

Место регорафениба в лечении больных метастатическим колоректальным раком: когда все варианты исчерпаны? Или в третьей линии?

А. А. Пылев¹, А. А. Жандарова¹, Д. С. Романов^{1,2}, В. А. Лисовой¹

¹ООО «Центр инновационных медицинских технологий», Москва

²УЗ «Центральная клиническая больница „РЖД-Медицина“», Москва

РЕЗЮМЕ

Вопрос применения регорафениба в лечении больных метастатическим колоректальным раком разделяет российских и зарубежных онкологов на два лагеря. Многие специалисты откладывают его назначение до ситуации, когда все другие варианты системной терапии исчерпаны, физическое состояние пациента близко к неудовлетворительному, а метастатический процесс достигает максимального объема. Позиция онкологов, придерживающихся такой позиции, основана на небольшой частоте объективных ответов и невысоких показателях выживаемости без признаков прогрессирования процесса, при наличии свидетельств о наличии большей эффективности повторного назначения уже использованных в лечении данного пациента химио- и таргетных препаратов. С другой стороны, анализ мировой литературы, посвященной регорафенибу и вариантам III линии терапии метастатического колоректального рака, показывает неоднозначность вышеуказанного подхода и потенциал препарата с точки зрения улучшения перспектив пациента за счет преодоления резистентности опухолевой массы к уже использованным лекарственным препаратам и возможности предоставить пациенту так называемые химиотерапевтические каникулы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: метастатический колоректальный рак, третья линия терапии, регорафениб.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Place of regorafenib in treatment of patients with metastatic colorectal cancer: when are all options exhausted? Or in third line?

A. L. Pylev¹, A. A. Zhandarova¹, D. S. Romanov^{1,2}, V. A. Lisovoy¹

Centre for Innovative Medical Technologies, Central Clinical Hospital 'Russian Railways – Medicine'; Moscow, Russia

SUMMARY

The use of regorafenib in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer divides Russian and foreign oncologists into two camps. Many specialists postpone its appointment until a situation where all other options for systemic therapy have been exhausted, and the physical condition is close to unsatisfactory, and the metastatic process reaches its maximum volume. The position of oncologists adhering to such positions is based on a small number of objective answers and low survival rates without signs of progression of the process, with evidence of a more effective re-prescription of chemotherapy and targeted drugs already used in the treatment of this patient. On the other hand, an analysis of the world literature on regorafenib and options for the third line of therapy for metastatic colorectal cancer shows the ambiguity of the above approach and the potential of the drug in terms of improving the patient's prospects by overcoming the resistance of the tumor mass to already used drugs and the ability to provide the patient with the so-called chemotherapeutic holiday.

KEY WORDS: metastatic colorectal cancer, third line therapy, regorafenib.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Колоректальный рак – одно из самых распространенных онкологических заболеваний, имеющее существенное значение, с точки зрения смертности от таких болезней [1, 2]. Первые две линии системного лечения больных метастатическими формами колоректального рака известны – они основаны на применении оксалиплатина и иринотекана в комбинации с химиопрепаратами 5-фторурацилом, капецитабином, лейковорином и (или) таргетными препаратами бевацизумабом, цетуксимабом и панитумумабом в зависимости от наличия мутаций в генах *KRAS* и *NRAS*. Особняком стоят пациенты с опухолями с наличием микросателлитной нестабильности (MSI-H), мутацией в гене *BRAF*, с амплификацией *Her2*, у которых в лечении могут и должны применяться иные иммуно- и таргетные лекарства. Большим вопросом является назначение препарата или комбинации препаратов в третьей линии лечения больных диссеминированным колоректальным раком [1–4].

Хотя повторное назначение уже использованных химиопрепаратов может быть решением в такой ситуации, оно нецелесообразно, если у пациента сохраняются явления резидуальной токсичности [1, 3], а также может иметь недостаточную эффективность у пациентов с зафиксированным прогрессированием заболевания при лечении данными лекарствами [5]. Систематический обзор терапии больных метастатическим колоректальным раком (мКРР), которые уже получали лечение 5-фторурацилом, оксалиплатином и иринотеканом с или без добавления таргетных препаратов, показал, что ряд препаратов, включая капецитабин, митомицин С и гемцитабин, могут иметь минимальную эффективность [6], и использование этих и ряда других препаратов в качестве третьей и более поздних линий терапии не поддерживается актуальными клиническими рекомендациями. Позднее стали появляться доказательства потенциальной эффективности применения регорафениба

в качестве третьей и более поздних линий лечения больных мКРР. Таким образом, в настоящее время выбор III линии терапии сводится к повторному назначению уже использованных химиопрепаратов, возможно, в комбинации с таргетными, или к назначению лекарств, указанных в предыдущем предложении [1, 7].

Указанные рекомендации National Comprehensive Cancer Network (NCCN) гласят: из-за небольшого количества эффективных опций поздних линий терапии существует значительный интерес в возможности повторного назначения препаратов системного лечения, уже использованных в предшествующих линиях лечения. Большая часть исследований такого подхода являются ретроспективными и описывают собственный опыт клиник в повторном использовании химиотерапевтических агентов [6, 8, 9] и таргетных препаратов, например ингибиторов EGFR [6, 10–14, 32], и подтверждают возможность применения такого тактического варианта с учетом данных об ответе на данные препараты и их токсичности.

Как бы то ни было, по большей части это небольшие исследования, не разделяющие пациентов в зависимости от того, стали ли причинами прекращения предшествующих линий терапии прогрессирование болезни или иные резоны, что лимитирует качество полученных данных. Возможно, ответом на вопрос станут результаты исследования FIRE-4, в котором, в частности, предполагается сравнение регорафениба с комбинацией иринотекана, 5-фторурацила и цетуксимаба в качестве III линии системной терапии, с точки зрения показателей общей выживаемости (первичная конечная точка), частоты объективных ответов, выживаемости без признаков прогрессирования болезни и других параметров, избранных в качестве вторичных конечных точек.

Об исследованиях повторного назначения

В ожидании результатов исследования FIRE-4 (ожидаемый срок – весна 2022 года) клиницисты могут полагаться на опыт отдельных исследований, часть из которых, как подчеркнуто в NCCN, носит ретроспективный характер и имеет недостатки в дизайне, метаанализы и предложенные по результату их изучения алгоритмы. Важной составляющей выбора лекарства, особенно в той ситуации, когда речь уже не идет о наличии значимого шанса на достижение ремиссии, является качество жизни пациента, поэтому авторы исследований и метаанализов в большинстве случаев останавливали внимание на профиле токсичности препарата наряду с показателями общей выживаемости и выживаемости без признаков прогрессирования процесса.

Кроме того, нужно понимать, что классически под назначением схемы лечения в третьей линии подразумеваются ситуации, когда выбор в первых двух был произведен в соответствии с принятыми и рекомендованными алгоритмами, то есть у пациента с мКРР были своевременно осуществлены анализы на наличие мутаций в генах *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* и микросателлитной нестабильности, и назначение препаратов в первых двух линиях производилось с учетом этих данных. Если оста-

вить за скобками два последних параметра (статус *BRAF*, 5–9% среди всех больных [20, 21]) и MSI (3,5–6,5% среди всех больных [22–24], хотя при полноэкзомном секвенировании в рамках специализированного исследования микросателлитная нестабильность была выявлена в 19% опухолей толстой кишки [46]), а также амплификацию *Her2* (3% среди всех больных, 5–14% у больных с *wtRAS/wtBRAF* [25, 26]), то речь идет о назначении препаратов таргетной терапии цетуксимаба и панитумумаба в первой и второй линиях в зависимости от статуса генов *RAS* и локализации опухоли в толстой кишке.

Также необходимо отметить, что повторное назначение уже использованных в предшествующих линиях противоопухолевых препаратов не является одинаково перспективным решением для любого пациента с мКРР. В этом контексте необходимо выделить два англоязычных термина (*re-introduction* и *re-challenge*) для которых, к сожалению, в русскоязычной терминологии есть только одно обозначение – «повторное назначение». Оно не отражает разницы в сути данных решений. Так, *re-introduction* (наиболее близким по смыслу понятием к которому является «возобновление») – это назначение лекарства или комбинации лекарств, которые уже продемонстрировали свою эффективность у данного пациента и лечение которыми было прекращено в отсутствии признаков прогрессирования болезни (например, в связи с запланированным переходом на поддерживающую терапию или в связи с развитием кумулятивной токсичности или с целью его предупреждения). В противовес этому *re-challenge* – это назначение лекарств, к которым на каком-либо этапе лечения у пациента развилась и была зафиксирована резистентность [31].

О последовательном назначении

Альтернативой назначения уже использованных химио- и таргетных препаратов в третьей линии является регорафениб.

Регорафениб является ингибитором множества киназ, вовлеченных в различные процессы, включая рост и ангиогенез опухоли. В настоящее время несколько исследований указывает на его эффективность в качестве третьей и последующих линий терапии мКРР. Основными из этих работ являются исследования III фазы CORRECT и CONCUR.

CORRECT, рандомизировавший 760 пациентов с прогрессированием после стандартных линий на группы регорафениба и плацебо, достоверно лучшие показатели общей выживаемости (6,4 vs 5,0 месяца; HR = 0,77; 95% ДИ: 0,64–0,94; $p = 0,005$) и выживаемости без признаков прогрессирования болезни (1,9 vs 1,7 месяца; HR = 0,49; 95% ДИ: 0,42–0,58; $p < 0,000001$) [15]. Аналогично представленному выше CORRECT, CONCUR продемонстрировало достоверно лучшие показатели выживаемости (8,8 vs 6,3 месяца; HR = 0,55; 95% ДИ: 0,40–0,77; $p < 0,001$) [16]. В исследовании REBECCA, в рамках которого были полноценно проанализированы 654 пациента, медиана общей выживаемости составила 5,6 месяца (IQR (межквартильный диапазон): 2,4–11,4), 12-месячный показатель – 22%. Авторы установили факторы, негативно влияющие на эти показатели: ECOG > 0, время

от постановки диагноза мКРР до начала приема регорафениба менее 1,5 года, стартовая суточная доза регорафениба < 160 мг, наличие метастазов в печени, наличие трех и более пораженных метастазами органов, наличие мутации в гене *KRAS*. Также авторы выделили прогностические группы, в которых медиана ОВ от начала приема регорафениба составила 9,2, 5,2 и 2,5 месяца соответственно. Медиана показателя выживаемости без признаков прогрессирования болезни составила 2,7 месяца (IQR: 1,6–6,4) [18]. Невзирая на наблюдение авторов, заключающееся в том, что пациенты с опухолями с мутацией в гене *KRAS* могут иметь худшие показатели, в настоящее время назначение препарата в третьей и последующих линиях лечения мКРР может и должно производиться без учета данного параметра. Схожие с предшествующими исследованиями показатели ОВ (7,7 месяца; 95 % ДИ: 7,2–8,3) и ВБППБ (2,9 месяца; 95 % ДИ: 2,8–3,0) продемонстрировало и исследование CORRELATE, включившее в себя 1037 пациентов [19]. Очень интересны результаты исследования IMBlaze370, где показатель медианы общей выживаемости 90 пациентов в группе регорафениба (8,51 месяца) не только практически не уступил комбинации атезолизумаба и кобиметиниба (8,87 месяца) и превзошел атезолизумаб в монорежиме (7,1 месяца), но и оказался выше, чем в других исследованиях этого препарата [47].

О токсичности схем

Что касается профиля токсичности регорафениба, то различные исследования данного препарата демонстрируют относительно схожие показатели частоты развития и степени выраженности побочных явлений. Так, в исследовании CONSIGN наиболее частыми побочными эффектами III и выше степени стали артериальная гипертензия (15 %), ладонно-подошвенный синдром (14 %), повышенная утомляемость (13 %), повышение уровня общего билирубина (13 %), АСТ (7 %) и АЛТ (6 %) [17]. В данном исследовании, как и в CONCUR, не было отмечено ухудшение качества жизни больных, получавших регорафениб, в сравнении с группой плацебо. В CORRECT наиболее частыми проявлениями токсичности III и выше степени оказались ладонно-подошвенный синдром (17 %), повышенная утомляемость (10 %), артериальная гипертензия (7 %), диарея (7 %), сыпь и шелушение кожи (6 %) [15]. При анализе результатов лечения регорафенибом в различных исследованиях 1100 пациентов была установлена 0,3 %-ная вероятность развития тяжелой и летальной гепатотоксичности [27]. Таким образом, важным преимуществом регорафениба является отсутствие гематологической токсичности, свойственной химиопрепаратам и, в частности, нейротоксичности, свойственной оксалиплатину. Это позволяет рассчитывать даже на возможность восстановления функционала соответствующих органов и систем органов на фоне терапии этим препаратом за счет наступления так называемых химиотерапевтических каникул.

Об эффективности

В поддержку назначения регорафениба в III линии лечения больных мКРР может выступать и потенциальная польза от так называемых химиотерапевтических каникул. В частности, в «трилогии» 'How to incorporate a chemo-free interval into the management of metastatic colorectal cancer' Fortunato Ciardiello высказывается об этом вопросе в следующем ключе [33]: «Есть несколько причин, по которым стоит рассмотреть химиотерапевтические каникулы в момент наступления необходимости назначить третью линию системной терапии. Результаты исследований демонстрируют то, что частота объективных ответов на лечение уменьшается при переходе от одной линии терапии к другой [34–36]. Частота достижения всего лишь стабилизации в качестве максимального эффекта возрастает во второй линии лечения. Большая длительность перерыва между первым применением химиотерапии с включением анти-EGFR-препаратов и повторным назначением (здесь – re-challenge, хотя re-introduction также подходит по контексту) такой комбинации позволяет достичь лучшего ответа на последующее лечение. Этот промежуток времени позволяет резистентным к анти-EGFR-терапии клонам, приобретшим мутации RAS и EGFR, утратить преимущества роста над прочими клонами и погибнуть [37]. Также есть данные,

свидетельствующие в пользу более длинного перерыва между первичным и повторным назначением оксалиплатина [38, 39].»

Несмотря на то что регорафениб, по результатам ряда исследований, выглядит менее эффективным с точки зрения частоты достижения объективных ответов препаратом, чем химио- и таргетные препараты при их повторном назначении (re-introduction и даже при re-challenge) возможности его влияния на продолжительность жизни пациента не ограничиваются лишь прямой элиминацией опухолевых клеток. Очень интересны с этой точки зрения результаты исследования REVERSE [40], в которых определенная последовательность назначения регорафениба и цетуксимаба с или без иринотекана имела большее влияние на продолжительность жизни больных мКРР, чем непосредственно более высокая противоопухолевая эффективность конкретного лекарства. В исследование были включены пациенты с метастатической или местно-распространенной аденокарциномой толстой кишки, без мутации во втором экзоне гена *KRAS* (12-й и 13-й кодоны) (впоследствии были исключены пациенты и с другими мутациями в генах *RAS*), с прогрессированием на фторпиримидинах, оксалиплатине и иринотекане в анамнезе, с ECOG 0–2, и т.д. С ноября 2013 по сентябрь 2016 года 101 пациент был рандомизирован в две группы: 51 – для получения лечения в последовательности «регорафениб, затем цетуксимаб ± иринотекан (R-C)», 50 – «цетуксимаб ± иринотекан, затем регорафениб (C-R)». Авторы указывают на отсутствие статистически значимых отличий в характеристиках двух групп, однако складывается впечатление о несколько худших показателях ряда параметров в группе R-C. Медиана продолжительности наблюдения составила 29 месяцев. В результате исследования было установлено преимущество в эффективности цетуксимаба над регорафенибом при применении в любой из последовательностей. Так, у пациентов с измеряемыми проявлениями болезни показатели ответа и контроля болезни для цетуксимаба составили 20 и 78 % в группе C-R и 28 и 77 % в группе R-C, а для регорафениба – 4 и 46 % в группе R-C и 0

и 31 % в группе C-R соответственно. Медианы показателя выживаемости без признаков прогрессирования процесса также были больше на этапе применения цетуксимаба: 4,2 месяца в группе C-R и 5,2 месяца в группе R-C в сравнении с 2,4 месяца в группе R-C и 1,8 месяца в группе C-R для регорафениба. Мы можем увидеть, что показатели частоты объективных ответов и медианы времени до прогрессирования болезни при лечении цетуксимабом (с или без иринотекана) выше при использовании его уже после регорафениба, нежели до него. Это, вероятно, и стало ключевым фактором столь заметной и статистически достоверной разницы в медианах показателей ОБ: 17,6 месяца в группе R-C и 11,6 месяца в группе C-R ($p = 0,0293$). В дискуссии авторы предполагают связь этого феномена с уже описанным положительным влиянием регорафениба на эффективность назначенных вслед за ним лекарств, а также синергии между цетуксимабом и регорафенибом в отношении развития антипролиферативных и апоптогенных эффектов [41–44].

Основываясь на данных ряда из приведенных исследований, не включающих при этом результаты исследования REVERCE, опубликованные на год позже, в 2018 году группа авторов представила алгоритм, выглядящий актуально как минимум до завершения исследования FIRE-4 [45] (схема 1).

Короткая дискуссия

Обсуждаемыми недостатками регорафениба являются низкая степень влияния на показатели выживаемости без признаков прогрессирования процесса и малая частота объективных ответов. Однако мы должны спросить себя: являются ли эти показатели реально значимыми у больного метастатическим колоректальным раком при прогрессировании после первых двух линий системной противоопухолевой терапии? Не являются ли по-настоящему значимыми показателями лишь общая выживаемость и качество жизни пациента? Вышеприведенное исследование REVERCE показывает, что более раннее назначение регорафениба позволяет рассчитывать на лучшие показатели общей выживаемости

Схема 1
Алгоритм выбора терапии поздних линий МКРР,
по данным исследования REVERCE.



Примечание: TT – таргетная терапия; ПЗ – прогрессирование заболевания.

независимо от того, что цетуксимаб (с иринотеканом или без него) формально выглядит более эффективным препаратом. Еще одно, немного схожее, но ретроспективное исследование, где сравнивалось назначение регорафениба и химиотерапии по схеме FOLFIRINOX в редуцированных дозах, показало, что, несмотря на то что частота достижения частичной регрессии была очевидно выше в группе химиотерапии (10,9 vs 2,9%), медиана показателя общей выживаемости оказалась достоверно выше при более раннем назначении регорафениба (13,8 vs 10,7 месяца; $p = 0,038$), несмотря на то что более раннее назначение химиотерапии предлагалось пациентам в, вероятно, более благоприятной прогностической ситуации (в частности, разница в среднем возрасте: 57,3 vs 65,8 года; $p < 0,010$) [48]. Более того, встречающийся во всех исследованиях показатель выживаемости без признаков прогрессирования болезни, примерно равный 2 месяцам, указывает на то, что прогрессирование почти всегда фиксируется уже при первом контрольном исследовании на фоне приема регорафениба. Но у нас нет показателя «интенсивности прогрессирования», ведь его темпы на фоне лечения данным препаратом и лучшей симптоматической терапии (best palliative care) могут существенно различаться. И увеличение таргетных очагов, например, на 30 % – это совсем не двукратный, к примеру, их рост, с точки зрения ожидаемой продолжительности жизни пациента.

Мы далеки от того, чтобы уверенно обосновать результаты всех вышеперечисленных исследований. Вероятно, имеет место химиосенсибилизация и «иммуносенсибилизация», о чем пишет в своей статье один из ведущих российских специалистов по проблеме колоректального рака Елена Владимировна Артамонова [49]. Вероятно, и взаимосвязана (или является причиной) с химиосенсибилизацией – гибель приобретших резистентность к анти-EGFR-терапии за счет мутаций в генах *RAS* и *EGFR* клонов опухолевых клеток в течение паузы в этой терапии на фоне приема регорафениба. Мы не должны забывать о том факте, что опухолевая масса является неоднородной по клеточному составу, и, например, таргетные препараты оказываются неэффективными против какой-либо части клеток в одной опухоли или против отдельных метастазов, генетические характеристики клеток которых отличаются от проявлений болезни, отвечающих на таргетную терапию. Это мнение основано на растущем количестве исследований, посвященных мультиклональности (или поликлональности) опухолей, в частности метастатических, на которую в том числе влияет уже проведенное противоопухолевое лечение. Такие работы посвящены раку молочной железы [50, 51], раку легких и колоректальному раку [50].

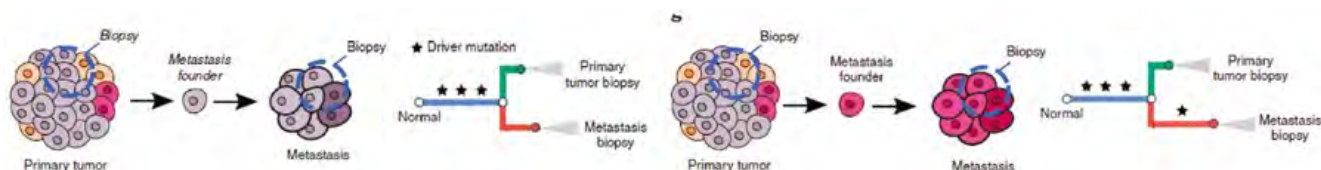


Рисунок 1. Схематическое изображение мультиклональности [50].

В одной из работ [50] авторы показывают, что в одной опухолевой массе могут быть клоны клеток с различными мутациями. При этом метастатическая опухоль может существенно отличаться по набору мутаций от первичной (рис. 1 и 2).

В таком случае клетки, составляющие метастаз, могут быть не в полной мере или вовсе не быть чувствительными к той терапии, от которой онколог ждет очевидной эффективности. При назначении таргетной или иммунной терапии в комбинации с системной полихимиотерапией может быть получен хороший эффект, который будет достигнут действием только последней, а специфическая терапия будет эффективна только в отношении отдельных групп клеток. При этом может сформироваться ложное впечатление об эффективности именно специфической терапии, например, анти-EGFR-препаратов у больных МКРР. В таком случае при прогрессировании заболевания данному пациенту вновь будет назначен препарат, эффективный только в отношении определенного клона опухолевых клеток, что в совокупности с приобретенной резистентностью к химиопрепаратам не даст ожидаемого эффекта, который был зафиксирован в ответ на первичную терапию такой комбинацией противоопухолевых лекарств. В этом случае регорафениб, эффективность которого не зависима от статуса, в частности, таких генов, как *RAS* и *EGFR*, способен принести больше пользы, чем повторное назначение химио- и таргетных препаратов.

Вероятно, имеет значение и продолжительность химиотерапевтических каникул, которая способна позволить восстановить свой функционал красному костному мозгу за счет отсутствия у регорафениба гематологической токсичности, а также при наличии явлений периферической полинейропатии после химиотерапии оксалиплатином дать дополнительное время для восстановления нервной ткани перед повторным назначением этого препарата.

Учитывая вышеперечисленное, а также тот факт, что более раннее назначение регорафениба ведет к максимизации ожидаемого от него эффекта (CONCUR: анализ подгруппы пациентов, которые не получали до регорафениба таргетные препараты, показал увеличение показателя общей выживаемости до 9,7 с 4,9 месяца в группе плацебо [16]), позволяет заявить, что назначение регорафениба в третьей линии терапии метастатического колоректального рака (там, где нецелесообразно повторное назначение химиопрепаратов в формате re-introduction) не только не является клинической ошибкой, но и может благоприятно сказаться на возможности терапии в последующих линиях. Напротив, назначение регорафениба после исчерпания всех других терапевтических опций ведет к минимизации его положительного влияния на продолжительность жизни пациента. Увеличение ее, пусть и достоверное, примерно на 1 месяц, указанное в ряде исследований, – не то, что мы ждем от дорогостоящего препарата, что указывает на нецелесообразность резервирования регорафениба для последней линии лечения больных диссеминированным колоректальным раком.

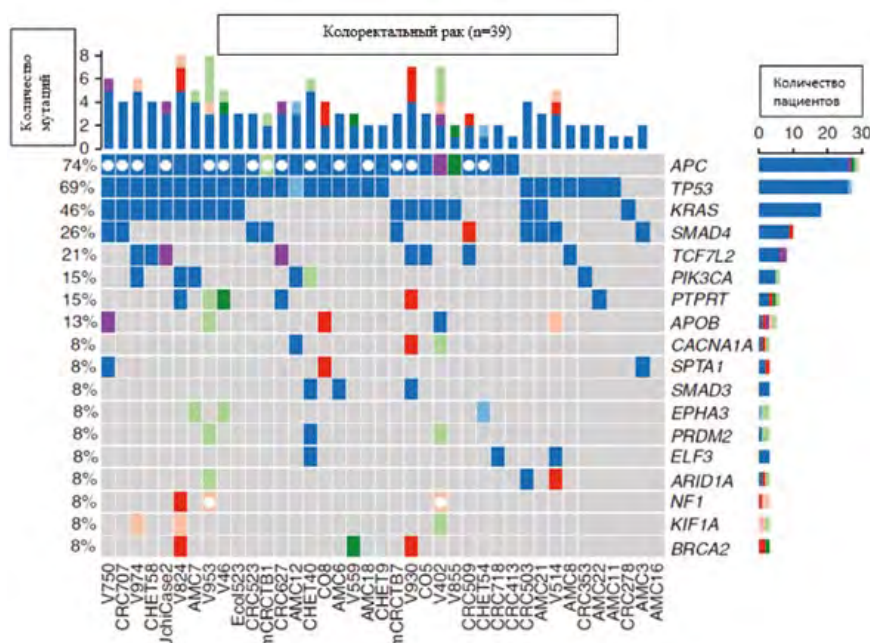


Рисунок 2. Встречаемость различных мутаций в основной опухоли и метастатическом отсеке [50].

Список литературы / References

1. Van Cutsem E, Cervantes A, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2016; 27 (8): 1386–1422.
2. McQuade RM, Stojanovska V. Colorectal cancer chemotherapy: the evolution of treatment and new approaches. *Curr Med Chem* 2017; 24: 1537–1557.
3. Maindrault-Goebel F, Tournigand C, et al. Oxaliplatin reintroduction in patients previously treated with leucovorin, fluorouracil and oxaliplatin for metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2004; 15 (8): 1210–1214.
4. Tonini G, Imperatori M, et al. Rechallenge therapy and treatment holiday: different strategies in management of metastatic colorectal cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2013; 32 (1): 92.
5. McLean J, Rho YS, et al. Clinical practice patterns in chemotherapeutic treatment regimens for metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2016; 15 (2): 135–140.
6. Nielsen DL, Palshof JA, et al. A systematic review of salvage therapy to patients with metastatic colorectal cancer previously treated with fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan ± targeted therapy. *Cancer Treat Rev* 2014; 40 (6): 701–715.
7. Network NCC. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Colon Cancer Version 2.2017. Fort Washington, Version 2. 2021. January 21, 2021.

8. Costa T, Nunes J, et al. REOX: evaluation of the efficacy of retreatment with an oxaliplatin-containing regimen in metastatic colorectal cancer: a retrospective single-center study. *Clin Colorectal Cancer* 2017; 16: 316–323.
9. Besora S, Santos C, et al. Rechallenge with oxaliplatin and peripheral neuropathy in colorectal cancer patients. *J Cancer Res Clin Oncol* 2018; 144: 1793–1801.
10. Tanioka H, Asano M, et al. Cetuximab retreatment in patients with metastatic colorectal cancer who exhibited a clinical benefit in response to prior cetuximab: a retrospective study. *Oncol Lett* 2018; 16: 3674–3680.
11. Mauri G, Pizzuto EG, et al. Retreatment with anti-EGFR monoclonal antibodies in metastatic colorectal cancer: systematic review of different strategies. *Cancer Treat Rev* 2019; 73: 41–53.
12. Liu X, George GC, et al. Retreatment with anti-EGFR based therapies in metastatic colorectal cancer: impact of intervening time interval and prior anti-EGFR response. *BMS Cancer* 2015; 15: 713.
13. Kojima T, Makiyama A, et al. Anti-epidermal Growth Factor Receptor antibody readministration in chemorefractory metastatic colorectal cancer. *Anticancer Res* 2017; 37: 6459–6468.
14. Cremolini C, Rossini D, et al. Rechallenge for patients with RAS and BRAF wild-type metastatic colorectal cancer with acquired resistance to first-line cetuximab and irinotecan: a phase 2 single-arm clinical trial. *JAMA Oncol* 2019; 5: 343–350.
15. Grothey A, van Cutsem E, 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.
16. Li J, Qin S, 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): 619–629.
17. Van Cutsem E, Martinelli E, 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): 185–192.
18. Adenis A, de la Fouchardiere C, 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 [published correction appears in *BMC Cancer*. 2016 Jul 25; 16 (1): 518]. *BMC Cancer* 2016; 16: 412. Published 2016 Jul 7. DOI: 10.1186/s12885-016-2440-9.
19. Dureux M, Petersen LN, 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: 146–154.
20. Tal J, Nagtegaal ID. BRAF mutation in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 361: 98–99.
21. Van Cutsem E, Kohne CH, et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2011–9.
22. Koopman M, Kortman GAM, et al. Deficient mismatch repair system in patients with sporadic advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 2009; 100: 266–73.
23. Lochhead P, Kuchiba A, et al. Microsatellite instability and BRAF mutation testing in colorectal cancer prognostication. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105: 1151–6.
24. Venderbosch S, Nagtegaal ID, et al. Mismatch repair status and BRAF mutation status in metastatic colorectal cancer patients: a pooled analysis of the CAIRO, CAIRO 2, COIN, and FOCUS studies. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 3222–30.
25. Sartore-Bianchi A, Trusolino L, et al. Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 738–46.
26. Sartore-Bianchi A, Amatu A, et al. HER2 positivity predicts unresponsiveness of EGFR-targeted treatment in metastatic colorectal cancer. *Oncologist* 2019.
27. U.S. Food & Drug Administration. Package Insert. STIVARGA (regorafenib) tablets, for oral use. 2020.
28. Bendell JC, Rosen LS, et al. Phase 1 study of oral TAS-102 in patients with refractory metastatic colorectal cancer [published correction appears in *Cancer Chemother Pharmacol*. 2016 Feb; 77 (2): 439]. *Cancer Chemother Pharmacol* 2015; 76 (5): 925–932. DOI: 10.1007/s00280-015-2850-4.
29. Yoshino T, Mizunuma N, et al. TAS-102 monotherapy for pretreated metastatic colorectal cancer: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012 Oct; 13 (10): 993–1001. DOI: 10.1016/S1473-2045(12)70345-5. Epub 2012 Aug 28.
30. Mayer RJ, Van Cutsem E, et al. RECURSE Study Group. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2015 May 14; 372 (20): 1909–19. DOI: 10.1056/NEJMoa1414325. PMID: 25970050.
31. Tonini G, Imperatori M. Rechallenge therapy and treatment holiday: different strategies in management of metastatic colorectal cancer. *J Exp Clin Can Res* 2013; 32: 92.
32. Karani A, Felismino TC, et al. Is there a role for rechallenge and reintroduction of anti-EGFR plus chemotherapy in later lines of therapy for metastatic colorectal carcinoma? A retrospective analysis. *E Cancer* 2020; 14: 1069. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2020.1069>.
33. Grothey A, Ciardiello F. How to Incorporate a Chemo-Free Interval Into the Management of Metastatic Colorectal Cancer. *Clinical Advances in Hematology & Oncology* October 2020. Volume 16, Issue 10, Supplement 16.
34. Tournigand C, André T, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004; 22 (2): 229–237.
35. Loupakis F, Cremolini C, et al. Initial therapy with FOLFIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2014; 371 (17): 1609–1618.
36. Cremolini C, Antoniotti C, et al. Updated results of TRIBE2, a phase III, randomized study by GONO in the first- and second-line treatment of unresectable mCRC [ASCO abstract 3508]. *J Clin Oncol* 2019; 37 (15 suppl).
37. Parseghian CM, Loree JM, et al. Anti-EGFR-resistant clones decay exponentially after progression: implications for anti-EGFR re-challenge. *Ann Oncol* 2019 Feb 1; 30 (2): 243–249. DOI: 10.1093/annonc/mdy509. PMID: 30462160; PMCID: PMC6657008.
38. Cerchiaro E, Squadroni M, et al. Intermittent maintenance treatment with bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer: a single centre experience [ASCO GI abstract 776]. *J Clin Oncol* 2017; 35 (suppl 45).
39. Chibaudel B, Tournigand C, et al. Platinum-sensitivity in metastatic colorectal cancer: towards a definition. *Eur J Cancer* 2013; 49 (18): 3813–3820.
40. Shitara K, Yamanaka T, et al. REVERSE: a randomized phase II study of regorafenib followed by cetuximab versus the reverse sequence for previously treated metastatic colorectal cancer patients. *Ann Oncol* 2019; 30 (2): 259–265.
41. Kidd MT, Wilcox RE, et al. Efficacy of chemotherapy after treatment with regorafenib in metastatic colorectal cancer (mCRC). *JCO* 2015; 36 (Suppl 35): Abstract 678.
42. Marks EI, Tan C, et al. Regorafenib with a fluoropyrimidine for metastatic colorectal cancer after progression on multiple 5-FU-containing combination therapies and regorafenib monotherapy. *Cancer Biol Ther* 2015; 16 (12): 1710–1719.
43. Lu CY, Yeh YS, et al. FOLFIRI and regorafenib combination therapy with dose escalation of irinotecan as fourth-line treatment for patients with metastatic colon cancer according to UGT1A1 genotyping. *Onco Targets Ther* 2014; 7: 2143–2146.
44. Napolitano S, Martini G, et al. Primary and acquired resistance of colorectal cancer to anti-EGFR monoclonal antibody can be overcome by combined treatment of regorafenib with cetuximab. *Clin Cancer Res* 2015; 21 (13): 2975–2983.
45. Vogel A, Hofheinz RD. Treatment decisions in metastatic colorectal cancer—Beyond first and second line combination therapies. *Cancer Treatment Reviews* 2017; 59: 54–60. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.04.007> 0070305–7372
46. Трякин АА, Федянин МЮ, и др. Микросателлитная нестабильность как уникальная характеристика опухолей и предиктор эффективности иммунотерапии. *Злокачественные опухоли* 2019; 9 (4): 59–69.
47. Tryakin AA, Fedyanin MJ, et al. Microsatellite instability as a unique characteristic of tumors and a predictor of the effectiveness of immunotherapy. *Malignant tumors* 2019; 9 (4): 59–69.
48. Eng C, Kim TW, et al; IMblaze370 Investigators. Atezolizumab with or without cobimetinib versus regorafenib in previously treated metastatic colorectal cancer (IMblaze370): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol* 2019; 20 (6): 849–861.
49. Tai CC, Chen WS, et al. Comparing late-line treatment sequence of regorafenib and reduced-intensity FOLFIRI for refractory metastatic colorectal cancer. *Am J Clin Oncol* 2020; 43 (1): 28–34.
50. Артамонова ЕВ. Поздние линии терапии метастатического колоректального рака в условиях COVID-19: начать нельзя откладывать (где поставить запятую?). *Медицинский алфавит: диагностика и онкотерапия* 2020; 29: 3–9.
51. Aramonova EV. Late lines of therapy for metastatic colorectal cancer in the setting of COVID-19: start cannot be delayed (where to put the comma?). *Medical alphabet: diagnostics and oncotherapy* 2020; 29: 3–9.
52. Hu Z, Li Z, et al. Multi-cancer analysis of clonality and the timing of systemic spread in paired primary tumors and metastases. *Nature Genetics* 2020; 52: 701–8.
53. Bertucci F, Finetti P, et al. Comparative genomic analysis of primary tumors and metastases in breast cancer. *Oncotarget* 2016; 7 (19): 27208–19.

Статья поступила / Received 18.05.21
Получена после рецензирования / Revised 27.05.21
Принята в печать / Accepted: 05.06.21

Сведения об авторах

Пылев Андрей Львович, к.м.н., главный врач федеральной сети клиник экспертной онкологии «Евроонко»¹. E-mail: pylev@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8525-2906

Жандарова Анна Александровна, зав/ онкологическим отделением клиники «Евроонко»². E-mail: zhandarova@euroonco.ru. ORCID: 0000-0003-1696-9097

Романов Денис Сергеевич, к.м.н., заместитель ген. директора по научной деятельности федеральной сети клиник экспертной онкологии «Евроонко»¹, зав. радиологическим отделением². E-mail: romanovrnc@gmail.com. ORCID: 0000-0003-3942-4102

Лисовой Вячеслав Анатольевич, врач-онколог клиники «Евроонко»¹. E-mail: viachaslau.lisavy@gmail.com. ORCID: 0000-0002-0384-0596

¹ООО «Центр инновационных медицинских технологий», Москва
²ЧУЗ «Центральная клиническая больница „РЖД-Медицина“», Москва

Автор для переписки: Романов Денис Сергеевич. E-mail: romanovrnc@gmail.com

About authors

Pylev Andrey L., PhD Med, chief physician of Federal Network of Expert Oncology Clinics 'Euroonco'¹. E-mail: pylev@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8525-2906

Zhandarova Anna A., head of Oncology Dept of 'Euroonco' clinic¹. E-mail: zhandarova@euroonco.ru. ORCID: 0000-0003-1696-9097

Romanov Denis S., PhD Med, deputy CEO for scientific activities of Federal Network of Expert Oncology Clinics 'Euroonco'¹, head of Radiological Dept². E-mail: romanovrnc@gmail.com. ORCID: 0000-0003-3942-4102

Lisovoy Vyacheslav A., oncologist at 'Euroonco' clinic¹. E-mail: viachaslau.lisavy@gmail.com. ORCID: 0000-0002-0384-0596

¹Centre for Innovative Medical Technologies, Moscow
²Central Clinical Hospital 'Russian Railways – Medicine', Moscow, Russia

Corresponding author: Romanov Denis S. E-mail: romanovrnc@gmail.com

Для цитирования: Пылев А.Л., Жандарова А.А., Романов Д.С., Лисовой В.А. Место регорafeniba в лечении больных метастатическим колоректальным раком: когда все варианты исчерпаны? Или в третьей линии? *Медицинский алфавит*. 2021; (19):30–35. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-19-30-35>

For citation: Pylev A.L., Zhandarova A.A., Romanov D.S., Lisovoy V.A. Place of regorafenib in treatment of patients with metastatic colorectal cancer: when are all options exhausted? Or in third line? *Medical alphabet*. 2021; (19):30–35. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-19-30-35>

