



Metastatik Kolorektal Kanser Tedavisinde Regorafenib Etkinliğini Etkileyen Prognostik Faktörler

Prognostic Factors Influencing the Efficacy of Regorafenib in the Treatment of Metastatic Colorectal Cancer

© Nadiye SEVER, © İbrahim Vedat BAYOĞLU

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Metastatik kolorektal kanser (mCRC), standart tedavi seçeneklerini tüketmiş hastalarda önemli bir klinik zorluk olmaya devam etmektedir. Oral bir multikinaz inhibitörü olan regorafenib, refrakter mCRC hastalarında kullanım için onaylanmıştır, ancak gerçek yaşamdaki etkinliği hala araştırılmaktadır. Bu çalışmanın amacı, regorafenibin mCRC hastalarındaki etkinliğini ve klinik sonuçlarını değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif çalışma, en az iki sıra sistemik tedaviden sonra progresyon gösteren mCRC hastalarında regorafenibin etkinliğini değerlendirmektedir. Çalışmaya toplam 120 hasta dahil edilmiştir. Sağkalımı etkileyen faktörlerin tek değişkenli ve çok değişkenli analizleri Cox regresyon modelleri kullanılarak oluşturulmuştur.

Bulgular: Hastaların 46'sı (38,3) kadındı ve ortalama yaş 58 bulundu. Medyan progresyonsuz sağkalım (PFS) 3,38, medyan genel sağkalım (GS) ise 8,01 ay olarak bulundu. Yaş ve BRAF mutasyon durumu PFS için önemli prognostik faktörler olarak belirlendi. 65 yaş altı hastalarda PFS 65 yaş ve üstü hastalara kıyasla daha kısaydı ($p=0,045$). BRAF mutasyonu olan hastalar, mutasyonu olmayanlara göre anlamlı derecede daha kısa PFS gösterdi (1,84 vs. 3,41 ay, $p=0,014$). GS analizinde, ECOG skoru ($p=0,022$), regorafenib dozunun azaltılması ($p=0,005$) ve karbohidrat antijen 19-9 (CA19-9) düzeyi ($p=0,004$) bağımsız prognostik faktörlerdi. KRAS ve NRAS mutasyonları, primer tümör lokalizasyonu ve kemoterapi ile kombine edilen önceki hedefe yönelik tedaviler, PFS veya GS'yi anlamlı şekilde etkilemedi.

Sonuç: Regorafenib üçüncü basamak ve sonrasında mCRC tedavisinde etkili bir seçenektir ve ECOG performans skoru, regorafenib doz ayarlamaları ve CA19-9 düzeyleri sağkalımı belirleyen önemli faktörlerdir.

Anahtar Kelimeler: Regorafenib, metastatik kolorektal kanser, sağkalım

ABSTRACT

Aim: Metastatic colorectal cancer (mCRC) remains a significant clinical challenge for patients who have exhausted standard treatment options. Regorafenib, an oral multikinase inhibitor, is approved for use in refractory with mCRC patients; however, its real-world efficacy continues to be an area of ongoing research. This study aimed to evaluate the efficacy and clinical outcomes of regorafenib in mCRC patients.

Materials and Methods: This retrospective study assessed the efficacy of regorafenib in mCRC patients who had progressed after at least two lines of systemic therapy. A total of 120 patients were included in the study. Univariate and multivariate analyses of factors affecting survival were conducted using the Cox regression models.

Results: Of the patients, 46 (38.3%) were female and the median age was 58 years. The median progression-free survival (PFS) was 3.38 months and the median overall survival (OS) was 8.01 months. Age and BRAF mutation status were determined as important prognostic factors for PFS. Patients under 65 years of age had a shorter PFS compared to patients aged 65 years and older ($p=0.045$). Patients with BRAF mutations exhibited significantly shorter PFS compared to those without the mutation (1.84 vs. 3.41 months, $p=0.014$). In OS analysis, ECOG score ($p=0.022$), regorafenib dose reduction ($p=0.005$) and carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9) level ($p=0.004$) were independent prognostic factors. KRAS and NRAS mutations, primary tumor localization and prior targeted therapies combined with chemotherapy did not significantly affect PFS or OS.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Nadiye SEVER, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

E-posta: dr.nadya@hotmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0001-7312-3827

Geliş Tarihi/Received: 15.02.2025 **Kabul Tarihi/Accepted:** 17.04.2025 **Yayınlanma Tarihi/Publication Date:** 23.06.2025

Atıf/Cite this article as: Sever N, Bayoğlu İV. Prognostic factors influencing the efficacy of regorafenib in the treatment of metastatic colorectal cancer. Nam Kem Med J. 2025;13(2):170-177

©Telif Hakkı 2025 Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi / Namık Kemal Tıp Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

©Copyright 2025 by Tekirdağ Namık Kemal University / Namık Kemal Medical Journal is published by Galenos Publishing House.

Creative Commons Atıf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 (CC BY-NC-ND) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.



Conclusion: Regorafenib is an effective option for the treatment of mCRC in third-line and beyond. ECOG performance status, regorafenib dose adjustment and CA19-9 levels are significant factors influencing survival.

Keywords: Regorafenib, metastatic colorectal cancer, survival

GİRİŞ

Kolorektal kanser (CRC) yaygın bir malignitedir ve kanserle ilişkili ölümlerde yüksek bir oranı sahiptir¹⁻². Görülme sıklığı artmasına rağmen, muhtemelen erken tanı, cerrahi başarı ve tedavi seçenekleri nedeniyle ölüm oranı düşmektedir³. Oksaliplatin veya irinotekan ile kombine edilen floropirimidin bazı tedaviler, uzun yıllardır metastatik kolorektal kanser (mCRC) tedavisinin temelini oluşturmaktadır⁴. Ancak, standart birinci ve ikinci basamak tedavi alternatiflerini tüketmiş hastalar için etkili üçüncül ve ötesi terapötik seçeneklere yönelik artan bir klinik talep bulunmaktadır. İyi performans durumu (PS) ve tedaviye yanıt verme potansiyeli olan mCRC hastalarında, direnç gelişimi ve erken basamaklarda etkili seçeneklerin tükenmesi, üçüncü basamakta ve sonrasında hastalık yönetimini zorlaştırır. Regorafenib bir tirozin kinaz inhibitörüdür ve bu amaçla 3. basamakta ve sonrasında kullanılan bir tedavi seçeneğidir⁵. Klinik çalışmalar, özellikle REFLECT ve CONCUR çalışmaları, regorafenib'in belirgin bir sağkalım avantajı olduğunu göstermiştir⁶. Etkinliği faz 3 çalışmalarda gösterilmiş olsa da, regorafenib'in klinik etkinliğini belirleyen prognostik ve öngörücü faktörler tam olarak açıklığa kavuşturulmamıştır. Yaş, cinsiyet, tümör lokalizasyonu (sağ veya sol kolon) ve KRAS, NRAS ve BRAF gibi moleküler mutasyon profilleri tedavi yanıtını etkileyebilecek faktörler arasındadır. Özellikle sağ ve sol kolon tümörleri arasındaki biyolojik farklılıklar nedeniyle, regorafenib'in etkinliğinin bu gruplarda farklı olup olmadığı henüz net değildir.

Üçüncü basamak tedavi ve sonrasında mCRC hastalarında regorafenib'in genel sağkalım (GS) ve progresyonsuz sağkalım (PFS) üzerindeki rolünü araştırdık. mCRC'de ikinci basamak tedavi sonrasında regorafenib kullanımına ilişkin gerçek dünya verilerinin sınırlı olması göz önüne alındığında, bu çalışma sağkalım sonuçlarını etkileyebilecek hasta özellikleriyle ilgili klinik açıdan ilişkili gözlemler sağlamayı amaçlamaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Ocak 2017 ile Kasım 2024 arasında patoloji ünitesi tarafından kolorektal adenokarsinom tanısı konulan ve tıbbi onkoloji polikliniğinde görülen hastalar retrospektif olarak analiz edildi. On yedi yaş üstü hastalar çalışmaya dahil edildi. Bu proje, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç Dışı ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (karar no: 09.2024.1591, tarih: 24.12.2024) onaylanmıştır. Tüm hastalar metastatik

dönemde herhangi bir basamakta regorafenib aldı. Bu çalışmada, tedavi potansiyeli olan ve kemoterapi seçeneklerini tüketmiş hastalarda regorafenib üçüncü basamak veya daha sonraki tedavi olarak seçildi. Üçüncü basamak tedavi seçimi kemoterapiye verilen önceki yanıtla dayanıyordu. Özellikle, kemoterapiyle altı aydan uzun süre remisyona ulaşmış hastalarda, kemoterapinin yeniden denemesi ilk üçüncü basamak seçeneği olarak tercih edildi. Ancak, kemoterapi altında hızlı ilerleme yaşayan hastalarda, üçüncü basamak ortamında regorafenib önceliklendirildi. Bu seçim kriterleri, tedavi kararlarının hastalık dinamiklerine ve bireysel hasta yanıt modellerine göre uyarlanmasını sağladı.

Tedaviye yanıtı değerlendirmek için radyolojik görüntüleme yöntemleri kullanıldı. Regorafenib'e yanıt radyolojik değerlendirmeye göre tanımlandı. Tam yanıt (CR), kısmi yanıt (PR) veya stabil hastalık (SD) elde eden hastalar yanıt verenler olarak sınıflandırılırken, progresif hastalığı (PD) olanlar yanıt vermeyenler olarak kategorize edildi. Hastaların klinikopatolojik ve demografik özellikleri ve laboratuvar parametreleri hasta dosyalarından ve hastanenin elektronik veritabanından elde edildi. Regorafenib alan hastalarda yaş, cinsiyet, Doğu kooperatif onkoloji grubu performans durumu (ECOG-PS), tümör yeri, kemoterapi ile birlikte kullanılan hedefli tedaviler, RAS ve BRAF mutasyonlarının varlığı gibi parametrelerin GS ve PFS ile ilişkisi analiz edildi. Veri setinde doz azaltımları kaydedilmiş olsa da, çalışmanın retrospektif doğası nedeniyle hasta kayıtlarında advers olayların ayrıntılı dokümantasyonu sürekli olarak mevcut değildi. Bu nedenle, toksisite profillerinin kapsamlı bir analizi gerçekleştirilemedi. Ancak, mevcut notlara dayanarak, regorafenib doz değişikliği için en sık bildirilen nedenler anoreksi, yorgunluk ve el-ayak cilt reaksiyonu gibi dermatolojik toksisiteydi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz SPSS yazılım programı sürüm 26.0 kullanılarak gerçekleştirildi. Sürekli değişkenler medyan çeyrekler aralığı (IQR) olarak özetlendi, kategorik değişkenler ise frekans ve yüzde olarak sunuldu. Gruplar arasındaki sürekli değişkenlerin karşılaştırılması kategori sayısına bağlı olarak Mann-Whitney U testi (iki grup için) veya Kruskal-Wallis testi (üç veya daha fazla grup için) kullanılarak gerçekleştirildi. Kategorik değişkenler uygun şekilde ki-kare veya Fisher's exact testleri kullanılarak analiz edildi. Her alt grup için sağkalım eğrileri %95 güven aralıkları (GA) ile Kaplan-Meier yöntemi

kullanılarak oluşturuldu. Gruplar arası sağkalım farkları log-rank testi kullanılarak değerlendirildi. Prognostik faktörler başlangıçta tek değişkenli analizle değerlendirildi ve p-değeri 0,05'ten küçük olan faktörler daha sonra çok değişkenli analize dahil edildi. Tehlike oranları (HR'ler) Cox orantılı tehlikeler modeli kullanılarak hesaplandı. 0,05'ten küçük bir p-değeri tüm analizler için istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Popülasyonun Özellikleri: Demografik ve Klinik Özellikler

Çalışmaya üçüncü basamak veya daha sonraki basamaklarda regorafenib alan toplam 120 mCRC hastası dahil edildi. Ortanca yaş 58 idi (IQR: 50,2-65,7). 120 hastanın 74'ü (%61,7) erkekti. ECOG-PS, hastaların 101'inin (%84,2) 0-1 arasında bir skora sahip olduğunu gösterdi. 80'inin (%66,7) vücut kitle indeksi (VKİ) ≥ 25 kg/m² idi. Hastaların çoğunda sol taraflı primer tümörler (%75) ve eş zamanlı metastazlar (%58,3) vardı. Hastaların %20'sinde karaciğerle sınırlı metastazlar mevcuttu. KRAS mutasyonu olguların %50'sinde, NRAS mutasyonu olguların %16,7'sinde ve BRAF mutasyonu olguların %3,3'ünde tespit edildi. Hedefli tedaviler açısından, hastaların %38,3'ü herhangi bir adımda kemoterapi ile kombinasyon halinde anti-epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) tedavisi alırken, %80'i anti-damar endotelial büyüme faktörü (VEGF) tedavisi aldı. Regorafenib hastaların %71,7'sinde üçüncü basamak tedavi olarak uygulandı ve %70,8'inde dozaj azaltımı gerekti. Regorafenib'e en iyi yanıt hastaların %11,7'sinde PR, %17,5'inde SD ve %70,8'inde PD. Hiçbir hastada CR gözlenmedi (Tablo 1).

Sağkalım Analizi

Tüm popülasyonda medyan PFS 3,38 ay iken, medyan GS 8,01 ay olarak bulundu (Şekil 1).

Progresyonsuz Sağkalım Sonuçları ve Analizi

Yaşın PFS için önemli bir faktör olduğu bulundu; <65 yaşındaki hastaların PFS'si ≥ 65 yaşındakilere kıyasla biraz daha kısaydı (3,35'e karşı 3,41 ay, p=0,045). BRAF mutasyonlu tümörleri olan hastaların PFS'si mutasyonu olmayanlara kıyasla önemli ölçüde daha kötüydü (1,84'e karşı 3,41 ay, p=0,014). Ayrıca, regorafenib'e yanıt verenler, yanıt vermeyenlere kıyasla önemli ölçüde daha uzun bir PFS gösterdi (4,96-3,02 ay, p<0,001), bu da regorafenib ile hastalık kontrolü sağlamanın klinik önemini güçlendirdi. Cinsiyet (0,496), ECOG-PS (0,390), VKİ (0,718), primer tümör yeri (0,299), tanı anındaki metastatik durum (0,460), daha önceki hedefli tedaviler (anti-VEGF p=0,682, anti-EGFR p=0,692), regorafenib dozunun azaltılması (p=0,423), karsinoembriyonik antijen (CEA) düzeyi (p=0,145) ve karbonhidrat antijen 19-9 (CA19-9) düzeyi (p=0,496) dahil olmak üzere diğer faktörler PFS'yi anlamlı derecede etkilemedi (Tablo 2).

Tablo 1. Popülasyonun özellikleri: demografik ve klinik özellikler

Yaş, yıl	
Medyan (IQR)	58 (50,2-65,7)
Yaş grubu, n (%)	
<65	84 (70)
≥ 65	36 (30)
Cinsiyet, n (%)	
Kadın	46 (38,3)
Erkek	74 (61,7)
ECOG-PS, n (%)	
0/1	101 (84,2)
≥ 2	19 (15,8)
VKİ grubu, n (%)	
<25 kg/ m ²	40 (33,3)
≥ 25 kg/m ²	80 (66,7)
Tümör tipi, n (%)	
Kolon	84 (70)
Rektum	36 (30)
Primer tümörün yönü	
Sağ taraf	30 (25)
Sol taraf	90 (75)
Metastatik durum*, n (%)	
Metakronize	50 (41,7)
Senkronize	70 (58,3)
Metastatik bölge, n (%)	
Tek bölge	29 (24,2)
Çoklu bölge	91 (75,8)
Sadece karaciğer metastazı ^a , n (%)	
Evet	24 (20)
Hayır	96 (80)
Primer tümör cerrahisi, n (%)	
Evet	97 (82,2)
Hayır	21 (17,8)
KRAS mutasyonu, n (%)	
Evet	60 (50)
Hayır	60 (50)
NRAS mutasyonu, n (%)	
Evet	20 (16,7)
Hayır	100 (83,3)
BRAF mutasyonu, n (%)	
Evet	4 (3,3)
Hayır	116 (96,7)
Anti-EGFR tedavisi, n (%)	
Evet	46 (38,3)
Hayır	74 (61,7)
Anti-VEGF tedavisi, n (%)	
Evet	96 (80)
Hayır	24 (20)

Tablo 1. Devamı

Regorafenib tedavi basamağı, n (%)	
3.	86 (71,7)
4. veya üstü	34 (28,3)
Regorafenib doz azaltımı, n (%)	
Evet	85 (70,8)
Hayır	35 (29,2)
Regorafenibe en iyi yanıt, n (%)	
Kısmi yanıt	14 (11,7)
Stabil yanıt	21 (17,5)
Progresif yanıt	85 (70,8)
IQR: Çeyrekler aralığı, ECOG-PS: Doğu Onkoloji Grubu Performans Durumu, VKİ: Vücut kitle indeksi, EGFR: Epidermal büyüme faktörü reseptörü, VEGF: Damar endotelial büyüme faktörü	

Genel Sağlık Sonuçları ve Analizi

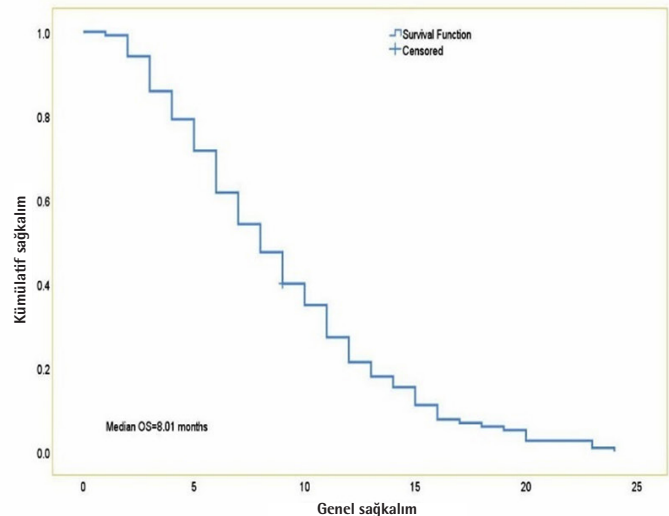
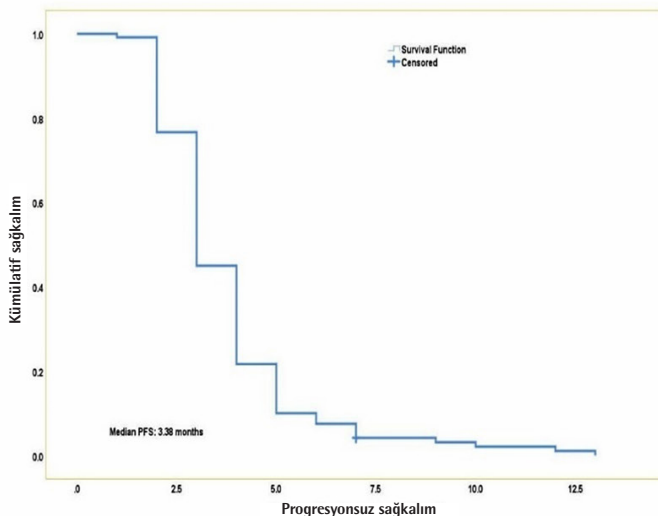
Tek değişkenli analiz sonuçları ECOG-PS 1-2 ($p=0,022$), regorafenib doz azaltımı ($p=0,005$), CEA düzeyi ($p=0,005$) ve CA19-9 düzeyinin ($p=0,004$) GS ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu ortaya koydu. Ek olarak, regorafenibe yanıt verenlerin GS'si yanıt vermeyenlere kıyasla anlamlı şekilde daha uzundu (10,84'e karşı 6,47 ay, $p<0,001$). BRAF mutasyonu olan hastalar mutasyona uğramamış olgulara kıyasla sayısal olarak daha kötü GS gösterse de (2,43'e karşı 7,95 ay), bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,242$). Yaş ($p=0,240$), cinsiyet ($p=0,856$), tümör yeri ($p=0,245$), metastatik bölge ($p=0,096$), önceki anti-EGFR ($p=0,644$) veya anti-VEGF tedavileri (0,762) ve tedavi basamağı ($p=0,530$) dahil olmak üzere diğer klinik ve moleküler özellikler GS ile anlamlı şekilde ilişkili değildi (Tablo 2). Çok değişkenli analizde, sonuçlar ECOG-PS'nin (HR: 1,82; %95 GA: 1,08-3,06), regorafenib doz azaltımının (HR: 1,58; %95 GA: 1,04-2,41), CA19-9 düzeyinin (HR: 2,14; %95 GA: 1,43-3,22) ve regorafenib yanıtının (HR: 0,38; %95 GA: 0,24-

0,60, $p<0,001$) GS'nin anlamlı öngörücüleri olmaya devam ettiğini göstermektedir (Tablo 3).

TARTIŞMA

Bu çalışma, üçüncü basamak bakım ve ötesindeki ortamlarda regorafenib'in mCRC için gerçek yaşam etkinliğini değerlendirdi ve tedavi sonuçlarını etkileyen klinik ve moleküler faktörleri araştırdı. Bulgularımız, daha önce bildirilen verilerle tutarlı olan 3,38 aylık bir medyan PFS ve 8,01 aylık bir medyan GS gösterdi. Özellikle, yaş ve BRAF mutasyonu PFS için prognostik faktörler iken, ECOG-PS, regorafenib doz azaltımı ve CA19-9 düzeyleri GS için prognostik faktörler olarak belirlendi. Ek olarak, analizimiz regorafenib'e yanıt veren hastaların yanıt vermeyenlere kıyasla önemli ölçüde daha uzun PFS ve GS'ye sahip olduğunu ortaya koydu ve bu da regorafenib ile hastalık kontrolüne ulaşmanın klinik önemini daha da desteklemektedir. Bu bulgular, regorafenib'in mCRC için sonraki tedavi basamaklarında uygulanabilir bir tedavi seçeneği olarak rolünü ortaya koymaktadır.

Ağır tedavi gören mCRC hastalarında regorafenibi değerlendiren temel CORRECT çalışması, 1,9'luk bir medyan PFS ve 6,4 aylık bir medyan GS bildirerek, bu zorlu hasta popülasyonunda terapötik faydasını desteklemiştir⁷. Benzer şekilde, Asyalı hastalarda yürütülen CONCUR çalışması da benzer sonuçlar bulmuş ve regorafenib, plaseboya kıyasla PFS ve GS'yi iyileştirmiştir⁶. Özellikle, çalışmamızda gözlemlenen medyan GS, CORRECT (6,4 ay) ve CONCUR (8,4 ay) çalışmalarına kıyasla daha uzundu^{6,7}. Bu farkı açıklayan birkaç faktör olabilir. Öncelikle, kohortumuz ağırlıklı olarak ECOG-PS'si 0-1 (%84,2) olan hastalardan oluşuyordu ve bu da nispeten daha iyi bir işlevsel durum olduğunu gösteriyordu; oysa CORRECT ve CONCUR çalışmaları daha geniş bir ECOG-PS skoru aralığı



Şekil 1. Sağlık sonuçları: PFS ve GS için Kaplan-Meier tahminleri

PFS: Progresyonsuz sağkalım, GS: Genel sağkalım

Tablo 2. Progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım için belirleyicilerin tek değişkenli analizi

	Medyan PFS (ay)	HR (%95 GA)	p	Medyan GS (ay)	HR (%95 GA)	p-değeri
Yaş <65 ≥65	(ay)	HR (%95 GA)	p	Medyan GS (ay)	HR (%95 GA)	p-değeri
Cinsiyet Erkek Kadın	3,41 (3,10-3,72) 3,31 (3,06-3,56)	0,88 (0,60-1,27)	0,496	7,82 (6,00-9,63) 8,08 (7,02-9,14)	1,03 (0,71-1,50)	0,856
ECOG-PS 0/1 ≥2	3,41 (3,24-3,60) 2,92 (2,22-3,62)	1,23 (0,75-2,02)	0,390	8,70 (7,65-9,75) 5,81 (4,18-7,45)	1,78 (1,08-2,96)	0,022
VKİ grubu <25 kg/ m ² ≥25 kg/m ²	3,58 (3,11-4,05) 3,31 (3,01-3,62)	1,07 (0,71-1,62)	0,718	7,36 (5,81-8,90) 8,90 (7,31-10,50)	0,71 (0,47-1,08)	0,114
Tümör tipi, n (%) Kolon Rektum	3,35 (3,02-3,67) 3,34 (3,04-3,66)	0,80 (0,54-1,21)	0,299	8,08 (6,46-9,70) 7,82 (5,84-9,8)	0,78 (0,51-1,18)	0,245
Primer tümör yönü Sağ taraf Sol taraf	3,35 (2,75-3,95) 3,35 (3,15-3,54)	1,07 (0,95-1,21)	0,375	6,37 (4,39-8,35) 8,77 (7,58-9,96)	1,10 (0,97-1,24)	0,129
Metastatik durum Metakronize Senkronize	3,41 (3,14-3,68) 3,35 (3,12-3,57)	1,14 (0,79-1,66)	0,460	7,95 (6,16-9,73) 7,75 (6,07-9,43)	1,43 (0,97-2,11)	0,068
Metastatik bölge Tek bölge Çoklu bölgeler	3,48 (3,02-3,94) 3,35 (3,12-3,57)	1,18 (0,77-1,81)	0,426	7,65 (5,75-9,56) 8,34 (7,03-9,65)	1,43 (0,93-2,20)	0,096
Sadece karaciğer metastazı Evet Hayır	3,48 (2,81-4,15) 3,35 (3,15-3,55)	1,10 (0,70-1,72)	0,676	7,65 (5,9-9,35) 8,14 (6,72-9,56)	1,28 (0,81-2,01)	0,283
Primer tümör cerrahisi Evet Hayır	3,35 (3,15-3,54) 3,41 (2,80-4,03)	1,17 (0,72-1,90)	0,719	8,08 (6,90-9,26) 9,59 (4,62-14,56)	0,87 (0,53-1,42)	0,582
RAS mutasyonu Evet Hayır	3,48 (3,24-3,72) 3,28 (3,06-3,51)	0,92 (0,663-1,32)	0,648	8,70 (7,05-10,35) 7,65 (6,82-8,49)	0,95 (0,66-1,38)	0,819
BRAF mutasyonu Evet Hayır	1,84 (0,74-2,93) 3,41 (3,23-3,60)	3,26 (1,18-8,96)	0,014	2,43 (1,10-9,12) 7,95 (6,76-9,13)	1,80 (0,66-4,92)	0,242
Anti-EGFR tedavisi Evet Hayır	3,48 (3,26-3,70) 3,22 (2,87-3,56)	0,93 (0,64-1,35)	0,692	7,89 (6,50-9,26) 8,14 (6,17-10,12)	1,09 (0,75-1,59)	0,644
Anti-VEGF tedavisi Evet Hayır	3,41 (3,18-3,64) 3,31 (3,20-3,43)	1,13 (0,62-2,07)	0,682	8,14 (6,83-9,46) 7,82 (3,80-11,83)	1,09 (0,60-2,01)	0,762
Regorafenib tedavi basamağı 3. 4. veya üstü	3,31 (3,10-3,53) 3,64 (3,36-3,92)	0,84 (0,56-1,26)	0,394	7,81 (6,14-9,45) 8,08 (6,62-9,53)	1,05 (0,75-1,47)	0,530
Regorafenib doz azaltımı Evet Hayır	3,35 (3,14-3,56) 3,41 (2,94-3,89)	1,17 (0,78-1,76)	0,423	7,65 (6,17-9,14) 9,59 (7,31-11,88)	1,78 (1,18-2,70)	0,005

Table 2. Devamı

	Medyan PFS (ay)	HR (%95 GA)	p	Medyan GS (ay)	HR (%95 GA)	p-değeri
Regorafenib yanıtı						
Yanıtsızlar	3,02 (2,78-3,26)	0,05 (0,02-0,10)	<0,001	6,47 (5,48-7,46)	0,40 (0,26-0,62)	<0,001
Yanıt verenler	4,96 (4,61-5,31)			10,84 (9,46-12,22)		
CEA						
<58	3,48 (3,26-3,70)	1,31 (0,90-1,90)	0,145	8,77 (6,82-10,72)	1,72 (1,17-2,53)	0,005
≥58	3,08 (2,79-3,38)			6,73 (4,99-8,48)		
CA19-9						
<74	3,35 (3,13-3,57)	1,14 (0,77-1,67)	0,496	9,03 (7,12-10,95)	1,75 (1,19-2,58)	0,004
≥74	3,48 (2,85-4,11)			6,37 (4,18-8,57)		

PFS: Progresyonsuz sağkalım, HR: Tehlike oranı, GA: Güven aralığı, GS: Genel sağkalım, ECOG-PS: Doğu Onkoloji Grubu Performans Durumu, EGFR: Epidermal büyüme faktörü reseptörü, VEGF: Damar endotelial büyüme faktörü, CEA: Karsinoembriyonik antijen, CA19-9: Karbonhidrat antijen 19-9

içeriyordu ve bu da sağkalımı olumsuz etkileyebilirdi. İkinci olarak, hastalarımızın daha yüksek bir oranı daha önce hedefli tedaviler, özellikle anti-VEGF ajanları almıştı ve bu da GS'nin iyileşmesine katkıda bulunmuş olabilir. Ek olarak, gerçek dünya çalışması olarak, esnek dozaj stratejileri ve kişiselleştirilmiş hasta yönetimi daha iyi tolere edilebilirliğe ve daha uzun tedavi süresine yol açmış ve sonuçta sağkalımı artırmış olabilir. Son olarak, zaman içinde destekleyici bakımdaki ilerlemeler de çalışmamızda gözlemlenen iyileştirilmiş GS'ye katkıda bulunan bir faktör olabilir. Farklı bir büyük randomize çalışmada, tedavi olarak regorafenib alan mCRC hastalarının medyan genel sağkalımı 5,6 ay ve 12 aylık sağkalım oranı %22 idi⁸. Çalışmamız bu bulgularla uyumlu olduğunu göstererek, regorafenib'in bu hasta grubundaki etkinliğini daha da doğruladı. Sonuçlarımızın ECOG-PS ve regorafenib doz azaltımı gibi faktörlerin sağkalım sonuçları üzerindeki etkisini de vurgulayarak, mCRC yönetiminde daha kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerine yönelik potansiyel olduğunu göstermektedir.

Bugüne kadar, mCRC'de regorafenib'e yanıtı tahmin edecek bir biyobelirteç bulunmamıştır, ancak kanıtlar, hedefli tedavilere daha önce maruz kalmanın daha kötü sonuçlarla ilişkili olduğunu göstermektedir. Özellikle, CORRECT çalışmasında, tüm hastalar daha önce bevacizumab almıştı ve hastaların %52'si anti-EGFR tedavisine maruz kalmıştı. CONCUR çalışmasında, bu oranlar sırasıyla %41 ve %35 idi⁹. CONCUR çalışmasında gözlemlenen daha iyi GS, bu sonuçlardan etkilenmiş olabilir. Kemoterapiye dirençli, antianjiyojenik-naif mCRC'lu¹⁰ hastalarda regorafenib'i değerlendiren tek kollu, faz 2b bir çalışmada benzer sonuçlar bildirildi ve bu CONCUR bulgularıyla tutarlıydı. Benzer şekilde, çalışmamızda hastaların %80'i daha önce anti-VEGF tedavisi görmüşken, %38,3'ü tedavi süreçleri boyunca bir noktada anti-EGFR tedavisi görmüştü. Bu yüksek oranda önceki hedefli tedavi maruziyetine rağmen, bulgularımız CORRECT ve CONCUR'da bildirilenden sayısal olarak daha uzun olan 8,01 aylık bir medyan GS gösterdi. Bu durum, hasta seçimi, tedavi dizilimi ve ek prognostik faktörlerin regorafenib ile

Tablo 3. Genel sağkalım için öngörücülerin çok değişkenli analizi

	HR (%95 GA)	p-değeri
ECOG-PS		
0-1	Ref	
≥2	1,82 (1,08-3,06)	0,025
Regorafenib doz azaltımı		
Hayır	Ref	
Evet	1,58 (1,04-2,41)	0,030
CEA		
<58	Ref	
≥58	1,29 (0,85-1,97)	0,225
CA19-9		
<74	Ref	
≥74	2,14 (1,43-3,22)	<0,001
Regorafenib yanıtı		
Yanıt vermeyenler	Ref	
Yanıt verenler	0,38 (0,24-0,60)	<0,001

HR: Tehlike oranı, GA: Güven aralığı, ECOG-PS: Doğu Onkoloji Grubu Performans Durumu, CEA: Karsinoembriyonik Antijen, CA19-9: Karbonhidrat antijen 19-9

sağkalım sonuçlarını etkileyebileceğini düşündürmektedir. Doz değişikliği, regorafenib tedavisinin kritik bir yönüdür, çünkü istenmeyen olaylar genellikle etkinliği tehlikeye atmadan tolere edilebilirliği korumak için doz azaltımlarını gerektirir. Çalışmamızda hastaların %70,8'inde doz azaltımı gerektiği ve çok değişkenli analiz bunu GS'nin bağımsız bir öngörücüsü olarak tanımladı. Bu bulgular, rutin klinik uygulamada regorafenibi değerlendiren büyük bir gözlemsel kohort olan REBECCA çalışmasından elde edilen gerçek dünya verileriyle tutarlıdır⁸. Daha düşük bir dozda başlamak ve toleransa göre ayarlamak, tedavi uyumunu artırmak için klinik uygulamada yaygın bir yaklaşımdır. Dahası, ortaya çıkan kanıtlar, ReDOS denemesinde araştırıldığı gibi, regorafenibin daha düşük bir dozda başlatılması ve ardından titrasyon yapılmasının toleransı ve genel tedavi başarısını artırabileceğini göstermektedir¹¹. Bu

bulgular, ağır tedavi gören mCRC hastalarında regorafenibin klinik faydasını artırmak için kişiselleştirilmiş dozlama stratejilerinin önemini vurgulamaktadır. Regorafenib'in etkinliğinde moleküler değişikliklerin rolü tartışmalı olmaya devam etmektedir. CORRECT çalışmasında, KRAS, NRAS ve BRAF mutasyon durumları tedavi sonuçlarıyla anlamlı bir şekilde ilişkilendirilmemiştir ve bu da regorafenib'in antitümör etkilerini RAS mutasyon durumundan bağımsız olarak uyguladığını göstermektedir⁷. CONCUR çalışmasının alt grup analizi ayrıca RAS mutantı ve vahşi tip tümörler arasında GS'de anlamlı bir fark bulamamıştır⁶. Ancak, daha küçük retrospektif çalışmalar BRAF mutasyonlarını regorafenib ile tedavi edilen hastalarda daha kötü sonuçlarla ilişkilendirmiştir ve bu muhtemelen BRAF mutant mCRC'nin doğası gereği zayıf prognozunu yansıtmaktadır¹². Çalışmamızda sonuçlar literatürle tutarlıydı, KRAS ve NRAS mutasyonları PFS veya GS'yi anlamlı derecede etkilemiyordu. Yine de, bu istatistiksel anlamlılık eksikliği dikkatli yorumlanmalıdır, çünkü bu mutasyonlar tümör biyolojisinin yalnızca sınırlı bir yönünü temsil etmektedir. Yolak çapraz karışımı, epigenetik düzenleme ve tümör-stroma etkileşimleri gibi diğer faktörler, özellikle hasta heterojenliğinin yüksek olduğu gerçek dünya ortamlarında, terapötik direnç ve yanıt değişkenliğine katkıda bulunabilir. Ancak, kohortumuzda BRAF mutasyonlu hastalarda daha kısa GS'ye doğru bir eğilim vardı, fakat muhtemelen sınırlı örneklem büyüklüğünden dolayı fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ayrıca, CEA ve CA19-9 gibi tümör belirteçlerinin prognostik önemi klinik uygulamada tartışma konusu olmaya devam ediyor. Çalışmalar, yüksek CA19-9 seviyelerinin kötü prognozla ilişkili olabileceğini göstermiştir¹³. Tedavi sonuçları ile çeşitli laboratuvar parametreleri arasındaki ilişkiler de literatürde rapor edilmiştir; yüksek trombosit sayısı ve yüksek nötrofil-lenfosit oranı daha kötü GS ile ilişkilendirilirken, daha yüksek lenfosit sayısı daha iyi GS ile ilişkilendirilmiştir^{14,15}. Çalışmamızda, yüksek CA19-9 düzeylerinin regorafenib etkinliğinin bağımsız bir öngörücüsü olduğu, CEA düzeylerinin ise sağkalım sonuçlarıyla anlamlı bir şekilde ilişkili olmadığı bulundu. CA19-9, epitel hücrelerde ifade edilen ve musin üreten adenokarsinomlar tarafından salgılanan siyalikleşmiş bir Lewis antijenidir. Yükselmesi yalnızca daha yüksek tümör yükünü veya safra yolu tutulumunu değil, aynı zamanda gelişmiş musin üretimi, desmoplastik reaksiyon ve artmış metastatik kapasite ile karakterize daha biyolojik olarak agresif bir fenotipi de yansıtabilir. Gastrointestinal malignitelerdeki önceki çalışmalar, yükselmiş CA19-9'un tedavi yanıtının azalması ve daha düşük sağkalım sonuçları ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Buna göre, regorafenib tedavisi bağlamında, bazal CA19-9 düzeyleri hem tümör yükünü hem de biyolojik saldırganlığı yansıtabilir ve potansiyel olarak sağkalım sonuçlarındaki gözlemlenen farklılıklara katkıda bulunabilir. Bu bulgular, CA19-9'un klinik uygulamada prognostik bir biyobelirteç olarak kabul edilebileceğini düşündürmektedir. Regorafenib için güvenilir öngörücü biyobelirteçlerin

belirlenmesi, daha kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerine olanak sağlayabilir ve daha fazla araştırmayı gerektirir.

Bulgularımız, ECOG-PS ve CA19-9 seviyelerinin sağkalım için önemli prognostik faktörler olması nedeniyle, mCRC için regorafenib tedavisinde hasta seçiminin önemini vurgulamaktadır. Doz azaltmalarının yüksek oranı, tedaviye uyumu iyileştirmek için dikkatli toksisite yönetimine olan ihtiyacı vurgulamaktadır. BRAF mutant tümörleri daha kötü sonuçlara doğru bir eğilim gösterse de, sınırlı örneklem büyüklüğü kesin sonuçlara varılmasını engellemektedir ve daha fazla araştırmayı gerektirmektedir. Gelecekteki çalışmalar, regorafenib yanıtını öngören biyobelirteçleri belirlemeye, tedavi dizilimini optimize etmeye ve klinik faydayı artırmak için kombinasyon stratejilerindeki rolünü değerlendirmeye odaklanmalıdır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışmanın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Retrospektif tasarım, hastaların tedavi gruplarına rastgele atanmaması nedeniyle seçim yanlılığı potansiyelini ortaya koymaktadır. Bu, daha iyi performans durumuna sahip hastaların veya tedaviyi daha uzun süre tolere edenlerin çok fazla temsil edilmesine yol açmış olabilirken, daha kötü prognoza sahip hastalar yeterince temsil edilmemiş olabilir. Ek olarak, analizimizde regorafenib tedavisinin kritik bir yönü olan yan etkilerle ilgili ayrıntılı veriler eksikti. Veri setimizde doz azaltımları kaydedilirken, bu değişikliklerin belirli nedenleri, şiddet derecelendirmesi ve zamanlaması sistematik olarak belgelenmemiştir. Bu durum, advers olaylar ile doz ayarlamaları arasındaki doğrudan ilişkiyi ve bunların tedavi uyumu ve klinik sonuçlar üzerindeki etkisini değerlendirme yeteneğimizi sınırlandırmaktadır. Hastaların önemli bir kısmının doz azaltımına ihtiyaç duyması göz önüne alındığında, toksisitenin tedavi değişikliklerinde önemli bir rol oynamış olması muhtemeldir. Ancak, ayrıntılı advers olay profillerinin olmaması, belirli toksisitelerin sağkalım sonuçları üzerinde daha büyük bir etkiye sahip olup olmadığını belirlememizi engellemektedir.

Nispeten küçük örneklem boyutu da sonuçların uygulanabilirliğini sınırlayabilir. Veriler tıbbi kayıtlardan alınmış olsa da, doz azaltımı ve hasta toleransı hakkında ayrıntılı bilgi kapsamlı bir şekilde toplanmamıştır. Doz azaltımları, regorafenib tedavisinin kritik bir yönüdür ve doz ayarlamalarının nedenleri ve zamanlaması hakkında ayrıntılı bilgi eksikliği, bu faktörlerin tedavi sonuçlarını nasıl etkilediğine dair anlayışımızı sınırlayabilir. GS ve PFS'yi değerlendirebilmemize rağmen, olumsuz olay profilleri gibi diğer ilgili faktörler değerlendirilemedi. Ayrıca, veri setimiz regorafenib sonrası tedavi rejimlerini ayrıntılı olarak içermemektedir. Çoğu hasta hastalığın ilerlemesi veya klinik kötüleşme nedeniyle daha fazla tedavi almadığından ve yeniden tedavi gören hastalarda

kemoterapiye yeniden başlama ile ilgili mevcut veriler kapsamlı bir analiz için yeterli olmadığından, sonraki tedavilerin sağkalım sonuçları üzerindeki etkisini değerlendiremedik.

SONUÇ

Regorafenib, ağır ön tedavi görmüş mCRC hastaları için etkili bir tedavi seçeneğidir ve hem GS'yi hem de PFS'yi iyileştirir. Önceki çalışmalarla tutarlı olan bulgularımız, tedavi sonuçlarını optimize etmede hasta seçimi ve doz değişikliğinin önemini vurgulamaktadır. Kesin öngörücü biyobelirteçlerin olmamasına rağmen, sonuçlarımız ECOG-PS, tedavi dozu ve CA19-9 düzeyleri gibi faktörlerin regorafenib ile tedavi edilen hastalarda sağkalım sonuçlarını etkileyebileceğini düşündürmektedir. Genetik mutasyonlar ve bunların regorafenib etkinliği üzerindeki etkilerine ilişkin sınırlı kanıtlar göz önüne alındığında, moleküler profillemeye ve spesifik biyobelirteçlerin rolüne ilişkin daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. Gelecekteki prospektif çalışmalar, ECOG performans durumu ve CA19-9 düzeyleri gibi yerleşik prognostik faktörlerin neden regorafenib sonuçlarını tahmin etmeye devam ettiğini, yaygın mutasyon belirteçlerinin ise tutarlı ilişkileri göstermede başarısız olduğunu daha iyi açıklamak için klinik ve moleküler profillemeyi entegre etmeye odaklanmalıdır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Bu proje, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç Dışı ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (karar no: 09.2024.1591, tarih: 24.12.2024) onaylanmıştır.

Hasta Onayı: Ocak 2017 ile Kasım 2024 arasında patoloji ünitesi tarafından kolorektal adenokarsinom tanısı konulan ve tıbbi onkoloji polikliniğinde görülen hastalar retrospektif olarak analiz edildi.

Dipnot

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: N.S., Konsept: N.S., İ.V.B., Dizayn: N.S., İ.V.B., Veri Toplama veya İşleme: N.S., Analiz veya Yorumlama: N.S., İ.V.B., Literatür Arama: N.S., İ.V.B., Yazan: N.S.

Çıkar Çatışması: Yazarların beyan edecek herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Bu çalışma için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. 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;27:1386-422.
2. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Pineros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer.* 2019;144:1941-53.
3. Leto SM, Trusolino L. Primary and acquired resistance to EGFR-targeted therapies in colorectal cancer: impact on future treatment strategies. *J Mol Med (Berl).* 2014;92:709-22.
4. Grothey A, Sargent D. Overall survival of patients with advanced colorectal cancer correlates with availability of fluorouracil, irinotecan, and oxaliplatin regardless of whether doublet or single-agent therapy is used first line. *J Clin Oncol.* 2005;23:9441-2.
5. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Arain MA, Chen YJ, Ciombor KK, et al. Colon Cancer, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2021;19:329-59.
6. Li J, Qin S, Xu R, Yau TC, Ma B, Pan H, et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:619-29.
7. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2013;381:303-12.
8. 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.
9. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, et al. Characteristics and outcomes of patients enrolled in the CORRECT and CONCUR phase 3 trials of regorafenib for metastatic colorectal cancer (mCRC). *Annals of Oncology.* 2015;26:303-12.
10. Riecheltmann RP, Leite LS, Bariani GM, Glasberg J, Rivelli TG, da Fonseca LG, et al. Regorafenib in patients with antiangiogenic-naïve and chemotherapy-refractory advanced colorectal cancer: results from a phase IIb trial. *Oncologist.* 2019;24:1180-7.
11. Bekaii-Saab TS, Ou FS, Ahn DH, Boland PM, Ciombor KK, Heying EN, et al. Regorafenib dose-optimisation in patients with refractory metastatic colorectal cancer (ReDOS): a randomised, multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2019;20:1070-82.
12. Chu JE, Johnson B, Kugathasan L, Morris VK, Raghav K, Swanson L, et al. Population-based Screening for BRAF (V600E) in metastatic colorectal cancer reveals increased prevalence and poor prognosis. *Clin Cancer Res.* 2020;26:4599-605.
13. Komori A, Taniguchi H, Hamauchi S, Masuishi T, Kito Y, Narita Y, et al. Serum CA19-9 Response is an early predictive marker of efficacy of regorafenib in refractory metastatic colorectal cancer. *Oncology.* 2017;93:329-35.
14. Del Prete M, Giampieri R, Loupakis F, Prochilo T, Salvatore L, Faloppi L, et al. Prognostic clinical factors in pretreated colorectal cancer patients receiving regorafenib: implications for clinical management. *Oncotarget.* 2015;6:33982-92.
15. Arai H, Miyakawa K, Denda T, Mizukami T, Horie Y, Izawa N, et al. Early morphological change for predicting outcome in metastatic colorectal cancer after regorafenib. *Oncotarget.* 2017;8:110530-9.