

Регорафениб в лечении метастатического колоректального рака: больше данных для принятия решений

В.В. Петкау^{✉1}, А.А. Каримова¹, З.В. Акишина²

¹ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия;

²ГБУЗ Пермского края «Пермский краевой онкологический диспансер», Пермь, Россия

Аннотация

Регорафениб – мультитаргетный ингибитор тирозинкиназ, оказывающий влияние на ангиогенез (VEGFR1-3, TIE2), пролиферацию (KIT, RET, RAF-1, BRAF), метастазирование (VEGFR2-3, PDGFR), опухолевую иммуногенность (CSF1R), микроокружение опухоли (PDGFR- α , PDGFR- β , FGFR1-2). Регорафениб зарегистрирован по нескольким показаниям, в том числе для лечения метастатического колоректального рака. В статье представлены и обобщены данные по эффективности и профилю безопасности препарата, полученные как в клинических исследованиях III фазы (CORRECT, CONCUR, CONSIGN), так и в наблюдательных исследованиях в реальной клинической практике (REBECCA, CORRELATE, RECORA, PMS, REGOTAS). Рассмотрено изучение предикторов ответа, как молекулярно-биологических (KRAS, PIK3CA ANG-2, VEGF-A, ЛДГ, CCL5/CCR5, CA 19-9), так и рентгенологических (исследование RadioCORRECT и др.). Представлены варианты дозирования на основании исследований ReDOS, RESET, REARRANGE. Изучены данные ретроспективных исследований по сравнению регорафениба с другим зарегистрированным для рефрактерного метастатического колоректального рака препаратом трифлуридин/типирацил.

Ключевые слова: рефрактерный метастатический колоректальный рак, регорафениб, третья линия

Для цитирования: Петкау В.В., Каримова А.А., Акишина З.В. Регорафениб в лечении метастатического колоректального рака: больше данных для принятия решений. Современная Онкология. 2021; 23 (3): 436–441. DOI: 10.26442/18151434.2021.3.201130

REVIEW

Regorafenib in metastatic colorectal cancer: more data for clinical decisions

Vladislav V. Petkau^{✉1}, Alisa A. Karimova¹, Zinaida V. Akishina²

¹Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia;

²Perm Regional Oncological Dispensary, Perm, Russia

Abstract

Regorafenib is a multiple kinase inhibitor. It influences/blocks angiogenesis (VEGFR1-3, TIE2), proliferation (KIT, RET, RAF-1, BRAF), metastatic activity (VEGFR2-3, PDGFR), tumor immunogenicity (CSF1R), tumor microenvironment (PDGFR- α , PDGFR- β , FGFR1-2). Regorafenib has several indications including metastatic colorectal cancer. Efficacy and safety of regorafenib data from clinical trials (CORRECT, CONCUR, CONSIGN) and observational trials from real world (REBECCA, CORRELATE, RECORA, PMS, REGOTAS) are summarized and presented in this issue. State of the matter of molecular-biologic predictors (KRAS, PIK3CA ANG-2, VEGF-A, LDH, CCL5/CCR5, CA 19-9) and radiological predictors (RadioCORRECT and other trials) is highlighted. Regimens with dose modification and its influence on effectiveness and tolerability of regorafenib are described according to the data from ReDOS, RESET, REARRANGE trials. The results from retrospective trials comparing regorafenib and another approved for refractory metastatic colorectal cancer drug trifluridine/tipiracil are presented.

Keywords: refractory metastatic colorectal cancer, regorafenib, third line

For citation: Petkau VV, Karimova AA, Akishina ZV. Regorafenib in metastatic colorectal cancer: more data for clinical decisions. Journal of Modern Oncology. 2021; 23 (3): 436–441. DOI: 10.26442/18151434.2021.3.201130

Информация об авторах / Information about the authors

✉Петкау Владислав Владимирович – канд. мед. наук, доц. каф. онкологии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО УГМУ. E-mail: vpetkau@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0342-4007; Author ID: 763872; SPIN-код: 6811-8136

Каримова Алиса Алексеевна – канд. фарм. наук, ассистент каф. управления и экономики фармации, фармакогнозии ФГБОУ ВО УГМУ. E-mail: alice-k2006@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-3500-096X; Author ID: 830248; SPIN-код: 8420-9600

Акишина Зинаида Васильевна – зам. глав. врача по амбулаторно-поликлинической работе ГБУЗ ПК ПКОД, гл. онколог Минздрава Пермского края, засл. врач РФ. E-mail: zvakishina@list.ru

✉Vladislav V. Petkau – Cand. Sci. (Med.), Ural State Medical University. E-mail: vpetkau@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0342-4007; Author ID: 763872; SPIN code: 6811-8136

Alisa A. Karimova – Cand. Sci. (Pharm.), Ural State Medical University. E-mail: alice-k2006@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-3500-096X; Author ID: 830248; SPIN code: 8420-9600

Zinaida V. Akishina – Deputy Chief Doctor, Perm Regional Oncological Dispensary. E-mail: zvakishina@list.ru

Введение

Регорафениб относится к классу малых молекул и представляет собой мультитаргетный ингибитор тирозинкиназ II типа. Регорафениб, как и сорафениб, разрабатывался как ингибитор RAF-1 и имел 15-й исследовательский серийный номер после сорафениба. Оба препарата имеют схожую химическую структуру, отличие заключается в замене в молекуле регорафениба одного атома водорода на атом фтора в центральном ароматическом кольце. Однако доклинические исследования показали, что такое небольшое структурное изменение привело к значительному расширению точек приложения [1].

Регорафениб тормозит рост новых сосудов в опухоли и нормализует ангиоархитектонику, повышая проницаемость сосудов опухоли для препаратов, через двойную блокировку путей стимуляции ангиогенеза: рецепторы сосудистого фактора роста VEGFR1-3 и рецепторы ангиопоэтина (TIE2) [2]. Опыт применения антиангиогенных препаратов в лечении колоректального рака (КРР) – бевацизумаба, рамуцирумаба, афлиберцепта – показал, что длительная блокировка VEGFR может приводить к «ускользанию» опухоли от ответа. Одним из механизмов этого является экспрессия на эндотелиальных клетках рецепторов фактора роста фибробластов FGFR1-2 и/или экспрессия PDGFR на перicyтах [3]. Регорафениб блокирует FGFR и PDGFR, что позволяет преодолевать резистентность к анти-VEGF-терапии [1, 2].

Еще одной точкой приложения являются тирозинкиназы, обладающие протоонкогенной активностью C-KIT и RET. Однако их роль в канцерогенезе КРР остается еще не до конца изученной, так как мутации в данных генах в качестве драйверных мутаций встречаются достаточно редко [4, 5].

Внедрение в клиническую практику ингибиторов контрольных точек повысило интерес к возможному синергизму с другими группами препаратов в направлении противоопухолевого иммунитета. Анти-VEGF-эффект регорафениба повышает пенетрацию эффекторных Т-клеток в опухоль, повышает экспрессию PD-L1, CTLA-4, TIM3 на них, нивелирует ингибирующее воздействие VEGF на антигенпрезентирующие и дендритные клетки. Регорафениб влияет на микроокружение опухоли: подавляет опухольассоциированные макрофаги и TIE-экспрессирующие моноциты/макрофаги, ингибируя CSF1R-рецепторы и иммуносупрессивный эффект интерферона γ , что повышает чувствительность к анти-PD1/PD-L1-терапии [6, 7]. Иммуномодулирующий эффект регорафениба стал предпосылкой для изучения эффективности комбинации данного препарата с ингибиторами контрольных точек [8].

Эффективность регорафениба в клинических исследованиях и реальной клинической практике

Эффективность регорафениба продемонстрирована в двух рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых многоцентровых международных исследованиях III фазы: CORRECT [9] и CONCUR [10]. Большинство пациентов в первом исследовании были европеоидной расы

(78%) и японцы (14%), во втором более 90% – азиаты, в основном из Китая, Гонконга, Южной Кореи, Тайваня и Вьетнама. В исследования включали пациентов (760 и 204 соответственно) с морфологически подтвержденным диагнозом метастатической аденокарциномы прямой или ободочной кишки, в удовлетворительном общем состоянии (ECOG 0–1), с прогрессией на стандартной терапии (фторпиримидинами, оксалиплатином, иринотеканом). Также допускалась предшествующая таргетная терапия бевацизумабом и цетуксимабом/панитумумабом при KRAS-диком типе опухоли. Более 70% пациентов имели в анамнезе 3 и более линий терапии. Первичной конечной точкой была общая выживаемость (ОВ), вторичными – выживаемость без прогрессирования (ВБП), объективный ответ (ОО), контроль за заболеванием (процент пациентов с полным или частичным ответом или стабилизацией, которые сохранялись более 6 нед от рандомизации) и безопасностью [9].

Добавление регорафениба к поддерживающей терапии в сравнении с плацебо статистически значимо увеличивало ОВ: в CORRECT – с 5,0 до 6,4 мес (отношение рисков – ОР 0,77; 95% доверительный интервал – ДИ 0,64–0,94, $p=0,0052$), в CONCUR – с 6,3 до 8,8 мес (ОР 0,55; 95% ДИ 0,40–0,77, $p=0,00016$). Риск прогрессирования и смерти снизился на 23 и 45% соответственно. ВБП составила 1,9 мес против 1,7 мес в CORRECT, 3,2 мес против 1,7 мес в CONCUR. Частота ОО на регорафенибе в сравнении с плацебо составила 1% против 0,4% и 4% против 0% соответственно. ОО представлены только частичным ответом. Данные по эффективности терапии, полученные в исследованиях, приведены в табл. 1. Подгрупповой анализ показал преимущество регорафениба вне зависимости от пола, расы, возраста, региона проживания, времени от выявления метастазов до рандомизации, количества предшествующих линий терапии, наличия мутации в генах *KRAS* и *BRAF*, ECOG-статуса. Исключением стали пациенты с раком прямой кишки. В исследовании CORRECT у этих больных ОВ не отличалась между группами (ОР 0,95; 95% ДИ 0,63–1,43). Объяснением может быть более частое назначение противоопухолевого лечения после завершения исследования (36% в группе плацебо против 30% в группе регорафениба). При этом преимущество в отношении ВБП не зависело от первичной локализации опухоли [9, 10].

Данные регистрационных исследований подтверждены еще одним крупным проспективным исследованием III фазы – CONSIGN, в котором приняли участие 2872 пациента с КРР. Первичными конечными точками были ВБП и безопасность. Медиана ВБП составила 2,3 мес, причем у пациентов с диким типом *KRAS* – 2,8, а с мутированным – 2,5. ВБП не зависела от возраста (до 65 лет и старше, старше 75 лет) [11, 17].

В разных странах проведено несколько крупных, включающих более 200 пациентов, наблюдательных исследований применения препарата регорафениб при метастатическом КРР (мКРР) в реальной клинической практике: REBECCA [12, 18], CORRELATE [13], RECORA [14, 19], японское постмаркетинговое исследование PMS [15, 20], REGOTAS [16]. Полученные данные перекликались с ре-

Таблица 1. Эффективность регорафениба в клинических исследованиях и наблюдательных исследованиях в реальной клинической практике
Table 1. The efficacy of regorafenib in clinical and observational studies in real clinical practice

Исследование	Регион	Число пациентов	Медиана ОВ (95% ДИ)	Медиана ВБП (95% ДИ)
CORRECT [9]	Мир	505	6,4	1,9
CONCUR [10]	Азия	136	8,8 (7,3–9,8)	3,2 (2,0–3,7)
CONSIGN [11]	Мир	2864	Нет данных	2,7 (2,6–2,7)
REBECCA [12]	Франция	654	5,6	2,7
CORRELATE [13]	Мир	1037	7,7 (7,2–8,3)	2,9 (2,8–3,0)
RECORA [14]	Германия	458	5,6 (5,2–6,6)	3,2 (2,9–3,5)
PMS [15]	Япония	787	6,9 (6,0–7,7)	2,3 (2,1–2,4)
REGOTAS [16]	Япония	223	7,9 (6,8–9,2)	2,1 (2,0–2,4)

зультатами клинических исследований III фазы. Так, медиана ОВ составила от 5,6 до 7,0 мес, а длительность терапии – от 2,2 до 2,7 мес (см. табл. 1).

В исследовании REBECCA дополнительно продемонстрированы предикторы исходов лечения. Негативно на ОВ влияли общее состояние (ECOG>0), короткое время от выявления метастазов до начала терапии регорафенибом (менее 18 мес), низкая исходная доза регорафениба (менее 160 мг), большое количество локализаций метастазов (более 3), наличие метастазов в печень, наличие мутации в гене *KRAS* (для всех факторов $p<0,05$). Комбинация этих факторов позволила исследователям выделить 3 прогностические группы по риску смерти: низкий, промежуточный и высокий риск. Медиана ОВ в этих группах составила 9,2, 5,2 и 2,5 мес [12, 18].

Стратификация пациентов в исследовании RECORA также позволила выявить неблагоприятные прогностические факторы: общее состояние (ECOG 2) и короткое время от выявления метастазов до начала терапии регорафенибом (менее 18 мес). При этом ОВ не зависела от возраста, пола, локализации первичной опухоли, наличия *KRAS*-мутации, предшествующей терапии бевацизумабом. К сожалению, полученные при подгрупповом анализе показатели пока не опубликованы [14, 19].

В японском постмаркетинговом исследовании PMS медиана времени до прогрессирования составила 2,3 мес (2,1–2,4), а ОВ – 6,9 мес (6,0–7,7). Минимальные показатели были в группе пациентов с ECOG \geq 2: медиана ОВ – 2,9 мес. ОВ была больше у больных, у которых развился ладонно-подошвенный синдром (ЛПС): ОР 0,351; 95% ДИ 0,253–0,488, $p<0,0001$ [15, 20].

В проспективном наблюдательном когортном исследовании CORRELATE приняли участие 126 центров из Европы, Азии и Латинской Америки. Первичной конечной точкой стала безопасность терапии регорафенибом у пациентов с мКРП в реальной клинической практике. Вторичными конечными точками были ОВ, безрецидивная выживаемость (БРВ), уровень контроля за заболеванием (полный или частичный ответ или стабилизация, длящихся минимум 6 нед). Включены 1037 пациентов, которые приняли хотя бы одну дозу регорафениба. Всего 39% больных до включения в исследование получили 4 линии системной противоопухолевой терапии. В отличие от регистрационных исследований в CORRELATE 6% пациентов имели ECOG 2–4. Длительность лечения регорафенибом составила 2,5 мес (0,03–29,5). Всего 57% пациентов начали терапию со стандартной дозы (160 мг), 30% – со 120 мг, 12% – с 80 мг. Больные, начавшие с дозы 80 мг, были старше, с худшим ECOG-статусом, чаще азиаты. Медиана ОВ была 7,7 мес (95% ДИ 7,2–8,3), 3-, 6-месячная, 1-годовая ОВ составили 83, 60 и 34%. Медиана ВВП была 2,9 мес (95% ДИ 2,8–3,0), 3- и 6-месячная ВВП – 48 и 21%. Контроль за заболеванием оценен у 758 пациентов и составил 26% (195/758). Показатели эффективности различались у пациентов в зависимости от локализации первичной опухоли и удаления первичной опухоли в анамнезе. Так, у больных с левосторонними опухолями медиана ОВ составила 7,5 мес, а медиана ВВП – 2,9 мес. Аналогичные показатели при правосторонних опухолях – 8,2 и 2,8 мес. Медиана ОВ у пациентов с удаленной первичной опухолью составила 8,2 мес против 5,8 мес без удаления [13].

Безопасность и переносимость регорафениба в клинических исследованиях и реальной клинической практике

Профиль безопасности регорафениба оценен более чем у 4500 предлеченных пациентов с мКРП, включенных в клинические и наблюдательные исследования. Наиболее частыми (более 30% случаев) нежелательными явлениями (НЯ) являются боль, ЛПС или эритроцитоз, астения/общая слабость, диарея, снижение аппетита, гипертензия и инфекции. Наиболее частые серьезные НЯ (СНЯ): повреждение печени, кровотечения, желудочно-кишечные перфорации и инфекции. Данные по безопасности, полученные в исследованиях, представлены в табл. 2.

В регистрационном исследовании CORRECT, где большинство пациентов были европеоидами, 93% больных в группе регорафениба имели НЯ, связанные с лечением, во время лечения и в течение 30 дней после прекращения по сравнению с 61% в группе плацебо. Большинство НЯ возникало рано, на 1 или 2-м курсе, слабо или умеренно выраженные, контролировались коррекцией дозы или перерывом в приеме регорафениба. Слабость и ЛПС стали самыми частыми НЯ. НЯ 3–4-й степени зафиксированы у 54% больных. Наиболее часто встречались ЛПС, слабость, диарея и гипертензия. К частым лабораторным отклонениям на фоне лечения регорафенибом относятся тромбоцитопения (13%), гипербилирубинемия (9%), протеинурия (7%), анемия (7%), гипофосфатемия (5%). При этом лабораторными отклонениями 3–4-й степени были гипофосфатемия (4%) и тромбоцитопения (3%). Также достаточно часто встречалось повышение аспартатаминотрансферазы (АСТ) – 65%, аланинаминотрансферазы (АЛТ) – 45% и билирубина – 45%, в основном 1–2-й степени. СНЯ зафиксированы у 44% в группе регорафениба против 40% в группе плацебо: лихорадка (2,8% против 0,4%), боль в животе (2,4% против 0,8%), диарея (1,6% против 0%), печеночная недостаточность (1,4% против 0,8%), кровотечения (1% против 0%). Все 8 смертей в группе регорафениба и 3 в группе плацебо исследователи связали с проводимым лечением. Причинами летальных исходов были пневмония, желудочно-кишечные и легочные кровотечения, кишечная непроходимость, тромбоэмболия, внезапная смерть. Модификация дозы по причине НЯ потребовалась у 67% пациентов. В 61% случаев требовался перерыв в лечении, в 38% – снижение дозы, в 17,6% – прекращение лечения [9].

В исследовании CONSIGN получены схожие данные по переносимости регорафениба. При медиане длительности лечения 2,5 мес у 80% пациентов были НЯ, связанные с лечением, а у 44% – СНЯ. Прекращение лечения по причине НЯ потребовалось 9% больных. Самыми частыми НЯ 3–4-й степени являлись слабость (18%), гипертензия (17%), ЛПС (14%), гипербилирубинемия (13%), повышение АСТ (7%), повышение АЛТ (6%) [11, 17].

В азиатской популяции, составляющей большинство (90%) в исследовании CONCUR, получены схожие данные по НЯ, но с отличиями в частоте. Так, ЛПС был у 74% против 47% в CORRECT. Однако ЛПС 3–4-й степени встречался одинаково часто в обоих исследованиях: 16 и 17%. В CONCUR чаще отмечались повышение АЛТ (54% против 45%), АСТ (70%

Таблица 2. Наиболее частые НЯ (\geq 3 степени) регорафениба, связанные с приемом препарата, в клинических исследованиях и наблюдательных исследованиях в реальной клинической практике (%)
Table 2. The most common adverse events (grade \geq 3) of regorafenib associated with the drug application in clinical and observational studies in real clinical practice (%)

Исследование	ЛПС	Гипертензия	Диарея	Слабость	НЯ, приведшие к отмене препарата
CORRECT [9]	17	7	7	10	8
CONCUR [10]	16	11	1	3	14
CONSIGN [11]	14	15	5	14	9
REBECCA [12]	9	5	4	15	Нет данных
CORRELATE [13]	7	6	3	9	16
REGOTAS [16]	20	6	Нет данных	3	24

против 65%), гипербилирубинемия (67% против 45%). Интересно, что японская популяция пациентов в исследовании CORRECT имела те же самые отличия от европейской популяции в частоте НЯ. Среди японских пациентов чаще возникали ЛПС (80% против 42%), гипертензия (60% против 23%), протеинурия (40% против 2%), тромбоцитопения (39% против 9%), но реже диарея (22% против 36%) [10].

В наблюдательном исследовании CORRELATE у 80% пациентов было хотя бы одно НЯ, связанное с приемом регорафениба. У 35% больных зафиксированы НЯ 3–4-й степени, 10 человек умерли по причине НЯ. Самыми частыми НЯ 3–4-й степени были слабость (9%), ЛПС (7%) и гипертензия (6%). Редукция дозы регорафениба потребовалась 24%, перерыв в лечении – 31%, полное прекращение терапии – 16% пациентов. Перечень НЯ повторил данные исследований III фазы. Никаких новых НЯ не зафиксировано. Частота НЯ была меньше, чем в регистрационном исследовании CORRECT: ЛПС (26% против 47%), диарея (19% против 34%), анорексия (13% против 30%), гипертензия (14% против 28%). Более редкая фиксация НЯ может быть связана, во-первых, с лучшим ведением пациентов, коррекцией НЯ с учетом накопленных к началу исследования данных; во-вторых, с тем, что 43% начали лечение с более низкой дозы (120 и 80 мг). Это также повлияло на меньшее число случаев, когда была необходима коррекция дозы или перерыв в лечении [13].

Качество жизни, обусловленное здоровьем, оценивалось в регистрационных исследованиях CORRECT и CONCUR с применением опросников EORTC QLQ-C30 и EuroQol-5. Ухудшение качества жизни происходило как в группе регорафениба, так и в группе плацебо, но статистически достоверно не отличалось от исходного уровня, а также между группами [9, 10].

Режим дозирования

Стандартная доза регорафениба, использовавшаяся в регистрационных исследованиях, – 160 мг/сут 21 день 28-дневного цикла [9, 10]. Однако частые НЯ, такие как ЛПС и общая слабость, приводили к необходимости коррекции дозы или перерывам в лечении, поэтому в последующих наблюдательных исследованиях клиницисты принимали решение о начале терапии со сниженных доз. Так, прием регорафениба в дозе меньше 160 мг/сут начали 10,3% пациентов в исследовании REBECCA [12, 18], 24% – в японском PMS [15, 20], 43% – в CORRELATE [13]. При этом в последнем исследовании различия в ОБ, БРВ, контроле за заболеванием между группами больных, стартовавших с доз 160, 120 и 80 мг, не выявлено [13].

Для оптимизации дозового режима предложена стратегия эскалации дозы: 80 мг/сут в 1-ю неделю, 120 мг/сут – во 2-ю, 160 мг/сут – в 3-ю неделю 1-го курса и в последующих курсах. Повышенные дозы проводятся с учетом наличия и выраженности НЯ. Данная стратегия изучена в многоцентровом (39 центров в США) рандомизированном исследовании II фазы ReDOS [21]. Первичной конечной точкой был удельный вес больных, которые полностью завершили 2 курса терапии и начали 3-й курс. В первичном анализе представлены 54 пациента в группе эскалации дозы и 62 пациента в группе стандартной дозы. В итоге 43 и 26% соответственно начали 3-й курс терапии регорафенибом. Самыми частыми НЯ 3–4-й степени стали общая слабость (13% против 18%), ЛПС (15% против 16%), абдоминальная боль (17% против 6%), гипертензия (7% против 15%). Медиана БРВ составила 2,8 мес (95% ДИ 2,0–5,0) и 2,0 мес (95% ДИ 1,8–2,8), что статистически не отличалось (ОР 0,84; 95% ДИ 0,57–1,24, $p=0,38$). Медиана ОБ в группе эскалации дозы составила 9,8 мес (95% ДИ 7,5–11,9), а в группе стандартного дозирования – 6,0 мес (95% ДИ 4,9–10,2), что также достоверно не отличалось (ОР 0,72; 95% ДИ 0,47–1,10, $p=0,12$). Для подтверждения тенденции к увеличению ОБ необходимо большее число пациентов. Таким образом, стратегия эскалации дозы является альтернативной стандартному режиму дозирования и позволяет большему числу пациентов продолжить лечение после 2 курсов регорафениба [21].

В японском многоцентровом исследовании REGOCC предложена другая модель эскалации дозы: 120 мг/сут в 1-й курс, затем переход на 160 мг/сут. При этом продемонстрирована одинаковая эффективность обоих режимов дозирования: контроль за заболеванием составил 37%, а у 7% ОО сохранялся более 6 мес [22].

Стартовая доза 120 мг с переводом на 160 мг на 15-й день 1-го цикла изучались в еще одном японском исследовании RESET. Только у 6 из 70 пациентов удалось реализовать данный переход, что, по мнению исследователей, привело к худшему показателю контроля за заболеванием – 32,4% [23].

В другом исследовании II фазы REARRANGE сравнивались 3 режима: 120 мг/сут в 1-й цикл с последующим переходом на 160 мг, стандартное дозирование и интермиттирующий режим (160 мг/сут 1-я неделя, затем 1 нед перерыв). Хотя первичная конечная точка (улучшение переносимости, значимое снижение числа НЯ) не достигнута, продемонстрированы одинаковые результаты эффективности во всех 3 группах в отношении ОБ, БРВ и длительности контроля за заболеванием [24].

Предикторы ответа

Проведен ряд ретроспективных анализов по выявлению потенциальных предикторов ответа на регорафениб. Исследователями предприняты попытки выявить генетические или белковые предикторы. В ретроспективном анализе на основании образцов из исследования CORRECT показано преимущество регорафениба в отношении ОБ и БРВ в зависимости от KRAS- и PIK3CA-мутационного статуса, определяемого BEAMing-технологией, сочетающей полимеразную цепную реакцию и проточную цитометрию для определения циркулирующей опухолевой ДНК. Интересно отметить, что мутации при использовании данной технологии определялись чаще, чем стандартными методами по гистологическим блокам. KRAS-мутации выявлены у 69%, PIK3CA – у 17%, BRAF – у 3% больных. Дополнительно изучено влияние на ОБ и ВБП 15 белков в плазме крови. Только высокие значения TIE-1 ассоциировались с лучшей ОБ. Однако при многофакторном анализе ни один из белков не показал предиктивного значения [25].

По материалам исследования CONCUR также проведен дополнительный ретроспективный анализ. С худшей ОБ ассоциировались повышенный уровень ANG-2 (ОР 2,46; $p=0,0016$) и VEGF-A (ОР 1,38; $p=0,03$). Худшие показатели БРВ были у пациентов с высоким уровнем в плазме ANG-2 (ОР 1,73; $p=0,0085$), VEGF-A (ОР 1,30; $p=0,0308$), интерлейкина-8 (ОР 1,67; $p=0,0014$), VWF (ОР 2,39; $p=0,0029$), IGF-BP2 (ОР 1,71; $p=0,0384$). Однако многофакторный анализ показал преимущество регорафениба над плацебо во всех подгруппах вне зависимости от концентрации изученных белков [26]. Другие авторы подтвердили отсутствие корреляции между полиморфизмом в сигнальном пути VEGF-A или наличием микросателлитной нестабильности и эффективностью регорафениба [27, 28].

Ряд авторов указывают на прогностическую роль лактатдегидрогеназы (ЛДГ) [29] и онкомаркера СА 19-9 [30]. Неблагоприятными в отношении эффективности терапии регорафенибом оказались высокий исходный уровень ЛДГ и рост СА 19-9 после 1-го курса. Медиана БРВ составила 4,2 мес при высоком уровне ЛДГ против 8 мес при низком ($p=0,0003$). Аналогично медиана ОБ – 19,6 и 34,9 мес соответственно ($p=0,0014$) [29]. В другом монофакторном анализе снижение СА 19-9 после 1-го курса влияло на медиану ВБП: 3,7 мес против 2,0 мес ($p=0,004$) [30]. Также продолжается изучение влияния генов пути CCL5/CCR5 на рефрактерность КРР на терапию регорафенибом в 3-й линии [31]. Проводимые исследования несут ретроспективный характер и пока не находят своего отражения в клинических рекомендациях.

В исследовании RadioCORRECT на основе данных 202 пациентов из CORRECT показано, что уменьшение размеров целевых очагов по критериям RECIST1.1 через 8 нед от начала лечения предсказывает лучшую эффективность регорафе-

ниба. Контроль за заболеванием у таких пациентов был 53,4% против 20,6% у неответивших к 8-й неделе ($p < 0,001$). В качестве вывода авторы предлагают необходимость ранней оценки радиологического ответа через 8 нед и целесообразность продолжения терапии в случае ОО и стабилизации [32].

Предиктивная роль радиологического ответа на лечение также показана Н. Vanwynsberghe и соавт. Однако уменьшение размеров не предсказывало лучшие показатели ОВ по сравнению со стабилизацией. Значение имели уменьшение плотности очагов (медиана ОВ 9,59 мес в случае ответа против 7,04 мес при отсутствии ответа) и уменьшение скорректированной плотности (9,09 мес против 7,16 мес) [33].

Полученные данные и отсутствие проспективных исследований, доказывающих предиктивную роль того или иного маркера, не позволяют ориентироваться на них в реальной клинической практике. В настоящее время при выборе пациентов с мКРР на терапию регорафениба надо учитывать, что лучшие результаты стоит ожидать у больных в хорошем общем состоянии (ECOG 0), с вовлечением в метастатический процесс не более 3 органов, со временем от появления метастазов до начала терапии регорафенибом более 18 мес, отсутствием метастазов в печень. Длительность терапии регорафенибом таких пациентов, более вероятно, превысит 4 мес [34, 35].

Выбор 3-й и последующей линии в лечении мКРР

У пациентов после прогрессирования или отмены по причине токсичности стандартной терапии фторпиримидинами, оксалиплатином, иринотеканом, бевацизумабом, цетуксимабом/панитумумабом (при диком KRAS-типе) в случае удовлетворительного общего состояния есть следующие альтернативы. Во-первых, это применение 1 из 2 зарегистрированных по данным показаний пероральных препаратов – регорафениба или трифлуридина/типипирацила. Во-вторых, возврат к уже полученным ранее препаратам (реиндукция терапии). В-третьих, в узких группах больных при выявлении специфических молекулярно-биологических характеристик возможно назначение анти-HER2-терапии или иммунотерапии (в случае микросателлитной нестабильности). Первая опция является наиболее востребованной в реальной клинической практике по причине большой доказательной базы, удобства перорального приема, возможности предоставить пациенту в случае регорафениба химиотерапевтических «каникул» [36–38].

В японском ретроспективном исследовании REGOTAS представлены данные 550 пациентов с рефрактерным КРР из 26 центров. Всего 223 больных получали регорафениб, 327 – трифлуридин/типипирацил. Медиана ОВ в 1-й группе составила 7,9 мес (95% ДИ 6,8–9,2), во 2-й – 7,4 мес (95% ДИ 6,6–8,3). Отличий в ОВ между группами не было: ОР 0,96 (95% ДИ 0,78–1,18). Подгрупповой анализ по полу, возрасту, ECOG-статусу, локализации первичной опухоли, уда-

лению первичной опухоли, RAS-статусу, количеству и локализации метастазов, уровню эмбрионального антигена выявил только возрастные различия. Регорафениб позитивно влиял на ОВ у пациентов младше 65 лет (ОР 1,29; 95% ДИ 0,98–1,69), а трифлуридин/типипирацил – у пациентов 65 лет и старше (ОР 0,78; 95% ДИ 0,59–1,03) [16].

В итальянском ретроспективном исследовании на основе анализа лечения 46 пациентов в реальной клинической практике предпринята попытка сравнения последовательности терапии химиорефрактерного КРР: регорафениб с последующим назначением трифлуридина/типипирацила или наоборот. В первом случае медиана ВБП составила 4,2 мес на регорафенибе и 3,3 мес на последующем трифлуридине/типипирациле. При втором варианте чередования – 4,0 и 4,7 мес. Однако различий в ОВ не выявлено [39].

Проведенный метаанализ, охвативший 1764 пациента с рефрактерным мКРР, по сравнению регорафениба и трифлуридина/типипирацила продемонстрировал равную эффективность препаратов в отношении ОВ (ОР 0,96; 95% ДИ 0,57–1,66, $p=0,91$) и ВБП (ОР 0,85; 95% ДИ 0,40–1,81, $p=0,67$). НЯ любой степени токсичности чаще отмечались на регорафенибе (ОР 0,31; 95% ДИ 0,25–0,38, $p=0,001$). Однако подгрупповой анализ указывает на разный профиль токсичности, преобладание гематологической токсичности у трифлуридина/типипирацила и негематологической – у регорафениба [40].

Заключение

Регорафениб – препарат с большим количеством точек приложения, блокирующий пролиферацию, неоангиогенез и оказывающий иммуномодулирующее действие через микроокружение опухоли. В клинических исследованиях III фазы и в исследованиях в реальной практике регорафениб доказал свою эффективность при мКРР в случае прогрессии или непереносимой токсичности на фоне стандартной химиотерапии и таргетной терапии. Продолжается поиск предикторов и факторов отбора пациентов, которые получают максимальную пользу от препарата. Однако уже сейчас можно говорить о влиянии ECOG-статуса: терапию стоит проводить большим в удовлетворительном общем состоянии (ECOG 1–2). Современные клинические рекомендации позволяют индивидуально подходить к стартовой дозе. При наличии факторов, указывающих на возможное развитие токсичности, следует начать с дозы 120 или 80 мг/сут. Профилактика и своевременная коррекция НЯ позволяют обеспечить длительность терапии и добиться максимального эффекта. Регорафениб – одна из опций терапии рефрактерного КРР, которая не ограничивает возможности последующего лечения, в том числе возобновление уже проведенных режимов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Arai H, Battaglin F, Wang J, et al. Molecular insight of regorafenib treatment for colorectal cancer. *Cancer Treat Rev*. 2019;81:101912. DOI:10.1016/j.ctrv.2019.101912
- Wilhelm SM, Dumas J, Adnane L, et al. Regorafenib (BAY 73-4506): a new oral multikinase inhibitor of angiogenic, stromal and oncogenic receptor tyrosine kinases with potent preclinical antitumor activity. *Int J Cancer*. 2011;129(1):245–55. DOI:10.1002/ijc.25864
- Ellis LM, Hicklin DJ. Pathways mediating resistance to vascular endothelial growth factor-targeted therapy. *Clin Cancer Res*. 2008;14(20):6371–5. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-07-5287
- Shah YM, van den Brink GR. c-Kit as a Novel Potential Therapeutic Target in Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2015;149(3):534–7. DOI:10.1053/j.gastro.2015.07.027
- Le Rolle AF, Klempner SJ, Garrett CR, et al. Identification and characterization of RET fusions in advanced colorectal cancer. *Oncotarget*. 2015;6(30):28929–37. DOI:10.18632/oncotarget.4325
- Rahma OE, Hodi FS. The Intersection between Tumor Angiogenesis and Immune Suppression. *Clin Cancer Res*. 2019;25(18):5449–57. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-18-1543
- Hoff S, Grünewald S, Röse L, et al. 1198P Immunomodulation by regorafenib alone and in combination with anti PD1 antibody on murine models of colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2017;28(Suppl. 5). DOI:10.1093/annonc/mdx376.060
- Fukuoka S, Hara H, Takahashi N, et al. Regorafenib Plus Nivolumab in Patients With Advanced Gastric or Colorectal Cancer: An Open-Label, Dose-Escalation, and Dose-Expansion Phase Ib Trial (REGONIVO, EPOC1603). *J Clin Oncol*. 2020;38(18):2053–61. DOI:10.1200/JCO.19.03296
- Grothey A, Van Cutsem E, 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(9863):303–12. DOI:10.1016/S0140-6736(12)61900-X
- 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. DOI:10.1016/S1470-2045(15)70156-7

11. 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. DOI:10.1634/theoncologist.2018-0072
12. 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. DOI:10.1186/s12885-016-2440-9
13. Ducreux M, Petersen LN, Öhler L, et al. Safety and effectiveness of regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer in routine clinical practice in the prospective, observational CORRELATE study. *Eur J Cancer*. 2019;123:146-54. DOI:10.1016/j.ejca.2019.09.015
14. 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 multicenter non-interventional RECORA study. *J Clin Oncol*. 2018;36(Suppl. 4):748. DOI:10.1200/JCO.2018.36.4_suppl.748
15. Komatsu Y, Muro K, Yamaguchi K, et al. Safety and efficacy of regorafenib post-marketing surveillance (PMS) in Japanese patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) [abstract no. 721]. *J Clin Oncol*. 2017;35(Suppl. 4). DOI:10.1200/JCO.2017.35.4_suppl.721
16. Moriwaki T, Fukuoka S, Taniguchi H, et al. Propensity Score Analysis of Regorafenib Versus Trifluridine/Tipiracil in Patients with Metastatic Colorectal Cancer Refractory to Standard Chemotherapy (REGOTAS): A Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum Multicenter Observational Study. *Oncologist*. 2018;23(1):7-15. DOI:10.1634/theoncologist.2017-0275
17. Van Cutsem E, Ciardiello F, Seitz J-F, et al. LBA-05 Results from the large, open-label phase 3b CONSIGN study of regorafenib in patients with previously treated metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2015;26(Suppl. 4):iv118. DOI:10.1093/annonc/mdv262.05
18. Tougeron D, Desseigne F, 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(4):iv167-209. DOI:10.1093/annonc/mdu333
19. Bokemeyer C, Schulz H, Janssen J, et al. P-304 RECORA – A national non-interventional study to assess efficacy and safety of regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) after failure of standard therapy. *Ann Oncol*. 2015;26(Suppl. 4):iv89-90. DOI:10.1093/annonc/mdv233.301
20. Komatsu Y, Muro K, Yamaguchi K, et al. Safety and efficacy of regorafenib in Japanese patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) in clinical practice: Interim result from postmarketing surveillance (PMS). *J Clin Oncol*. 2016;34(Suppl. 4):680. DOI:10.1200/jco.2016.34.4_suppl.680
21. Bekaii-Saab TS, Ou FS, Ahn 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;20(8):1070-82. DOI:10.1016/S1470-2045(19)30272-4
22. 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. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2018;36(Suppl. 4):821. DOI:10.1200/JCO.2018.36.4_suppl.821
23. Suzuki T, Sukawa Y, Imamura CK, et al. A phase II study of regorafenib with a lower starting dose in patients with metastatic colorectal cancer: exposure-toxicity analysis of unbound regorafenib and its active metabolites (RESET Trial). *Clin Colorectal Cancer*. 2020;19:13-21.e3. DOI:10.1016/j.clcc.2019.10.004
24. Argiles G, Mulet Margalef N, Valladares-Ayerbes M, et al. 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):iv135. DOI:10.1093/annonc/mdz154.025
25. Tabernero J, Lenz HJ, Siena S, et al. Analysis of circulating DNA and protein biomarkers to predict the clinical activity of regorafenib and assess prognosis in patients with metastatic colorectal cancer: a retrospective, exploratory analysis of the CORRECT trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(8):937-48. DOI:10.1016/S1470-2045(15)00138-2
26. Teufel M, Kalmus J, Rutstein MD, et al. Analysis of plasma protein biomarkers from the phase 3 CONCUR study of regorafenib in Asian patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) [abstract no. 672]. *J Clin Oncol*. 2016;34(Suppl. 4). DOI:10.1200/jco.2016.34.4_suppl.672
27. Lambrechts D, Koechert K, Schulz A, et al. PD-003 Analysis of single-nucleotide polymorphisms (SNPs) in the phase 3 CORRECT trial of regorafenib vs placebo in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC). *Ann Oncol*. 2016;27(Suppl. 2):ii102-ii. DOI:10.1093/annonc/mdw200.03
28. Kochert K, Beckmann G, Teufel M. Exploratory analysis of baseline microsatellite instability (MSI) status in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with regorafenib (REG) or placebo in the phase 3 CORRECT trial [abstract no. 534P]. *Ann Oncol*. 2017;28(Suppl. 5):180-1. DOI:10.1093/annonc/mdx393
29. Scartozzi M, Giampieri R, Maccaroni E, et al. Pre-treatment lactate dehydrogenase levels as predictor of efficacy of first-line bevacizumab-based therapy in metastatic colorectal cancer patients. *Br J Cancer*. 2012;106(5):799-804. DOI:10.1038/bjc.2012.17
30. Komori A, Taniguchi H, Hamauchi S, et al. Serum CA19-9 Response Is an Early Predictive Marker of Efficacy of Regorafenib in Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *Oncology*. 2017;93:329-35. DOI:10.1159/000479280
31. Suenaga M, Schirripa M, Cao S, et al. Role of genetic polymorphisms in CCL5/CCR5 axis to predict efficacy of regorafenib in patients with refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2017;35:596. DOI:10.1200/JCO.2017.35.4_suppl.596
32. Ricotta R, Verrioli A, Ghezzi S, et al. Radiological imaging markers predicting clinical outcome in patients with metastatic colorectal carcinoma treated with regorafenib: post hoc analysis of the CORRECT phase III trial (RadioCORRECT study). *ESMO Open*. 2017;1(6):e000111. DOI:10.1136/esmoopen-2016-000111
33. Vanwynsberghe H, Verbeke X, Coolen J, et al. Predictive Value of Early Tumor Shrinkage and Density Reduction of Lung Metastases in Patients With Metastatic Colorectal Cancer Treated With Regorafenib. *Clin Colorectal Cancer*. 2017;16(4):377-80. DOI:10.1016/j.clcc.2017.03.017
34. Yoshino T, Komatsu Y, Yamada Y, et al. Randomized phase III trial of regorafenib in metastatic colorectal cancer: analysis of the CORRECT Japanese and non-Japanese subpopulations. *Invest New Drugs*. 2015;33(3):740-50. DOI:10.1007/s10637-014-0154-x
35. Garcia-Carbonero R, Van Cutsem E, Ciardiello F, et al. Subgroup analysis of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with regorafenib (REG) in the phase 3b CONSIGN trial who had progression-free survival (PFS) >4 months (m). *Ann Oncol*. 2016;27(Suppl. 6):506. DOI:10.1093/annonc/mdw370.54
36. Fernández-Montes A, Grávalos C, Pericay C, et al. Current Options for Third line and Beyond Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. Spanish TTD Group Expert Opinion. *Clin Colorectal Cancer*. 2020;19(3):165-77. DOI:10.1016/j.clcc.2020.04.003
37. Lam M, Lum C, Latham S, et al. Refractory Metastatic Colorectal Cancer: Current Challenges and Future Prospects. *Cancer Manag Res*. 2020;12:5819-30. DOI:10.2147/CMAR.S213236
38. Bekaii-Saab T, Kim R, Kim TW, et al. Third- or Later-line Therapy for Metastatic Colorectal Cancer: Reviewing Best Practice. *Clin Colorectal Cancer*. 2019;18(1):e117-29. DOI:10.1016/j.clcc.2018.11.002
39. Vitale P, Zanaletti N, Famiglietti V, et al. Retrospective Study of Regorafenib Versus TAS-102 Efficacy and Safety in Chemorefractory Metastatic Colorectal Cancer (mCRC) Patients: A Multi-institution Real Life Clinical Data. *Ann Oncol*. 2019;30(Suppl. 4):iv91. DOI:10.1016/j.clcc.2021.06.002
40. Abrahao ABK, Ko YJ, Berry S, et al. A comparison of regorafenib and TAS-102 for metastatic colorectal cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Clin Colorectal Cancer*. 2018;17:113-20. DOI:10.1016/j.clcc.2017.10.016

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.08.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 08.10.2021



OMNIDOCTOR.RU