

Для цитирования: Кузьмина Е.С., Федянин М.Ю., Решетов И.В., Покатаев И.А., Галкин В.Н. Сравнение эффективности и безопасности терапии регорафенибом и реинтродукции химиотерапии при метастатическом раке толстой кишки – результаты ретроспективного многоцентрового исследования. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(4): 34–43. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-4-34-43

For citation: Kuzmina E.S., Fedyanin M.Yu., Reshetov I.V., Pokataev I.A., Galkin V.N. Efficacy and toxicity of regorafenib compared to reintroduction of chemotherapy in metastatic colon cancer: retrospective multicenter study. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(4): 34–43. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-4-34-43

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ТЕРАПИИ РЕГОРАФЕНИБОМ И РЕИНТРОДУКЦИИ ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ РАКЕ ТОЛСТОЙ КИШКИ – РЕЗУЛЬТАТЫ РЕТРОСПЕКТИВНОГО МНОГОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Е.С. Кузьмина¹, М.Ю. Федянин^{2,3,4}, И.В. Решетов⁵, И.А. Покатаев¹,
В.Н. Галкин¹

ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1 ДЗМ», г. Москва, Россия¹

Россия, 117152, Загородное шоссе, 18А, стр. 7. E-mail: kuz011@mail.ru¹

ГБУЗ «ММКЦ Коммунарка ДЗМ», г. Москва, Россия²

Россия, 108814, г. Москва, ул. Сосенский стан, 8, п. Коммунарка²

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина»

Минздрава России, г. Москва, Россия³

Россия, 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24³

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет

им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва, Россия⁴

Россия, 105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70⁴

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»

Минздрава России, г. Москва, Россия⁵

Россия, 119991, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4⁵

Аннотация

Цель исследования – сравнить эффективность различных вариантов системной терапии метастатического рака толстой кишки в 3-й и последующих линиях лечения. **Материал и методы.** Проведено ретроспективное многоцентровое исследование. Собраны данные 2 российских клиник. В качестве основного критерия эффективности рассматривали общую выживаемость (ОВ). Дополнительный критерий – выживаемость без прогрессирования (ВБП). Проведены одно- и многофакторный анализы влияния различных признаков на ВБП. Для выполнения задачи по оценке эффективности регорафениба и повторного назначения ранее эффективных препаратов необходимо было доказать эквивалентность 6-месячной общей выживаемости при повторном назначении химиотерапии и таргетной терапии в 3-й линии и при назначении регорафениба, при условии, что границы эквивалентности будут находиться в диапазоне 0,8–1,25. При вероятности ошибки первого рода 0,05, мощности исследования 80 % в исследовании необходимо включить суммарно 178 пациентов (по 89 человек в каждой группе). **Результаты.** В базе идентифицированы 215 пациентов с морфологически подтвержденным метастатическим раком толстой кишки (МРТК), получившие две или более линии противоопухолевой лекарственной терапии с 2010 по 2021 г. Было отобрано 132 пациента, которым проводилась терапия регорафенибом в анамнезе, и 83 пациента, у которых в качестве 3-й линии была проведена повторно ранее применявшаяся схема химиотерапии. Медиана ОВ в группах реинтродукции и регорафениба не отличалась (отношение рисков (ОР) 1,01; 95 % ДИ 0,7–1,45; $p=0,920$); 6-месячная ОВ составила 74 и 70 % соответственно. Выживаемость без прогрессирования была значимо выше в группе реинтродукции (ОР 1,94; 95 % ДИ 1,3–2,7; $p<0,001$). В рамках многофакторного анализа реинтродукция ранее проведенных схем лечения сохранила свое независимое позитивное влияние на выживаемость без прогрессирования (ОР 1,9; 95 % ДИ 1,3–2,8; $p<0,001$). В нашем исследовании токсичность 3-й линии ХТ развилась у 117 (54,4 %)

из 215 пациентов, причем в группе регорафениба значимо чаще – 67,4 % (89/132) vs 33,7 % (28/83) в группе с повторным назначением ранее эффективных схем ($p < 0,001$). **Заключение.** Не выявлено отличий в общей выживаемости у больных мРТК, получавших регорафениб или реинтродукцию в 3-й линии лечения. Выживаемость без прогрессирования достоверно выше в группе реинтродукции в 3-й линии при значимо меньшей токсичности.

Ключевые слова: рак толстой кишки, регорафениб, химиотерапия, ретроспективное исследование.

EFFICACY AND TOXICITY OF REGORAFENIB COMPARED TO REINTRODUCTION OF CHEMOTHERAPY IN METASTATIC COLON CANCER: RETROSPECTIVE MULTICENTER STUDY

E.S. Kuzmina¹, M.Yu. Fedyanin^{2,3,4}, I.V. Reshetov⁵, I.A. Pokataev¹, V.N. Galkin¹

City Clinical Oncological Hospital No. 1, Moscow, Russia¹

18A, Zagorodnoye shosse, 117152, Moscow, Russia. E-mail: kuz011@mail.ru¹

Moscow Multidisciplinary Center "Kommunarka", Moscow, Russia²

8, Sosenskiy stan St., 108814, Moscow, Russia²

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia, Moscow, Russia³

24, Kashirskoye Shosse, 115522, Moscow, Russia³

N.I. Pirogov National Research Medical University of Health of the Russia, Moscow, Russia⁴

70, Nizhnyaya Pervomayskaya St., 105203, Moscow, Russia⁴

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russia, Moscow, Russia⁵

2, Bolshaya Pirogovskaya St., 119991, Moscow, Russia⁵

Abstract

The objective of the study is to compare the effectiveness of various systemic therapies in the 3rd and subsequent lines of therapy of metastatic colon cancer. **Material and Methods.** Retrospective multicenter study collected data from 2 clinics of the Russian Federation. We considered overall survival (OS) as the main criterion of effectiveness. Progression-free survival (PFS) was the additional criterion. We performed a single- and multifactorial analysis of the effect of various parameters on PFS. To evaluate the effectiveness of regorafenib and the reintroduction of previously effective drugs, we should prove the equivalence of reintroduction of the 3rd line chemotherapy (CT) and targeted therapy to regorafenib on the 6-month overall survival, provided that the equivalence boundaries would be between 0.8 and 1.25. To reach the 0.05 probability of type I error and the 80 % study power, 178 patients (89 in each group) should be included in the study. **Results.** The database identified 215 patients with morphologically confirmed metastatic colon cancer who received two or more lines of antitumor drug therapy from 2010 to 2021. We selected 132 patients with the history of regorafenib therapy and 83 patients with the reintroduction of a previously used chemotherapy regimen as 3rd line treatment. The median OS in the reintroduction and regorafenib groups did not differ (HR, 1.01; 95 % CI, 0.7–1.45; $p = 0.920$); 6-month OS were 74 and 70 %, respectively. Progression-free survival was significantly higher in the reintroduction group (HR, 1.94; 95 % CI, 1.3–2.7; $p < 0.001$). Multivariate analysis showed that the reintroduction of previous treatment regimens kept its independent positive effect on PFS (HR, 1.9; 95 % CI, 1.3–2.8; $p < 0.001$). In our study, toxicity on the 3rd line of CT developed in 117 (54.4 %) of 215 patients and significantly more frequent in the regorafenib group: 67.4 % (89/132) vs 33.7 % (28/83) in the group with repeated administration of previously effective regimens ($p < 0.001$). **Conclusion.** Regorafenib and reintroduction of the previous treatment in the 3rd line did not differ in overall survival. Progression-free survival was significantly higher in the reintroduction group as the 3rd line of treatment, with significantly lower toxicity.

Key words: colon cancer, chemotherapy, regorafenib, chemotherapy, retrospective study.

Введение

Долгое время стандарт терапии 3-й линии метастатического колоректального рака (мКРР) отсутствовал. Сравнительно недавно в клинической практике появился мультикиназный ингибитор регорафениб, продемонстрировавший преимущество

по общей выживаемости у больных мКРР после прогрессирования на оксалиплатине, иринотекане, антиангиогенных препаратах и EGFR-ингибиторах (при диком типе RAS) по сравнению с плацебо. В группе регорафениба медиана ОВ составила 6,4 мес, в группе плацебо – 5,0 мес (ОР 0,77; $p = 0,005$).

Нежелательные явления, связанные с лечением, наблюдались у 465 (93 %) пациентов, получавших регорафениб, и у 154 (61 %) пациентов, получавших плацебо [1].

В настоящее время назначение регорафениба в 3-й линии лечения является стандартным подходом. Однако его скромная эффективность и значимая токсичность делают актуальным поиск новых терапевтических опций. В связи с этим во многих странах рассматривается возможность повторного назначения ранее эффективных схем лечения [2, 3]. Данный подход в представленной статье мы будем называть реинтродукцией. При этом результаты сравнения реинтродукции с регорафенибом мало представлены в литературе.

Цель исследования – сравнить эффективность и токсичность регорафениба и реинтродукции у пациентов с метастатическим раком толстой кишки, прогрессировавших после двух линий химиотерапии, а также выявить факторы, негативно влияющие на результаты лечения регорафенибом.

Материал и методы

Нами проведено многоцентровое ретроспективное исследование, в ходе которого изучены данные из первичной медицинской документации пациентов с мРТК, получавших лечение на базе 2 российских клиник (n=215): ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1» ДЗМ, г. Москва (n=125), ГБУЗ «Салехардская окружная клиническая больница», г. Салехард (n=90), с 2010 по 2021 г. Задачи исследования – сравнить показатели ОВ и ВБП у больных метастатическим раком толстой кишки в 3-й линии лечения на терапии регорафенибом и реинтродукцией ранее эффективных схем; оценить факторы прогноза при терапии регорафенибом в отношении ВБП; оценить токсичность лечения с точки зрения частоты и степени нежелательных явлений в группах реинтродукции и регорафениба. В исследование включались пациенты, соответствующие следующим критериям: получавшие терапию регорафенибом или реинтродукцию ранее эффективных схем лечения в 3-й линии терапии мКРР; имевшие прогрессирование опухолевого процесса после применения фторпиримидинов, оксалиплатина, иринотекана; в первичной медицинской документации представлены данные по основным прогностическим факторам.

Нами проанализированы такие факторы прогноза, как возраст, пол, соматический статус по шкале ECOG, показатели оценки первичной опухоли (T), регионарных лимфатических узлов (N), отдаленных метастазов (M), мутационный статус генов RAS, BRAF, MSI, локализация и количество метастатических локусов, наличие в анамнезе адъювантной химиотерапии, удаление первичного опухолевого очага, хирургическое лечение метастазов, линия терапии регорафенибом, редукция

дозы регорафениба, стартовая доза регорафениба, перерыв в лечении регорафенибом.

Для выполнения задачи по оценке эффективности регорафениба и повторного назначения ранее эффективных препаратов необходимо было доказать эквивалентность 6-месячной общей выживаемости при повторном назначении химиотерапии и таргетной терапии в 3-й линии и при назначении регорафениба, при условии, что границы эквивалентности будут находиться в диапазоне 0,8–1,25. При вероятности ошибки первого рода 0,05, мощности исследования 80 % в исследование необходимо включить суммарно 178 пациентов (по 89 пациентов в группе, с учетом потери данных 10 % пациентов). Для расчета выживаемости мы применяли метод Каплана–Майера. В зависимости от статистической ситуации сравнение групп больных по выживаемости проводилось с помощью лог-ранк-теста, теста Breslow–Wilcoxon, Tarone–Ware или с помощью Сох анализа. Для сравнения малых групп использовался χ^2 -Пирсона. Для переменных, отражающих различные признаки, применялись методы описательной статистики. В случае изучения выживаемости многофакторный анализ выполнялся с помощью пошагового регрессионного анализа Сох или биномиального регрессионного анализа, если речь шла об определенном событии. В многофакторный анализ включались признаки, которые по результатам однофакторного анализа показали тенденцию во влиянии на показатели выживаемости без прогрессирования ($p \leq 0,20$). Однофакторный анализ проводился в отношении следующих признаков: пол, возраст, показатели T, N, M, локализация первичной опухоли, мутационный статус генов RAS, MSI, наличие адъювантной химиотерапии в анамнезе, схема адъювантной химиотерапии, удаление первичного очага в анамнезе, муцинозная аденокарцинома, компонент перстневидноклеточного рака в опухоли, степень дифференцировки опухоли (G), хирургическое лечение метастазов, линия назначения регорафениба, метастазы в печени, метастазы в легких, по брюшине, в забрюшинные лимфоузлы, лимфоузлы средостения, кости, селезенку, яичники, головной мозг, асцит, плеврит, локальный рецидив, число органов, пораженных метастазами, соматический статус по шкале ECOG. Статистический анализ произведен с помощью программ статистического пакета SPSS (IBM SPSS Statistics v. 20).

Результаты

Мы провели ретроспективный анализ базы данных пациентов с мРТК. В базе были идентифицированы 215 пациентов с морфологически подтвержденным метастатическим раком толстой кишки, получившие две или более линии противоопухолевой лекарственной терапии. Было отобрано 83 пациента, которым не проводилась терапия регорафенибом в анамнезе, а в качестве 3-й

и последующих линий были повторно проведены ранее применявшиеся схемы химиотерапии. В сравниваемых группах не выявлено значимых различий по основным прогностическим признакам (табл. 1). Однако в группе регорафениба большее число пациентов имели метастазы по брюшине, метакронные метастазы и мутацию в гене BRAF. В группе реинтродукции большее число пациентов имели изначально метастатический процесс, неизвестный статус MSI. Количество проведенных линий лечения было больше в группе регорафениба. Наиболее часто регорафениб был назначен в 3-й линии.

При медиане наблюдения 30,4 мес не отмечено различий в общей выживаемости в исследуемых группах. Медиана общей выживаемости составила 10 мес (95 % ДИ 8,6–11,3) в группе реинтродукции и 9 мес в группе регорафениба (95 % ДИ 7–10,9) (ОР 1,01; 95 % ДИ 0,7–1,45; $p=0,920$) (рис. 1), 6-месячная ОВ – 74 и 70 % соответственно. Выживаемость без прогрессирования была значимо выше в группе реинтродукции. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 3 мес

(95 % ДИ 2,7–3,2) в группе регорафениба и 6 мес (95 % ДИ 3,8–8,1) в группе реинтродукции (ОР 1,94; 95 % ДИ 1,3–2,7; $p<0,001$) (рис. 2).

Учитывая наличие расхождения между группами по некоторым характеристикам, был проведен однофакторный (табл. 2), а затем и многофакторный анализ (табл. 3) признаков в отношении выживаемости без прогрессирования. Значимым фактором, негативно влияющим на ВБП, являлся высокий показатель соматического статуса ECOG (ОР 1,4; 95 % ДИ 1,1–1,9; $p=0,004$). Факторами, ассоциированными с улучшением выживаемости без прогрессирования, были размеры первичной опухоли – показатель Т (ОР 0,7; 95 % ДИ 0,5–0,9; $p=0,016$), сторона локализации первичной опухоли – левосторонняя локализация (ОР 0,6; 95 % ДИ 0,4–0,9; $p=0,026$). В рамках многофакторного анализа реинтродукция ранее проведенных схем лечения сохранила свое независимое позитивное влияние на ВБП (ОР 1,9; 95 % ДИ 1,2–2,8; $p<0,001$).

В нашем исследовании токсичность на 3-й линии ХТ развивалась у 117 (54,4 %) из 215 пациентов,

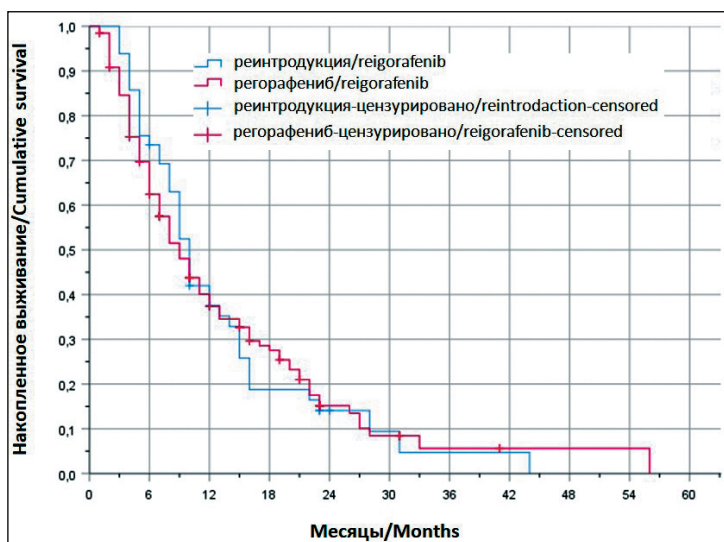


Рис. 1. Общая выживаемость
Fig. 1. Overall survival

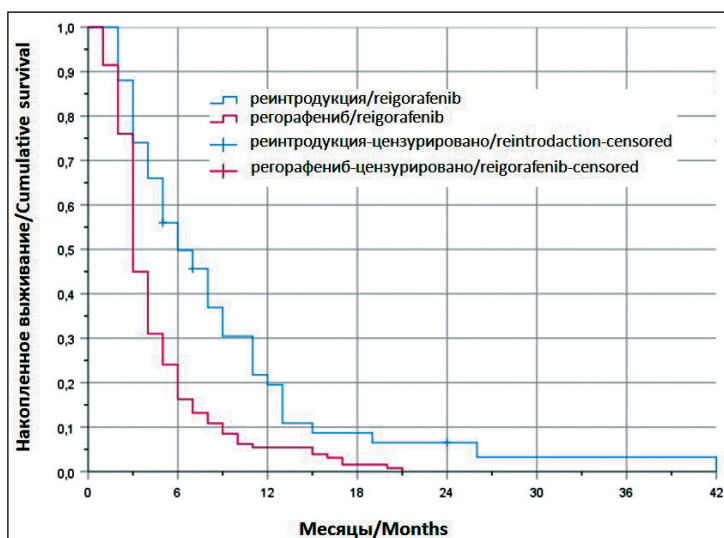


Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования
Fig. 2. Progression-free survival

Таблица 1/Table 1

Характеристика пациентов (n=215)

Patient's characteristics (n=215)

Показатель/Parameter		Повторное назначение ранее эффективной химиотерапии/ Rechallenge of previously effective chemotherapy (n=83)	Регорафениб/ Regorafenib	hkPp
Пол/Gender				
Женский/Female		29 (34,9 %)	62 (47,0 %)	0,082
Мужской/Male		54 (65,0 %)	70 (53,0 %)	
Показатель T/T stage				
2		3 (3,6 %)	12 (14,4 %)	0,300
3		38 (45,7 %)	55 (41,6 %)	
4		42 (50,6 %)	65 (49,2 %)	
Показатель N/N stage				
0		30 (36,1 %)	44 (33,3 %)	0,674
1		36 (43,3 %)	54 (40,9 %)	
2		17 (20,4 %)	34 (25,7 %)	
Показатель M/M stage				
0		28 (33,7 %)	71 (53,7 %)	0,004
1		55 (66,2 %)	61 (46,2 %)	
Локализация/Localization				
Правосторонняя/Right-sided		12 (14,4 %)	30 (22,7 %)	0,137
Левосторонняя/Left-sided		71 (85,5 %)	102 (77,2 %)	
Удаление первичной опухоли/Primary tumor removed				
Не выполнялось/Not implemented		17 (20,4 %)	17 (12,8 %)	0,137
Выполнялось/Implemented		66 (79,5 %)	115 (87,1 %)	
Гистотип опухоли/Tumor histotype				
Муцинозная карцинома/Mucinous adenocarcinoma		10 (12,0 %)	12 (9,0 %)	0,486
Степень дифференцировки G/ Grade of differentiation G	0	0 (0,0 %)	1 (0,7 %)	0,029
	1	8 (9,6 %)	30 (22,7 %)	
	2	72 (86,0 %)	91 (68,9 %)	
	3	3 (3,6 %)	10 (7,5 %)	
Компонент перстневидноклеточного рака/ Component of cricoid cell carcinoma		1 (1,2 %)	2 (1,5 %)	0,850
mKRAS	wtKRAS	50 (60,2 %)	71 (53,7 %)	0,119*
	mKRAS	20 (24,0 %)	47 (35,6 %)	
	Не исследовался/No data	13 (15,6 %)	14 (10,6 %)	
mNRAS	wtNRAS	67 (80,7 %)	110 (83,3 %)	0,418*
	mNRAS	3 (3,6 %)	8 (6,0 %)	
	Не исследовался/No data	13 (15,6 %)	14 (10,6 %)	
mBRAF	wtBRAF	35 (42,1 %)	102 (77,2 %)	0,670*
	mBRAF	2 (2,4 %)	4 (3,03 %)	
	Не исследовался/No data	46 (55,4 %)	26 (19,6 %)	
MSI	MSI-high	0 (0,0 %)	3 (2,2 %)	0,355*
	MSS	21 (25,3 %)	73 (55,3 %)	
	Не исследовался/No data	62 (74,6 %)	56 (42,4 %)	
Адъювантная химиотерапия/Adjuvant chemotherapy		19 (22,8 %)	51 (38,6 %)	0,016
Количество органов, пораженных метастазами на 1-й линии/ Number of organs affected by metastases on 1 line	1	50 (60,2 %)	69 (58,0 %)	0,709
	2	22 (26,5 %)	43 (66,2 %)	
	3	9 (10,8 %)	17 (65,4 %)	
	4	2 (4,8 %)	3 (52,2 %)	
Метастазы в печени/Liver metastases		39 (46,9 %)	96 (72,7 %)	0,426
Метастазы в легких/Lung metastases		31 (37,3 %)	78 (59,0 %)	0,690
Метастазы по брюшине/Peritoneal metastases		12 (14,4 %)	53 (40,1 %)	0,043
Метастазы в забрюшинные лимфоузлы/ Retroperitoneal lymph node metastases		13 (15,6 %)	38 (28,7 %)	0,721

Окончание таблицы 1/End of Table 1

Метастазы в лимфоузлы средостения/ Mediastinal lymph node metastases	4 (4,8 %)	8 (6,0 %)	0,632
Метастазы в кости/Bone metastases	9 (10,8 %)	21 (15,9 %)	0,724
Метастазы в селезенку/Spleen metastases	3 (3,6 %)	1 (0,7 %)	0,031
Метастазы в яичники/Ovaries metastases	3 (3,6 %)	10 (7,5 %)	0,724
Метастазы в головной мозг/Brain metastases	1 (1,2 %)	5 (3,7 %)	0,550
Асцит/Ascites	2 (2,4 %)	8 (6,0 %)	0,590
Плеврит/Pleuritis	1 (1,2 %)	2 (1,5 %)	0,815
Локальный рецидив/Local relapse	5 (6,0 %)	15 (11,3 %)	0,801
Статус по шкале ECOG/ECOG performance status			
0	8 (9,6 %)	18 (13,6 %)	0,779
1	32 (38,5 %)	92 (69,6 %)	
2	9 (10,8 %)	20 (15,5 %)	
Количество проведенных линий лечения/Number of treatment lines performed			
2	31 (37,3 %)	1 (0,7 %)	<0,001
3	31 (37,3 %)	63 (47,7 %)	
4	10 (12,0 %)	34 (25,7 %)	
5	9 (10,8 %)	32 (24,2 %)	
6	2 (2,4 %)	2 (1,5 %)	

Примечание: * – из анализа были исключены пациенты с неизвестным мутационным статусом.

Note: * – patients with unknown mutational status were excluded from the analysis.

в группе регорафениба она наблюдалась значительно чаще – 67,4 % (89/132) vs 33,7 % (28/83) в группе с повторным назначением ранее эффективных схем ($p<0,001$) (табл. 4). Значимо чаще в группе регорафениба встречались астения – 42 (30,3 %) vs 2 (2,4 %) ($p<0,001$), артериальная гипертензия – 26 (18,8 %) vs 0 ($p<0,001$), ладонно-подошвенный синдром – 19 (14,4 %) vs 2 (2,4 %) ($p=0,002$). В группе реинтродукции чаще наблюдалась неврологическая токсичность – 12 (14,5 %) vs 6 (4,6 %) ($p=0,001$). Наиболее частыми нежелательными явлениями III–IV степени в группе регорафениба были артериальная гипертензия – 9 (5,9 %) vs 0, диарея – 8 (3,8 %) vs 4 (2,4 %), ладонно-подошвенный

синдром – 4 (3,0 %) vs 0. Значимые различия по частоте серьезных нежелательных явлений между группами были только для артериальной гипертензии (рис. 3).

Обсуждение

Рандомизированные исследования показали преимущество регорафениба в выживаемости по сравнению с плацебо. В нашем исследовании при сравнении регорафениба с реинтродукцией ранее эффективных схем химиотерапии не выявлено отличий в общей выживаемости. Медиана общей выживаемости в группе регорафениба была больше в нашем исследовании в отличие от рандомизирован-

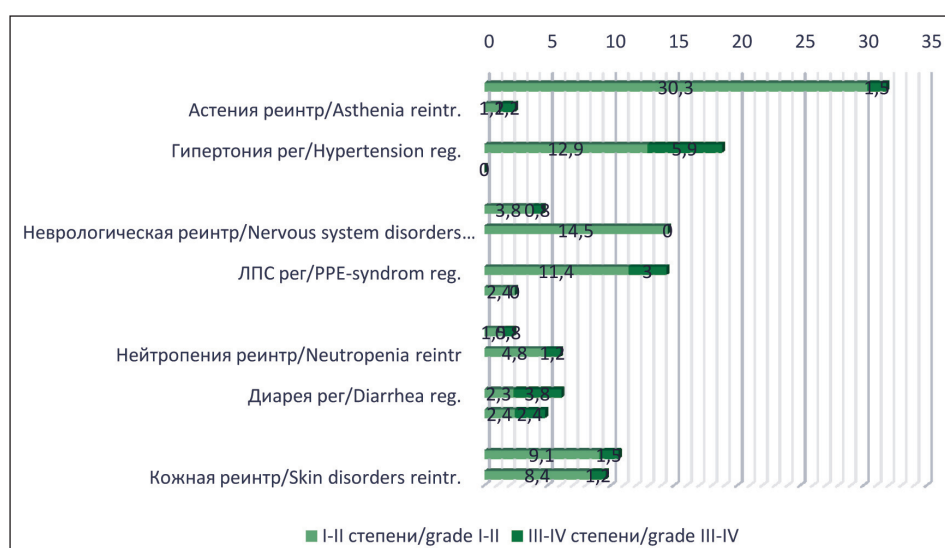


Рис. 3. Частота наиболее выраженной токсичности
Fig. 3. Frequency of the most pronounced toxicity

Таблица 2/Table 2

Результаты однофакторного анализа влияния признаков на выживаемость без прогрессирования
Factors affecting progression-free survival (univariate analysis)

Фактор. Factor	p	Отношение рисков/ Hazard ratio	95 % ДИ для отношения рисков/ 95 % CI	
			Нижняя граница/ Lower limit	Верхняя граница/ Upper limit
Пол/Gender	0,774	0,9	0,709	1,292
Возраст/Age	0,413	0,9	0,978	1,009
Показатель T/T stage	0,052	0,7	0,626	1,002
Показатель N/N stage	0,465	1,0	0,879	1,326
Показатель M/M stage	0,518	1,1	0,816	1,495
Локализация/Localization	0,072	0,7	0,495	1,030
mKRAS	0,821	1,0	0,953	1,062
mNRAS	0,969	1,0	0,948	1,057
mBRAF	0,809	0,9	0,958	1,034
MSI-high	0,702	1,0	0,966	1,052
HER2neu	0,658	0,9	0,928	1,048
Удаление первичного очага/Primary tumor removed	0,118	0,7	0,436	1,098
Муцинозная аденокарцинома/ Mucinous adenocarcinoma	0,083	1,5	0,942	2,626
Степень дифференцировки опухоли G/ Grade of differentiation G	0,552	0,9	0,634	1,275
Компонент перстневидно-клеточного рака в опухоли/ Component of cricoid cell carcinoma	0,391	1,8	0,454	7,515
Адьювантная химиотерапия/Adjuvant chemotherapy	0,286	0,8	0,618	1,153
Схема адьювантной химиотерапии/ Adjuvant chemotherapy regimen	0,698	1,0	0,883	1,205
Хирургия метастазов/Surgery for metastasis	0,116	0,7	0,546	1,069
Линия назначения регорафениба/ Regorafenib treatment line	0,334	1,1	0,895	1,386
Метастазы в печени/Liver metastases	0,084	1,4	0,959	1,957
Метастазы в легких/Lung metastases	0,122	0,7	0,577	1,067
Метастазы по брюшине/Peritoneal metastases	0,910	0,9	0,717	1,345
Метастазы в забрюшинные лимфоузлы/ Retroperitoneal lymph node metastases	0,285	1,2	0,859	1,679
Метастазы в лимфоузлы средостения/ Mediastinal lymph node metastases	0,510	0,8	0,453	1,483
Метастазы в кости/Bone metastases	0,389	1,1	0,796	1,795
Метастазы в селезенку/Spleen metastases	0,285	0,6	0,215	1,572
Метастазы в яичники/Ovaries metastases	0,304	1,3	0,763	2,383
Метастазы в головной мозг/Brain metastases	0,954	0,9	0,399	2,376
Асцит/Ascites	0,216	1,5	0,789	2,852
Плеврит/Pleuritis	0,483	0,6	0,211	2,087
Локальный рецидив/Local relapse	0,654	1,1	0,697	1,776
Число органов, пораженных метастазами/ Number of organs affected by metastasis	0,773	1,0	0,894	1,163
Статус по шкале ECOG/ECOG performance status	0,004	1,4	1,133	1,912

ных исследований (9 vs 6,4 мес – в исследовании CORRECT и 8,8 мес – в исследовании CONCUR), тогда как частота развития токсичности в группе регорафениба в нашем исследовании ниже, чем в рандомизированных исследованиях (67,4 vs 93 % – в исследовании CORRECT и 97 % – в исследовании CONCUR), что связано с ретроспективным характером нашей работы, недостаточным репортированием о нежелательных явлениях в рутинной

клинической практике [1, 4].

В 2019 г. опубликованы данные аналогичного ретроспективного исследования, проведенного в Италии. В исследование включены 174 пациента, 131 пациент получал регорафениб в 3-й линии лечения, 43 пациентам проводилось повторное назначение режима FOLFOX. В этом исследовании получены отличия между группами в отношении общей и беспрогрессивной выживаемости. Общая

Таблица 3/Table 3

Результаты многофакторного анализа влияния признаков на выживаемость без прогрессирования
Factors affecting progression-free survival (multivariate analysis)

Фактор/Factor	p	Отношение рисков/ Hazard ratio	95 % ДИ для отношения рисков/ 95 % CI	
			Нижняя граница/ Lower limit	Верхняя граница/ Upper limit
Реинтродукция/Rechallenge of chemotherapy	<0,001	1,9	1,346	2,839
Показатель T/T stage	0,016	0,7	0,554	0,941
Сторона локализации первичной опухоли/Localization	0,026	0,6	0,431	0,948
Удаление первичного очага/Primary tumor removed	0,110	0,6	0,405	1,096
Муцинозная аденокарцинома/Mucinous adenocarcinoma	0,349	1,3	0,748	2,276
Хирургия метастазов/Surgery for metastasis	0,349	0,8	0,566	1,222
Метастазы в печени/Liver metastases	0,124	1,3	0,919	2,029
Метастазы в легких/Lung metastases	0,289	0,8	0,613	1,157
Статус по шкале ECOG/ECOG performance status	0,003	1,5	1,161	2,051

Таблица 4/Table 4

Осложнения на фоне реинтродукции и терапии регорафенибом
Complications associated with rechallenge of chemotherapy or regorafenib

Осложнения/Complications	Повторное назначение ранее эффективных схем (n=83)/ Rechallenge of previously effective chemotherapy (n=83)	Регорафениб (n=132)/ Regorafenib (n=132)	p
Кожная токсичность/Skin disorders			
I–II степени/I–II grade	7 (8,4 %)	12 (9,1 %)	0,539
III–IV степени/III–IV grade	1 (1,2 %)	2 (1,5 %)	0,669
Всех степеней/All grade	8 (9,6 %)	14 (10,6 %)	0,507
Диарея/Diarrhea			
I–II степени/I–II grade	2 (2,4 %)	3 (2,3 %)	0,641
III–IV степени/III–IV grade	2 (2,4 %)	5 (3,8 %)	0,449
Всех степеней/All grade	4 (4,8 %)	8 (6,1 %)	0,477
Нейтропения/Neutropenia			
I–II степени/I–II grade	4 (4,8 %)	2 (1,5 %)	0,157
III–IV степени/III–IV grade	1 (1,2 %)	1 (0,8 %)	0,624
Всех степеней/All grade	5 (6,0 %)	3 (2,3 %)	0,148
Тромбоцитопения/Thrombocytopenia			
I–II степени/I–II grade	0 (0 %)	2 (1,5 %)	0,376
III–IV степени/III–IV grade	0 (0 %)	0 (0 %)	1
Всех степеней/All grade	0 (0 %)	2 (1,5 %)	0,376
Ладонно-подошвенный синдром/Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome			
I–II степени/I–II grade	2 (2,4 %)	15 (11,4 %)	0,013
III–IV степени/III–IV grade	0 (0 %)	4 (3,0 %)	0,140
Всех степеней/All grade	2 (2,4 %)	19 (14,4 %)	0,002
Неврологическая токсичность/Nervous system disorders			
I–II степени/I–II grade	12 (14,5 %)	5 (3,8 %)	0,006
III–IV степени/III–IV grade	0 (0 %)	1 (0,8 %)	0,614
Всех степеней/All grade	12 (14,5 %)	6 (4,6 %)	0,012
Гепатотоксичность/Hepatic failure			
I–II степени/I–II grade	0 (0 %)	2 (1,5 %)	0,376
III–IV степени/III–IV grade	0 (0 %)	1 (0,8 %)	0,614
Всех степеней/All grade	0 (0 %)	3 (2,3 %)	0,229
Артериальная гипертензия/Arterial hypertension			
I–II степени/I–II grade	0 (0 %)	17 (12,9 %)	<0,001
III–IV степени/III–IV grade	0 (0 %)	9 (5,9 %)	0,011
Всех степеней/All grade	0 (0 %)	26 (18,8 %)	<0,001
Анемия/Anemia			
I–II степени/I–II grade	2 (2,4 %)	4 (3,0 %)	0,574
III–IV степени/III–IV grade	0 (0 %)	4 (3,0 %)	0,140
Всех степеней/All grade	2 (2,4 %)	8 (6,0 %)	0,185
Тошнота/Nausea			
I–II степени/I–II grade	1 (1,2 %)	6 (4,6 %)	0,173
III–IV степени/III–IV grade	0 (0 %)	0 (0 %)	1
Всех степеней/All grade	1 (1,2 %)	6 (4,6 %)	0,173

	Астения/Asthenia		
I–II степени/I–II grade	1 (1,2 %)	40 (30,3 %)	<0,001
III–IV степени/III–IV grade	1 (1,2 %)	2 (1,5 %)	0,669
Всех степеней/All grade	2 (2,4 %)	42 (31,8 %)	<0,001
	Стоматит/Stomatitis		
I–II степени/I–II grade	0 (0 %)	3 (2,3 %)	0,229
III–IV степени/III–IV grade	0 (0 %)	0 (0 %)	1
Всех степеней/All grade	0 (0 %)	3 (2,3 %)	0,229

выживаемость была значительно выше при повторном назначении FOLFOX, чем при применении регорафениба, – 13 vs 6 мес (ОР 0,67; 95 % ДИ 0,33–0,66; $p=0,0002$); ВБП также была значительно выше в группе повторного назначения FOLFOX по сравнению с группой регорафениба – 5 vs 3 мес (ОР 0,64; 95 % ДИ 0,46–0,89; $p=0,007$) [5].

Аналогичное ретроспективное исследование проведено в нескольких онкологических клиниках Турции. В исследование включены 104 пациента, получивших ранее две линии химиотерапии по поводу мКРР. Из них 73 пациента получали регорафениб, 31 пациенту была повторно назначена химиотерапия. Общая выживаемость была лучше при повторном назначении химиотерапии, чем при применении регорафениба (ОР 0,29; 95 % ДИ 0,16–0,54, $p<0,001$). Медиана ОВ составила 12,0 мес (95 % ДИ 8,1–15,9) в группе повторного назначения по сравнению с 6,6 мес (95 % ДИ 6,0–7,3) в группе регорафениба ($p<0,001$). Медиана выживаемости без прогрессирования в группе реинтродукции была выше – 9,16 мес (95 % ДИ 7,15–11,18) по сравнению с группой регорафениба – 3,41 мес (95 % ДИ 3,01–3,82) [6].

По сравнению с данными приведенных исследований в нашей работе также отмечено улучшение выживаемости без прогрессирования в группе повторного назначения химиопрепаратов, но показатели общей выживаемости в сравниваемых группах были эквиваленты. По-видимому, это отличие связано с группой регорафениба, в

которой получена высокая, аналогичная группам реинтродукции в литературе, медиана общей выживаемости – 9 мес. Вероятнее всего, это связано с тем, что большей части пациентов после регорафениба проводилось повторное назначение ранее эффективных препаратов. Тогда как в группе реинтродукции в нашей работе никому из пациентов не проводилась терапия регорафенибом. Второе объяснение может быть связано с большим числом включенных пациентов по сравнению с данными литературы.

Основным недостатком нашего исследования можно считать его ретроспективный характер. Также мы не проводили различий между реинтродукцией (повторным назначением препаратов после перерыва в лечении) и «rechallenge» (повторным назначением препаратов после прогрессирования, зарегистрированного в процессе лечения). Для полноценного ответа на вопрос, что лучше – реинтродукция или регорафениб и в какой последовательности назначать данные опции терапии, – необходимо проведение проспективного рандомизированного исследования.

Заключение

Не выявлено отличий в общей выживаемости у больных, получавших регорафениб или реинтродукцию в 3-й линии лечения. Выживаемость без прогрессирования достоверно лучше в группе реинтродукции при меньшей токсичности. Полученные данные можно учитывать при назначении 3-й линии лечения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Grothey A., Van Cutsem E., Sobrero A., Siena S., Falcone A., Ychou M., Humblet Y., Bouché O., Mineur L., Barone C., Adenis A., Tabernero J., Yoshino T., Lenz H.J., Goldberg R.M., Sargent D.J., Cihon F., Cupit L., Wagner A., Laurent D.; CORRECT Study Group. 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.
2. van Cutsem E., Martinelli E., Cascinu S., Sobrero A., Banzi M., Seitz J.F., Barone C., Ychou M., Peeters M., Brenner B., Hofheinz R.D., Maiello E., André T., Spallanzani A., Garcia-Carbonero R., Arriaga Y.E., Verma U., Grothey A., Kappeler C., Miriyala A., Kalmus J., Falcone A., Zaniboni A. 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.
3. Lai E., Puzzone M., Ziranu P., Cremolini C., Lonardi S., Banzi M., Mariani S., Liscia N., Ciniere S., Dettori M., Mencoboni M., Nappo F., Piacentini G., Labianca R., Zucchelli G., Boccaccino A., Conca V., Pusceddu V., Zaniboni A., Scartozzi M.; GISCAD (Gruppo Italiano per

lo Studio dei Carcinomi dell'Apparato Digerente, Italian Group for the Study of Gastrointestinal Tumors). Long Term Survival With Regorafenib: REALITY (Real Life in Italy) Trial – A GISCAD Study. *Clin Colorectal Cancer*. 2021; 20(4): 253–62. doi: 10.1016/j.clcc.2021.07.008.

4. Li J., Qin S., Xu R., Yau T.C., Ma B., Pan H., Xu J., Bai Y., Chi Y., Wang L., Yeh K.H., Bi F., Cheng Y., Le A.T., Lin J.K., Liu T., Ma D., Kappeler C., Kalmus J., Kim T.W.; CONCUR Investigators. 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.

5. Ceglie M.A., Zurlo I.V., Stefano B.D., Camarda F., Dio C.D., Garufi G., Cassano A., Barone C.A., Bria E., Basso M., Orlandi A. FOLFOX rechallenge versus regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy: A retrospective analysis. *J Clin Oncol*. 2019; 37(4s): 669. doi: 10.1200/JCO.2019.37.4_suppl.669.

6. Köstek O., Hacıoğlu M.B., Sakin A., Demir T., Şari M., Özkul O., Araz M., Doğan A.F., Demircan N.C., Uzunoglu S., Çiçin I., Erdoğan B. Regorafenib or rechallenge chemotherapy: which is more effective in the third-line treatment of metastatic colorectal cancer? *Cancer Chemother Pharmacol*. 2019; 83(1): 115–22. doi: 10.1007/s00280-018-3713-6.

Поступила/Received 14.03.2023

Одобрена после рецензирования/Revised 11.08.2023

Принята к публикации/Accepted 17.08.2023

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кузьмина Евгения Сергеевна, заведующая отделением химиотерапии № 2, дневным стационаром противоопухолевой лекарственной терапии № 2 ЦАОП № 1, ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1 ДЗМ» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 9668-5733.

Федянин Михаил Юрьевич, доктор медицинских наук, руководитель химиотерапевтической службы, ГБУЗ «ММКЦ Коммунарка ДЗМ»; старший научный сотрудник, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; научный консультант, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 4381-5628.

Решетов Игорь Владимирович, доктор медицинских наук, академик РАН, заведующий кафедрой онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 3845-6604.

Покатаев Илья Анатольевич, доктор медицинских наук, руководитель службы противоопухолевого лекарственного лечения, ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1 ДЗМ» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 7338-9428.

Галкин Всеволод Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, главный врач, ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1 ДЗМ» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 3148-4843.

ВКЛАД АВТОРОВ

Кузьмина Евгения Сергеевна: разработка концепции научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Федянин Михаил Юрьевич: разработка концепции научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Решетов Игорь Владимирович: общее руководство проектом, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Покатаев Илья Анатольевич: общее руководство проектом, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Галкин Всеволод Николаевич: общее руководство проектом, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Evgenia S. Kuzmina, MD, Head of the Department of Chemotherapy No. 2, Day hospital of antitumor drug therapy No. 2, City Clinical Oncological Hospital No. 1 (Moscow, Russia).

Mikhail.Yu. Fedyanin, MD, DSc, Head of the Chemotherapy Department, Moscow Multidisciplinary Center "Kommunarka"; Senior Researcher, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia; scientific consultant, N.I. Pirogov National Research Medical University of Health of the Russia (Moscow, Russia).

Igor V. Reshetov, MD, DSc, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Oncology, Radiotherapy and Reconstructive Surgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia).

Ilya A. Pokataev, MD, DSc, Head of the Chemotherapeutic Service, City Clinical Oncological Hospital No. 1 (Moscow, Russia).

Vsevolod N. Galkin, MD, DSc, Professor of the Department of Oncology, Radiotherapy and Reconstructive Surgery, Chief Physician, City Clinical Oncological Hospital No. 1 (Moscow, Russia).

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Evgenia S. Kuzmina: study conception and design, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Mikhail.Yu. Fedyanin: study conception and design, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Igor V. Reshetov: study analysis, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Ilya A. Pokataev: study analysis, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Vsevolod N. Galkin: study analysis, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.