редукция дозы препарата проводилась больным с низким соматическим статусом; оценка эффективности терапии выполнялась не каждые 8 нед, а реже, в более опытных центрах проводились профилактика и лечение токсичности во время терапии регорафенибом и т.п.

Также следует отметить наличие и другой опции терапии больных метастатическим раком толстой кишки в 3-й и последующих линиях лечения – препарат TAS-102 (трифлуридин/типирацил*). Препарат характеризуется другим спектром токсичности – преимущественно гематологическими побочными явлениями. В рандомизированном исследовании TAS-102 показывает аналогичные регорафенибу результаты по улучшению ОВ в сравнении с плацебо [22]. К настоящему времени нет проспективных исследований III фазы, напрямую сравнивающих две данные терапевтические опции. Оптимально, чтобы пациент получил оба препарата в течение своего заболевания с целью максимального увеличения продолжительности жизни, однако вопрос последовательности назначения препаратов пока не решен. Считается, что изменение функционального статуса в процессе терапии не позволит больным с ECOG 2 после TAS-102 выиграть от назначения регорафениба, что не скажешь об обратной последовательности [2, 23].

В заключение отметим, что проведенный нами анализ показал безопасность последовательной эскалации дозы регорафениба на 1-м курсе при удовлетворительной переносимости у пациентов с рефрактерным колоректальным раком, что может найти отражение в клинических рекомендациях и в инструкции к препарату.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

*Препарат в настоящее время в РФ не зарегистрирован.

Литература/References

- Li J, Qin S, Xu R 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 Oncol* 2015; 16 (6): 619–29.
- Grotbey A, Van Cutsem E, Sobrero Arto et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013; 381: 303–12.
- Van Cutsem E, Martinelli E, Cascinu S et al. Regorafenib for Patients with Metastatic Colorectal Cancer Who Progressed After Standard Therapy: Results of the Large, Single-Arm, Open-Label Phase IIIb CONSIGN Study. *Oncologist* 2019; 24 (2): 185–92.
- Schulz H, Janssen J, Strauss UP 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. *J Clin Oncol* 2018; 36 (Suppl. 4): 748.
- Kopeckova K, Chloupkova R, Melichar B et al. Regorafenib for metastatic colorectal carcinoma: a registry-based analysis. *ESMO* 2018. Abstract 468P.
- Del Prete S, Cennamo G, Leo L et al. Adherence and safety of regorafenib for patients with metastatic colorectal cancer: observational real-life study. *Future Oncol* 2017; 13 (5): 415–23.
- Aljubran A, Elshenawy MA, Kandil M et al. Efficacy of Regorafenib in Metastatic Colorectal Cancer: A Multi-institutional Retrospective Study. *Clinical Medicine Insights: Oncology* 2019; 13: 1–6.
- 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. pii: theoncologist.2018-0377. DOI: 10.1634/theoncologist.2018-0377.
- Tougeron D, de la Fouchardière C, Etienne PL et al. REBECCA: A large cohort study of Regorafenib (REG) in the real-life setting in patients (pts) previously treated for metastatic colorectal cancer (mCRC). *Ann Oncol* 2014; 25 (Suppl. 4): iv167-iv209.
- Wilhelm SM, Carter C, Tang L et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res* 2004; 64: 7099–109.
- Escudier B, Szczylik C, Hutson TE et al. Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon Alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1280–9.
- Mross K, Frost A, Steinbild S et al. A phase I dose-escalation study of regorafenib (BAY 73-4506), an inhibitor of oncogenic, angiogenic, and stromal kinases, in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res* 2012; 18 (9): 2658–67.
- Gotfrit J, Vickers M, Sud S et al. Real-life treatment of metastatic colorectal cancer with regorafenib: a single-centre review. *Curr Oncol* 2017; 24 (4): 234–9.
- Adenis A, de la Fouchardière 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.
- Bekaii-Saab TS, Ou FS, Abn DH et al. Regorafenib dose-optimisation in patients with refractory metastatic colorectal cancer (ReDOS): a randomised, multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2019
- Argiles G, Mulet Margalef N, Valladares-Ayerbes M et al. Results of RE-ARRANGE 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 (Issue Suppl. 4): mdz154.025
- Angeles A, Hung W, Cheung WY. Eligibility of real-world patients with chemo-refractory, K-RAS wild-type, metastatic colorectal cancer for palliative intent regorafenib monotherapy. *Med Oncol* 2018; 35: 114.
- Kies M, Blumenschein G, Christensen O et al. Phase I study of regorafenib (BAY 73-4506), an inhibitor of oncogenic and angiogenic kinases, administered continuously in patients with advanced refractory non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: abstr. #7585.
- Finn RS, Blumenschein G, Tolcher A et al. Continuous-dose regorafenib (REG) in hepatocellular carcinoma (HCC): phase I safety and pharmacokinetic (PK) study. *J Clin Oncol* 2013; 31 (Suppl. 4): abstract 300.
- 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. *J Clin Oncol* 2018; 36 (Suppl. 4S): abstr 821.
- Petrioli R, Chirra M, Messuti L et al. Efficacy and safety of regorafenib with 2/1 schedule for patients ≥75 years with metastatic colorectal cancer (mCRC) after failure of 2 lines of chemotherapy. *Clin Colorectal Cancer* 2018; 17: 307–12.
- Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2015; 372 (20): 1909–19.
- Taieb J, Falcone A, Lonardi S et al. Safety and Efficacy of Trifluridine/Tipiracil (FTD/TPI) in Metastatic Colorectal Cancer (mCRC) Patients According to PREVIOUS Treatment With Regorafenib in the International Phase 3b PRECONNECT Study. *Ann Oncol* 2018; 29 (Suppl. 8): viii150-viii204.

Информация об авторах / Information about the authors

Федянин Михаил Юрьевич – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния клин. фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: fedianinmu@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>

Полянская Елизавета Максимовна – аспирант отд-ния клин. фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: lazimira@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7193-1169>

Трякин Алексей Александрович – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния клин. фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: atryakin@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>

Покатаев Илья Анатольевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния клин. фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: pokia@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9864-3837>

Тюляндин Сергей Алексеевич – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием клин. фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: stjulandin@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9807-2229>

Mikhail Yu. Fedyanin – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: fedianinmu@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>

Elizaveta M. Polyanskaya – Graduate Student, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: lazimira@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7193-1169>

Alexey A. Tryakin – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: atryakin@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>

Ilya A. Pokataev – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: pokia@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9864-3837>

Sergei A. Tjulandin – D. Sci. (Med.), Prof., Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: stjulandin@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9807-2229>

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.10.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.10.2019