



Регорафениб в третьей линии терапии метастатического колоректального рака: дневник пожилого пациента

Д.Ю. Юкальчук, Д.М. Пономаренко, Т.Н. Юкальчук, А.В. Шевчук,
Е.А. Рыбкина, С.С. Сидорова, Г.А. Акылбекова

Адрес для переписки: Денис Юрьевич Юкальчук, duyu558@mail.ru

В статье рассмотрен клинический случай, демонстрирующий эффективность регорафениба в третьей линии терапии у пожилого пациента с метастатическим колоректальным раком (мКРР). Кроме того, представлен дневник больного, позволяющий судить о переносимости препарата, что называется, «из первых уст».

В настоящее время пероральный мультикиназный ингибитор регорафениб является препаратом выбора предлеченных больных мКРР, включая пожилых пациентов. Пероральный прием и активность, не зависящая от клинических и молекулярных особенностей опухоли, делают его крайне востребованным. С регорафенибом связана дополнительная линия терапии мКРР, достоверно увеличивающая продолжительность жизни пациентов.

Ключевые слова: метастатический колоректальный рак, таргетная терапия, регорафениб, мультикиназный ингибитор

Введение

Колоректальный рак (КРР) занимает третье место в структуре заболеваемости (11,4%) и второе – в структуре смертности (13,5%) от злокачественных новообразований в России. КРР диагностируется на IV стадии более чем в 25% случаев. Из числа радикально прооперированных больных еще у 40–60% впоследствии наблюдается диссеминация процесса. Таким образом, около 50% пациентов с КРР имеют отдаленные метастазы [1, 2].

Благодаря внедрению мультидисциплинарных подходов, интенсификации режимов химио-

терапии и совершенствованию хирургической техники метастатический КРР (мКРР) выбыл из перечня неизлечимых заболеваний. У ряда больных с изолированным поражением печени и/или легких появилась надежда на выздоровление: по данным контролируемых и наблюдательных исследований, пятилетняя выживаемость после R0-резекции метастазов в печени наблюдается в 20–45% случаев [3]. Между тем подавляющее большинство больных мКРР имеют нерезектабельные метастазы, которые никогда не станут резектабельными. Цель лечения

таких пациентов – максимальное продление жизни при сохранении ее качества.

Основой химиотерапии мКРР остаются фторпиримидины, оксалиплатин и иринотекан. Доказано, что использование всех трех эффективных цитостатиков у одного пациента в течение «истории его лечения» (последовательно или в виде комбинаций) достоверно увеличивает продолжительность жизни [4].

Начало XXI в. ознаменовалось бурным прогрессом в лечении мКРР: в клиническую практику были внедрены моноклональные антитела, блокирующие ангиогенез (бевацизумаб, афлиберцепт, рамуцирумаб) или рецептор EGFR (цетуксимаб, панитумумаб). Расширилось понимание роли мутации генов семейства RAS как фактора, предсказывающего эффективность анти-EGFR-антител, мутации гена BRAF – как негативного прогностического фактора, требующего назначения в первой линии максимально агрессивных режимов. Появление новых препаратов позволило дифференцированно подойти к выбору терапии первой линии как наиболее важного этапа лечения мКРР. Как следствие – значительное увеличение продолжительности жизни больных – с 20,6 месяца при использовании режимов



FOLFOX/FOLFIRI [1] до 29,8 месяца при применении комбинации FOLFOXIRI и бевацизумаба или до 33,1 месяца на фоне комбинации FOLFIRI и цетуксимаба в отсутствие мутаций в генах RAS [5, 6].

Несмотря на успехи первой и второй линий терапии, у большинства больных мКРР рано или поздно заболевание прогрессирует, что требует назначения третьей и последующих линий терапии. Альтернативной опцией для пациентов с рефрактерным мКРР стал новый препарат регорафениб – пероральный мультикиназный ингибитор, блокирующий различные пути внутриклеточной передачи сигнала и препятствующий прогрессированию опухоли как непосредственно через механизм онкогенеза (блокируя тирозинкиназы KIT, PDGFR, RET), так и опосредованно через микроокружение опухоли (PDGFR-b, FGFR) и неоангиогенез (VEGFR1–3, TIE-2).

Согласно рекомендациям RUSSCO, ESMO и ASCO по лечению мКРР, регорафениб назначают в третьей-четвертой линии, когда все возможности терапии исчерпаны [7]. Регорафениб – единственный на сегодняшний день препарат, который в двух рандомизированных исследованиях III фазы (CORRECT и CONCUR) достоверно увеличивал продолжительность жизни больных рефрактерным мКРР [8, 9].

Эффективность и переносимость регорафениба в большой популяции больных подтверждены в пострегистрационных исследованиях CONSIGN и REBECCA [10, 11]. По данным исследования REBECCA, у пациентов с мКРР и прогрессирующим после стандартной терапии медиана общей выживаемости составила 5,6 месяца, медиана выживаемости без прогрессирования – 2,7 месяца [11].

Регорафениб рекомендован в суточной дозе 160 мг в течение трех недель с последующим

недельным перерывом (цикл 28 дней). Коррекция дозы у пожилых пациентов не требуется. В целом регорафениб характеризуется предсказуемым и благоприятным профилем безопасности. Частота прекращения лечения из-за нежелательных явлений, связанных с приемом препарата, достаточно низкая (8,2% по сравнению с 1,2% на фоне плацебо). Это свидетельствует о том, что побочными эффектами в ходе терапии можно управлять. Обратите внимание: большинство нежелательных явлений развивается на ранних этапах лечения, преимущественно в первые два месяца, их частота снижается при продолжении терапии [8].

Клинический случай

Мужчина, 75 лет. В 2012 г. получил комплексное лечение по поводу рака восходящей ободочной кишки T3N2M0, III стадия.

7 февраля 2012 г. выполнена правосторонняя гемиколэктомия. Гистологически – низкодифференцированная аденокарцинома восходящей ободочной кишки, pT3N2G3, метастазы в 11 из 20 исследованных лимфоузлов, опухолевые эмболы в лимфатических сосудах, в краях резекции роста опухоли нет.

Пациент получил восемь курсов адъювантной химиотерапии капецитабином. Курсы завершились 6 августа 2012 г.

В марте 2013 г. в ходе контрольного обследования выявлена опухоль в сигмовидной кишке.

2 апреля 2013 г. выполнена сигмоидэктомия. Гистологически – высокодифференцированная аденокарцинома с инвазией в подслизистый слой, pT1N0G1. Находился под динамическим наблюдением.

В октябре 2016 г. в отсутствие жалоб проведено контрольное обследование. Компьютерная томография (КТ) головного мозга, грудной клетки, брюшной полости и малого таза: объемные образования плевры справа, мягких тканей грудной клетки в области

Регорафениб – пероральный мультикиназный ингибитор, блокирующий различные пути внутриклеточной передачи сигнала и препятствующий прогрессированию опухоли как непосредственно через механизм онкогенеза (блокируя тирозинкиназы KIT, PDGFR, RET), так и опосредованно через микроокружение опухоли (PDGFR-b, FGFR) и неоангиогенез (VEGFR1–3, TIE-2)

хрящевых отрезков 6-го ребра, объемное образование поддиафрагмального, подпеченочного пространства справа, мелкие образования париетальной брюшины.

Колоноскопия: состояние после правосторонней гемиколэктомии, сигмоидэктомии, признаков рецидива не выявлено.

Остеосцинтиграфия: очаговых изменений в костях скелета не обнаружено.

29 июня 2016 г. выполнена чрезкожная биопсия мягких тканей под контролем ультразвукового исследования. Гистологически – рост слизистой аденокарциномы. При исследовании ДНК, выделенной из образца опухолевой ткани толстой кишки, активные мутации во 2–4-м экзонах гена KRAS и 2-м, 3-м экзонах гена NRAS не выявлены, мутации в гене BRAF отсутствуют.

26 октября 2016 г. выполнена установка порта в яремную вену справа. Диагноз: первично-множественный рак ободочной кишки, метахронный вариант, рак восходящего отдела ободочной кишки pT3N2M0G3, III стадия, рак сигмовидной кишки T1N0M0G1, I стадия, канцероматоз брюшины, метастазы в мягких тканях грудной клетки справа, плевре справа.

27 октября 2016 г. начата химиотерапия первой линии по схеме «FOLFOX6(m) + цетуксимаб».



В ходе контрольного обследования после 4-го и 8-го курсов мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) показала стабилизацию процесса, снижение в динамике карциноэмбрионального антигена с 66 до 54 пг/мл. Проведено 15 курсов полихимиотерапии первой линии. Курсы завершились 5 июля 2017 г.

Контрольное обследование от 6 июля 2016 г.: по данным МСКТ органов грудной клетки и брюшной полости – признаки канцероматоза брюшины, сальника, увеличение количества образований в динамике. Асцит. Метастазы в печени. Метастазы в мягких тканях правой половины грудной клетки, увеличение в динамике. При оценке опухолей по критериям RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) констатировано прогрессирование заболевания. 12 июля 2017 г. начата химиотерапия второй линии по схеме «FOLFIRI + афлиберцепт».

МСКТ после 4-го курса второй линии показала стабилизацию процесса, снижение карциноэмбрионального антигена с 96 до 35 пг/мл. Проведено девять курсов второй линии химиотерапии. Курсы завершены 14 ноября 2017 г.

В конце ноября 2017 г. состояние ухудшилось: выраженная общая слабость, отсутствие аппетита, снижение веса на 9 кг за две недели, запор.

Контрольное обследование: по данным МСКТ, прогрессирование заболевания – рост метастазов со стенозом желудочно-кишечного тракта, рост онкомаркера (СЕА 129 пг/мл). Состояние по шкале ECOG – 2. Сопутствующая патология на момент начала третьей линии терапии: хронический вторичный (ассоциированный с паранеопластическим процессом) гломерулонефрит, нефротический вариант, умеренной степени активности. Хроническая болезнь почек С2А3. Доброкачественная гиперплазия предстательной же-

лезы 2-й степени. Хроническая задержка мочеиспускания. Вторичная хроническая инфекция нижних мочевыводящих путей, ассоциированная с *Klebsiella oxytoca*, непрерывно рецидивирующее течение, неполная ремиссия. Состояние после троакарной эпицистостомии от 28 марта 2017 г. Артериальная гипертензия 2-й степени, риск 4. Хроническая сердечная недостаточность 2а. 2-й функциональный класс. Сахарный диабет 2-го типа, индивидуальный целевой уровень менее 7,5. Социально пациент активен, продолжает работать, возглавляет несколько научных проектов.

4 декабря 2017 г. начато лечение препаратом регорафениб (Стиварга) 160 мг (четыре таблетки по 40 мг) внутрь (проглатывать целиком, запивая водой) один раз в сутки в течение трех недель. На четвертой неделе от начала лечения был предусмотрен перерыв в приеме препарата. Период продолжительностью четыре недели от начала приема препарата являлся одним курсом лечения. Пациент принимал таблетки каждый день (один раз в сутки) в одно и то же время после приема пищи с низким (< 30%) содержанием жиров. Для контроля над токсичностью препарата пациент самостоятельно вел дневник, в котором описывал изменения, связанные с применением регорафениба.

Ежемесячное контрольное обследование (перед началом каждого курса) предусматривало контроль карциноэмбрионального антигена, один раз в два месяца выполнялась КТ грудной клетки, брюшной полости и малого таза. После первого курса терапии регорафенибом состояние улучшилось – купированы боли в животе, появился аппетит, стабилизировался вес, увеличилась толерантность к физической нагрузке.

При контрольных обследованиях после двух и четырех месяцев терапии КТ показала стабилизацию процесса. Карциноэмбриональный антиген сохранял-

ся на одном уровне – от 125 до 135 пг/мл. Спектр нежелательных явлений ограничивался периодической диареей, повышением артериального давления и ладонно-подошвенным синдромом, который незначительно усиливался после каждого курса лечения.

В июне 2018 г. после шести месяцев таргетной терапии регорафенибом рентгенологически подтверждена стабилизация, масса тела пациента стабильна. Состояние по шкале ECOG – 1. Пациент вел активный образ жизни, продолжал работать. За шесть месяцев терапии регорафенибом гематологической токсичности не зафиксировано, с негематологическими нежелательными явлениями удалось быстро справиться.

КТ после семи месяцев терапии: прогрессирование заболевания. Регорафениб отменен.

С июля 2018 г. схема лечения изменена, начата четвертая линия терапии – цетуксимаб в монорежиме еженедельно. Планируется продолжить терапию до прогрессирования заболевания с оценкой результата каждые два месяца.

Обсуждение

Рассмотренный клинический случай иллюстрирует возможность получения пожилыми больными с мКРР регорафениба в третьей линии терапии. Пациент получал регорафениб в течение семи месяцев без коррекции дозы. Отмечалась стабилизация заболевания. Данное лечение позволяет не только увеличить медиану общей выживаемости, но также значительно продлить время до прогрессирования, сохранить качество жизни и социальный статус.

На основании множества проведенных разноплановых клинических исследований была разработана стройная концепция терапии больных мКРР с нерезектабельными метастазами. В большинстве случаев в первой линии назначается один из



химиотерапевтических дуплетов + моноклональное антитело, значительно реже используется триплет FOLFOXIRI + бевацизумаб (эта схема имеет преимущества у больных с мутацией BRAF). Основным принципом терапии второй линии является замена цитостатика (оксалиплатина на иринотекан и наоборот) ± таргетные препараты. К сожалению, даже при использовании современных режимов химио- и таргетной терапии рано или поздно заболевание начинает прогрессировать, а реальные лекарственные возможности оказываются практически исчерпанными после первых двух линий. При этом значительная часть пациентов, отмечая удовлетворительное и даже хорошее общее состояние, готова продолжать лечение [3]. Регорафениб является ингибитором многочисленных протеинкиназ, в том числе киназ, участвующих в ангиогенезе опухоли (VEGFR1–3, TIE2), онкогенезе (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAFF600E), а также входящих в состав микроокружения опухоли (PDGFR, FGFR). Регорафениб блокирует пролиферацию опухолевых клеток, оказывает выраженное противоопухолевое действие. Эффект препарата связан с его антиангиогенным и антипролиферативным воздействием [12]. Обнадешивающие результаты предклинических и клинических исследований I и II фаз по оценке эффективности регорафениба у пациентов с рефрактерным мКРР послужили основанием для проведения большого рандомизированного исследования III фазы CORRECT. На фоне применения регорафениба достоверно увеличилась общая выживаемость – с 5,0 до 6,4 месяца (относительный риск (ОР) 0,77; $p = 0,0052$). Улучшились и показатели выживаемости без прогрессирования (медианы 1,9 и 1,7 месяца; ОР 0,49; $p < 0,00001$). При использовании нового препарата частота объективного ответа не

Дневник пациента: первый курс терапии регорафенибом

1-й день	В 15.00 принял первую таблетку регорафениба 160 мг. Тошноты и рвоты не было. С 14.00 до 14.30 – обед (1/2 тарелки куриного бульона с фрикадельками – 4–6 шт. плюс немного говяжьего холодца). Больше не могу – давит желудок. Вес – 72 кг
2-й день	Удвоился диурез – с 1400–1800 до 3000–3500 мл в сутки. Заметно теряю вес, сегодня – 70,5 кг
3-й день	Беспокоит потливость во сне: позавчера и сегодня в 8.00 менял рубашку. Третий день запор. На ночь принял четыре таблетки Фитолакса
4-й день	В 15.00 – прием лекарства. Нормально. Ладонно-подошвенный синдром пока не проявляется. Антиаппетит все тот же. Ночью не потел. Утром был стул. Диурез – 1500 мл. Вес – 70 кг
5-й день	Температура тела вечером – 36,1 °С. Диурез – 2000 мл. Вес – 70 кг
6-й день	По-прежнему без осложнений. Вместо прогнозируемой диареи – очередной запор. Три последних ночи не потел. Сегодня даже появился намек на аппетит. Вечером температура – 36,3 °С. Диурез – 1600 мл. Вес – 70 кг
7-й день	Итак, первая неделя приема регорафениба позади. Пока все нормально. К вечеру уже второй день появляется аппетит. Вечером температура – 36,3 °С. Диурез – 1300 мл. Вес – 70,5 кг
8-й день	Началась вторая неделя приема препарата. Два главных позитивных момента: пока не проявляются сопутствующие негативы и заметно улучшается аппетит, особенно к вечеру. Диурез – 1900 мл, температура – 36,1 °С, вес – 70 кг
9-й день	Аппетит действительно улучшается, при этом увеличивается объем разового приема пищи. Непланных блуждающих болей в разных местах живота с начала приема препарата не было. Диурез – 1600 мл, температура – 36,5 °С, вес – 70,5 кг
10-й день	Все «штатно». Диурез – 1600 мл, температура – 36,3 °С, вес – 70 кг
11-й день	Вчера вечером прозвучал первый диарейный звонок, в четыре утра – второй. Принял таблетку лоперамида. Вот уже 20 часов все в порядке. Буду считать, что в прямом и переносном смысле «пронесло». Диурез – 1300 мл, температура – 36,0 °С, вес – 71 кг
12-й день	Действительно пронесло. Сегодня стул нормальный. Все остальное без изменений. Диурез – 1300 мл, температура – 36,0 °С, вес – 71,5 кг
13-й день	Как следствие улучшения аппетита – стабилизация и даже некоторое увеличение веса. Диурез – 1200 мл, температура – 36,2 °С, вес – 72 кг
14-й день	Итак, завершилась вторая неделя приема препарата Стиварга. По-прежнему обошлось без тошноты/рвоты, проявлений ладонно-подошвенного синдрома и диареи. Сложнее с давлением, которое в течение суток меняется синусоидально – от 120/80 до 220/115 мм рт. ст. и обратно. Но это давняя история. Я научился управлять процессом нормализации уровня давления, комбинируя Диротон – 10 мг, Нифекард – 30 мг, амлодипин – 10 мг и Сиднофарм – 2 мг (под язык). Пришли результаты сегодняшних анализов. Как мне показалось, клинически значимых отклонений от нормы нет. А аппетит есть! Диурез – 1000 мл (абсолютный минимум), температура – 36,4 °С, вес – 72,5 кг
15-й день	Последние три дня регулярный стул – утром и вечером. Диурез – 1400 мл, температура – 36,4 °С, вес – 72,5 кг
16-й день	Сильная боль в пятке левой ноги при ходьбе или надавливании рукой на болевую точку, хотя ни покраснения, ни трещин пока не видно. Диурез – 1300 мл, температура – 36,3 °С, вес – 72,5 кг
17-й день	По-видимому, действительно боль в пятке – проявление ладонно-подошвенного синдрома. Смазал большое место Элимой. Диурез – 1200 мл, температура – 36,4 °С, вес – 72,5 кг
18-й день	Субъективно – изменения в лучшую сторону налицо. Например, понемногу набираю вес. Смазываю пятку Элимой. Диурез – 1000 мл, температура – 36,7 °С, вес – 73 кг
19-й день	Элима работает – боль значительно меньше. Диурез – 1200 мл, температура – 36,5 °С, вес – 73 кг
20-й день	Диурез – 1200 мл, температура – 36,3 °С, вес – 73 кг
21-й день	Итак, завершён первый курс регорафениба. Самочувствие улучшилось. Диурез – 1300 мл, температура – 36,4 °С, вес – 73 кг



Пероральный прием и активность, не зависящая от клинических и молекулярных особенностей опухоли, делают регорафениб крайне востребованным в клинической практике

увеличилась, но контроль заболевания возрос – с 15 до 41% больных [8].

Для подтверждения эффективности и переносимости регорафениба в азиатской популяции больных КРР было инициировано исследование III фазы CONCUR. Как и в исследовании CORRECT, регорафениб способствовал достоверному увеличению показателей медианы общей выживаемости – с 6,3 до 8,8 месяца (ОР 0,55; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,40–0,77; $p = 0,0002$) и медианы выживаемости без прогрессирования – с 1,7 до 3,2 месяца (ОР 0,31; 95% ДИ 0,22–0,44; $p < 0,0001$). Анализ показал схожий выигрыш в разных подгруппах больных независимо от мутаций KRAS и BRAF. Наиболее частыми осложнениями терапии были ладонно-подошвенный синдром – 16%, артериальная гипертензия – 11%, гипербилирубинемия – 12%. Профиль токсичности не отличался от такового в неазиатской популяции больных, участвовавших в других исследованиях [9].

Для подтверждения эффективности и переносимости нового препарата проводятся пострегистрационные исследования с участием большой группы пациентов в отсутствие группы сравнения. В случае с регорафенибом таким исследованием стало исследование III фазы CONSIGN. В нем приняли участие 872 пациента из 25 стран мира. Основной задачей исследования была оценка переноси-

мости препарата. Регорафениб назначали в суточной дозе 160 мг на протяжении трех недель с последующим недельным перерывом [10]. Аналогичная программа расширенного доступа была реализована и во Франции (исследование REBECCA с участием 500 пациентов) [11]. Профиль токсичности регорафениба существенно не отличался от такового во всех исследованиях. Токсичность 3–4-й степени отмечалась у половины больных. Чаще регистрировались астения (10–18%), ладонно-подошвенный синдром (12–17%), диарея (5–7%), артериальная гипертензия (6–11%). Показатели выживаемости без прогрессирования в обоих пострегистрационных исследованиях оказались идентичны (2,7 месяца) и не отличались от аналогичных показателей, полученных в предшествующих исследованиях CORRECT и CONCUR [7].

Вопрос о применении регорафениба у пациентов со статусом ECOG – 2 остается открытым. С одной стороны, на сегодняшний день нет данных, свидетельствующих об эффективности препарата в указанной прогностически неблагоприятной группе больных, с другой – не исключена худшая переносимость лечения. С учетом того что основная токсичность наблюдается при проведении первого курса, терапию пациентов с ECOG – 2 целесообразно начинать с редуцированной дозы (120 или 80 мг) с еженедельной эскалацией при хорошей переносимости. Подтверждение тому – результаты исследований CORRELATE и ReDOS.

Пациентов, начинавших третий цикл лечения препаратом регорафениб, в группе возрастающей дозы насчитывалось почти в два раза больше (43 против 24% соответственно). Медиана общей выживаемости была достоверно выше в группе возрастающей дозы препарата регорафениб (9,0 против 5,9 месяца соответственно). Режим дози-

рования регорафениба в исследовании ReDOS был включен в клинические рекомендации NCCN-2018 [13].

Рассмотренный клинический случай демонстрирует, что переносимость регорафениба, равно как и эффективность, индивидуальна. Уже опубликован клинический случай с выраженным длительным ответом на терапию регорафенибом пациента с метастатическим раком прямой кишки. Секвенирование ДНК опухоли, а затем и самого пациента выявило наследственную мутацию PDGFR-b, которая служит одной из мишеней регорафениба [14].

Следует отметить, что терапия регорафенибом удовлетворительно переносится и приводит к значительному увеличению выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости по сравнению с другими методами терапии третьей линии. Спектр нежелательных явлений в рассмотренном клиническом случае позволил пациенту сохранить качество жизни и социальный статус на протяжении всего периода лечения [15].

Заключение

На современном этапе регорафениб признан препаратом выбора предлеченных больных мКРР, включая пожилых пациентов. Пероральный прием и активность, не зависящая от клинических и молекулярных особенностей опухоли, делают его крайне востребованным. Важно, что с регорафенибом связана еще одна дополнительная линия терапии мКРР, достоверно увеличивающая продолжительность жизни пациентов. Лечение предполагает применение препарата в дозе 160 мг/сут с непрерывным контролем возможных нежелательных побочных эффектов, регулярную оценку объективного ответа опухоли по критериям RECIST и уровня специфических опухолевых маркеров в сыворотке крови (раковый эмбриональный антиген) [7]. ☺



Литература

1. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2018.
2. Сведения о злокачественных новообразованиях в Иркутской области в 2017 г. (форма № 7 Областного онкологического диспансера г. Иркутска, 2018) // www.iood.ru.
3. Артамонова Е.В. Новые возможности терапии интенсивно-предлеченных пациентов с метастатическим колоректальным раком // Медицинский совет. 2016. № 10. С. 24–32.
4. Grothey A., Sargent D., Goldberg R.M., Schmoll H.J. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment // J. Clin. Oncol. 2004. Vol. 22. № 7. P. 1209–1214.
5. Cremolini C., Loupakis F., Antoniotti C. et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study // Lancet Oncol. 2015. Vol. 16. № 13. P. 1306–1315.
6. Stintzing S., Jung A., Rossius L. et al. Mutations within the EGFR signaling pathway: influence on efficacy in FIRE-3 – a randomized phase III study of FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab as first-line treatment for wild-type (WT) KRAS (exon 2) metastatic colorectal cancer (mCRC) patients // J. Clin. Oncol. 2014. Vol. 32. Suppl. 3. Abstr. 445.
7. Трякин А.А. Место регорафениба в лечении метастатического колоректального рака // Современная онкология. 2016. Т. 18. № 2. С. 52–56.
8. 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. Vol. 381. № 9863. P. 303–312.
9. 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. Vol. 16. № 6. P. 619–629.
10. 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. 2018. [Epub ahead of print]
11. Adenis A., de la Fouchardiere C., Paule B. et al. Erratum to: 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. Vol. 16. № 1. P. 518.
12. Wilhelm S.M., 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. Vol. 129. № 1. P. 245–255.
13. Bekaii-Saab T.S., Ou F.-S., Anderson D.M. et al. Regorafenib dose optimization study (ReDOS): Randomized phase II trial to evaluate dosing strategies for regorafenib in refractory metastatic colorectal cancer (mCRC) – an ACCRU Network study. ASCO-GI, 2018.
14. Rechsteiner M., Wild P., Kiessling M.K. et al. A novel germline mutation of PDGFR-beta might be associated with clinical response of colorectal cancer to regorafenib // Ann. Oncol. 2015. Vol. 26. № 1. P. 246–248.
15. Sekacheva M.I. Regorafenib: a novel drug for metastatic colorectal cancer treatment // Malignant Tumours. 2016. Vol. 2. P. 72–80.

Regorafenib in the Third Line of Metastatic Colorectal Cancer Therapy: an Elderly Patient's Diary

D.Yu. Yukalchuk, D.M. Ponomarenko, T.N. Yukalchuk, A.V. Shevchuk, Ye.A. Rybkina, S.S. Sidorova, G.A. Akilbekova

District Oncologic Dispensary, Irkutsk

Contact person: Denis Yuryevich Yukalchuk, dyuyu558@mail.ru

The article considers a clinical case demonstrating the effectiveness of regorafenib in the third line of therapy of an elderly patient with metastatic colorectal cancer (mCR). Besides, the patient's diary is presented, allowing judging the tolerability of the drug as it is called 'firsthand'. Regorafenib is an oral multikinase inhibitor. Nowadays it is the drug of choice for pretreated mCR patients, including elderly patients. Oral dosing regimen and activity that does not depend on the clinical and molecular characteristics of the tumor, make it extremely popular. Regorafenib is associated with an additional line of therapy of mCR, significantly increasing the life expectancy of patients.

Key words: metastatic colorectal cancer, targeted therapy, regorafenib, multikinase inhibitor

Онкология