

Современные перспективы в последовательной терапии метастатического колоректального рака с акцентом на использование регорафениба

М.И. Секачева^{✉1}, Р.И. Нуриев¹, А.А. Рожков¹, А.В. Семенов¹, Н.Н. Багмет², А.М. Борода¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Россия

[✉]sekach_rab@mail.ru

Аннотация

За последние два десятилетия появилось множество новых видов таргетной терапии метастатического колоректального рака (МКРР), что значительно повысило выживаемость пациентов. Однако при этом возникли вопросы, связанные с определением оптимальной последовательности и комбинации разных препаратов. Цитотоксические агенты, включая иринотекан, оксалиплатин, 5-фторурацил и капецитабин, являются основой лечения МКРР. В дополнение к ним арсенал современного онколога включает в себя препараты из групп, направленных на ингибирование эпидермальных факторов роста (например, цетуксимаб и панитумумаб) и ингибирование факторов ангиогенеза опухоли (например, бевацизумаб и афлиберцепт). Кроме того, при определенной молекулярной сигнатуре опухоли возможно использование иммуноонкологических препаратов, а также трастузумаба и энкорафениба. К сожалению, эти новые показания охватывают лишь небольшую часть пациентов. Отдельное место занимает мультикиназный ингибитор регорафениб, который может быть использован у пациентов вне зависимости от статуса мутации RAS. В последние годы все большее внимание уделяется подбору препаратов для последовательной терапии МКРР. В этом обзоре обсуждаются важные клинические данные, касающиеся непосредственно роли таргетных препаратов в лечении МКРР в разных подгруппах пациентов.

Ключевые слова: метастатический колоректальный рак, таргетная терапия колоректального рака, регорафениб, последовательная терапия.

Для цитирования: Секачева М.И., Нуриев Р.И., Рожков А.А. и др. Современные перспективы в последовательной терапии метастатического колоректального рака с акцентом на использование регорафениба. Современная Онкология. 2020; 22 (3): 109–113. DOI: 10.26442/18151434.2020.3.200342

Review

Modern perspectives in sequential therapy for metastatic colorectal cancer with reference to the use of regorafenib

Marina I. Sekacheva^{✉1}, Rinat I. Nuriev¹, Aleksandr A. Rozhkov¹, Alexey V. Semenov¹, Nikolai N. Bagmet², Aleksandr M. Boroda¹

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery, Moscow, Russia

[✉]sekach_rab@mail.ru

Abstract

Over the past two decades, many new variants of targeted therapy for metastatic colorectal cancer (mCRC) had appeared, and significantly increased patient survival. However, there were questions relating to the definition of the optimal sequence and the combination of different drugs. Cytotoxic agents, including irinotecan, oxaliplatin, 5-fluorouracil and capecitabine, are the basis of the treatment of mCRC. In addition, the arsenal of modern oncologist includes the group of drugs inhibiting the epidermal growth factors (for example, cetuximab and panitumumab) and inhibiting tumor angiogenesis factors (for example, bevacizumab and aflibercept). Moreover, the use of immuno-oncology drugs, trastuzumab or encorafenib is possible in case of knowing tumor-specific molecular signature. Unfortunately, these new indications can be used only in small proportion of patients. The multikinase inhibitor regorafenib takes a special place, it can be used in patients in spite of RAS mutation status. The increasing attention has been paid to the selection of the drugs for sequential therapy of mCRC, recently. This review discusses important clinical data on the direct role of targeted drugs in the treatment of mCRC in different subgroups of patients.

Key words: metastatic colorectal cancer, targeted therapy of colorectal cancer, regorafenib, sequential therapy.

For citation: Sekacheva M.I., Nuriev R.I., Rozhkov A.A. et al. Modern perspectives in sequential therapy for metastatic colorectal cancer with reference to the use of regorafenib. Journal of Modern Oncology. 2020; 22 (3): 109–113. DOI: 10.26442/18151434.2020.3.200342

Введение

За последние два десятилетия общая выживаемость (ОВ) пациентов с метастатическим колоректальным раком (мКРР) заметно увеличилась. Во многих последних рандомизированных клинических исследованиях медиана ОВ пациентов равняется 30 мес или даже дольше [1–4]. Причины этого многочисленны и многофакторны, но наиболее важными можно считать усовершенствование терапии 1-й линии и выявление факторов (например, биомаркеров) оптимизации лечения на основе многофакторного процесса принятия решений; увеличение частоты резекций ограниченных метастазов и, следовательно, рост числа пациентов с низким риском рецидива; а также растущее количество вариантов лечения с формированием терапевтических последовательностей благодаря внедрению новых терапевтических препаратов [5]. Остается неясным вопрос, какой именно из этих факторов имел наибольший успех, однако в важной роли современных схем химио- и таргетной терапии мало кто сомневается. Сегодня для лечения мКРР доступно несколько таргетных препаратов, направленных на ингибирование ангиогенеза, которые используются либо в виде монотерапии, либо в сочетании с химиотерапией [6]. В этой статье обобщены данные о современных схемах лечения мКРР, рассмотрены клинические данные, подтверждающие роль таргетных препаратов в основных терапевтических схемах, а также проанализированы новые тенденции в терапевтических стратегиях и молекулярном тестировании при колоректальном раке (КРР).

Химиотерапевтические методы

Общепринятыми как в России, так и в международном сообществе схемами 1-й линии лечения мКРР являются химиотерапевтические методы, базовым компонентом которых считается 5-фторурацил. Так, большинство профессиональных руководств рекомендуют начинать лечение мКРР со схем FOLFOX (5-фторурацил + оксалиплатин + лейковорин), FOLFIRI (5-фторурацил + иринотекан + лейковорин), XELOX (капецитабин + оксалиплатин) или FOLFOXIRI (5-фторурацил + оксалиплатин + иринотекан + лейковорин) [7]. Эти схемы интенсивной цитотоксической терапии имеют схожую терапевтическую эффективность [7–10].

Последовательная терапия с использованием таргетных препаратов

С середины 1990-х годов в арсенале вариантов лечения КРР появилось несколько основных таргетных препаратов. С появлением новых вариантов лечения и комбинаций медиана ОВ пациентов увеличилась приблизительно до 36 мес при опухолях RAS дикого типа [1]. Результаты проведенных клинических исследований позволяют в настоящее время не просто выбирать различные таргетные препараты для лечения КРР, но и помогают определять последовательность использования препаратов с переходом на следующие этапы лечения при недостаточной эффективности.

Бевацизумаб, ингибитор биологической активности фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), цетуксимаб и панитумумаб, блокаторы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) являются таргетными препаратами, которые в настоящее время используются в качестве терапии 1-й линии мКРР в сочетании с химиотерапией. Данные препараты показали свою эффективность в соответствующих клинических исследованиях [11–13].

Подбор терапии при прогрессии заболевания после использования препаратов 1 и 2-й линии является крайне сложной задачей. Тем не менее уже сегодня можно выделить несколько важных опорных точек, которые позволяют принимать решение об использовании того или иного препарата. Во-первых, важно принимать во внимание индивидуальные факторы пациента (например, сопутствующие заболевания). Во-вторых, стоит учесть молекулярные характеристики и тенденции прогрессирования заболевания. В-третьих, нужно обратить внимание на факторы, связанные с предыдущим лечением, которые включают в себя эффективность и побочные эффекты препаратов.

Роль регорафениба в терапии мКРР

Регорафениб является мультикиназным ингибитором, направленным на ингибирование ангиогенеза, онкогенеза, а также таргетирующим микроокружение опухоли (тромбоцитарный фактор роста и фактор роста фибробластов) [14]. Этот препарат показал свою эффективность в исследовании CORRECT, приведя к значительному увеличению ОВ пациентов по сравнению с плацебо (медиана ОВ 6,4 мес против 5,0 мес; $p=0,005$). В клиническое исследование включались пациенты с оценкой по шкале ECOG-ВОЗ 0 или 1 с прогрессией заболевания на фоне химиотерапии на основе 5-фторурацила, оксалиплатина и иринотекана, ингибитора VEGF и, если обнаружена мутация KRAS дикого типа, ингибитора EGFR [15]. Показатели контроля заболевания оказались значительно выше у пациентов, которые получали регорафениб (41% против 15%; $p<0,001$) [15, 16]. Кроме того, существуют данные ретроспективного анализа, свидетельствующие о том, что радиологические признаки возникновения кавитации в местах метастазов в легкие при терапии регорафенибом ассоциировано с благоприятным исходом [17].

Результаты исследования CORRECT подтверждены также в другом исследовании III фазы под названием CONCUR. Регорафениб привел к значительному увеличению ОВ (первичной конечной точки исследования) и выживаемости без прогрессирования (ВБП) по сравнению с плацебо (медиана ОВ 8,8 мес против 6,3 мес; $p=0,00016$; медиана ВБП 3,2 мес против 1,7 мес; $p<0,0001$ соответственно) [18]. В отличие от исследования CORRECT, в исследовании CONCUR приняли участие больше пациентов, которые получали только одну или две предыдущие схемы препаратов (35% от общего числа пациентов). Кроме того, проведен анализ подгрупп, который показал, что более раннее применение регорафениба может быть ассоциировано с более благоприятными исходами [18]. Схожие результаты с данными рандомизированных исследований III фазы CORRECT и CONCUR наблюдались в когортном исследовании REBECCA и большом проспективном исследовании CONSIGN [19, 20]. Стоит упомянуть, что регорафениб показал относительно хороший профиль токсичности с данными, примерно совпадающими с результатами более ранних исследований. Наиболее частыми побочными эффектами стали артериальная гипертензия, дерматологические проявления токсичности, утомляемость, увеличение уровня билирубина, аспаратаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы [20]. Согласно данным исследований CORRECT и CONCUR применение регорафениба не привело к ухудшению качества жизни пациентов по сравнению с применением плацебо [16, 18].

Крайне интересным является тот факт, что регорафениб довольно редко приводит к гематологическим побочным эффектам. В связи с отличным от химиотерапии профилем токсичности целесообразно использование регорафениба при развитии гематологических побочных эффектов на фоне химиотерапии. К сожалению, на сегодняшний день нет данных клинических исследований, позволяющих достоверно рекомендовать использование регорафениба при развитии серьезных гематологических побочных эффектов, ограничивающих применение химиотерапевтических агентов. Однако, учитывая также и возможную ресенсибилизирующую роль регорафениба, данная последовательность является крайне перспективной для последующего изучения.

Иммуномодулирующие свойства регорафениба

Кроме влияния на ангио- и онкогенез регорафениб обладает также и иммуномодулирующими свойствами. В последние десятилетия стало известно, что иммунная система крайне тесно взаимодействует с опухолями, и разработаны препараты, усиливающие противоопухолевую активность иммунных клеток. Известно, что регорафениб ингибирует CSF1R, рецептор тирозинкиназы, участвующий в пролиферации макрофагов [21]. Опухольассоциированные макрофаги (TAM) обычно играют отрицательную роль в противо-

опухолем ответе, выделяя ингибирующие цитокины и подавляя иммунную реакцию. Таким образом, ингибирование CSF1R может приводить к снижению рекрутирования опухолюассоциированных макрофагов, ограничивая их иммуноподавляющую функцию [21]. В последние годы ингибиторы иммунных контрольных точек, включая антитела против PD-1/PD-L1, стали неотъемлемой частью терапии многих онкологических заболеваний. Несмотря на высокую эффективность данных препаратов при лечении некоторых видов опухолей, ответ к ним не всегда удовлетворителен. В связи с этим способность регорафениба модулировать противоопухолевый иммунитет находится в центре внимания. Кроме того, предполагается что данный препарат может усиливать эффект ингибиторов PD-1 и PDL-1. Например, из результатов исследования REGONIVO известно, что комбинированная терапия ниволумабом и регорафенибом мКРР приводит к значительному снижению количества регуляторных Т-клеток в популяции опухолинфильтрирующих лимфоцитов (ТЛ) [22]. Данное наблюдение крайне важно, поскольку регуляторные Т-клетки подавляют иммунный ответ, и повышенная инфильтрация опухолевой ткани этими клетками ассоциирована с пониженной эффективностью терапии ингибиторами иммунных контрольных точек. Таким образом, использование регорафениба может помочь улучшить результаты иммунотерапии мКРР.

Использование биомаркеров при подборе терапии

До сих пор не разработана панель биомаркеров, которая позволяла бы однозначно подбирать терапию мКРР. Тем не менее уже известны прогностические маркеры неблагоприятного исхода заболевания, используемые для отбора пациентов, которые могут получить наибольшую пользу от антител к эпидермальным факторам роста. Несколько лет назад разработана система классификации КРР, основанная на экспрессии генов, которая выделяет четыре основных подтипа КРР, называемых консенсусными (CMS) [23, 24]. Для этого использованы данные исследования CORRECT. Например, уже известно, что пациенты с КРР субтипов CMS2 и CMS4 показывают наибольшую эффективность от терапии регорафенибом, выраженную в ОВ. В то же время, если сравнивать показатели ВВП заболевания, то наилучшая эффективность регорафениба наблюдалась для подтипов CMS2, CMS3 и CMS4, но не для подтипа CMS1 [25]. Данная новая классификация КРР, основанная на взаимосвязи между фенотипом неопластической клетки и соответствующим иммунным и стромальным профилем, в будущем может стать основой для определения наиболее подходящих методов лечения.

Повторное использование таргетных препаратов

Повторное использование, или реинтродукция, препарата либо терапевтической схемы возможно при соблюдении одного важного критерия: первоначальное использование данного препарата должно быть ассоциировано с однозначной клинической эффективностью. При этом применение препарата может быть прекращено в результате различных причин (например, из-за возникновения или с целью предотвращения кумулятивной токсичности). В последние годы многие онкологи стали прекращать терапию мКРР до наступления прогрессии с запланированным повторным использованием препарата через некоторое время. Подобные «гибридные» схемы лечения часто можно наблюдать при комбинированных методах терапии 1-й линии.

Несмотря на сказанное, в некоторых случаях возможно также повторное использование препаратов, к которым у пациента уже развилась резистентность. Кроме того, могут даже наблюдаться ситуации, при которых применение та-

ких режимов ассоциировано с более благоприятными исходами, чем, например, внедрение новых лекарственных средств. Результаты нескольких ретроспективных исследований показали, что частота ответа на повторное использование оксалиплатина после развития резистентности может достигать 20%, при этом к стабилизации заболевания такой подход приводит примерно в 40% случаев. Медиана ВВП при этом составила в среднем около 5,5 мес у пациентов, у которых оксалиплатин отменен на период как минимум 6 мес в сравнении с 3,5 мес в общей популяции [26–28]. Эти данные иллюстрируют важность так называемых химиотерапевтических каникул, в течение которых лечение осуществляется с использованием таргетной терапии.

Эффективность повторной терапии ингибиторами эпидермальных факторов роста в настоящее время активно изучается. Так, уже сейчас имеются данные, которые позволяют предположить возможный положительный эффект от повторного использования ингибиторов EGFR. В ближайшем будущем возможно использование методов мониторинга циркулирующей опухолевой ДНК с целью определения специфических мутаций по данным анализа крови в генах EGFR, KRAS, NRAS, ERBB2, BRAF и других, которые вызывают развитие опухолевой резистентности к определенному препарату в ходе лечения. Это позволит с еще большей точностью подбирать таргетные препараты для повторного использования [29, 30]. Известно, что после отмены ингибиторов EGFR количество EGFR-резистентных мутантных клонов опухолевых клеток может снижаться, поскольку опухолевый геном динамически адаптируется к новым условиям [31].

Заслуживает также отдельного внимания использование регорафениба между схемами химиотерапии, так как существуют данные о возможности восстановления чувствительности к прошлым схемам химиотерапии при применении этого препарата. Результаты ретроспективного анализа показывают, что реинтродукция химиотерапии является одним из возможных вариантов продолжения терапии мКРР после периода лечения регорафенибом [31]. Однако необходимо проведение более крупных исследований для однозначной оценки роли регорафениба в качестве ресенсибилизирующего агента.

Заключение

Увеличение продолжительности жизни пациентов с мКРР в последние годы привело к важным вопросам определения последовательности терапии химио- и таргетными препаратами. В настоящее время возможно проведение нескольких генетических исследований, которые позволяют подбирать наиболее оптимальную терапию. Данные тесты включают в себя определение мутаций KRAS, NRAS, а также секвенирование на мутацию BRAFV600E и микросателлитную нестабильность. У пациентов с мутациями RAS дикого типа возможно первоначальное использование препарата из любого из существующих классов. При повторном их применении стоит ориентироваться на индивидуальные данные о предыдущей эффективности и токсичности препаратов, а в некоторых случаях и на данные повторных молекулярных тестов. В настоящее время медиана ОВ пациентов уже составляет более 30 мес и с каждым годом продолжает увеличиваться. С появлением новых и более современных методов таргетной терапии с разными механизмами действия все более реальной становится гипотеза о трансформации мКРР в болезнь с хроническим течением.

Конфликт интересов. Публикация при поддержке АО «Байер». Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Publication with the support of "Bayer". The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Loree JM, Kopetz S. Recent developments in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Ther Advanc Med Oncol* 2017; 9 (8): 551–64.
- Miyamoto Y, Suyama K, Baba H. Recent advances in targeting the EGFR signaling pathway for the treatment of metastatic colorectal cancer. *Int J Mol Sci* 2017; 18 (4): 752.
- Meric-Bernstam F, Hurwitz H, Raghav KP et al. Pertuzumab plus trastuzumab for HER2-amplified metastatic colorectal cancer (MyPathway): an updated report from a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study. *Lancet Oncol* 2019; 20 (4): 518–30.
- Kopetz S, McDonough SL, Lenz HJ et al. Randomized trial of irinotecan and cetuximab with or without vemurafenib in BRAF-mutant metastatic colorectal cancer (SWOG S1406).
- Ciombar KK, Bekaii-Saab T. A comprehensive review of sequencing and combination strategies of targeted agents in metastatic colorectal cancer. *The oncologist*. 2018; 23 (1): 25.
- Goldstein DA, Zeichner SB, Bartnik CM et al. Metastatic colorectal cancer: a systematic review of the value of current therapies. *Clin Colorectal Cancer* 2016; 15 (1): 1–6.
- Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2016; 27 (8): 1386–422.
- Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz HJ et al. Effect of first-line chemotherapy combined with cetuximab or bevacizumab on overall survival in patients with KRAS wild-type advanced or metastatic colorectal cancer: a randomized clinical trial. *Jama* 2017; 317 (23): 2392–401.
- Marques RP, Duarte GS, Sterrantino C et al. Triplet (FOLFOXIRI) versus doublet (FOLFOX or FOLFIRI) backbone chemotherapy as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Critic Rev Oncol/Hematol* 2017; 118: 54–62.
- Eisterer W, Prager G. Chemotherapy, Still an Option in the Twenty-First Century in Metastatic Colorectal Cancer? *Cardiovasc Int Radiol* 2019; p. 1–8.
- Stintzing S, Modest DP, Rossius L et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a post-hoc analysis of tumour dynamics in the final RAS wild-type subgroup of this randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17 (10): 1426–34.
- Fornasier G, Francescon S, Baldo P. An update of efficacy and safety of cetuximab in metastatic colorectal cancer: a narrative review. *Advanc Ther* 2018; 35 (10): 1497–509.
- Modest DP, Martens UM, Riera-Knorrenschild J et al. FOLFIRI plus panitumumab as first-line treatment of RAS wild-type metastatic colorectal cancer: the randomized, open-label, phase II VOLFI study (AIO KRK0109). *J Clin Oncol* 2019; 37 (35): 3401–11.
- Schmieder R, Hoffmann J, Becker M et al. Regorafenib (BAY 73–4506): antitumor and antimetastatic activities in preclinical models of colorectal cancer. *Int J Cancer. J Int du Cancer* 2014; 135: 1487–96.
- Grothey A, Falcone A, Humblet Y et al. Subgroup analysis of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with regorafenib (REG) in the CORRECT trial who had progression-free survival (PFS) longer than 4 months. *J Clin Oncol* 2015; 33: 710.
- 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: 303–12.
- Riccotta R, Verrioli A, Ghezzi S et al. Radiological imaging markers predicting clinical outcome in patients with metastatic colorectal carcinoma treated with regorafenib: post hoc analysis of the CORRECT phase III trial (RadioCORRECT study). *ESMO Open* 2017; 1: e000111.
- 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.
- Tougeron D, de la Fouchardiere C, 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). *Eur Soc Med Oncol* 2014. Madrid, Spain 2014.
- Van Cutsem E, Ciardiello F, Hofheinz R et al. Results from the large, open-label phase 3b CONSIGN study of regorafenib in patients with previously treated metastatic colorectal cancer. *ESMO World Congress on Gastrointestinal Cancer* 2015. Barcelona, Spain. *Ann Oncol* 2015; p. iv118.
- Cannarile MA, Weisser M, Jacob W et al. Colony-stimulating factor 1 receptor (CSF1R) inhibitors in cancer therapy. *J Immunother Cancer* 2017; 5 (1): 53.
- Fukuoka S, Hara H, Takahashi N et al. Regorafenib plus nivolumab in patients with advanced gastric (GC) or colorectal cancer (CRC): an open-label, dose-finding, and dose-expansion phase 1b trial (REGONIVO, EPOC1603) [ASCO abstract 2522]. *J Clin Oncol* 2019; 37 (Suppl. 15).
- Guinney J, Dienstmann R, Wang X et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med* 2015; 21: 1350–6.
- Dienstmann R, Vermeulen L, Guinney J et al. Consensus molecular subtypes and the evolution of precision medicine in colorectal cancer. *Nat Rev Cancer* 2017; 17: 79–92.
- Teufel M, Schwenke S, Seidel H et al. Molecular subtypes and outcomes in regorafenib-treated patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) enrolled in the CORRECT trial. *ASCO* 2015. Chicago, Illinois, USA; 2015.
- Bhadkamkar NA, Sahin IH, Shen Y et al. Outcomes in patients (pts) with colorectal cancer (CRC) treated with oxaliplatin-based chemotherapy (OC) following prior oxaliplatin exposure. *ASCO Meet Abst* 2013; 31: 500.
- Townsend AR, Bishnoi S, Broadbridge V et al. Rechallenge with oxaliplatin and fluoropyrimidine for metastatic colorectal carcinoma after prior therapy. *Am J Clin Oncol* 2013; 36: 49–52.
- Chibaudel B, Tournigand C, Bonnetain F et al. Platinum-sensitivity in metastatic colorectal cancer: towards a definition. *Eur J Cancer* 2013; 49: 3813–20.
- Arena S, Bellosillo B, Siravegna G et al. Emergence of multiple EGFR extracellular mutations during cetuximab treatment in colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2015; 21: 2157–66.
- Siravegna G, Mussolin B, Buscarino M et al. Clonal evolution and resistance to EGFR blockade in the blood of colorectal cancer patients. *Nat Med* 2015; 21: 827.
- Bertocchi P, Aroldi F, Prochilo T et al. Chemotherapy rechallenge after regorafenib treatment in metastatic colorectal cancer: still hope after the last hope? *J Chemother* 2017; 29 (2): 102–5.

Информация об авторах / Information about the authors

Секачева Марина Игоревна – д-р мед. наук, проф. каф. онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Института клинической медицины, дир. Института персонализированной медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: sekach_rab@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0015-7094

Нуриев Ринат Ильшатovich – аспирант каф. онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Рожков Александр Александрович – ординатор каф. онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Семенов Алексей Владимирович – д-р мед. наук, проф., каф. онкологии, радиотерапии и пластической хирургии ФГАОУ ВО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: semenkov@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-7365-6081; Scopus ID: 39362227000

Багмет Николай Николаевич – д-р мед. наук, гл. науч. сотр. отд-ния хирургии печени, желчных путей и поджелудочной железы ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского». E-mail: bagmetn@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8325-4409

Борода Александр Моисеевич – науч. сотр. НИО «Центр персонализированной онкологии "Онкотаргет"» Института персонализированной медицины научно-технологического парка биомедицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: alex.boroda@lenta.ru; ORCID: 0000-0002-4196-6042; Scopus ID: 56485884100

Marina I. Sekacheva – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: sekach_rab@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0015-7094

Rinat I. Nuriev – Graduate Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Aleksandr A. Rozhkov – Resident, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Alexey V. Semenov – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: semenkov@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-7365-6081; Scopus ID: 39362227000

Nikolai N. Bagmet – D. Sci. (Med.), Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery. E-mail: bagmetn@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8325-4409

Aleksandr M. Boroda – Research Officer, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: alex.boroda@lenta.ru; ORCID: 0000-0002-4196-6042; Scopus ID: 56485884100

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.08.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.09.2020