

基于治疗药物监测瑞戈非尼在转移性结直肠癌患者的个体化用药研究

郑媛坤^{1, 2a}, 刘芸均^{3a}, 何霞^{1, 2a}, 王菲^{1, 2a}, 袁梦莹^{1, 2a}, 白妞妞⁴, 邓洪青^{3b}, 黄妮娅⁵,
王轶^{1, 2c}, 李晋奇^{1, 2a}

1. 电子科技大学医学院, 四川 成都 610054; 2. 四川省医学科学院·四川省人民医院(电子科技大学附属医院) a. 药理学部, b. 肿瘤科, c. 重症医学中心, 四川 成都 610072; 3. 成都中医药大学 a. 临床医学院 b. 医学与生命科学学院, 四川 成都 610075;
4. 山西白求恩医院(山西医学科学院), 山西医科大学第三医院; 同济山西医院, 山西 太原 030032;
5. 云南省第一人民医院/昆明理工大学附属医院药理学部, 云南 昆明 650032

【摘要】 目的 测定 mCRC 患者瑞戈非尼治疗第 7~8 天瑞戈非尼及其主要代谢物 M-2、M-5 的谷浓度, 并初步探索药物浓度与无进展生存期(PFS)及手足皮肤反应或高血压发生的相关性, 为瑞戈非尼剂量优化与个体化用药提供参考。**方法** 纳入 2022 年 2 月至 2024 年 7 月在四川省人民医院接受瑞戈非尼治疗的 40 例 mCRC 患者, 收集其临床资料。治疗初始剂量 80~160 mg/d。于给药 7~8 天后检测瑞戈非尼及其代谢物 M-2 和 M-5 的谷浓度。分析血药浓度与疗效及不良反应的相关性。采用 Kaplan-Meier 法估计患者总生存期(OS)和无进展生存期(PFS), 并绘制生存曲线; 单因素 Cox 比例风险回归模型分析影响 PFS 的因素; 比较发生与未发生 3 级手足皮肤反应或高血压患者间的血药浓度差异; 限制性立方样条(RCS)分析血药浓度与 PFS 的非线性关系。**结果** 接受瑞戈非尼治疗的患者中位 OS 为 10.0 个月, 中位 PFS 为 3.6 个月。与原发灶位于直肠的患者相比, 原发灶位于结肠的患者 PFS 明显延长(HR=0.39, $P<0.05$)。最常见的不良反应依次为 HFSR(65.00%)、高血压(20.00%)、腹泻(17.50%)、声嘶(17.50%)、疲劳(15.00%)。在给药后 7~8 天, 瑞戈非尼、M-2 和 M-5 的血药浓度与 PFS 以及 3 级手足皮肤反应和高血压的发生均无显著相关性($P>0.05$)。**结论** 在观察的给药剂量范围内, 瑞戈非尼于给药后 7~8 天的血浆浓度与 mCRC 的进展风险以及 3 级手足皮肤反应或高血压的发生无直接相关性。因此, 低剂量瑞戈非尼(80~120 mg/d)在亚洲人群中可能是一种有效的治疗策略, 尤其适合不耐受标准剂量的患者。

【关键词】 转移性结直肠癌; 瑞戈非尼; 血药浓度; 无进展生存期; 不良反应

【中图分类号】 R730.53; R735

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-6170(2026)05-0144-07

A preliminary study on personalized dosing of regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer based on therapeutic drug monitoring

ZHENG Yuan-kun^{1, 2a}, LIU Yun-jun^{3a}, HE Xia^{1, 2a}, WANG Fei^{1, 2a}, YUAN Meng-ying^{1, 2a}, BAI Niu-niu⁴, DENG Hong-qing^{3b}, HUANG Ni-ya⁵, WANG Yi^{1, 2c}, LI Jin-qi^{1, 2a}

1. School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610054, China; 2a. Department of Pharmacy; 2b. Department of Oncology, 2c. Department of Critical Care Medicine, Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital (Affiliated Hospital of University of Electronic Science and Technology of China), Chengdu 610072, China; 3a. Clinical Medical College, 3b. School of Medicine and Life Sciences, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China; 4. Shanxi Bethune Hospital, Shanxi Academy of Medical Sciences, The Third Hospital of Shanxi Medical University, Tongji Shanxi Hospital, Taiyuan 030032, China; 5. Department of Pharmacy, The First People's Hospital of Yunnan Province (Affiliated Hospital of Kunming University of Science and Technology), Kunming 650032, China

【Corresponding author】 HE Xia

【Abstract】 Objective To determine the trough concentrations of regorafenib and its major metabolites M-2 and M-5 on days 7-8 of treatment in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) and to evaluate their associations with progression-free survival (PFS) and the occurrence of hand-foot skin reaction or hypertension in order to provide reference for dose optimization and individualized therapy. **Methods** A total of 40 mCRC patients who received regorafenib treatment at Sichuan Provincial People's Hospital between February 2022 and July 2024 were enrolled. Clinical data were collected. The initial treatment dose was 80-160 mg/d. The trough concentrations of regorafenib and its metabolites M-2 and M-5 were measured after 7~8 days of administration. Correlations between plasma concentration and efficacy as well as adverse reactions

【基金项目】 四川省科技厅重点研发项目(编号: 2022YFS0272); 四川省重点实验室开放课题(编号: 2021ZD02, 2022YB02); 西安天隆科技有限公司资助项目(编号: 2024HX006); 吴阶平医学基金会资助项目(编号: WT320.6750.2025-18-113)

【通讯作者】 何霞

were analyzed. Kaplan-Meier method was used to estimate overall survival (OS) and progression-free survival (PFS), and survival curves were plotted. A univariate Cox proportional hazards regression model was used to analyze factors influencing PFS. Differences in plasma concentrations between patients with or without grade 3 hand-foot skin reaction or hypertension were compared. Restricted cubic spline (RCS) analysis was used to assess nonlinear associations between

plasma concentration and PFS. **Results** The median OS was 10.0 months. The median PFS was 3.6 months. Compared with patients whose primary lesion was located in the rectum, patients whose primary lesion was located in the colon had significantly longer progression-free survival (PFS) (HR = 0.39, $P < 0.05$). The most common adverse reactions were hand-foot skin reaction (65.00%), hypertension (20.00%), diarrhea (17.50%), hoarseness (17.50%) and fatigue (15.00%). No significant correlations were observed between the plasma concentrations of regorafenib, M-2 and M-5 after 7~8 days of dosing and the PFS or the incidence of grade 3 hand-foot skin reaction and hypertension ($P > 0.05$). **Conclusions** Within the observed dose range in this study, plasma concentrations of regorafenib after 7~8 days of administration are not directly associated with the risk of disease progression in mCRC or with the occurrence of grade 3 hand-foot skin reaction or hypertension. Therefore, low-dose regorafenib (80~120 mg/d) may be an effective treatment strategy in Asian populations, particularly for patients who are intolerant to the standard dose.

[Key words] Metastatic colorectal cancer; Regorafenib; Plasma concentration; Progression-free survival; Adverse reactions

转移性结直肠癌 (metastatic colorectal cancer, mCRC) 患者的预后通常较差, 5 年相对生存率仅为 14%^[1]。在中国, 超过 20% 的结直肠癌患者初次诊断时已经发生了远处转移^[2]。有 20%~50% 的初诊为局部疾病的患者会发展为远处转移^[3]。瑞戈非尼 (regorafenib) 是首个被证实对标准化疗后进展的 mCRC 患者具有生存获益的多靶点酪氨酸激酶抑制剂, 并已成为 mCRC 的标准三线治疗药物。瑞戈非尼可抑制肿瘤血管生成, 肿瘤细胞增殖、转移和免疫逃逸, 改善 mCRC 患者的无进展生存期 (progression free survival, PFS) 和总生存期 (overall survival, OS)^[4, 5]。但在临床应用中可能引发手足皮肤反应 (hand-foot skin reaction, HFSR)、高血压和疲劳等不良反应, 导致部分患者被迫减量甚至停药, 影响治疗获益^[4, 6, 7]。其中, 3 级 HFSR 的发生率约为 16%, 高血压的发生率约为 23%^[6]。瑞戈非尼主要经肝脏细胞色素 P450 3A4 (CYP3A4) 酶代谢生成 N-氧化代谢物 (M-2) 和 N-氧化/N-去甲基代谢物 (M-5), 经粪便排泄^[8, 9], M-2 和 M-5 具有与母体药物相似的激酶抑制活性和选择性特征^[10]。瑞戈非尼及其活性代谢产物的体内暴露水平存在显著的个体间差异, 因此有必要通过治疗药物监测 (therapeutic drug monitoring, TDM) 评估其暴露水平与疗效及不良反应之间的关系^[11]。然而, 目前针对瑞戈非尼、M-2 和 M-5 血药浓度与临床结局之间关联的研究相对有限, 药物浓度对疗效和毒性的预测价值尚待进一步阐明^[12]。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2022 年 2 月至 2024 年 7 月在四川省人民医院接受瑞戈非尼治疗的 mCRC 患者 40 例。纳入标准: 符合《中国临床肿瘤学会 (CSCO) 结直肠癌诊疗指南 2024》中关于转移性结直肠癌的诊断标准^[13]; ①年龄在 18 岁以上; ② ECOG 体力状况评分为 0~2 分, 预计生存时间 ≥ 3 个月; ③既往接受过以伊立替康、氟尿嘧啶和奥沙利铂为基础的化疗方案, 经标准化疗治疗进展; ④计划/正在接受瑞戈非尼治疗的结直肠癌患者。排除标准: ①孕妇; ②

合并其他严重疾病, 如其他恶性肿瘤、未控制的 2 级高血压、严重的呼吸系统疾病等; ③有严重的神经或精神障碍; ④有免疫缺陷疾病的患者; ⑤血常规、肝肾功能检查结果或心电图出现明显异常者。40 例患者中男 30 例、女 10 例, 年龄 (60.48 $\pm$ 9.13) 岁, BMI (23.28 $\pm$ 3.62) kg/m², 肿瘤原发部位为结肠 21 例、直肠 19 例。肝转移 25 例, 肺转移 18 例, 腹膜转移 16 例。既往治疗过程中, 36 例 (90.0%) 患者曾联合靶向或免疫药物治疗。到截止日期, 36 例患者 (90.0%) 已停药。瑞戈非尼起始剂量、最终剂量及剂量调整情况见表 1。研究获医院伦理委员会批准 [伦审 (研) 2022 年第 383 号]。

表 1 瑞戈非尼剂量分布及调整情况 ($n=40$)

时间	剂量 (mg/d)	例数
起始日	80	9
	120	27
	160	4
最终日	80	20
	120	17
	160	3

1.2 方法

1.2.1 用药方案 瑞戈非尼 (厂家: Bayer AG, 国药准字 HJ20171300) 首次给药剂量 80~160 mg (给药剂量根据患者的综合情况进行评估, 每次调整剂量 40 mg), 口服, 每天 1 次, 第 1~21 天, 停药 7 天, 每 28 天重复。从患者开始接受瑞戈非尼治疗方案起, 持续依照该方案进行治疗, 直至出现不可耐受的副作用、疾病进展或患者死亡。于瑞戈非尼首个治疗周期第 7~8 天、当日给药前采集患者外周静脉血 3~5 ml, 采集后离心分离血浆, -80℃ 冻存待测。瑞戈非尼、M-2 和 M-5 的稳态谷浓度 (C_{min}) 由华谱医学检验实验室有限公司 (杭州) 采用质谱法测定。总浓度 (C_{sum}) 定义为瑞戈非尼、M-2 和 M-5 的 C_{min} 之和。

1.2.2 收集临床资料 数据包括: 患者的年龄、性别、体重指数、肿瘤原发部位、肿瘤转移情况、RAS 和 BRAF 基因突变状态、瑞戈非尼用药剂量等。通过门诊复诊及电话随访等方式记录不良反应发生

情况。随访截止日期为 2024 年 9 月。

1.3 疗效评估 以 OS 和 PFS 作为主要疗效评价指标。OS 定义为患者自接受瑞戈非尼治疗开始至其因任何原因死亡的时间。失访患者的生存时间记录至最后一次确认存活的日期,视为删失数据。PFS 定义为从治疗开始直至疾病进展(实体瘤疗效评价标准 1.1 版^[14]、临床或生物学)或死亡的时间。对于失访或随访截止日期时未发生疾病进展的患者,PFS 统计截止至最后一次疾病评估日期,并视为删失数据。以最佳总体疗效(best overall response, BOR)作为次要疗效评价指标。BOR 为从开始使用瑞戈非尼治疗至停药期间患者的最佳疗效记录。根据实体瘤疗效评价标准进行患者的 BOR 评估。不良反应评估方面:本研究采用 CTCAE 5.0 版本^[15]对不良反应进行分级。不良反应包括:HFSR、高血压、疲劳、腹泻、腹痛、便秘、恶心、呕吐等。

1.4 统计学方法 统计分析采用 R 软件(版本 4.3.2)和 SPSS 软件(版本 27.0)。正态分布连续性变量用均数±标准差表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;非正态分布的数据用中位数(四分位数间距)表示,组间比较采用秩和检验。分类变量以频数和

百分比表示,组间比较采用卡方检验或 Fisher's 确切概率法。通过 Kaplan-Meier 方法绘制 OS 和 PFS 生存曲线,并对 PFS 进行基于临床特征和血药浓度的单因素 Cox 比例风险回归分析,利用 Schoenfeld 残差法检验比例风险假设。采用限制性立方样条分析探讨瑞戈非尼、M-2 和 M-5 的 Cmin 以及 Csum 与 PFS 之间的非线性关系。并通过 Logistic 回归分析药物浓度对两种不良反应发生的影响。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 瑞戈非尼治疗 mCRC 的疗效 40 例患者的 OS 为 10.0 个月,中位 PFS 为 3.6 个月,见图 1。根据 BOR 评估结果,1 例患者部分缓解(2.50%),疾病稳定 32 例(80.00%),7 例(17.50%)进展。患者的临床特征、瑞戈非尼及其代谢产物 M-2 和 M-5 的谷浓度等多项变量与 PFS 的 COX 回归分析结果见表 2。结果显示,患者的年龄、性别、体重指数等因素均未对患者 PFS 产生显著影响(均 *P*>0.05)。肿瘤原发部位为结肠的患者与肿瘤原发部位为直肠的患者相比,疾病进展的风险降低了 61.00%(HR = 0.39),且差异有统计学意义(*P*<0.05)。

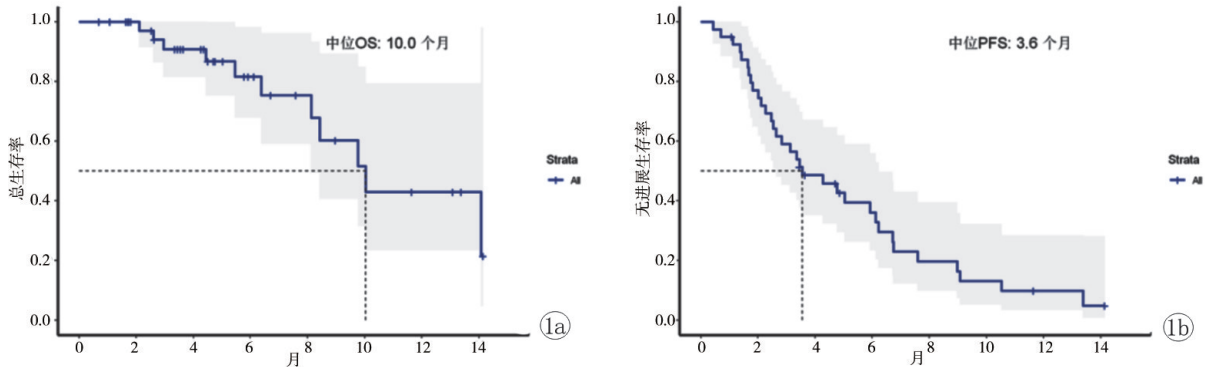


图 1 40 例 mCRC 患者接受瑞戈非尼治疗的 Kaplan-Meier 曲线 a:OS;b:PFS

表 2 mCRC 患者 PFS 的单因素 Cox 回归分析

因素	B	SE	Wald χ^2	<i>P</i>	HR	95%CI
年龄	0.018	0.023	0.610	0.435	1.018	0.973~1.065
性别(男)	-0.508	0.413	1.513	0.219	0.601	0.267~1.352
体重指数	-0.064	0.050	1.635	0.201	0.938	0.850~1.035
肿瘤原发部位(直肠)	-0.932	0.376	6.134	0.013 *	0.394	0.188~0.823
肝转移	-0.414	0.358	1.335	0.248	0.661	0.328~1.334
肺转移	0.170	0.354	0.231	0.631	1.185	0.592~2.374
腹膜转移	-0.259	0.369	0.490	0.484	0.772	0.374~1.593
起始日剂量(120 mg/d)	0.379	0.421	0.809	0.368	1.461	0.640~3.336
最终日剂量(120 mg/d)	-0.507	0.377	1.806	0.179	0.602	0.287~1.262
3 级 HFSR	0.620	0.413	2.255	0.133	1.858	0.828~4.171
发生高血压	-0.026	0.429	0.004	0.952	0.975	0.421~2.259
瑞戈非尼 Cmin	0.000	0.000	0.665	0.415	1.000	1.000~1.001

因素	B	SE	Wald χ^2	P	HR	95%CI
M-2 Cmin	0.000	0.001	0.005	0.943	1.000	0.999~1.001
M-5 Cmin	-0.001	0.002	0.735	0.391	0.999	0.996~1.002
Csum	0.000	0.000	0.113	0.737	1.000	1.000~1.000

2.2 瑞戈非尼治疗 mCRC 中的不良反应 瑞戈非尼治疗过程中,不良反应前五位依次为 HFSR 26 例 (65.0%)、高血压 8 例 (20.0%)、腹泻 7 例 (17.5%)、声嘶 7 例 (17.5%) 和疲劳 6 例 (15.0%)。其余不良反应包括腹痛和口腔黏膜炎各 4 例 (10.0%),便秘和发热各 3 例 (7.5%),恶心 2 例 (5.0%),腹水 1 例 (2.5%)。其中,12 例 (30.0%) 患者发生 3 级不良反应,分别为 HFSR 10 例、高血压 1 例和腹水 1 例,未见其他 3 级及以上严重不良反应。

2.3 血药浓度与 PFS 相关性分析 40 例患者中,采集到 20 例患者服用瑞戈非尼后的血样,进行了瑞

戈非尼、M-2 和 M-5 的浓度检测。其中,17 例患者的瑞戈非尼起始日剂量为 120 mg。瑞戈非尼、M-2、M-5 及 Csum 的浓度分别为 (2.52 ± 0.87) mg/L、 (0.78 ± 0.43) mg/L、 (0.35 ± 0.25) mg/L 和 (3.65 ± 1.39) mg/L。瑞戈非尼 Cmin 的平均数明显高于 M-2 和 M-5 Cmin 的平均数。瑞戈非尼 Cmin 个体间差异最大;M-5 Cmin 个体间差异最小,分布较为集中。根据表 2 的 Cox 单因素回归分析结果,瑞戈非尼、M-2、M-5 的 Cmin 以及总浓度 Csum 与 PFS 无显著相关性(均 $P > 0.05$)。限制性立方样条分析显示,瑞戈非尼、M-2、M-5 的谷浓度及 Csum 与疾病进展风险均未呈现出显著的相关性(图 2)。

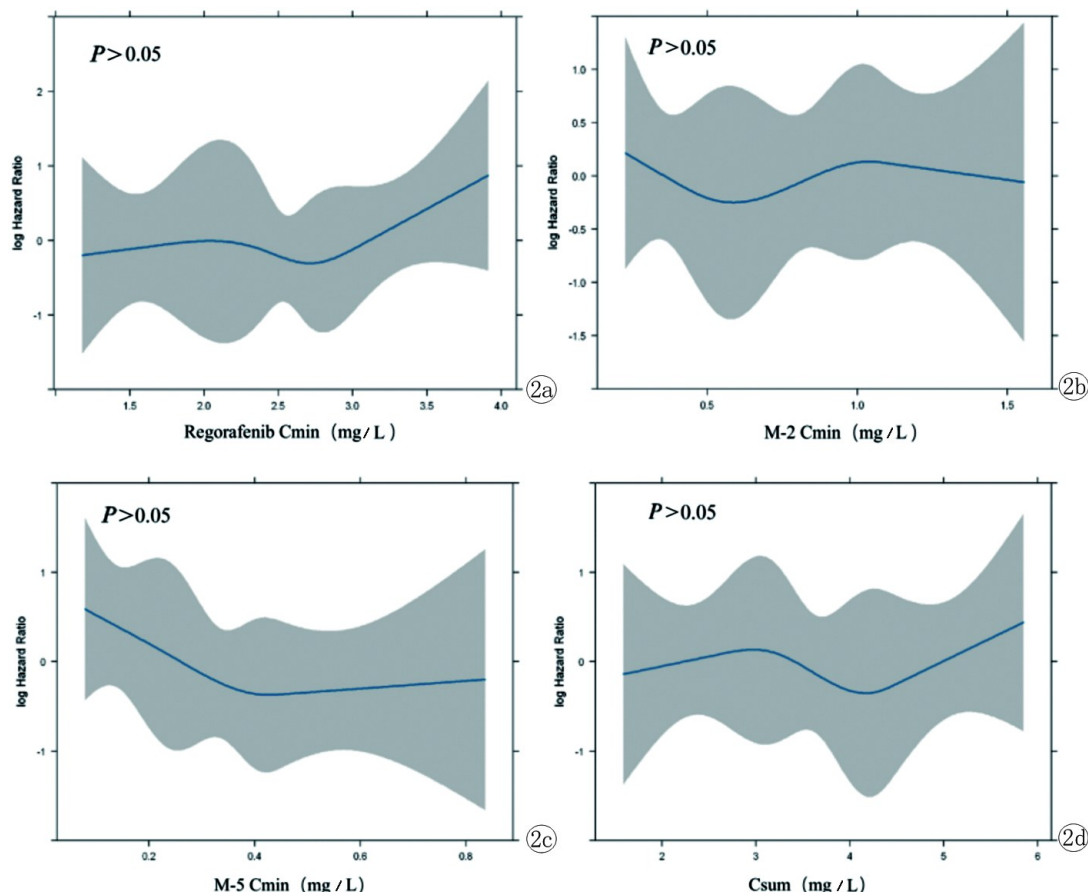


图2 瑞戈非尼、M-2、M-5 Cmin 和 Csum 对疾病进展影响的限制性立方样条分析 a:瑞戈非尼 Cmin;b:M-2 Cmin;c:M-5 Cmin;d:Csum

2.4 血药浓度对 HFSR 和高血压不良反应的影响

根据患者是否发生 3 级 HFSR,将患者分为 0~2 级组和 3 级组,两组患者各项血药浓度的分布均未见显著差异(均 $P > 0.05$)。根据患者是否发生高血压将患者分为未发生/发生组,两组患者各项血药

浓度的分布均未表现出显著差异(均 $P > 0.05$),见表 3。Logistic 回归分析结果显示,瑞戈非尼及其代谢产物 M-2、M-5 的 Cmin 和 Csum 均未表现出与 3 级 HFSR 或高血压发生风险的显著关联(均 $P > 0.05$),见表 4。

表 3 不同 HFSR 分级、高血压发生组瑞戈非尼及其代谢产物血浆谷浓度比较 (μg/L)

		瑞戈非尼	M-2	M-5	Csum
HFSR	0~2 级	2495.49±954.30	734.51±409.83	340.49±234.90	3570.48±1431.46
	3 级	2603.28±646.84	914.78±501.97	385.84±302.96	3903.90±1369.04
高血压	未发生	2419.16±934.12	731.89±484.25	271.47(145.16,441.76)	3499.58±1540.48
	发生	2763.43±724.64	890.85±255.63	412.12(316.84,428.63)	4013.77±963.40

表 4 瑞戈非尼及其代谢产物血浆谷浓度对 3 级 HFSR 及高血压发生的单因素 Logistic 回归分析

项目	危险因素	B	SE	Wald χ^2	P	HR	95% CI
3 级 HFSR	瑞戈非尼	0.000	0.001	0.060	0.806	1.000	0.999~1.001
	M-2	0.001	0.001	0.676	0.411	1.001	0.999~1.004
	M-5	0.001	0.002	0.133	0.715	1.001	0.996~1.005
	Csum	0.000	0.000	0.225	0.635	1.000	0.999~1.001
高血压	瑞戈非尼	0.000	0.001	0.662	0.416	1.000	0.999~1.002
	M-2	0.001	0.001	0.593	0.441	1.001	0.999~1.003
	M-5	0.000	0.002	0.009	0.925	1.000	0.996~1.004
	Csum	0.000	0.000	0.592	0.442	1.000	1.000~1.001

3 讨论

3.1 瑞戈非尼治疗 mCRC 的 PFS 和不良反应

瑞戈非尼通过靶向多种参与血管生成的受体来抑制肿瘤血管生成,包括血管内皮生长因子受体(VEGFR)^[16]、血管生成素受体 2(酪氨酸蛋白激酶受体 TIE2)^[16]、血小板衍生生长因子受体(PDGFR)^[17]以及成纤维细胞生长因子受体 1/2(FGFR1/2)^[18]等。这体现了瑞戈非尼作为多靶点药物所具有的复杂药效学特性。正因如此,全身性不良事件较多且较为严重。本研究评估了瑞戈非尼的疗效与不良事件,并将其与 Cmin 和 Csum 进行相关性分析。结果显示,瑞戈非尼及其代谢产物的血药浓度与疗效或不良事件均无显著相关性。

在 CONSIGN^[19]与 CONCUR^[6]试验中,以 160 mg 起始剂量分别有 49%与近 75%的患者在治疗过程中出现减量或中断。Kato 等^[20]的研究表明,在亚洲人群中以 120 mg 起始的瑞戈非尼治疗可获得与 160 mg 起始相似的疾病控制率。ReDOS^[21]临床试验显示,从 80 mg 起始并逐步递增至 160 mg 的策略可显著提高进入第三个治疗周期的患者比例(由 24%升至 43%),并表现出更好的 OS。本研究 40 例 mCRC 患者的中位 OS 为 10.0 个月,中位 PFS 为 3.6 个月,不良事件包括 HFSR、高血压与腹泻。相比之下,CORRECT^[4]试验的中位 OS 为 6.4 个月、中位 PFS 为 1.9 个月,且≥3 级不良事件包括 HFSR、乏力、腹泻与高血压等;同时,CONCUR^[6]试验的中位 OS 为 8.8 个月、中位 PFS 为 3.2 个月,不良事件包括 HFSR、高血压与高胆红素血症。与这些以 160 mg/d 为标准剂量的研究相比,本研究患者使用

的剂量相比既往临床试验^[4]中的 160 mg/d 显著降低(本研究中 90%患者起始剂量为 80~120 mg/d),这可能提示低剂量瑞戈非尼(80~120 mg/d)在亚洲人群中可能是一种有效的治疗策略,尤其适合不耐受标准剂量的患者。

3.2 瑞戈非尼及其代谢物的血药浓度与 PFS 和不良反应的相关性 本研究未观察到瑞戈非尼、M-2 和 M-5 以及总体活性药物浓度与 PFS 之间存在显著关联。Solms 等的研究同样发现瑞戈非尼暴露对疗效的影响不显著且变化趋势平坦,这一结果与本研究的结果一致^[22]。Rousseau 等则报道,当总谷浓度水平处于 2.5~5.5 mg/L 范围时,患者的 OS 显著延长,但也未观察到 Cmin 水平和 PFS 之间的相关性^[7]。日本的一项真实世界研究提示最佳暴露窗口可能更窄,Fukudo 等发现,当瑞戈非尼、M-2 和 M-5 的 Cmin 之和为 2.9~4.3 mg/L 时,PFS 显著延长;而超这一上限时,剂量限制性毒性(主要为 HFSR)的发生率明显升高^[23]。上述研究表明,PFS 与药物浓度之间并非简单的线性关系。一项回顾性研究的结果显示,接受瑞戈非尼治疗至第二个周期时累积剂量≥3180 mg 的患者其 OS 显著提高^[24]。因此,mCRC 患者接受瑞戈非尼治疗后的 PFS 可能还取决于治疗的持续性和个体化剂量调整。对于中国人群,探索一个能平衡疗效和耐受性的适当起始剂量和持续性治疗策略至关重要。从药理学角度看,瑞戈非尼及其活性代谢产物 M-2、M-5 可同时作用于血管生成与肿瘤细胞信号通路,且不同靶点的抑制阈值与敏感性并不一致。这种机制层面的复杂性,使得单一时间点的血浆总谷浓度不一定能稳

定预测疗效或毒性,也解释了本研究未观察到显著暴露-结局相关的可能原因。基于此,临床实践中采取“以耐受性为导向的低剂量起始/递增”与“结合动态暴露指标的 TDM 策略”可能更符合瑞戈非尼的药效学特征。

尽管本研究未观察到血浆 C_{min} 与 3 级 HFSR 或高血压发生的显著关联,但从分布趋势上看,发生 3 级 HFSR 患者组和发生高血压患者组的瑞戈非尼及代谢物药物 C_{min} 的中位数整体上高于未发生严重 HFSR (0~2 级) 和未发生高血压的患者组。该趋势提示更高的药物暴露可能与严重 HFSR 和高血压之间存在潜在联系。有研究指出, M-5 的 C_{min} 与皮肤毒性的发生率显著相关^[25]。HFSR 是瑞戈非尼治疗中导致剂量调整或治疗中断的主要原因之一,其发生可能与瑞戈非尼对 VEGFR、PDGFR 等通路的联合抑制所致的血管生成受抑及皮肤组织修复能力下降相关^[26]。掌跖等易受压力与摩擦的部位汗腺细胞中 PDGFR 与 c-KIT 受体高表达,可能使药物或其暴露在局部更易富集,从而诱发皮肤毒性^[27]。此外,瑞戈非尼对内皮特异性 TIE-2 受体及血管生成素通路的抑制可能影响血管重塑与炎症反应,进而增加 HFSR 发生的风险^[28]。瑞戈非尼引发的高血压机制主要与其对 VEGF/VEGFR 通路的抑制作用有关,瑞戈非尼通过降低一氧化氮的生成、增加内皮素-1 的浓度、激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统以及引发毛细血管稀疏等途径,导致血管收缩和血压升高^[29]。瑞戈非尼还会引发脂质代谢的改变,脂质在血管内皮沉积的增加可能通过免疫反应和血管内皮损伤进一步促进高血压的发生^[30]。因此,尽管本研究未观察到谷浓度与 3 级 HFSR 和高血压发生的显著相关性,但 3 级组和发生高血压组的血药浓度中位数偏高这一趋势是可以理解的,瑞戈非尼治疗相关不良事件与其血药浓度之间的关联性仍需通过大样本量的研究进一步验证。临床上,通过早期告知、监测并及时干预 HFSR,有助于维持治疗持续性并最大化获益^[31]。同时应加强血压监测并及早处理。若出现血压升高,应给予规范的降压治疗;如血压明显升高,则需考虑调整瑞戈非尼剂量或间歇停药,以降低心血管并发症风险。

3.3 局限和展望

本研究仍有若干局限。首先,本研究为单中心、小样本研究,可能存在数据偏倚;未来需纳入更多中心和样本以验证结论。其次,我们原设计拟在随访截止前每个周期均检测血清瑞戈非尼水平,但由于患者病痛影响,多次采血意愿不高,致使我们未能获得血清瑞戈非尼的 AUC。尽管存在这些限制,这是少数将 80 mg/d 作为 mCRC 患

者瑞戈非尼起始剂量的研究。更重要的是,这些患者获得了相对更长的 OS 与 PFS 等较佳临床结局。尽管纳入患者数量有限,我们的研究为亚洲人群提供了一种新的策略:瑞戈非尼的初始剂量 (80~120 mg/d) 可能更为有利。

此外,治疗结局受多种因素影响,预测瑞戈非尼的治疗效应还需要综合考虑患者的临床特征、分子特征和肿瘤负担等因素。已有研究表明,患者的年龄、体能状态、从初始诊断转移到开始瑞戈非尼的时间间隔、原发肿瘤部位等都可能对预后产生重要影响^[32, 33]。本研究发现与原发肿瘤部位为直肠的患者相比,原发部位为结肠的患者疾病进展的风险较低。另外,基线循环肿瘤 DNA 浓度、血管细胞粘附分子-1、白细胞介素-6 和 VEGFR-1 等生物标志物,被认为与 PFS 或 OS 密切相关,具有一定的预后预测价值^[34, 35]。未来的研究应综合考虑患者的基线特征、治疗持续性、血药浓度、遗传因素等多方面因素,以便更全面地预测瑞戈非尼的疗效和安全性。

【参考文献】

- [1] Siegel RL, Wagle NS, Cercek A, et al. Colorectal cancer statistics, 2023[J]. CA Cancer J Clin, 2023, 73(3): 233-254.
- [2] Shi J, Liu G, Wang H, et al. Medical expenditures for colorectal cancer diagnosis and treatment: a 10-year high-level-hospital-based multicenter retrospective survey in China, 2002-2011[J]. Chin J Cancer Res, 2019, 31(5): 825-837.
- [3] Cervantes A, Adam R, Roselló S, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2023, 34(1): 10-32.
- [4] Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet, 2013, 381(9863): 303-312.
- [5] Arai H, Battaglin F, Wang J, et al. Molecular insight of regorafenib treatment for colorectal cancer[J]. Cancer Treat Rev, 2019, 81: 101912.
- [6] Li J, Qin S, Xu R, et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2015, 16(6): 619-629.
- [7] Rousseau B, Boukerma AK, Henriques J, et al. Impact of trough concentrations of regorafenib and its major metabolites M-2 and M-5 on overall survival of chemorefractory metastatic colorectal cancer patients: results from a multicentre GERCOR TEXCAN phase II study[J]. Eur J Cancer, 2022, 168: 99-107.
- [8] Kojima A, Sogabe A, Nadai M, et al. Species differences in oxidative metabolism of regorafenib[J]. Xenobiotica, 2021, 51(12): 1400-1407.
- [9] Wang YK, Xiao XR, Xu KP, et al. Metabolic profiling of the anti-tumor drug regorafenib in mice[J]. J Pharm Biomed Anal, 2018,

- 159: 524-535.
- [10] Zopf D, Fichtner I, Bhargava A, et al. Pharmacologic activity and pharmacokinetics of metabolites of regorafenib in preclinical models [J]. *Cancer Med*, 2016, 5(11): 3176-3185.
 - [11] Sunakawa Y, Furuse J, Okusaka T, et al. Regorafenib in Japanese patients with solid tumors: phase I study of safety, efficacy, and pharmacokinetics [J]. *Invest New Drugs*, 2014, 32(1): 104-112.
 - [12] van der Kleij MBA, Guchelaar NAD, Mathijssen RHJ, et al. Therapeutic drug monitoring of kinase inhibitors in oncology [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2023, 62(10): 1333-1364.
 - [13] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会组织. 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 结直肠癌诊疗指南-2024 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2024.
 - [14] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(2): 228-247.
 - [15] U. S. Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 [EB/OL]. 2017-11-27.
 - [16] Bajbouj K, Qaisar R, Alshura MA, et al. Synergistic anti-angiogenic effect of combined VEGFR kinase inhibitors, lenvatinib, and regorafenib: a therapeutic potential for breast cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(8): 4408.
 - [17] Veeroju S, Kojonazarov B, Weiss A, et al. Therapeutic potential of regorafenib-a multikinase inhibitor in pulmonary hypertension [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(3): 1502.
 - [18] Boichuk S, Dunaev P, Galembikova A, et al. Fibroblast growth factor 2 (FGF2) activates vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling in gastrointestinal stromal tumors (GIST): an autocrine mechanism contributing to imatinib mesylate (IM) resistance [J]. *Cancers*, 2024, 16(17): 3103.
 - [19] van Cutsem E, Martinelli E, Cascinu S, et al. Regorafenib for patients with metastatic colorectal cancer who progressed after standard therapy: results of the large, single-arm, open-label phase IIIb CONSIGN study [J]. *Oncologist*, 2019, 24(2): 185-192.
 - [20] Kato T, Kudo T, Kagawa Y, et al. Phase II dose titration study of regorafenib in progressive unresectable metastatic colorectal cancer [J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 2331.
 - [21] Bekaii-Saab TS, Ou FS, Anderson DM, et al. Regorafenib dose optimization study (ReDOS): randomized phase II trial to evaluate dosing strategies for regorafenib in refractory metastatic colorectal cancer (mCRC) a "An ACCRU Network study [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(4_suppl): 611.
 - [22] Solms A, Reinecke I, Fiala-Buskies S, et al. Exposure-response relationship of regorafenib efficacy in patients with hepatocellular carcinoma [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2017, 109S: S149-S153.
 - [23] Fukudo M, Asai K, Tani C, et al. Pharmacokinetics of the oral multikinase inhibitor regorafenib and its association with real-world treatment outcomes [J]. *Invest New Drugs*, 2021, 39(5): 1422-1431.
 - [24] Hatori M, Kawakami K, Wakatsuki T, et al. Association between regorafenib dose and efficacy against metastatic colorectal cancer in a real-world setting [J]. *Dose Response*, 2021, 19(4): 15593258211047658.
 - [25] Taguchi D, Inoue M, Fukuda K, et al. Therapeutic drug monitoring of regorafenib and its metabolite M5 can predict treatment efficacy and the occurrence of skin toxicities [J]. *Int J Clin Oncol*, 2020, 25(4): 531-540.
 - [26] Li J, Gu J. Hand-foot skin reaction with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in cancer patients: a systematic review and meta-analysis [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2017, 119: 50-58.
 - [27] Lacouture ME, Reilly LM, Gerami P, et al. Hand foot skin reaction in cancer patients treated with the multikinase inhibitors sorafenib and sunitinib [J]. *Ann Oncol*, 2008, 19(11): 1955-1961.
 - [28] Belum VR, Wu S, Lacouture ME. Risk of hand-foot skin reaction with the novel multikinase inhibitor regorafenib: a meta-analysis [J]. *Investig New Drugs*, 2013, 31(4): 1078-1086.
 - [29] Dong M, Wang R, Sun P, et al. Clinical significance of hypertension in patients with different types of cancer treated with antiangiogenic drugs [J]. *Oncol Lett*, 2021, 21(4): 315.
 - [30] Kuang H, Yan Q, Li Z, et al. Comprehensive analysis of VEGF/VEGFR inhibitor-induced immune-mediated hypertension: integrating pharmacovigilance, clinical data, and preclinical models [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1488853.
 - [31] McLellan B, Ciardiello F, Lacouture ME, et al. Regorafenib-associated hand-foot skin reaction: practical advice on diagnosis, prevention, and management [J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(10): 2017-2026.
 - [32] Adenis A, de la Fouchardiere C, Paule B, 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 [J]. *BMC Cancer*, 2016, 16: 412.
 - [33] Takamizawa Y, Dai S, Horie T, et al. Prognostic role for primary tumor location in patients with colorectal liver metastases: a comparison of right-sided colon, left-sided colon, and rectum [J]. *Dis Colon Rectum*, 2023, 66(2): 233-242.
 - [34] Pastor B, André T, Henriques J, et al. Monitoring levels of circulating cell-free DNA in patients with metastatic colorectal cancer as a potential biomarker of responses to regorafenib treatment [J]. *Mol Oncol*, 2021, 15(9): 2401-2411.
 - [35] Liu Y, Lyu J, Bell Burdett K, et al. Prognostic and predictive biomarkers in patients with metastatic colorectal cancer receiving regorafenib [J]. *Mol Cancer Ther*, 2020, 19(10): 2146-2154.

(收稿日期:2025-10-16;修回日期:2026-04-02)

(本文编辑:侯晓林)