

Рефрактерный метастатический колоректальный рак: вызовы и пути решения в период пандемии COVID-19

М.И. Секачева^{✉1}, А.С. Фатьянова¹, Д.А. Меретуков², А.В. Жиленкова¹, А.С. Русанов¹, А.А. Рожков¹, А.А. Гурьянова¹, Н.Н. Багмет³

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

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Россия

Аннотация

Колоректальный рак (КРР) – одно из ведущих онкологических заболеваний по распространенности и смертности. Почти 1/4 пациентов с КРР при первичном обращении имеют метастазы. Выживаемость этой группы пациентов остается невысокой. С наступлением пандемии COVID-19 онкологические пациенты столкнулись с затруднениями в получении диагностики или лечения, что потенциально может привести к росту выявленных на поздней стадии опухолей и увеличению смертности. Подобная ситуация потребовала изменений в подходах к лечению онкологических пациентов – замена препаратов на таблетированные формы, схемы с большими интервалами и многое другое. Известно, что около 50% пациентов с метастатическим КРР доживают в удовлетворительном состоянии до 3-й и более линии лекарственной терапии. Одним из основных препаратов для этой категории пациентов является регорафениб, который благодаря таблетированной форме стал особенно актуален в пандемию COVID-19. В многочисленных клинических исследованиях препарат показал повышение общей выживаемости пациентов с хорошим профилем безопасности. Кроме того, накапливаются данные о влиянии регорафениба на чувствительность опухоли к терапии препаратами платины, иринотеканом и ингибиторами EGFR.

Ключевые слова: колоректальный рак, COVID-19, химиотерапия, таргетная терапия, регорафениб

Для цитирования: Секачева М.И., Фатьянова А.С., Меретуков Д.А., Жиленкова А.В., Русанов А.С., Рожков А.А., Гурьянова А.А., Багмет Н.Н. Рефрактерный метастатический колоректальный рак: вызовы и пути решения в период пандемии COVID-19. Современная Онкология. 2021; 23 (2): 256–259. DOI: 10.26442/18151434.2021.2.200904

Колоректальный рак (КРР) – одно из ведущих онкологических заболеваний по распространенности и смертности в мире и Российской Федерации. Согласно данным GLOBOCAN 2018, КРР занимает 4-е место по заболеваемости и 3-е место по смертности в мире [1]. Если суммировать данные по раку ободочной кишки и раку прямой кишки, то КРР в РФ по данным 2019 г. занимает 3-е место по заболеваемости и 2-е место по смертности как среди мужчин, так и среди женщин, что некоторым образом отличается от общемировых данных. В 2019 г. в РФ было выявлено 77 тыс. случаев КРР, а число умерших достигло порядка 40 тыс. человек [2].

Несмотря на стремление к выявлению КРР на ранней стадии, около 24% впервые выявленных случаев все еще прихо-

дится на стадии IVA и IVB [3]. Кроме того, пациенты с локализованными стадиями имеют риск рецидива в течение 5 лет: для I стадии – 5%, для II стадии – 12%, для III стадии – 33% [4]. Пятилетняя выживаемость для впервые выявленного метастатического КРР (мКРР) составляет, по американским данным, 14% против 71% для местно-распространенной и 90% для локализованной стадий соответственно [5]. Медиана общей выживаемости (ОВ) пациентов с мКРР в клинических испытаниях составляет около 30 мес [6]. Стоит отметить, что в общей популяции пациентов этот показатель может быть существенно меньше, так как вовлеченные в клинические испытания пациенты составляют от 2,5 до 20% всех пациентов с онкологическими заболеваниями в зависимости от страны и но-

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Секачева Марина Игоревна – д-р мед. наук, проф., дир. Института персонализированной медицины ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

E-mail: sekach_rab@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0015-7094

Фатьянова Анастасия Сергеевна – канд. мед. наук, доц. каф. онкологии, радиотерапии и пластической хирургии ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-5004-8307

Меретуков Даур Анзорович – клинический ординатор ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0002-9050-0679

Жиленкова Ангелина Владимировна – студентка 5-го курса Международной школы «Медицина будущего» ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-0060-2197

Русанов Александр Сергеевич – клинический ординатор каф. онкологии, радиотерапии и пластической хирургии ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-0658-9130

Рожков Александр Александрович – клинический ординатор каф. онкологии, радиотерапии и пластической хирургии, младший научный сотрудник НЦМУ ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-6520-3031

Гурьянова Анастасия Андреевна – студентка 5-го курса Международной школы «Медицина будущего» ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-6589-2164

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

[✉]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

Anastasia S. Fatyanova – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-5004-8307

Daur A. Meretukov – Clinical Resident, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-9050-0679

Angelina V. Zhilenkova – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-0060-2197

Aleksandr S. Rusanov – Clinical Resident, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-0658-9130

Aleksandr A. Rozhkov – Clinical Resident, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-6520-3031

Anastasiia A. Guryanova – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-6589-2164

Nikolay N. Bagmet – D. Sci. (Med.), Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery. ORCID: 0000-0001-8325-4409

Refractory metastatic colorectal cancer: challenges and solutions during the COVID-19 pandemic

Marina I. Sekacheva^{✉1}, Anastasia S. Fatyanova¹, Daur A. Meretukov², Angelina V. Zhilenkova¹, Aleksandr S. Rusanov¹, Aleksandr A. Rozhkov¹, Anastasiia A. Guryanova¹, Nikolay N. Bagmet³

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

²Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

³Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery, Moscow, Russia

Abstract

Colorectal cancer (CRC) is one of the leading cancers in terms of prevalence and mortality. Almost 1/4 of patients with CRC have metastases at the initial presentation. The survival rate of this group of patients remains low. With the onset of the COVID-19 pandemic, cancer patients have faced difficulties in getting diagnosis or treatment, which could potentially lead to an increase in late-stage tumors and mortality. This situation required changes in approaches to the treatment of cancer patients, such as replacing drugs with tablet forms, schemes with long intervals, and much more. It is known that about 50% of patients with metastatic colorectal cancer survive in satisfactory condition until the 3rd line drug therapy or longer. One of the main drugs for this category of patients is regorafenib, which, thanks to the tablet formulation, has become especially important in the COVID-19 pandemic. In numerous clinical studies, the drug showed an increase in patient overall survival and good safety profile. In addition, there is growing evidence of the effect of regorafenib on tumor sensitivity to treatment with platinum drugs, irinotecan, and EGFR inhibitors.

Keywords: colorectal cancer, COVID-19, chemotherapy, targeted therapy, regorafenib

For citation: Sekacheva MI, Fatyanova AS, Meretukov DA, Zhilenkova AV, Rusanov AS, Rozhkov AA, Guryanova AA, Bagmet NN. Refractory metastatic colorectal cancer: challenges and solutions during the COVID-19 pandemic. *Journal of Modern Oncology*. 2021; 23 (2): 256–259. DOI: 10.26442/18151434.2021.2.200904

зологии [7]. В ретроспективном исследовании С. Pericau и соавт. испанского канцер-регистра за 2011–2015 гг. было показано, что медиана ОВ составляет около 25 мес для левосторонней локализации и 18 мес для правосторонней локализации (отношение рисков – ОР 0,634, $p < 0,001$) [8].

В 2020 г. человечество столкнулось с новым вызовом – пандемией COVID-19, что стало большим испытанием для систем здравоохранения во всем мире. Согласно докладу министра здравоохранения РФ, несмотря на пандемию COVID-19, в 2020 г. ни одна онкологическая койка в РФ не была перепрофилирована под иные нужды, что позволило оказывать медицинскую помощь данной категории пациентов в полном объеме. Заявляется, что благодаря этому и Национальному проекту «Здравоохранение» смертность от онкологических заболеваний в 2020 г. снизилась на 1,5% [9]. Однако при этом была в значительной степени нарушена работа первичного звена и стационаров, приостановлены программы диспансеризации и затруднено проведение клинических исследований [10].

Важно отметить, что в мире и РФ наблюдалась общая тенденция: немалое число пациентов из-за страха перед инфицированием COVID-19 или из-за ограничительных мер не получили необходимого лечения или диагностические процедуры. Из-за этого, к примеру, в Нидерландах в 2020 г. на 26% снизилось число постановок диагнозов онкологических заболеваний, кроме рака кожи, и на 60% – рака кожи в сравнении с 2019 г. [11]. Согласно опросу 1273 человек, проведенному в 2020 г. российской организацией пациентов «Здравствуй», около 11% онкологических пациентов были вынуждены сменить место лечения, 15% столкнулись с остановкой лечения и около 15% самостоятельно решили прекратить лечение [12]. Высказываются опасения, что нас ждет рост смертности и уменьшение 5-летней выживаемости из-за ухудшения работы скрининговых программ и отложенных случаев лечения ранних стадий, что может привести к увеличению доли пациентов с отдаленными метастазами [13, 14].

В начале пандемии многие страны в связи с информацией о более тяжелом течении коронавирусной инфекции у онкологических пациентов старались отложить лечение пациентов с КРП, распределяя по категориям срочности согласно реко-

мендациям профессиональных сообществ, таких как ESMO (European Society of Medical Oncology) [15]. К примеру, в Великобритании значительная часть личных встреч с врачом была виртуализирована с целью защиты пациентов и врачей от воздействия вирусной инфекции. Были организованы консультации по телефону для обсуждения нежелательных явлений и дальнейшего плана ведения больного. В качестве скрининга использовался иммунохимический тест на скрытую кровь (fecal immunochemical test – FIT). Пациенты с высоким подозрением на КРП приглашались на прием в клинику после оценки риска под руководством консультанта. Подобный подход позволил проводить сортировку пациентов и оптимизировать маршрутизацию из первичного звена в специализированные центры в период пандемии COVID-19 [16]. Однако по мере накопления данных было определено, что при соблюдении надлежащих противоэпидемических мер противоопухолевое лечение, в том числе химиотерапия, таргетная и иммунотерапия, должно проводиться без замедления, так как польза от лечения существенно превышает риски при инфицировании COVID-19 [17, 18].

Несмотря на пандемию, в 2020–2021 гг. продолжилось усовершенствование оказания онкологической помощи в РФ в ходе Национального проекта «Здравоохранение». В России к концу 2021 г. закончится внедрение обновленных клинических рекомендаций, и лечение на их основе станет обязательным в соответствии с Федеральным законом №489 от 25.12.2018¹. Это позволит приблизить лечение пациентов к уровню клинических испытаний путем использования оптимизированных схем химиотерапии, циторедуктивных вмешательств, а также таргетных препаратов, моноклональных антител и иммунотерапии. В настоящее время около 50% пациентов с мКРП доходят как минимум до 3-й линии терапии в сохранном статусе, что открывает новые возможности для лечения [19]. Для этих больных возможно лечение различными инновационными препаратами, в зависимости от предлежательности пациента и молекулярного типа опухоли. К таким препаратам относятся: регорафениб, ингибиторы контрольных точек иммунитета и некоторые другие. Кроме того, исследуются такие препараты, как ингибиторы NTRK, HER2, новейшие VEGF-ингибиторы, онколитические вирусы и

¹Федеральный закон от 25.12.2018 №489-ФЗ «О внесении изменений в статью 40 Федерального закона „Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации“ и Федеральный закон „Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации“ по вопросам клинических рекомендаций» (Официальный интернет-портал правовой информации Российской Федерации). Режим доступа: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/00012018122500098>. Ссылка активна на 07.05.2021.

CAR-T [20]. Таким образом, для пациентов с рефрактерным мКРП появляется все больше опций для увеличения продолжительности и улучшения качества жизни.

Одним из наиболее широко используемых в 3-й линии препаратов для лечения мКРП является регорафениб. Пероральная форма препарата делает удобным его амбулаторное применение, что стало особенно актуальным в пандемию COVID-19, и подчеркивает важность грамотного наблюдения и дозирования. Регорафениб представляет собой низкомолекулярный пероральный мультикиназный ингибитор, одобренный Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США в 2012 г. Согласно рекомендациям ESMO по лечению мКРП регорафениб включен в терапию 3-й линии с целью контроля прогрессирования заболевания и циторедукции опухоли. Он показан пациентам с мутациями RAS или BRAF, ранее получавшим химиотерапию (фторпиримидинами, оксалиплатином, иринотеканом) и терапию бевацизумабом, а также пациентам с RAS дикого типа, ранее получавшим антитела к EGFR [21]. Противоопухолевое действие регорафениба заключается в ингибировании множества мембраносвязанных и внутриклеточных киназ, участвующих в ангиогенезе опухоли (VEGFR1, -2, -3; TIE2), метастазировании (VEGFR3, PDGFR, FGFR), онкогенезе (KIT, RET, RAF) и опухолевого иммунитета (CSFIR) [22].

Эффективность препарата была доказана в крупных рандомизированных слепых плацебо-контролируемых клинических исследованиях фазы III CORRECT (n=760) и CONCUR (n=204), которые показали, что добавление монотерапии регорафенибом к оптимальной поддерживающей терапии по сравнению с добавлением плацебо значительно увеличивало медиану ОВ до 2,5 мес и медиану выживаемости без прогрессирования (ВБП) до 1,5 мес [23, 24]. При этом основное действие препарата заключалось в стабилизации заболевания, а не в уменьшении размеров опухоли. Открытое исследование фазы IIb CONSIGN (n=2872) подтвердило результаты двух рандомизированных исследований с показателем медианы ВБП 2,7 мес. Сопоставимые результаты ОВ были представлены в исследованиях REBECCA и CORRELATE, где данный показатель составил 5,6–6,5 мес [25–27]. В исследовании CORRECT при анализе подгрупп по первичной локализации очага ОВ была выше у пациентов с раком толстой кишки (подгруппа 1) [ОР 0,70; 95% доверительный интервал – ДИ 0,56–0,89; n=495], чем с раком прямой кишки (подгруппа 2) [ОР 0,95; 95% ДИ 0,63–1,44; n=220]. Тем не менее следует отметить, что в подгруппе 2 изначально было большее число пациентов в группе плацебо, что может объяснить низкие значения ОВ в подгруппе рака прямой кишки [23].

При изучении профиля безопасности регорафениба в исследовании CORRECT у пациентов с мКРП было показано, что наиболее частыми (возникающими более чем у 20% пациентов) нежелательными явлениями (НЯ) были утомляемость, кожная реакция рук и ног (включая ладонно-подошвенный синдром), диарея, анорексия, гипертония, изменения голоса, оральная мукозит. Среди отклонений в лабораторных показателях отмечались тромбоцитопения, гипербилирубинемия, гипофосфатемия, повышение трансаминаз, анемия и протеинурия [28]. Хотя в данном исследовании не отмечалось ни одного летального случая по причине тяжелого лекарственного поражения печени, в Японии и США рекомендуется мониторинг функции печени до и во время лечения. В связи с возникновением НЯ может потребоваться снижение дозировки, прерывание или полная отмена терапии регорафенибом. Тем не менее стоит отметить, что регорафениб имеет хорошо управляемый профиль безопасности, снижение дозы препарата напрямую связано со снижением частоты НЯ.

Токсичность препаратов, связанная с их схемой применения, ограничивает их использование в клинической практике. Именно поэтому для оптимизации терапии регорафенибом было разработано несколько стратегий дозирования. Рандомизированное исследование ReDOS фазы II показало, что стратегия увеличения дозы регорафениба обеспечила аналогичную эффективность препарата с улучшенными результатами безопасности [29]. Так, в России в соответствии рекомендациям RUSSCO 2020 г. по лечению рака ободочной кишки и ректосигмоидного соединения при мКРП применяется следующая схема: 160 мг/сут внутрь однократно в 1–21-й дни, затем 1 нед перерыва; а при ее непереносимости: 80 мг/сут внутрь – 1-я неделя, 120 мг/сут внутрь – 2-я неделя, 160 мг/сут внутрь – 3-я неделя, затем 1 нед

перерыва. При этом эскалация дозы возможна только при удовлетворительной переносимости препарата [30].

Высокий риск возникновения НЯ при приеме препаратов, применяемых для лечения онкологических заболеваний, требует аргументированного назначения и персонализированного подхода к каждому пациенту. С этой целью были проведены исследования для поиска потенциальных маркеров или параметров прогнозирования результатов лечения регорафенибом. Так, в ретроспективном исследовании RadioCORRECT было показано, что применение критериев RECIST 1.1 и оценка изменения суммы диаметров целевых очагов поражения (от исходного уровня до 8-й недели) с помощью компьютерной томографии с контрастированием предсказывают благоприятные исходы при применении регорафениба [31]. Другой ретроспективный анализ исследования CORRECT показал устойчивое преимущество регорафениба по сравнению с плацебо на основании статуса мутации KRAS и PIK3CA [32]. При оценке прогностических маркеров мКРП было показано, что высокие исходные уровни циркулирующей ДНК и уровни интерлейкина-8 и PIGF в плазме могут быть прогностически неблагоприятными для клинических исходов при приеме регорафениба (значение *p* недоступно). Кроме того, было обнаружено, что повышенные уровни некоторых белковых маркеров были связаны с более низкими ОВ (Ang-2 и VEGF-A) и ВБП (Ang-2 и VEGF-A, IGFBP-2, интерлейкин-8, фактор фон Виллебранда); все *p*<0,05 [33].

При изучении клинических и молекулярных различий у пациентов с рефрактерным раком толстой кишки, имевших положительные результаты от лечения регорафенибом, было выявлено, что положительную значимость могут иметь мутации APC (*p*<0,05) и FGFR1. Кроме того, мутации SMAD4 и TGF-β были связаны с ухудшением ВБП после лечения регорафенибом [34].

В другом исследовании изучалась значимость гистологического подтипа опухоли на прогноз лечения регорафенибом. В результате было выявлено, что эффективность терапии при немущинозном подтипе аденокарциномы была значительно большей, чем при мущинозном подтипе (43,4% против 5,6% соответственно, *p*=0,003) [35].

Интересно отметить, что в одном из анализов исследования CORRECT показано, что пациенты с НЯ в виде кожной реакции рук и ног имели большую ОВ (9,5 мес против 4,7 мес; ОР 0,41; 95% ДИ 0,32–0,53) и ВБП (3,4 мес против 1,8 мес; ОР 0,54; 95% ДИ 0,45–0,66), чем пациенты без данной НЯ. Это свидетельствует о том, что данный признак может являться суррогатным маркером эффективности препарата. Тем не менее клиническая значимость, если таковая имеется, этих и других маркеров при применении регорафениба требует дальнейших исследований [36].

Накапливаются данные о влиянии регорафениба на чувствительность опухоли к различного рода терапии. К примеру, в литературе имеются данные о потенциальной эффективности возобновления химиотерапии на основе оксалиплатина и иринотекана после приема регорафениба [37]. Данные, позволяющие сформулировать эту гипотезу, были представлены в многоцентровом исследовании комбинаций регорафениба и химиотерапии у 45 пациентов, которое показало, что регорафениб увеличивал воздействие как иринотекана, так и его метаболита SN-38 [38]. Кроме того, было проведено исследование фазы II REVERSE, где сравнивали последовательность назначения регорафениба и цетуксимаба в схеме терапии 3-й линии у пациентов с KRAS дикого типа с ранее леченным мКРП. Авторы сообщили о лучшей медиане ОВ пациентов при приеме регорафениба до цетуксимаба, чем обратной последовательности: 17,4 мес против 11,6 мес соответственно (ОР 0,61; 95% ДИ 0,39–0,96; *p*=0,0293), а также медиане ВБП: 9,0 мес против 7,1 мес соответственно (ОР 0,55; 95% ДИ 0,34–0,90; *p*=0,015) [39]. Эти результаты привели к предположению о том, что регорафениб потенциально может влиять на биологию опухоли, восстанавливая чувствительность к последующему назначению ингибиторов EGFR. Отдельные работы с описанием клинических случаев у пациентов с мКРП выдвигают предположение о возможной эффективности данного подхода к лечению [40].

Заключение

Пандемия вирусной инфекции, охватившая земной шар в 2020 г., существенно изменила подход к здравоохранению в целом и к обеспечению онкологической помощью в частно-

сти. Перегруженность систем здравоохранения, снижение доступности специализированной медицинской помощи и программ диспансеризации, ограничения передвижения заставили модифицировать тактику лечения некоторых заболеваний. Наличие в арсенале таблетированных препаратов, таких как регорафениб, может существенно улучшить прогноз и качество жизни пациентов, в том числе в условиях пандемии. Однако необходимо помнить о профилактике нежелательных явлений, подборе оптимального режима дозирования и своевременности назначения данной терапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Вклад авторов. М.И. Секачева: выработка общей концепции статьи, поиск литературы, написание текста рукописи,

редактура; А.С. Фатьянова: поиск литературы, написание текста, редакция; Д.А. Меретуков: поиск литературы, написание текста, редакция; А.В. Жиленкова: поиск литературы, написание текста; А.С. Русанов: поиск литературы, написание текста; А.А. Рожкова: поиск литературы, написание текста; А.А. Гурьянова: поиск литературы, написание текста; Н.Н. Багмет: выработка общей концепции статьи, поиск литературы, редакция.

Authors' contributions. M.I. Sekacheva: development of the general concept of the article, literature search, writing the text of the manuscript, editing; A.S. Fatyanova: literature search, text writing, editing; D.A. Meretukov: literature search, text writing, editing; A.V. Zhilenkova: literature search, text writing; A.S. Rusanov: literature search, text writing; A.A. Rozhkova: literature search, text writing; A.A. Guryanova: literature search, text writing; N.N. Bagmet: development of the general concept of the article, literature search, editing.

Литература/References

- Rawla P, Sunkara T, Bransack A. Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Prz Gastroenterol.* 2019;14(2):89-103. DOI:10.5114/pg.2018.81072
- Эпидемиологические особенности в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНМОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020; с. 14, 135-6 (Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Ed. AD Kaprin, VV Starinskii, AO Shakhzadova. Moscow: Herten Moscow Oncology Research Institute, 2020; p. 14, 135-6 (in Russian)).
- Billir LH, Schrag D. Diagnosis and Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: A Review. *JAMA.* 2021;325(7):669-85. DOI:10.1001/jama.2021.0106
- Osterman E, Glimelius B. Recurrence Risk After Up-to-Date Colon Cancer Staging, Surgery, and Pathology: Analysis of the Entire Swedish Population. *Dis Colon Rectum.* 2018;61(9):1016-25. DOI:10.1097/DCR.0000000000001158. Erratum in: *Dis Colon Rectum.* 2020;63(3):e36-e37.
- Wang J, Li S, Liu Y, et al. Metastatic patterns and survival outcomes in patients with stage IV colon cancer: A population-based analysis. *Cancer Med.* 2020;9(11):361-73. DOI:10.1002/cam4.2673
- 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. DOI:10.1001/jama.2017.7105
- Fouad MN, Lee JY, Catalano PJ, et al. Enrollment of patients with lung and colorectal cancers onto clinical trials. *J Oncol Pract.* 2013;9(2):e40-7. DOI:10.1200/JOP.2012.000598
- Pericay C, Gallego Plazas J, Montes AFF, et al. *J Clin Oncol.* 2018;36(15 Suppl.):e18731.
- В России в 2020 году снизилась смертность от онкозаболеваний (Информационный портал газеты «Известия»). Режим доступа: <https://iz.ru/1147947/2021-04-07/v-rossii-v-2020-godu-snizilas-smernost-ot-onkozabolevanii>. Ссылка активна на 07.05.2021 (In Russia, mortality from cancer has decreased in 2020 (Information portal of the Izvestia newspaper). Available at: <https://iz.ru/1147947/2021-04-07/v-rossii-v-2020-godu-snizilas-smernost-ot-onkozabolevanii>. Accessed: 07.05.2021 (in Russian)).
- Федянин М.Ю. Ведение больных раком толстой кишки в условиях эпидемии коронавирусной инфекции. *Медицинский совет.* 2020;9:213-24 (in Russian). DOI:10.21518/2079-701X-2020-9-213-224
- Dinmohamed AG, Visser O, Verhoeven RHA, et al. Fewer cancer diagnoses during the COVID-19 epidemic in the Netherlands. *Lancet Oncol.* 2020;21(6):750-5. DOI:10.1016/S1473-2045(20)30265-5. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2020; PMID: 32359403; PMID: PMC7252180.
- Опрос: со сменой медучреждения из-за карантина столкнулись 11% онкопациентов. Режим доступа: <https://vademec.ru/news/2020/06/19/opros-so-smenoy-meduchrezhdeniya-iz-za-karantina-po-koronavirusu-stolkulis-11-onkopatsientov/> Ссылка активна на 07.05.2021 [Poll: 11% of cancer patients faced a change of medical facility due to quarantine. Available at: <https://vademec.ru/news/2020/06/19/opros-so-smenoy-meduchrezhdeniya-iz-za-karantina-po-koronavirusu-stolkulis-11-onkopatsientov/>. Accessed: 07.05.2021 (in Russian)].
- COVID: More Cancers Being Diagnosed at Later Stages (HealthDay News, WebMD). Available at: <https://www.webmd.com/lung/news/20210401/covid-more-cancers-being-diagnosed-at-later-stages1>. Accessed: 07.05.2021.
- Maringe C, Spicer J, Morris M, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on cancer deaths due to delays in diagnosis in England, UK: a national, population-based, modelling study. *Lancet Oncol.* 2020;21(8):1023-34. DOI:10.1016/S1473-2045(20)30388-0. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2021;22(1):e5.
- ESMO management and treatment adapted recommendations in the COVID-19 era: colorectal cancer (CRC). Available at: <https://www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic/gastrointestinal-cancers-colorectal-cancer-crc-in-the-covid-19-era>. Accessed: 07.05.2021.
- British Society of Gastroenterology (2020) Joint ACPGBI, BSG and BSGAR considerations for adapting the rapid access colorectal cancer pathway during COVID-19 pandemic. Available at: <https://www.bsg.org.uk/covid-19-advice/covid-19-advice-for-healthcare-professionals/joint-acgbbi-bsg-and-bsgar-considerations-for-adapting-the-rapid-access-colorectal-cancer-pathway-during-covid-19-pandemic>. Accessed: 06.05.2020.
- Ascierto PA. Experience in using oncology drugs in patients with COVID-19. In: Proceedings of the Annual Meeting of the American Association for Cancer Research 2020. 2020, Apr 27–28 and Jun 22–24. Philadelphia (PA): AACR. *Cancer Res.* 2020;80(16 Suppl.):Abstract nr CT405.
- Lee LY, Cazier JB, Angelis V, et al; UK Coronavirus Monitoring Project Team, Kerr R, Middleton G. COVID-19 mortality in patients with cancer on chemotherapy or other anticancer treatments: a prospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10241):1919-26. DOI:10.1016/S0140-6736(20)31173-9. Erratum in: *Lancet.* 2020;396(10250):534. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6282554/>
- Ducreux M, Malka D, Mendiboure J, et al; Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD) 2000–05 Collaborative Group. Sequential versus combination chemotherapy for the treatment of advanced colorectal cancer (FFCD 2000–05): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2011;12(11):1032-44. DOI:10.1016/S1473-2045(11)70199-1.
- Lam M, Lum C, Latham S, et al. Refractory Metastatic Colorectal Cancer: Current Challenges and Future Prospects. *Cancer Manag Res.* 2020;12:5819-30. DOI:10.2147/CMAR.S213236
- 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.
- Grothey A, Prager G, Yoshino T. The Mechanism of Action of Regorafenib in Colorectal Cancer: A Guide for the Community Physician. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2019;17 Suppl. 12(8):1-19.
- 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.
- 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(6):619-29.
- Van Cutsem E, Ciardiello F, Seitz JF, et al. CONSIGN: an open-label phase 3b study of regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) who failed standard therapy [abstract no. 2139]. *Eur J Cancer.* 2015;51(Suppl. 3):S378-9.
- 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. *BMC Cancer.* 2016;16:412.
- O'Connor JM, Ohler L, Scheithauer W, et al. Real-world dosing of regorafenib in metastatic colorectal cancer (mCRC): interim analysis from the prospective, observational CORRELATE study [abstract no. PD-025]. *Ann Oncol.* 2017;28(Suppl. 3):10.
- Dhillon S. Regorafenib: A Review in Metastatic Colorectal Cancer. *Drugs.* 2018;78(11):1133-44.
- Bekaii-Saab TS, Ou FS, Ahn DH, 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(8):1070-82.
- Федянин М.Ю., Ажаков С.И., Болотина Л.В., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки и ректосигмоидного соединения. *Эпидемиологические опухли.* 2020;10(32-1):350-91 [Fedyanin M, Azhakov S, Bolotina L, et al. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniu raka obodochnoy kishki i rektosigmoidnogo soedineniya. *Zhukhachevskiy opankhologii.* 2020;10(32-1):350-91 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2020-10-32-22
- 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.* 2016;1(6):e000111.
- 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.
- Teufel M, Kalmus J, Rutstein MD, et al. Analysis of plasma protein biomarkers from the phase 3 CONCUR study of regorafenib in Asian patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) [abstract no. 672]. *J Clin Oncol.* 2016;34(4 Suppl.).
- Lee MS, Cho HJ, Hong JY, et al. Clinical and molecular distinctions in patients with refractory colon cancer who benefit from regorafenib treatment. *Ther Adv Med Oncol.* 2020;12:1758835920065842. DOI:10.1177/1758835920065842
- Ayhan M, Turan N, Köstek O, et al. Does the efficacy of regorafenib differ in chemotherapy refractory metastatic colorectal cancer patients who had mucinous pathology compared to those who had non-mucinous pathology? *Curr Probl Cancer.* 2021;45(3):100670. DOI:10.1016/j.currprobcancer.2020.100670
- Grothey A, Huang L, Wagner A, et al. Hand-foot skin reaction (HFSR) and outcomes in the phase 3 CORRECT trial of regorafenib for metastatic colorectal cancer (mCRC) [abstract no. 3551]. *J Clin Oncol.* 2017;35(15 Suppl.).
- Bertocchi P, Arnoldi 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. DOI:10.1080/1120009X.2016.1247205
- Schultheis B, Folprecht G, Kuhlmann J, et al. Regorafenib in combination with FOLFOX or FOLFIRI as first- or second-line treatment of colorectal cancer: results of a multicenter, phase Ib study. *Ann Oncol.* 2013;24(6):1560-7.
- Shitara K, Yamanaka T, Denda T, et al. REVERSE: a randomized phase II study of regorafenib followed by cetuximab versus the reverse sequence for previously treated metastatic colorectal cancer patients. *Ann Oncol.* 2019;30(2):259-65.
- Hubbard JM. Cases in the Management of Metastatic Colorectal Cancer: Rechallenging With Chemotherapy After Regorafenib in a Patient With RAS/BRAF Wild-Type Disease. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2021;19(4 Suppl. 12).

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.05.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 12.07.2021



OMNIDOCTOR.RU