

Hedefe Yönelik Tedavi Almış Metastatik Kolorektal Kanseri Hastalarda 3. Basamakta Regorafenib: Tek Merkez Klinik Deneyimi

Merve Özkan, Yaşar Yıldız, Utku Oflazoğlu, Zeynep Gülsüm Güç, Sinan Ünal, Nurbanu İnci, Hayriye Tanin Demirci, Çiğdem Dinçkal, Tarık Salman, Yüksel Küçükzeybek, Ahmet Alacacioğlu
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Amaç: Standart kemoterapilerle beraber hedefe yönelik tedavi alan metastatik kolorektal kanser(mKRR) hastalarında 3.basamak regorafenibin faydası ve yan etkilerini değerlendirme

Bulgular: Kliniğimizde mKRR ile izlenen,iki sıra kemoterapi ve hedefe yönelik tedavi almış 47 hastanın ortalama yaşı 58(44-76) olup, 33(%70)'ü erkek, 14(%30)'ü kadındı. Ortanca 31(8-122) aylık izlem sonunda 14(%29,7)'ü hayattayken, 33(%70,2)'ünün öldüğü tespit edildi. Primer tümör lokalizasyonları; sol kolonda 25(%53), rektumda 15(%32) ve sağ kolon lokalizasyonlu 7(%15) hasta görüldü. 17 hasta KRAS mutant, 1 hasta NRAS mutant, 2 hasta BRAF mutanttı. İlk tedavide; 27 hasta FOLFOX/FOLFİRİ/XELOX beraberinde Anti-VEGFR(bevacizumab), 20 hasta FOLFOX-Anti-EGFR(panitumumab) aldı. Nüks/progresyonda ikinci sırada 23'ü FOLFİRİ/FOLFOX-Anti-VEGFR(bevacizumab), 19'u FOLFİRİ/anti-VEGFR(aflibercept), 5'i FOLFİRİ/FOLFOX-Anti-EGFR(panitumab) aldı. Nüks/progresyonda üçüncü basamakta regorafenib başlandı. Hastaların ortalama sağ kalım süresi(OS) 35,8 ay; ortalama sağ kalım süresi 31(8-122) aydı. Tanı tarihinden regorafenib başlanmasına kadar geçen süre 29,6(10-94) ay, regorafenib aldıkları ortalama siklus sayısı 4'tü. Regorafenib sonrası OS 4,14 ay saptandı. Yan etkileri değerlendirdiğimizde; 30'unda yorgunluk, 24'ünde iştahsızlık, 19'unda anemi, 15'inde el ayak sendromu, 15'inde grade 3-4 bilirubin yüksekliği, 14'ünde cilt reaksiyonu, 13'ünde ishal, 11'inde grade 3-4 AST/ALT yüksekliği, 11'inde hipertansiyon geliştiği görüldü

Sonuç: RAS/BRAF wild tip tümörü saptanan ve FOLFOX/FOLFİRİ ile setüksimab/panitumumab alan hastalarda ikinci sırada bevacizumab artı diğer kemoterapi tedavi kombinasyonları tercih edilebilir¹. Regorafenib monoterapisi faydası, standart tedavilerle progrese 204 Asyalı mKRR hastasına rasgele regorafenib veya plasebo verilen çok merkezli CONCUR çalışmasında teyit edildi². CORRECT çalışmasında da kemoterapiye refrakter 760 hastada plasebo ve regorafenib karşılaştırıldığında; az objektif antitümör yanıtı olsa da, regorafenibin (medyan 6,4 vs 5 ay) sağkalım faydası gösterilmişti³. Bu çalışmada hastaların %60'ı hedefleyici tedavi almıştı³. BRAF V600E mutasyonu mKRR hastalarının yaklaşık % 10 unda görülür ve kötü prognoza ilişkilendirilmiştir⁵.

Çalışmamızda regorafenibin OS katkısı 4,15 ay ile literatürle uyumluydu. BRAF mutant iki hastanın sağ kalımı literatür ile uyumlu daha kısaydı^{4,5}. Regorafenib sonrası sağ kalımları BRAF wild hastalara göre uzundu. Hasta sayısının azlığı da göz önünde bulundurulmalı, fakat kötü prognozlu bu hastalarda subgruplara göre tedavi seçeneklerini güçlendirmek adına çok merkezli deneyimlere ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Metastatik Kolorektal Kanseri, Regorafenib, Hedefe Yönelik Tedavi, BRAF

Demografik Veriler,Tedavi Modaliteleri ve Reforafenib Yan Etkileri

		N%	
Cinsiyet(erkek)		33(%70)	
Cinsiyet (kadın)		14(%30)	
Primer tümör lokalizasyon	Sol kolon	25(%53)	
	Rektum	15(%32)	
	Sağ kolon	7(%15)	
Metastaz yeri	Karaciğer	22	
	Akciğer	8	
	Akciğer Ve Karaciğer	14	
	PK	3	
	Diğer	6	
Adjuvan KT	XELOX	6	
	FOLFOLX	4	
	Kapostatatin	2	
Birinci Sıra Tedavi	FOLFOLX/POLFIRI/XELOX+VEGFR	27	
	FOLFOLX/POLFIRI+EGFR	20	
İkinci Sıra Tedavi	FOLFOLX/POLFIRI/XELOX+VEGFR/bevacizumab	23	
	FOLFIRI / anti-VEGFR (afiberecept)	19	
	FOLFOLX/POLFIRI+EGFR	5	
Birinci Sıra Tedavi Yanıtı	Partial Response	16	
	Stable Response	25	
	Progressive Response	6	
İkinci Sıra Tedavi Yanıtı	Stable response	13	
	Progressive response	34	
Regorafenib tedavi yanıtı	Stable response	14	
	Progressive response	33	
Yan etki olan			
Bilirubin yüksekliği	Grade3-4	15	
AST/ALT yüksekliği	Grade3-4	11	
İştah azalması		24	
Yorgunluk		30	
İshal		13	
Anemi		19	
Cilt reaksiyonu		14	
El ayak sendromu		15	
Kilo kaybı		23	
Hipertansiyon		11	

Kaynaklar

1-Dahabreh IJ, Terasawa T, Castaldi PJ, Trikalinos TA. Systematic review: Anti-epidermal growth factor receptor treatment effect modification by KRAS mutations in advanced

colorectal cancer. Ann Intern Med. 2011 Jan 4;154(1):37-49. doi: 10.7326/0003-4819-154-1-201101040-00006. PMID: 21200037.

2-Li J, Qin S, Xu R, Yau TC, Ma B, Pan H, Xu J, Bai Y, Chi Y, Wang L, Yeh KH, Bi F, Cheng Y, Le AT, Lin JK, Liu T, Ma D, Kappeler C, Kalmus J, Kim TW; 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 Jun;16(6):619-29. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70156-7. Epub 2015 May 13. PMID: 25981818.

3-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 HJ, Goldberg RM, Sargent DJ, 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 Jan 26;381(9863):303-12. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61900-X. Epub 2012 Nov 22. PMID: 23177514.

4-Grothey, A., M. Fakih, and J. Tabernero. "Management of BRAF-mutant metastatic colorectal cancer: a review of treatment options and evidence-based guidelines." Annals of Oncology 32.8 (2021): 959-967.

5-Van Cutsem E, Huijberts S, Grothey A, Yaeger R, Cuyle PJ, Elez E, Fakih M, Montagut C, Peeters M, Yoshino T, Wasan H, Desai J, Ciardiello F, Gollerkeri A, Christy-Bittel J, Maharry K, Sandor V, Schellens JHM, Kopetz S, Tabernero J. Binimetinib, Encorafenib, and Cetuximab Triplet Therapy for Patients With BRAF V600E-Mutant Metastatic Colorectal Cancer: Safety Lead-In Results From the Phase III BEACON Colorectal Cancer Study. J Clin Oncol. 2019 Jun 10;37(17):1460-1469. doi: 10.1200/JCO.18.02459. Epub 2019 Mar 20. PMID: 30892987; PMCID: PMC7370699.

KRAS/NRAS/BRAF Mutasyon ve Sağ Kalım Analizi

		N%	OS(ay)/regorafenib sonrası OS(ay)
KRAS	Wild	30	35,7/4.5
	Mutant	17	36,2/3,52
NRAS	Wild	46	36,6/4.1
	Mutant	1	44/6
BRAF	Wild	45	37,5/4,33
	Mutant	2	10,5/6

BRAF mutant iki hastanın sağ kalımı literatür ile uyumlu daha kısayken, regorafenib sonrası sağ kalımları BRAF wild hastalara göre uzundu. Hasta sayısının azlığı da göz önünde bulundurulmalı, fakat kötü prognozlu bu hastalarda çalışmaya değer gelecek vadetmektedir.

Tümörü Lokalizasyonu-Sağ Kalım Analizi

N%	OS(ay)	Regorafenib sonrası OS(ay)
Sağ Kolon 7(%15)	35	3,57
Sol Kolon 25(%53)	29,08	4,56
Rektum 15(%32)	47,4	3,73