

Место регорафениба в лечении метастатического колоректального рака

А.А.Трякин✉

ФГБУ Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина Минздрава России. 115478, Россия, Москва, Каширское ш., д. 23

Регорафениб – ингибитор множества тирозинкиназ, показавший свою активность при метастатическом колоректальном раке (мКРР) и гастроинтестинальных стромальных опухолях. Применение его у пациентов с мКРР с исчерпанными возможностями лекарственной терапии привело к достоверному увеличению продолжительности жизни по сравнению с лучшей поддерживающей терапией. В данной статье обсуждаются вопросы, касающиеся эффективности, переносимости и места препарата в лечении рефрактерного мКРР.

Ключевые слова: регорафениб, антиангиогенная терапия, метастатический колоректальный рак.

✉ atryakin@mail.ru

Для цитирования: Трякин А.А. Место регорафениба в лечении метастатического колоректального рака. Современная Онкология. 2016; 18 (2): 52–56.

The role of regorafenib in the treatment of metastatic colorectal cancer

A.A.Tryakin✉

N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. 115478, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 23

Regorafenib is a multi-tyrosine kinase inhibitor, associated with the activity in metastatic colorectal cancer (mCRC) and gastrointestinal stromal tumors. Regorafenib application in patients with mCRC after exhausting all available drug therapies have resulted in statistically significant increase in life expectancy in comparison with best supportive therapy. This article discusses the issues concerning the efficacy, tolerability and the role of the drug in the treatment of refractory mCRC.

Key words: regorafenib, antiangiogenic therapy, metastatic colorectal cancer.

✉ atryakin@mail.ru

For citation: Tryakin A.A. The role of regorafenib in the treatment of metastatic colorectal cancer. Journal of Modern Oncology. 2016; 18 (2): 52–56.

Введение

Последнее десятилетие отметилось бурным прогрессом в лечении метастатического колоректального рака (мКРР): в практику вошли моноклональные антитела, блокирующие ангиогенез (бевацизумаб, афлиберцепт, рамцизумаб) или рецептор EGFR (цетуксимаб, панитумумаб). Появилось понимание роли мутации генов семейства RAS как фактора, предсказывающего эффективность анти-EGFR-антител, мутации гена BRAF – как негативного прогностического фактора, требующего назначения в 1-й линии максимально агрессивной терапии. Появление новых препаратов сделало возможным дифференцированный подход к выбору 1-й линии – как наиболее важного этапа лечения мКРР. Так, большая частота объективных ответов и их глубина при назначении анти-EGFR-антител определяют показания к их применению у пациентов с большой опухолевой массой или с потенциально резектабельными метастазами. В то же время в качестве паллиативной терапии 1-й линии при минимальной распространенности процесса и его торпидном течении может быть выбрана малотоксичная комбинация бевацизумаба с фторпиримидинами. Прогресс не ограничился лишь появлением новых лекарственных препаратов. Расширились возможности и показания к резекциям печени при ее метастатическом поражении, появились такие новые методики локального контроля, как стереотаксическая лучевая терапия, радиоэмболизация печеночной артерии (SIRT).

Все это привело к значимому увеличению продолжительности жизни больных с 20,6 мес при применении режимов FOLFOX/FOLFIRI [1] до 29,8 мес при использовании комбинации FOLFOXIRI + бевацизумаб [2] или 33,1 мес в группе FOLFIRI + цетуксимаб у больных с отсутствием мутаций в генах RAS [3].

Несмотря на успехи 1 и 2-й линий терапии, у большинства больных мКРР рано или поздно развивается прогрессирование заболевания, что диктует необходимость проведения 3-й и последующих линий терапии. Кроме повторного назначения применявшихся ранее препаратов, единственным эффективным вариантом 3–4-й линий до недавнего времени были анти-EGFR-антитела в монотерапии или комбинации с иринотеканом. Назначение последних позволяло достичь медианы продолжительности жизни 8–10 мес у пациентов без мутации KRAS [4, 5]. В последнее время появились данные об эффективности анти-PD-L-иммунотерапии в лечении мКРР с высокой микросателлитной нестабильностью, успешной возможности комбинации ингибиторов BRAF и анти-EGFR-антител при мутации BRAF, а при гиперэкспрессии HER2neu – комбинации трастузумаба и лапатиниба. К сожалению, эти перспективные опции касаются лишь небольших (3–8%) когорт пациентов. Еще одной опцией для пациентов с рефрактерным мКРР стало появление нового препарата регорафениб, роль которого и отражена в настоящей статье.

Регорафениб в лечении мКРР

Регорафениб имеет структуру, схожую с сорафенибом, который был исходно разработан как ингибитор тирозинкиназы RAF1. Несмотря на структурное сходство, регорафениб обладает более сильным и широким ингибирующим эффектом на ряд киназ, вовлеченных в ангиогенез (VEGFR-1, -2, -3, TIE2), развитие стромы (PDGFR-β, FGFR-1), онкогенез (дикий тип и V600E мутированный BRAF, дикий и мутированный KIT, мутированный RET). Данный эффект реализуется как в угнетении сосудистой перфузии в опухоли, так и в прямом антипролиферативном эффекте, пока-

Таблица 1. Исследования по применению регорафениба у пациентов с рефрактерным мКРР

Исследование	Число больных	ВБП, медиана, мес		ОР; p	ОВ, медиана, мес		ОР; p
		регорафениб	плацебо		регорафениб	плацебо	
CORRECT [9]	760	1,9	1,7	0,49; 0,0001	6,4	5,0	0,77; 0,0052
CONCUR [10]	204	3,2	1,7	0,31; 0,001	8,8	6,3	0,55; 0,0002
REBECCA [11]	500	2,7	–	–	5,5	–	–
CONSIGN [12]	2872	2,7	–	–	Нет данных	–	–

занном на ксенографтах гастроинтестинальных стромальных опухолей, КРР, раке почки [6–8].

Результаты рандомизированных исследований III фазы Исследование CORRECT

Обнадёживающие результаты предклинических и клинических исследований I/II фазы по применению регорафениба у пациентов с рефрактерным мКРР послужили основой для проведения большого рандомизированного исследования III фазы CORRECT [9].

В данное исследование включались пациенты с прогрессирующим мКРР и статусом ECOG 0–1, которые ранее получали оксалиплатин, иринотекан, фторпиримидины, бевацизумаб и анти-EGFR-антитела (при диком типе KRAS). Учитывая, что для данных пациентов не существовало других опций лечения, пациенты в соотношении 2:1 рандомизировались в группу регорафениба (160 мг/сут 1–21-й день каждые 4 нед) или плацебо. Основной задачей исследования было удлинение продолжительности жизни больных (отношение рисков – ОР 0,75 по сравнению с медианой общей выживаемости – ОВ 4,5 мес в группе плацебо).

За период с 2010 по 2011 г. 760 пациентов из 16 стран приняли участие в исследовании. Основные характеристики больных обеих групп были сравнимы, за исключением большей частоты KRAS-мутаций в группе плацебо. Около 1/2 пациентов на момент начала исследования уже имели за плечами четыре и более линий терапии.

Применение регорафениба позволило достоверно улучшить ОВ с 5,0 до 6,4 мес (медианы, ОР 0,77; $p=0,0052$). Схожий выигрыш был достигнут и в показателях выживаемости без прогрессирования – ВБП (медианы 1,9 и 1,7 мес, ОР 0,49; $p<0,00001$); рис. 1, 2. Новый препарат не увеличивал частоту объективных ответов, однако привёл к росту контроля заболевания с 15 до 41% больных. На основании результатов данного исследования регорафениб в 2012 г. был зарегистрирован Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration – FDA), а в 2013 г. – Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency – EMA) для лечения у больных мКРР, рефрактерным к проводимой терапии.

Исследование CONCUR [10]

В исследовании CORRECT лишь 15% больных были представлены жителями Азии, 90% из которых являлись японцами. Известно, что переносимость ряда препаратов азиатами отличается от таковой у европейцев. Для подтверждения эффективности и переносимости регорафениба в азиатской популяции больных КРР было инициировано исследование III фазы CONCUR. Дизайн этого исследования был схож с дизайном предшествующего. Основной задачей исследования CONCUR было улучшение ОВ. Меньшая доступность современных препаратов в странах Азии отразилась в более «мягких» требованиях к предшествующей химиотерапии, которой должно было быть не менее двух линий.

С 2012 по 2013 г. 204 пациента (большой частью из Китая) были включены в исследование. Как и в исследовании CORRECT, регорафениб привел к достоверному увеличению показателей ОВ (медианы с 6,3 до 8,8 мес, ОР 0,55, 95% доверительный интервал – ДИ 0,40–,77; $p=0,0002$) и ВБП (медианы с 1,7 до 3,2 мес, ОР 0,31, 95% ДИ 0,22–0,44; $p<0,0001$); табл. 1 [10]. Анализ показал схожий

Рис. 1. ВБП больных (исследование CORRECT).

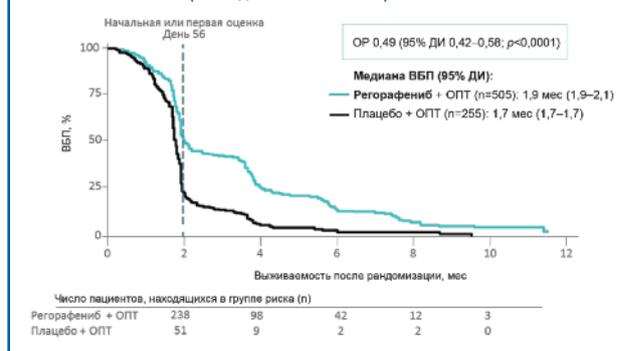
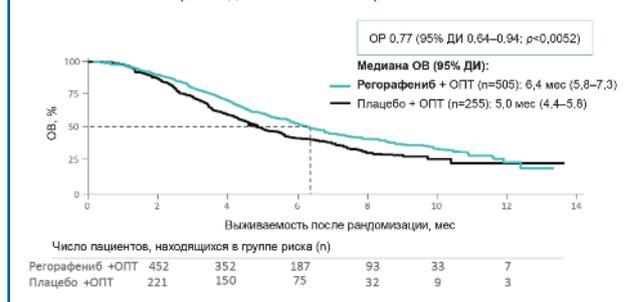


Рис. 2. ОВ больных (исследование CORRECT).



выигрыш в разных подгруппах больных независимо в том числе и от мутаций KRAS и BRAF.

Наиболее частыми осложнениями терапии явились ладонно-подошвенный синдром – ЛПС (16%), артериальная гипертензия (11%), гипербилирубинемия (12%), что не отличалось от профиля токсичности в азиатской популяции больных других исследований. Частота серьезных нежелательных явлений не превышала таковую в группе плацебо, 14% пациентов прекратили терапию из-за побочных эффектов препарата.

Исследования CONSIGN и REBECCA

Подтверждение эффективности и переносимости регорафениба на большей популяции больных – пострегистрационные исследования CONSIGN и REBECCA.

Не вызывает сомнения, что наибольший научный вес имеют исследования III фазы, где в прямом сравнении со стандартным лечением или плацебо доказываются активность нового препарата. В то же время в данные исследования отбираются пациенты в соответствии со строгими критериями отбора, а их число не превышает нескольких сотен. Для подтверждения эффективности и переносимости нового препарата проводятся пострегистрационные исследования на большем числе пациентов без группы сравнения. В случае с регорафенибом таким и явилось исследование IIIb фазы CONSIGN [12]. 2872 пациента из 25 стран мира приняли в нем участие. Критерии включения были схожими с исследованием CORRECT и включали в себя прогрессирование во время или в течение 3 мес после завершения терапии, истощенность ее возможностей, ECOG 0/1. Основной задачей исследования была оценка переносимости препарата. Регорафениб назначался в суточной дозе 160 мг на протяжении 3 нед с последующим недельным перерывом. Схожая программа расширен-

Таблица 2. Токсичность и переносимость регорафениба в разных исследованиях (%)

	CORRECT [9]		CONCUR [10]		REBECCA [11]	CONSIGN [12]
	регорафениб (n=500)	плацебо (n=253)	регорафениб (n=136)	плацебо (n=68)	регорафениб (n=500)	регорафениб (n=2864)
Токсичность – ≥3-я степень	54	14	54	15	32	57
Астения	10	5	НД	НД	18	13
ЛПС	17	<1	16	0	12	14
Диарея	7	1	НД	НД	5	5
Гипертензия	7	1	11	3	6	15
Сыпь	6	0	НД	НД	НД	НД
Коррекция дозы	67	23	71	16	НД	74
Отмена лечения	8,2	1,2	14	6	м	25

Примечание. НД – нет данных.

Таблица 3. Эффективность монотерапии анти-EGFR-антител и регорафениба у рефрактерных к стандартной терапии больных мКРП

Лечебные группы	ОР ВБП	ОР ОВ
Цетуксимаб (дикий KRAS)	0,40	0,55
Плацебо [16]		
Панитумумаб (дикий KRAS)	0,45	0,99
Плацебо [17]		
Регорафениб (CORRECT)	0,49	0,77
Плацебо [9]		
Регорафениб (CONCUR)	0,31	0,55
Плацебо [10]		

ного доступа проходила и во Франции, результаты ее были представлены в виде исследования REBECCA (n=500) [11].

Токсический профиль регорафениба существенно не различался между всеми исследованиями (табл. 2). Токсичность 3–4-й степени отмечалась у 1/2 больных. Чаще всего встречались астения (10–18%), ЛПС (12–17%), диарея (5–7%), артериальная гипертензия (6–11%). Меньшая токсичность в исследовании REBECCA может объясняться ретроспективным характером анализа данных. Модификация дозы препарата потребовалась у 67–75% пациентов, однако отмена лечения из-за побочных эффектов была нечастым событием (8–14%), за исключением исследования CONSIGN (25%). Столь высокая частота прекращения терапии в последнем может быть объяснена «неподготовленностью» врачей к самостоятельной коррекции дозы в отсутствие жестких требований протокола.

Показатели ВБП обоих пострегистрционных исследований оказались идентичны (2,7 мес), не отличаясь от предшествующих исследований CORRECT и CONCUR. Данные по ОВ в исследовании CONSIGN еще недоступны.

Кому и когда показано назначение регорафениба? Факторы, предсказывающие эффективность регорафениба

Итак, регорафениб продемонстрировал достоверное улучшение выживаемости больных рефрактерным мКРП. Можем ли мы выявить пациентов, имеющих больший шанс ответа на лечение? Проведенный анализ клинических данных исследования CORRECT показал, что выигрыш от терапии наблюдался у всех пациентов, независимо от возраста, расы, пола, числа проведенных линий терапии, локализации первичной опухоли, наличия мутации KRAS, статуса ECOG (0 или 1) [9]. Позже по результатам этого же исследования был проведен масштабный анализ различных молекулярных факторов [13]. С применением наиболее чувствительной на сегодняшний день технологии BEAMing в циркулирующей опухолевой ДНК и первичной опухоли определялись мутации KRAS, BRAF, PIK3CA. Кроме того, в плазме изучалась концентрация различных белков, вовлеченных в ангиогенез и патогенез КРП. На основе проведенного последующего многофакторного анализа не удалось выявить факторы, которые бы

предсказывали большую или меньшую эффективность регорафениба.

Интересным представляется и недавно опубликованный клинический случай с выраженным длительным ответом на терапию регорафенибом одного пациента с метастатическим раком прямой кишки. Секвенирование ДНК опухоли, а потом и самого пациента, выявило наследственную мутацию PDGFR-β, которая является одной из мишеней регорафениба [14]. Данное наблюдение требует подтверждения на большем числе больных.

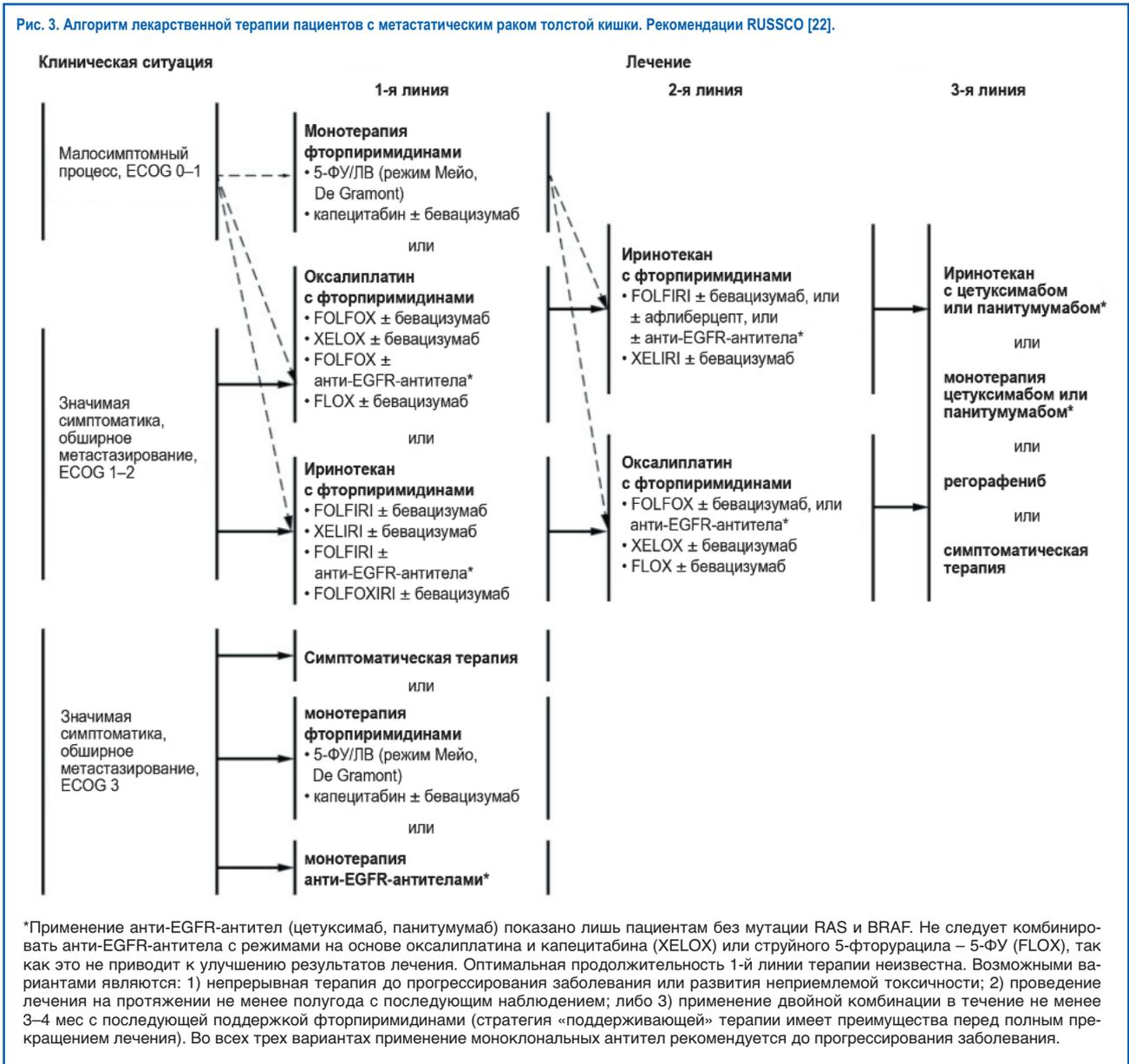
Каким требованиям должен отвечать пациент?

Назначая терапию при любых злокачественных опухолях, нам ежедневно приходится взвешивать потенциальный выигрыш и вред. И если 1-я линия терапии в том или ином виде предлагается подавляющему большинству больных, то к назначению 3-й и последующих линий врач начинает подходить уже с большей осторожностью, прежде всего из-за драматического падения ее эффективности [15]. Одним из важных критериев оценки общего состояния пациента является шкала ECOG. Во все четыре цитированных выше исследования по изучению регорафениба, за исключением 10% больных исследования REBECCA, включались только пациенты со статусом ECOG 0–1. Вопрос о возможности применения регорафениба у пациентов со статусом ECOG 2 обсуждается. С одной стороны, у нас на сегодняшний день нет данных, говорящих об эффективности препарата в этой прогностически неблагоприятной группе больных, с другой – мы можем ожидать и худшую переносимость лечения. Учитывая, что основная токсичность наблюдается на первом курсе, представляется обоснованным начало терапии пациентам с ECOG 2 в редуцированной дозе (120 мг или даже 80 мг) с эскалацией ее каждую неделю при хорошей переносимости.

Другим важным критерием назначения регорафениба в соответствии с зарегистрированными показаниями является рефрактерный к стандартной терапии опухолевый процесс. Таким образом, подразумевается, что все пациенты до назначения препарата должны получить оксалиплатин, иринотекан, фторпиримидины, анти-VEGF-терапию и анти-EGFR-антитела (при отсутствии мутации RAS и BRAF). Однако как применить эти показания в России, где таргетную терапию получают лишь подавляющее меньшинство пациентов? Вполне реально можно представить ситуацию, когда у врача нет возможности назначить, например, бевацизумаб и анти-EGFR-антитела, а из таргетных препаратов в наличии имеется регорафениб. Можно ли применять его в такой ситуации? Переводя ответ на данный вопрос в практическую плоскость, я бы сформулировал его в виде двух составляющих: будет ли регорафениб эффективен у менее предлеченных больных и возможно ли после него применять другую терапию?

На первый вопрос мы можем получить косвенный ответ из исследования CONCUR. Как уже упоминалось, в связи с худшей доступностью препаратов в странах Азии (по сравнению с Западной Европой и США) в исследование разрешалось включать пациентов, которые ранее не по-

Рис. 3. Алгоритм лекарственной терапии пациентов с метастатическим раком толстой кишки. Рекомендации RUSSCO [22].



лучили всей теоретически доступной терапии. Таким образом, около 40% больных в исследовании не получили никакой таргетной терапии. Выигрыш в ОВ от назначения регорафениба у них оказался более значимым (ОР 0,31) по сравнению с пациентами, получавшими ранее бевацизумаб и/или анти-EGFR-антитела (ОР 0,77) [10]. Интересными представляются и результаты непрямого сравнения исследований III фазы, оценивавших эффективность анти-EGFR-антител и регорафениба у рефрактерных больных МКРР. Как видно из табл. 3, оба класса препаратов демонстрируют схожую эффективность как в показателях ВБП, так и ОВ.

Схожая эффективность препаратов послужила даже основой для начала проведения в Японии исследования REVERSE (UMIN000011294), которое должно ответить на вопрос об оптимальной последовательности терапии регорафенибом и анти-EGFR-антителами. В нем прогрессирующие на химиотерапии больные с диким типом KRAS будут рандомизированы в группу регорафениба с последующей терапией цетуксимабом в случае прогрессирования либо на обратную последовательность [18].

Как уже указывалось, регорафениб зарегистрирован у больных с исчерпанными возможностями стандартной терапии. Однако из этого совершенно не следует, что в случае прогрессирования на регорафенибе у пациента

Рис. 4. Варианты применения регорафениба в реальной клинической практике.



больше нет других возможностей лечения. Так, в 2015 г. был представлен анализ лечения 173 пациентов, 1/3 из которых после прогрессирования на регорафенибе получили другую терапию [19]. При повторном назначении стандартной терапии (которую больные уже получали ранее!) контроль болезни удалось достичь у 61% пациентов.

Авторы даже делают вывод о возможной способности регорафениба восстанавливать чувствительность опухолевых клеток к химиотерапии.

Место регорафениба в соответствии с клиническими рекомендациями

На сегодняшний день регорафениб включен в клинические рекомендации National Comprehensive Cancer Network [20], European Society for Medical Oncology [21], Российского общества клинических онкологов (RUSSCO) [22] по лечению рака толстой кишки. В соответствии с зарегистрированными показаниями, в указанных рекомендациях препарат представлен в качестве 3–4-й линии терапии (рис. 3).

Следует помнить, что число линий терапии не является критерием к назначению регорафениба. При благоприятном течении опухолевого процесса, когда на каждой линии терапии удается достигать длительных ремиссий, показано повторное применение ранее эффективных комбинаций, и назначение регорафениба может быть отложено на более поздние сроки. Противоположной мо-

жет быть ситуация с назначением пациенту с мутированным KRAS и потенциально резектабельными метастазами в печень предоперационной химиотерапии по программе FOLFOXIRI с бевацизумабом, достижение эффекта, выполнение R0-резекции, последующим прогрессированием в первые месяцы после вмешательства. В такой ситуации регорафениб может быть применен, формально, уже в качестве 1-й линии терапии (рис. 4).

Заключение

Регорафениб – низкомолекулярный ингибитор множества тирозинкиназ, показавший свою активность в лечении предлеченных больных мКРР и гастроинтестинальными стромальными опухолями. Пероральный режим дозирования, активность вне зависимости от клинических и молекулярных особенностей опухоли делают его крайне востребованным. Также важным является тот факт, что с регорафенибом у нас появилась еще одна дополнительная линия терапии мКРР, достоверно увеличивающая продолжительность жизни пациентов.

Литература/References

1. Tournigand C, André T, Achille E et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: A randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 229–37.
2. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol* 2015; 16 (13): 1306–15.
3. Stintzing S, Jung A, Rossius L et al. Mutations within the EGFR signaling pathway: Influence on efficacy in FIRE-3 – A randomized phase III study of FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab as first-line treatment for wild-type (WT) KRAS (exon 2) metastatic colorectal cancer (mCRC) patients. *J Clin Oncol* 2014; 32 (Suppl. 3; abstr. 445).
4. Price TJ, Peeters M, Kim TW et al. Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPCCCT): a randomised, multicentre, open-label, non-inferiority phase 3 study. *Lancet Oncol* 2014; 15 (6): 569–79.
5. Amado RG, Wolf M, Peeters M et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26 (10): 1626–34.
6. Wilbelm SM, Dumas J, Adnane L et al. Regorafenib (BAY 73-4506): a new oral multikinase inhibitor of angiogenic, stromal and oncogenic receptor tyrosine kinases with potent preclinical antitumor activity. *Int J Cancer* 2011; 129 (1): 245–55.
7. Cyran CC, Kazmierczak PM, Hirner H et al. Regorafenib effects on human colon carcinoma xenografts monitored by dynamic contrast-enhanced computed tomography with immunohistochemical validation. *PLoS One* 2013; 8 (9): e76009.
8. Abou-Elkacem L, Arns S, Brix G et al. Regorafenib inhibits growth, angiogenesis, and metastasis in a highly aggressive, orthotopic colon cancer model. *Mol Cancer Ther* 2013; 12 (7): 1322–31.
9. 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. *Lancet* 2013; 381 (9863): 303–12.
10. 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. *Lancet Oncol* 2015; 16: 619–29.
11. Tougeron D, Desseigne F, Etienne PL et al. REBECCA: a large cohort study of regorafenib (REG) in the real-life setting in patients (pts) previously treated for metastatic colorectal cancer (mCRC). *Ann Oncol* 2014; 25 (4): iv167–209.
12. Van Cutsem E, Ciardiello F, Seitz J-F et al. Results from the large, open-label phase 3b CONSIGN study of regorafenib in patients with previously treated metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2015; 26 (Suppl. 4): iv118.
13. Taberero J, Lenz HJ, Siena S et al. Analysis of circulating DNA and protein biomarkers to predict the clinical activity of regorafenib and assess prognosis in patients with metastatic colorectal cancer: a retrospective, exploratory analysis of the CORRECT trial. *Lancet Oncol* 2015; 16 (8): 937–48.
14. Rechsteiner M, Wild P, Kiessling MK et al. A novel germline mutation of PDGFR-beta might be associated with clinical response of colorectal cancer to regorafenib. *Ann Oncol* 2015; 26 (1): 246–8.
15. Федянин М.Ю., Трякин А.А., Тюляндин С.А. Химиотерапия больных метастатическим раком толстой кишки. *Онкологическая колопроктология*. 2012; 2: 26–35. / Fedianin M.Yu., Triakin A.A., Tyulandin S.A. Khimioterapiya bol'nykh metastaticheskim rakom tolstoy kishki. *Onkologicheskaya koloproktologiya*. 2012; 2: 26–35. [in Russian]
16. Karapetis CS, Kambata-Ford S, Jonker DJ et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2008; 359 (17): 1757–65.
17. Amado RG, Wolf M, Peeters M et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26 (10): 1626–34.
18. Sbitara K, Yamazaki K, Uetake H et al. Randomized phase II study of regorafenib followed by cetuximab versus reverse sequence for wild-type KRAS metastatic colorectal cancer previously treated with fluoropyrimidine, oxaliplatin, and irinotecan (REVERCE). *J Clin Oncol* 2014; 32 (Suppl; abstr. TPS3662): 5s.
19. Kidd MT, Wilcox RE, Rogers J et al. Efficacy of chemotherapy after treatment with regorafenib in metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 2015; 33 (Suppl. 3; abstr. 678).
20. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Colon Cancer. Version 2.2016. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf.
21. Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *An Oncol* 2014; 25 (Suppl. 3): iii1–ii9.
22. Трякин А.А., Артамонова Е.В., Бесова Н.С. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки. *Злокачественные опухоли*. 2015; 4 (Спецвып.): 214–29. / Triakin A.A., Artamonova E.V., Besova N.S. i dr. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniiu raka obodochnoi kishki. *Zlokachestvennyye opukhli*. 2015; 4 (Spetsstyp.): 214–29. [in Russian]

Сведения об авторе

Трякин Алексей Александрович – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина. E-mail: atryaikin@mail.ru