

Metastatik Kolorektal Kanserde Regorafenib Kullanımının Etkinlik ve Yan Etki Açısından Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi

The Evaluation of Efficacy and Tolerability of Regorafenib Treatment in Metastatic Colorectal Cancer: Single Center Experience

 Burcu ÇAKAR^a,
 Zeki SÜRMELE^b,
 Pınar GÜRSOY^a,
 Sedat Can GÜNEY^c,
 Zeynep FETULLAHOĞLU^c,
 Süleyman POLATER^c,
 Fırat Çağlar ÇELİK^c,
 Ulus Ali ŞANLI^a,
 Bülent KARABULUT^a

^aTıbbi Onkoloji BD,
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tülay Aktaş Onkoloji Hastanesi,
İzmir, TÜRKİYE

^bTıbbi Onkoloji Kliniği,
Kral Hamad Üniversitesi Hastanesi,
Al-Muharrak, BAHRAİN

^cİç Hastalıkları ABD,
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İzmir, TÜRKİYE

Received: 19 Dec 2018

Received in revised form: 22 Feb 2019

Accepted: 17 Mar 2019

Available online: 22 Mar 2019

Correspondence:

Burcu ÇAKAR
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları ABD, İzmir,
TÜRKİYE/TURKEY
burcu.cakar@gmail.com

ÖZET Amaç: Metastatik kolon kanserinde (mKRK) regorafenib, oral multitarget kinaz inhibitörü olarak tek ajan aktiviteye sahiptir. Regorafenib kullanımıyla ilişkili en önemli sorun ilaca bağlı yan etki gelişme sıklığının ve intolerans oranının yüksek olmasıdır. Bu çalışmada, kendi hasta grubumuzda regorafenib etkinliğinin ve ilaç toleransının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntemler:** Ege Üniversitesi Tülay Aktaş Onkoloji Kliniğine 2010-2017 yılları arasında başvuran mKRK hastalarının verileri retrospektif olarak tarandı. Regorafenib kullanan hastalarda tedaviye başlangıç dozu, tedavi sırasında gelişen yan etkiler, doz azaltımı uygulanıp uygulanmadığı ve sağkalım süreleri kayıt altına alındı. **Bulgular:** Regorafenib kullanan toplam 38 hasta tanımlandı. Hastaların medyan yaş 56 (30-76) idi. Hastaların %47,3'ünde tedaviye düşük doz ile başlandı görüldü. Başlangıçta veya takipte düşük doz regorafenib kullanan hastalar ile standart dozda tedavi alan grup arasında progresyonsuz sağkalım (PSK) ve toplam sağkalım (GSK) açısından farklılık izlenmedi (düşük doz: medyan PSK: 4,1 ve GSK 6,6 ay; standart doz: medyan PSK: 4,0 ay GSK: 5,9 ay). Hastaların %16'sında regorafenib ilaç intoleransı nedeni ile kesildi. Primer tümör lokalizasyonu, primere yönelik cerrahi uygulamanı, ilk basamak tedavide PSK süresi, metastatik bölge sayısı ve kaçınıcı basamakta regorafenib kullanıldığı göz önüne alındığında, herhangi bir subgrupta regorafenib ile daha iyi yanıt izlenmedi. **Sonuç:** mKRK hastalarımızda düşük doz regorafenib ile tedaviye başlanan hastalar ile standart doz tedavi alan hastalar arasında PSK ve GSK açısından farklılık izlenmedi.

Anahtar Kelimeler: Kolorektal kanser; regorafenib

ABSTRACT Objective: Regorafenib is an oral multitarget kinase inhibitor that has single agent activity on metastatic colorectal cancer (mCRC). The main issue in regorafenib use is the higher frequency of adverse events and intolerance due to treatment. In this study, we aimed to evaluate our patients' regorafenib use and drug tolerance. **Materials and Methods:** Medical records of mCRC patients who admitted to Ege University Medical Oncology unit between 2010-2017 were retrospectively reviewed. In patients who received regorafenib; the treatment initial dose, adverse events during treatment, dose reduction and survival analyses were recorded. **Results:** We identified 38 patients who had received regorafenib treatment. The median age was 56 (30-76). Forty-seven percent of the patients had started treatment with reduced dose. Patients who had dose reduction in the beginning of treatment or in follow-up period showed similar progression free survival (PFS) and overall survival (OS) when compared to patients who received standart dose (low dose: med PFS: 4.1 months, med OS 6.6 months; standart dose group med PFS: 4.0 months, med OS: 5.9 months). The regorafenib treatment ceased in 16% of the patient group due to treatment intolerance. When the study group was analysed according to subgroups defining the primary tumor localization, excision of primary lesion, the PFS interval in prior treatment setting, metastatic site number and line of regorafenib use; neither subgroup was found to be associated with better response to regorafenib. **Conclusion:** The survival results were similar in patients who had standart treatment dose or who had dose reduction in initiation of treatment or follow-up period.

Keywords: Colorectal cancer; regorafenib

Kolorektal kanser, dünyada kansere bağlı ölümlerde en sık ikinci kanser türüdür. Metastatik hastalık ile tanı alındığında prognoz kötüdür. Beş yıllık sağkalım süreleri %5-8 oranındadır.^{1,2} Metastatik kolorektal kanserde (mKRK) standart tedavi, 5-fluorourasil (5FU) ile birlikte oksaliplatin ve irinotekan içeren kombinasyon kemoterapilerinden oluşmaktadır. Ke-

moterapi tedavilerinin yanına ras wild tip hastalarda epidermal büyüme faktör reseptörü [epidermal growth factor receptor (EGFR)] antagonisti ajan olan setuksimabın bir ve ikinci basamakta; panitumumabın ikinci basamak tedavide eklenmesiyle daha iyi yanıt oranları ve progresyonsuz sağkalım (PSK) elde edildiği gösterilmiştir.^{3,4} Antivasküler endotelial büyüme faktörü [vascular endothelial growth factor (VEGF)] inhibitörü bevacizumabın bir ve ikinci basamak tedavide irinotekan ve oksaliplatin içeren kombinasyon rejimlerinde; afliberceptin ikinci basamak tedavide irinotekan ve 5FU ile kombinasyonunda medyan genel sağkalım (GSK) ve PSK'de iyileşme sağladığı gösterilmiştir.^{5,6}

Kanser moleküler patogenezinde multipl sinyal yolağının aktivasyonu ile tümör büyümesi, sağkalım, anjiyogenez ve metastaz gelişmektedir. VEGF sinyal yolağı tümör anjiyogenezinde en önemli regülatörlerden biridir.⁷ Regorafenib, çeşitli anjiyogenik reseptör tirozin kinazları (RTK) [vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü (vascular endothelial growth factor receptor "VEGFR"-1, VEGFR-2, VEGFR-3, TIE-2), onkogenik RTK (c-kit, RET), stromal RTK (trombosit kaynaklı büyüme faktörü reseptörü-beta, fibroblast büyüme faktörü reseptörü-1) ve intrasellüler sinyal kinazları inhibe eden bir ajandır.⁸

Faz 3 CORRECT çalışmasıyla, standart tedaviler sonrası progresse mKRK'de regorafenib etkinliği gösterilmiştir. Bu çalışma da standart tedavilerle progresse 760 hastada regorafenib destek tedavisiyle karşılaştırılmış, regorafenib ve destek tedavi kolunda sırasıyla medyan GSK 6,4 ve beş ay; medyan PSK 1,9 ve 1,7 ay olarak izlenmiştir.⁹ Mevcut sonuçlarla regorafenib, 2012 yılında daha önce oksaliplatin, irinotekan ve 5FU içeren hastalarda tek ajan tedavi olarak kullanımda onay almıştır.

Regorafenib kullanımıyla ilişkili en önemli sorun, ilaca bağlı yan etki gelişme sıklığının yüksek olması ve bazı hastalarda tedavinin intolerans nedeni ile kesilebilmesidir. CORRECT çalışmasında, hastaların sadece %57'si standart kullanım olan regorafenib 160 mg/gün peroral, 1-21. günler, 28 günde bir şekilde tedaviye devam edebilmiş, yan etkiler nedeni ile regorafenib kolundaki hastaların %76'sında doz azaltımı uygulanması gerekmiş, medyan tedavi süresi 7,3 hafta olarak saptanmıştır.⁹ Çalı-

ışmada, regorafenib ile daha fazla el-ayak sendromu (%17'ye karşı %0.4), hipertansiyon (%7'ye karşı %1) ve cilt döküntüsü (%6'ya karşı %0) izlenmiştir.

Gerçek yaşam verilerinin değerlendirildiği çalışmalarda da toksisite ile ilişkili sorunlar izlenmiştir. Faz 3b CONSIGN çalışması da prospektif, çok merkezli, erken erişim çalışması olarak, 2.864 hastada regorafenib etkinliğini değerlendirmiştir. Grade 3/4 yan etkiler hastaların %57'sinde izlenmiş; %9'unda yan etki nedeni ile tedavinin kesilmesi gerekmiştir.⁸ CONSIGN çalışmasında en sık izlenen grade ≥ 3 regorafenib ile ilişkili yan etkiler hipertansiyon (%15), el-ayak sendromu (%14) ve hâlsizlik (%13) olarak rapor edilmiştir.

Bu çalışmada, kendi hasta grubumuzda regorafenib etkinliğinin ve ilaç toleransının; düşük doz tedavi ile başlanan veya takipte doz azaltımı uygulanan hastalarda tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Ege Üniversitesi Tülay Aktaş Onkoloji Kliniğine 2010-2017 yılları arasında başvuran mKRK hastalarının verileri retrospektif olarak tarandı. Oksaliplatin, irinotekan, 5FU içeren kombinasyon rejimlerinden sonra progresse olan hastalarda regorafenib etkinliği, toksisite oranları ve tedavi intoleransı değerlendirildi. Tedaviye düşük doz veya standart doz ile başlanan hastalarda doz artırımını, doz azaltımını veya tedavinin kesilmek zorunda kaldığı durumlar tanımlandı.

Sürekli değişkenler medyan ve aralık, kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak özetlendi. Sağkalım verileri Kaplan Meier yöntemi ile değerlendirildi. PSK, regorafenib başlangıcı ile progresyon arasındaki süre olarak; GSK, regorafenib başlangıcı ile ölüm arasındaki süre olarak tanımlandı. Gruplar arasındaki sağkalım log-rank testi ile karşılaştırıldı. İstatistiksel analiz için Stata programı (sürüm 14.2, StataCorp, ABD) kullanıldı.

Çalışma için etik kurul onayı ve hayatta olan hastalardan onam alınmıştır (Ege Üniversitesi Etik Kurul karar numarası 19-2.1T/28). Çalışma Helsinki Deklarasyonu 2008 Prensipleri'ne uygun olarak yürütülmüştür.

BULGULAR

mKRK hastalığı için regorafenib kullanan toplam 38 hasta tanımlandı. Hastaların medyan yaşı 56 (30-76) idi. Hastaların %68'inde sol kolon, %29'unda sağ kolon ve %3'ünde transvers kolon yerleşimli primer tümör mevcuttu. %68'inde primer tümöre yönelik cerrahi uygulanmış idi. Hastaların %68,4'ünde tanı sırasında metastatik hastalık mevcuttu. %23,6'sı evre 3, %8'i evre 2 hastalık sonrası metastaz gelişen hastalardan oluşmakta idi. Ras mutasyonu durumu değerlendirildiğinde; kras wild %47, k-ras mutant %38 ve n-ras mutant %5, bilinmeyen %10 hasta olduğu görüldü. Hastaların tamamı 5FU ve irinotekan, %95'i oksaliplatin, %97'si anti VEGF ve %47'si anti-EGFR tedavisini regorafenib öncesinde kullanmıştı. Hastaların %5'i ikinci basamak, %61'i üçüncü basamak ve %34'ü dördüncü basamak tedavi olarak regorafenib kullanmış idi (Tablo 1). Üç ve dördüncü basamakta ortalama tedavi süresi sırasıyla 3,9 ve 3,3 ay olarak izlendi.

Hastaların %47,3'ünde tedaviye düşük doz ile başlandığı görüldü. %23 hastada 80 mg, %23 hastada 120 mg başlangıç dozunun tercih edildiği saptandı. Düşük doz ile başlanan 18 hastanın 10'unda takipte doz artışı sağlanabildiği, bu hastaların yarısında standart doz regorafenibe geçilebildiği görüldü.

Standart doz regorafenib ile başlanan hastaların %40'ında yan etkiler nedeni ile doz redüksiyonu uygulanmış olduğu saptandı. Tüm hasta grubunda en sık hâlsizlik (%42,1), iştahsızlık (%1,6) ve al-ayak sendromu (%10,5) izlendi. Grade 3-4 yan etkiler değerlendirildiğinde; en fazla hâlsizlik (%18) ve iştahsızlık (%11) geliştiği saptandı (Tablo 2). Hastalarda tüm grupta medyan PSK 4,1 ay (3,1-4,6), medyan GSK 5,9 ay (4,3-10) bulundu (Şekil 1).

Üç veya dördüncü basamakta regorafenib kullanımında medyan PSK benzer saptandı (sırasıyla 4,0 ve 4,5 ay, p= 0,07). Başlangıçta veya takipte doz azaltımı uygulanan grup (med PSK: 4,1 ay, med GSK 6.6 ay) ile standart doz alanlarda (med PSK: 4,0 ay ve medyan GSK: 5,9 ay) PSK ve GSK açısından farklılık izlenmedi. Hastaların %16'sında regorafenibin intolerans nedeni ile kesildiği görüldü. İki hastada genel durum bozukluğu, iki hastada hâlsiz-

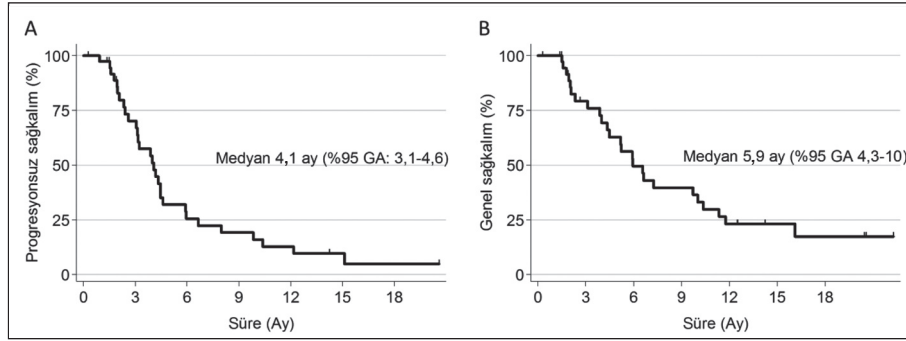
TABLO 1: Hasta grubunun genel özellikleri.

Parametre		
N	38	
Medyan yaş (aralık)	56 yıl	(30-76)
Cinsiyet		
Erkek	28	(%74)
Kadın	10	(%26)
Primer tümör yerleşimi		
Sol kolon	26	(%68)
Sağ kolon	11	(%29)
Transvers kolon	1	(%3)
Primer tümör cerrahisi		
Yapıldı	26	(%68)
RAS mutasyon durumu		
Yaban	18	(%47)
K-RAS mutant	14	(%38)
N-RAS mutant	2	(%5)
Bilinmiyor	4	(%10)
Tanı evresi		
2	3	(%8)
3	9	(%23,6)
4	26	(%68,4)
Önceki tedaviler		
Fluoropirimidin	38	(%100)
Oksaliplatin	36	(%95)
İrinotekan	38	(%100)
Anti-VEGF	37	(%97)
Anti-EGFR	18	(%47)
Regorafenib uygulama basamağı		
2. basamak	2	(%5)
3. basamak	23	(%61)
4. basamak	13	(%34)
Medyan metastatik hastalık süresi (aralık)	18,2 ay	(5,8-60,5)

Kısaltmalar: EGFR: Epidermal büyüme faktörü reseptörü; VEGFR: Vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü.

lik, bir hastada anoreksi ve bir hastada grade 4 el-ayak sendromu ve eritrodermi gelişmesi nedeni ile tedavinin sonlandırıldığı görüldü. İntolerans nedeni ile kesildiği hastalarda medyan daha kısa PSK ve GSK izlenmesine (medyan PSK: 2,1 aya karşı 4,1 ay, p=0,69; medyan GSK: 2,1 aya karşı 6,6 ay, p=0,30) karşın, istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı saptandı.

Ras durumuna göre hastalar değerlendirildiğinde; Ras wild ve Ras mutant hastalarda medyan PSK benzer bulundu [sırasıyla 4,2 ay (2,4-4,6) ve 4,0 ay (2,4-8)] K-ras wild hastalarda GSK daha iyi



ŞEKİL 1: Kaplan Meier sağkalım analizleri.

GA: Güven aralığı.

izlendi [sırasıyla 10,4 (4,3-16,1) ve 4,5 (1,9-5,9)] (Tablo 3). Primer tümör lokalizasyonu, primere yönelik cerrahi uygulanan, ilk basamak tedavide PSK süresi, metastatik bölge sayısı ve regorafenibin metastatik kaçıncı basamakta kullanıldığı göz önüne alındığında, herhangi bir subgrupta regorafenib ile daha iyi yanıt izlenmedi.

TARTIŞMA

mKRK'de regorafenib, oral multitarget kinaz inhibitörü olarak tek ajan aktiviteye sahiptir.

Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi'nin onayını almasını sağlayan CORRECT çalışmasında, hastaların %43'ünün standart dozun altında tedavi alması üzerine klinik pratikte çoğu zaman klinisyenlerin daha düşük dozlarda regorafenibe başlayarak dozu tedricen artırmaları eğilimi de oluşmuştur.^{8,9} CONSIGN ve CONCUR çalışmasında sırasıyla %9 ve %14 hastada yan etki nedeni ile tedavinin sonlandırıldığı; REBECCA çalışmasında da %31 hastada tedaviye ara verildiği veyahut tamamen kesildiği rapor edilmiştir.^{8,10,11}

Faz II bir çalışmada, doz eskalasyonu uygulanarak hastalarda regorafenib ile ilk hafta tedaviye 80 mg/gün olarak başlanmış, ikinci hafta 120 mg ve üçüncü haftada da standart doz olan 160 mg'a çıkmıştır. Doz eskalasyonu uygulanan hastalarda medyan GSK (9,0 mGSK vs. 5,9 mGSK; p=0,09) ve PSK (2,5 vs. bir ay, p=0,5)'nin istatistiksel anlamlı olmamakla birlikte daha iyi olduğu ve daha az toksite geliştiği görülmüştür.¹²

Japonya'da 15 hastada yapılan küçük bir çalışmada da tedaviye 120 mg gibi düşük bir doz ile baş-

TABLO 2: Regorafenib tedavisi ile gözlenen toksisiteler.

	Grad 1/2		Grad 3/4	
	n	(%)	n	(%)
Hâlsizlik	10	(%26)	7	(%18)
Nötropeni	8	(%21)	1	(%3)
Nötropenik ateş	-	-	1	(%3)
Anemi	8	(%21)	0	(%0)
ALT/AST yüksekliği	6	(%16)	0	(%0)
Trombositopeni	3	(%8)	0	(%0)
El-ayak sendromu	3	(%8)	1	(%3)
Mukozit	2	(%5)	0	(%0)
Diyare	2	(%5)	0	(%0)
İştahsızlık	1	(%3)	4	(%11)
Nöropati	1	(%3)	0	(%0)

ALT: Alanin aminotransferaz; AST: Aspartat aminotransferaz.

lanıp doz eskalasyonu uygulandığı koşulda, medyan total ilaç dozunun standart doz kullananlardan daha yüksek olduğu, çünkü doz redüksiyonu ile başlanan hastalarda tedaviye daha uzun süre devam edilebildiği gösterilmiştir.¹³

CONSIGN çalışmasında da yan etkiler nedeni ile hastaların %46'sında doz redüksiyonu ve %68'inde doz gecikmesi uygulanmasına karşın PSK değerlendirildiğinde, dört aydan daha uzun PSK sahip hastalarda medyan regorafenib dozunun daha düşük olduğu (138 mg) ve daha yüksek oranda tedavi modifikasyonları ve doz redüksiyonu uygulanmış olduğu görülmüştür.⁸

Gerçek yaşam verilerinin değerlendirildiği REBECCA, CORRELATE ve Japon PMS çalışmasında, diğer çalışmalardan farklı olarak, düşük doz

TABLO 3: Regorafenib tedavi etkinliği.

	PSK		GSK	
	Medyan ay (%95 GA)	p	Medyan ay (%95 GA)	p
Tüm hasta grubu	4,1 (3,1-4,6)		5,9 (4,3-10)	
Primer tümör yerleşimi				
Sol kolon	3,9 (2,6-6,6)	0,77	6,6 (3,9-10,4)	0,41
Sağ kolon	4,2 (1,5-4,6)		5,9 (1,9-11,4)	
Primere yönelik cerrahi				
Yapıldı	4,2 (3,1-5,9)	0,47	6,6 (3,9-11,4)	0,97
Yapılmadı	3,2 (1,9-8,0)		5,2 (1,9-)	
Regorafenib basamağı				
3. hat	4,0 (2,4-4,6)	0,79	5,9 (3,9-10,0)	0,99
4. hat	4,5 (1,6-8,0)		6,6 (1,6-11,4)	
İlk basamak tedavi ile PSK				
≤ 6 ay	2,3 (1,8-5,9)	0,21	5,9 (1,8-11,4)	0,57
> 6 ay	4,2 (3,2-5,9)		6,6 (4,3-11,8)	
Metastatik bölge sayısı				
1	4,0 (0,9-8,0)	0,70	5,2 (1,5-)	0,70
2 ve üzeri	4,3 (2,6-5,9)		6,6 (4,3-10,4)	
RAS mutasyon durumu				
Mutant	4,0 (1,9-4,6)	0,55	4,5 (1,9-5,9)	0,02
Yaban	4,2 (2,4-8)		10,4 (4,3-16,1)	
Regorafenib doz azaltımı				
Var	4,1 (3,1-5,9)	0,92	6,6 (3,9-10)	0,58
Yok	4,0 (2-5,9)		5,9 (2,1-)	
Regorafenib kesilme nedeni				
İntolerans	2,1 (0,9-5,9)	0,69	2,1 (1,5-11,8)	0,30
Diğer	4,1 (3,1-5,9)		6,6 (4,3-10,4)	

PSK: Progresyonsuz sağkalım; GSK: Genel sağkalım; GA: Güven aralığı.

ile tedaviye başlanan hastalar mevcuttur, sağkalım verileri Faz 3 çalışmalar ile benzerlik göstermektedir.^{11,14,15} REBECCA çalışmasında, Fransa'da erken erişim ile regorafenibe ulaşan hastalarda grade 3/4 toksisite %37 olarak değerlendirilmiş; CORRECT çalışmasından farklı olarak, hastaların %18'inde regorafenib başlangıç dozu ≤160 mg olarak planlanmıştır. Doz redüksiyonu daha sık olmasına rağmen, medyan PSK ve GSK'de herhangi bir dezavantaj izlenmemiştir (sırasıyla 2,7 ve 5,5 ay).¹¹

Hasta grubumuzda da hastaların %47,3'ünde tedaviye düşük doz ile başlandığı görülmüştür. Hastaların %23,6'sında başlangıç dozu 120 mg, %23,6'sında 80 mg idi. Düşük doz ile başlanan 18 hastanın 10'unda takipte doz artışı sağlanabilmiş, bu hastaların yarısında standart doz regorafenibe geçilebilmiştir. Düşük doz ile tedaviye başlanan

veya takipte doz düşülen hastalarda normal doz tedavi alanlara göre medyan PSK ve GSK açısından herhangi bir dezavantaj izlenmemiştir. İntolerans nedeni ile tedavinin kesilmek zorunda kaldığı hastalarda istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa dahi medyan PSK ve GSK değerlerinin daha kötü olduğu saptanmıştır.

Mevcut doz azaltımının PSK'yi olumsuz etkilemediğini gösteren çalışma verileri ve kendi çalışmamızda da ilacın intolerans nedeni ile erken kesilmesi gerektiği koşullarda sağkalımın daha kötü olma eğilimi değerlendirildiğinde, bu hastalarda optimal tedavi başlangıcı 80 mg/gün doz ile başlanıp doz artışı uygulanması şeklinde olabilmektedir.

Çalışmamızdaki GSK değerleri CORRECT çalışması ile benzerlik göstermektedir, hastalarımızın

neredeysi tamamının daha önce hedef tedavileri kullanmış olması nedeni ile CORRECT çalışması ile benzer GSK sonuçlarının elde edildiği düşünülmektedir.⁹ Daha önce hedef tedavi almayan hastalarda regorafenib daha uzun GSK ile ilişkili olabilmektedir; CONSIGN çalışmasında hastaların sadece %60'ı önceki tedavilerinde hedef ajanlar kullanmış ve daha uzun GSK değerlerine ulaşmıştır.⁸ CORRECT ve CONSIGN çalışmasındaki diğer eksploratuar analizler, bazı hasta gruplarının regorafenibden daha fazla fayda görebildiğini göstermiştir (örneğin; iyi performans durumu, daha az metastatik alan ve tanıyla metastaz arasındaki intervalin uzun olduğu). Hasta sayımızın az olması, %82'sinin tanı sırasında multipl metastaz ile baş vurmuş olması nedeni ile bu tür subgrup değerlendirmeleri çalışmamızda optimal değerlendirilememiştir. Çalışma grubumuzda metastaz sayısı, ilk basamak tedavi ile PSK süresi, regorafenib kullanım hattı, doz redüksiyon veya kesilmesinin gerektiği gruplar kendi içinde değerlendirildiğinde, regorafenib ile daha iyi yanıtın sağlandığı bir alt grup tanımlanmamıştır.

Hasta grubumuzda k-ras durumu ile regorafenib tedavi etkinliği arasında PSK açısından bir ilişki saptanmamıştır. K-ras wild hastalarda GSK daha iyi izlenmekle birlikte, bu sonucun hastalığın doğal seyri ile de ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bu sonuç, regorafenib ile ilişkili Faz 3 CORRECT ve CONSIGN çalışma sonuçlarıyla uyumludur.^{8,9} Erken erişim gerçek hayat verilerinin değerlendirildiği REBECCA çalışmasında, k-ras mutant hastalarda daha kötü sağkalım izlenmiş, PREVIUM çalışması ilk basamakta FOLFOXIRI ve bevasizumab alan k-ras veya b-raf mutant hastalarda ikinci hat tedavide regorafenib etkinliğini değerlendiren ilk prospektif çalışmada ise regorafenib klinik faydası gösterilememiştir.¹¹ Hastaların %60'ında k-ras, %20'sinde n-ras ve %13'ünde braf mutasyonu izlenmiş; regorafenib ile ikinci hat tedavide 2,2 ay medyan PSK ve 3,3 ay medyan GSK izlenmiştir.¹⁶ Çalışma direkt mutasyon olan ve olmayan hastaları

karşılaştırmamış olmakla birlikte, üçüncü basamak CORRECT çalışmasında, regorafenib ile medyan GSK'nin 6,4 ay olduğu göz önüne alındığında avantaj sağlamamıştır.

SONUÇ

Regorafenib, oksaliptatin, irinotekan, 5FU ve hedef tedaviler sonrası progresse hastalıkta sağkalım etkinliğini gösteren bir ajandır. Retrospektif analizler doz redüksiyonu ile tedaviye başlamanın, gerektiğinde doz eskalasyonu uygulamanın daha az yan etki nedeni ile tedaviye uyumu artırabileceğini göstermiştir. Gelecek çalışmalarda, tedaviye yanıtı predikte edebilecek belirteçlerin tanımlanmasının ya da uygun hasta sub grubunun daha net belirlenmesiyle tedavi etkinliğinin artabileceği düşünülmektedir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Bülent Karabulut, Burcu Çakar, Zeki Sürmeli; **Tasarım:** Burcu Çakar, Fırat Çağlar Çelik, Sedat Can Güney; **Denetleme/Danışmanlık:** Ulus Ali Şanlı, Pınar Gürsoy, Burcu Çakar; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Burcu Çakar, Zeynep Fetullahoğlu, Sedat Can Güney; **Analiz ve/veya Yorum:** Zeki Sürmeli, Burcu Çakar, Bülent Karabulut; **Kaynak Taraması:** Pınar Gürsoy, Süleyman Polater, Zeki Sürmeli, Fırat Çağlar Çelik, Zeynep Fetullahoğlu; **Makalenin Yazımı:** Burcu Çakar, Zeki Sürmeli, Pınar Gürsoy; **Eleştirel İnceleme:** Ulus Ali Şanlı, Bülent Karabulut.

KAYNAKLAR

- Goel G. Evolution of regorafenib from bench to bedside in colorectal cancer: is it an attractive option or merely a "me too" drug? *Cancer Manag Res.* 2018;10:425-37. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2016;27(8):1386-422. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Van Cutsem E, Köhne CH, Láng I, Folprecht G, Nowacki MP, Cascinu S, 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(15):2011-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol.* 2010;28(31):4697-705. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Hurwitz HI, Tebbutt NC, Kabbinavar F, Giantonio BJ, Guan ZZ, Mitchell L, et al. Efficacy and safety of bevacizumab in metastatic colorectal cancer: pooled analysis from seven randomized controlled trials. *Oncologist.* 2013;18(9):1004-12. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, Prenen H, Prausová J, Macarulla T, et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol.* 2012;30(28):3499-506. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Ferrara N. Vascular endothelial growth factor as a target for anticancer therapy. *Oncologist.* 2004;9 Suppl 1:2-10. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Van Cutsem E, Martinelli E, Cascinu S, Sobrero A, Banzi M, Seitz JF, et al. Regorafenib for patients with metastatic colorectal cancer who progressed after standard therapy: results of the large, single-arm, open-label phase IIIb CONSIGN study. *Oncologist.* 2019;24(2):185-92. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M et al; 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. [[Crossref](#)]
- Li J, Qin S, Xu R, Yau TC, Ma B, Pan H, et al. 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. [[Crossref](#)]
- Adenis A, de la Fouchardiere C, Paule B, Burtin P, Tougeron D, Wallet J, et al. Survival, safety, and prognostic factors for outcome with regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies: results from a multicenter study (REBECCA) nested within a compassionate use program. *BMC Cancer.* 2016;16:412. [[Crossref](#)]
- Bekaii-Saab TS, Ou FS, Anderson DM, Ahn DH, McKayBoland P, Ciombon KK, 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. *J Clin Oncol.* 2018;36(4 Suppl):611. [[Crossref](#)]
- Matsuda C, Danno K, Miyazaki S, Fujitani K, Kubota M, Motoori M, et al. [Investigation of administration technique of regorafenib in our center]. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2017;44(1):47-51.
- Komatsu Y, Muro K, Yamaguchi K, Satoh T, Uetake H, Yoshino T. Safety and efficacy of regorafenib post-marketing surveillance (PMS) in Japanese patients with metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol.* 2017;35(4 Suppl). [[Crossref](#)]
- Schulz H, Janssen J, Strauss UP, Langen M, Frey M, Fiala-Buskies S. Clinical efficacy and safety of regorafenib (REG) in the treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC) in daily practice in Germany: interim results of the prospective multicentre noninterventional RECORA study. *J Clin Oncol.* 2018; 36(4_suppl):748-748. [[Crossref](#)]
- García-Alfonso P, Benavides M, Falcó E, Muñoz A, Gómez A, Sastre J, et al; Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors (TTD). Single-agent regorafenib in metastatic colorectal cancer patients with any RAS or BRAF mutation previously treated with FOLFOXIRI plus bevacizumab (PREVIUM Trial). *Oncologist.* 2018;23(11):1271-e128. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]