

Клинические случаи применения регорафениба в лечении метастатического колоректального рака в России

В.Е.Гольдберг¹, Ю.В.Белевич¹, Н.О.Попова¹, Е.И.Симолина¹, В.В.Высоцкая¹, Е.А.Дудникова¹, Т.Л.Кравчук¹, А.И.Хасанова², Р.Р.Миннабетдинова², В.В.Шкуратова³, О.В.Некрасова³

¹Научно-исследовательский институт онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр» РАН. 634009, Россия, Томск, Кооперативный пер., д. 5;

²ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер», 420029, Россия, Казань, Сибирский тракт, д. 33;

³ГАУЗ ТО «Многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город». 625041, Россия, Тюмень, ул. Барнаульская, д. 32

В статье представлены клинические случаи применения таргетной терапии препаратом регорафениб для лечения метастатического колоректального рака в России. Опыт российских онкологов не только подтверждает результаты международных клинических исследований, но и наглядно демонстрирует возможности продолжительного приема препарата регорафениб на фоне высокой эффективности и контролируемого профиля безопасности.

Ключевые слова: колоректальный рак, таргетная терапия, регорафениб.

Для цитирования: Гольдберг В.Е., Белевич Ю.В., Попова Н.О. и др. Клинические случаи лечения метастатического колоректального рака в России. Современная Онкология. 2017; 19 (4): 39–44.

Case reports

Clinical cases of the treatment of metastatic colorectal cancer in Russia

V.E.Goldberg¹, Yu.V.Belevich¹, N.O.Popova¹, E.I.Simolina¹, V.V.Vysockaya¹, E.A.Dudnikova¹, T.L.Kravchuk¹, A.I.Hasanova², R.R.Minnabetdinova², V.V.Shkuratova³, O.V.Nekrasova³

¹Research Institute of Oncology of the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences. 634009, Russian Federation, Tomsk, Kooperativnyi per., d. 5;

²Republican Clinical Oncologic Dispensary. 420029, Russian Federation, Kazan, Sibirskii trakt, d. 33;

³Multidisciplinary Clinical Medical Center "Medical city". 625041, Tyumen, Russian Federation, ul. Barnaul'skaia, d. 32

Abstract

The article presents the clinical cases of the targeted therapy regorafenib in metastatic colorectal cancer (mCRC) in Russia. Russian oncologists' experience has not only confirmed the results of international clinical trials, but also clearly demonstrated the possibility of regorafenib long-term administration on the back of high efficacy and manageable safety profile.

Key words: colorectal cancer (CRC), targeted therapy, regorafenib.

For citation: Goldberg V.E., Belevich Yu.V., Popova N.O. et al. Clinical cases of the treatment of metastatic colorectal cancer in Russia. Journal of Modern Oncology. 2017; 19 (4): 39–44.

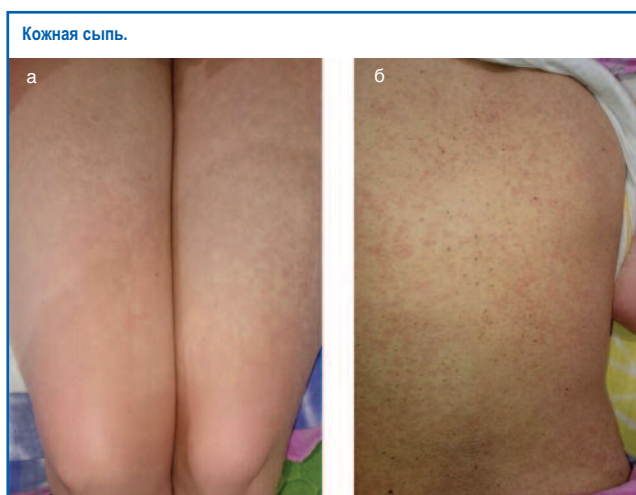
Клинический случай 1

Применение препарата регорафениб у пациентов с метастатическим колоректальным раком с исчерпанными возможностями лекарственной терапии привело к достоверному увеличению продолжительности жизни по сравнению с лучшей поддерживающей терапией

В.Е.Гольдберг, Ю.В.Белевич, Н.О.Попова, Е.И.Симолина, В.В.Высоцкая, Е.А.Дудникова, Т.Л.Кравчук

В России колоректальный рак (КРР) занимает 4-е место по заболеваемости среди обоих полов и 7-е – по 1-годовой летальности. За последние 10 лет отмечен рост заболеваемости КРР в Российской Федерации [1]. Несмотря на это, общая выживаемость больных метастатическим КРР (мКРР) увеличилась: если в 2000 г. она составляла около 12 мес, то теперь превысила 30 мес (достигла 3 лет)

[2, 3]. Системная лекарственная терапия является основным методом лечения мКРР. При этом, по предварительной экспертной оценке, всего около 60% пациентов получают терапию 2-й линии, 40% – 3-й и около 20% – 4-й. Это связано с высокой агрессивностью данного вида опухоли, быстрой прогрессией заболевания, а также высокой частотой появления отдаленных метастазов. Таргетная терапия остается



малодоступным методом лечения. Так, почти около 70% случаев химиотерапия остается предпочтительным методом терапии и в 3-й линии.

Основой химиотерапии мКРР по-прежнему являются фторпиримидины, оксалиплатин и иринотекан. Существенно улучшить результаты лечения цитостатиками удалось при использовании таргетных препаратов: блокаторов EGFR (цетуксимаб и панитумумаб), блокаторов ангиогенеза (бевацизумаб, афлиберцепт), а также с применением относительно недавно зарегистрированного в РФ низкомолекулярного мультикиназного ингибитора – регорафениба [4–10].

Каждый препарат обладает своим спектром побочных действий. Наиболее серьезные нежелательные явления, встречающиеся при применении таргетной терапии: артериальная гипертензия, высокий риск кровотечения и тромбозов, кожные реакции – требуют назначения адекватной сопутствующей терапии, прерывания лечения и коррекции дозы, что, в свою очередь, приводит к снижению эффективности проводимого лечения [11, 12].

Мы решили продемонстрировать эффективность препарата регорафениб в условиях реальной клинической практики.

Больная А., 1972 года рождения, находилась на лечении в НИИ онкологии Томского НИМЦ с апреля 2012 по июнь 2017 г.

Новообразование в сигмовидной кишке выявлено при обследовании по месту жительства в феврале 2012 г. Пациентка самостоятельно обратилась в НИИ онкологии г. Томска, где был верифицирован настоящий диагноз – аденокарцинома сигмовидной кишки. При комплексном обследовании данных о наличии отдаленных метастазов получено не было. 18.04.2012 выполнено оперативное лечение в объеме комбинированной резекции толстой кишки. В исследуемых образцах обнаружена мутация в гене KRAS 12-й кодон G12A. Установлен диагноз: рак сигмовидной кишки IIС стадии, T4aN2aM0. В адьювантном режиме было проведено 6 курсов химиотерапии по схеме FOLFOX-4. Далее пациентка динамически наблюдалась без признаков прогрессирования заболевания.

При контрольном обследовании в июне 2013 г. выявлено прогрессирование заболевания – метастатическое поражение забрюшинных лимфоузлов. Проведено 12 курсов химиотерапии иринотеканом в монорежиме каждые 2 нед с наилучшим эффектом лечения – стабилизация. Лечение было завершено, и в дальнейшем пациентка находилась под динамическим наблюдением онколога.

В январе 2014 г., через 2 мес после завершения предшествующего режима лечения, выявлено прогрессирование метастатического поражения забрюшинных лимфоузлов. Пациентка получала таргетную терапию бевацизумабом каждые 3 нед, с эффектом лечения стабилизации по критериям RECIST (в тот период времени, когда пациентка получала бевацизумаб в монорежиме, она находилась на лечении в другом отделении, данная тактика терапии не была согласована с химиотерапевтами). После проведения 12 курсов таргетной терапии зарегистрировано прогресси-

рование метастатического поражения забрюшинных лимфоузлов. Проведено 5 курсов монокимиотерапии капецитабином в сочетании с таргетной терапией бевацизумабом. Эффект лечения расценен как стабилизация по критериям RECIST. Далее пациентка находилась под динамическим наблюдением онколога.

В марте 2015 г. при контрольном обследовании данных об увеличении размеров опухолевых очагов либо появлении новых получено не было, но пациентка отметила возникновение болевого синдрома в поясничной области. В связи с клиническим ухудшением состояния пациентки, а также по ее настоятельной просьбе, несмотря на стабилизацию процесса по результатам контрольных обследований, специализированное лечение было возобновлено с целью уменьшения болевого синдрома. С марта по июнь 2015 г. проведено 6 курсов химиотерапии по схеме FOLFOX-4, эффект лечения – прогрессирование метастатического процесса в забрюшинных лимфоузлах. С июня 2015 по октябрь 2016 г. проведено 20 курсов химиотерапии – иринотекан + бевацизумаб каждые 3 нед.

В октябре 2016 г. выявлены усиление болевого синдрома, появление метастатического поражения костей (поясничный отдел позвоночника L3), прогрессирование метастатического поражения в забрюшинных лимфоузлах. Схема лечения была изменена на монокимиотерапию капецитабином. Терапия была прервана на 3-и сутки приема препарата в связи с возникновением тошноты, рвоты и сильных опоясывающих болей в верхних отделах живота. В ноябре 2016 г. проведен паллиативный курс лучевой терапии с обезболивающей целью на область L3 в суммарной очаговой дозе 44,0 изоГр, с эффектом уменьшения болевого синдрома. С ноября по декабрь 2016 г. проведено 2 курса монокимиотерапии вероминомидином в сочетании с терапией бисфосфонатами.

В декабре 2016 г. вновь выявлено прогрессирование метастатического процесса в забрюшинных лимфоузлах, метастатические поражения в L3. С 29.12.2016 была начата таргетная терапия регорафенибом в дозе 160 мг/сут. В первые дни лечения пациентка отмечала только явления дисфонии. На 15-е сутки терапии полной дозы регорафениба пациентка предъявила жалобы на нарастающую слабость, повышение температуры тела до 39°C, заложенность носа, боль в горле. В связи с эпидемией гриппа в тот период времени была назначена противовирусная терапия: Амиксин 125 мг/сут, Виферон 1,5 млн Ед/сут. Состояние пациентки не улучшилось, на следующий день на фоне сохраняющейся лихорадки было отмечено появление высыпаний по типу крапивницы на коже лица, рук, ног, передней грудной стенки. Сыпь в течение 1 сут приобрела сливной характер (см. рисунок). Данные изменения были расценены как осложнение таргетной терапии. Лечащим врачом отменена противовирусная терапия до 120 мг/сут, а также назначена антигистаминная терапия Супрастином. На 17-е сутки терапии регорафенибом была отменена полностью в связи с нарастающими явлениями кожной токсичности и сохраняющейся лихорадкой, назначена гормонотерапия преднизолоном в дозе 30 мг/сут перорально. На 18-е сутки температура тела нормализовалась, уменьшилась площадь высыпаний.

Полное исчезновение возникших нежелательных явлений было достигнуто на 21-е сутки, возобновлена терапия регорафенибом в дозе 120 мг/сут на фоне гормонотерапии преднизолоном 5 мг/сут, на 22-е сутки – в полной дозе 160 мг/сут. При назначении регорафениба как новой опции в терапии предельных пациентов мКРР мы предполагали, что данная терапия будет увеличивать ОВ данных пациентов по сравнению с только адекватной симптоматической терапией. Мы получили клинический эффект, улучшив качество жизни данной больной.

При демонстрации данного случая хочется отметить редкость частоты встречаемости выявленных осложнений таргетной терапии регорафенибом. По результатам рандомизированного исследования III фазы CORRECT частота возникновения таких нежелательных явлений, как сыпь, встречалась в 26%, 3-й степени – в 6% случаев, не было случаев 4-й степени. Лихорадка наблюдалась в 10% случаев,

3-я степень – в 1%, 4-й степени не зарегистрировано. Также опубликованы данные, что при приеме регорафениба кожная сыпь может сопровождаться лихорадкой и чаще наблюдается у женщин 40–60 лет (соответствует возрасту больной) [13]. У пациентки клинический ответ на терапию регорафенибом был отмечен на 1-й неделе лечения в виде полного купирования болевого синдрома, отказа от обезболивающей терапии (в тот момент больная получала трамадол в дозе 100 мг внутримышечно 2 раза в день).

Но несмотря на это, после 3 курсов таргетной терапии выявлены прогрессирование метастатического процесса в забрюшинных лимфоузлах, метастатическое поражение внутрибрюшных лимфоузлов, появление метастатического поражения правого надпочечника, появление асцита, перикардита. Как известно из ряда статей, при повторном назначении наиболее ранее эффективных режимов химиотерапии контроля болезни удалось достичь у 61% пациентов, что говорит о способности регорафениба восстанавливать чувствительность опухолевых клеток к химиотерапии [14, 15].

В связи с этим с марта по май 2017 г. пациентке были возобновлены курсы монокимиотерапии иринотеканом с до-

бавлением антиангиогенной терапии афлиберцептом. В мае 2017 г. выявлены метастатическое поражение печени, прогрессирование процесса в забрюшинных лимфоузлах, рост маркеров (СА-242 40,5 Ед/мл; РЭА 6,2 нг/мл; СА 19-9 14,1 Ед/мл). Вследствие распространенности опухолевого процесса, исчерпанных резервов химиотерапии пациентке была рекомендована адекватная поддерживающая терапия по месту жительства.

Заключение

На данном клиническом опыте мы подтвердили увеличение общей выживаемости (составила 64 мес) у предлеченных больных мКРП по сравнению с лучшей поддерживающей терапией, введя в лечение такую дополнительную опцию, как низкомолекулярный мультикиназный ингибитор – регорафениб. На фоне данной таргетной терапии было отмечено достаточно редкое сочетание осложнений (лихорадка и сыпь), после успешного разрешения которых клинический эффект на проводимую терапию не снизился.

Клинический случай 2

Опыт применения препарата регорафениб у первично неоперабельных пациентов с метастатическим колоректальным раком

А.И.Хасанова, Р.Р.Миннабетдинова

Пациент 3., 1966 года рождения, находился на лечении в Республиканском клиническом диспансере (РКОД) с августа 2015 г. по настоящее время.

Пациент обратился в РКОД самостоятельно в августе 2015 г. в связи с жалобами на боли в животе, прямой кишке и запоры. При комплексном обследовании: фиброколоноскопии и компьютерной томографии (КТ) с контрастным усилением органов брюшной полости было выявлено опухолевидное образование в прямой кишке с метастазами в печень. В сентябре 2015 г. проводилась предоперационная дистанционная лучевая терапия в объеме 40 Гр, 21 день, в связи с первично неоперабельным процессом. После завершения отмечалась положительная динамика (уменьшение объема и размеров опухоли). В ноябре 2015 г. было проведено оперативное вмешательство: брюшинно-анальная резекция с низведением, резекция прямой кишки, трансверзостомия (см. рисунок).

С учетом распространенности процесса была начата полихимиотерапия по схеме XELIRI. Всего было проведено 8 курсов – с ноября 2015 по август 2016 г. Далее пациент находился под динамическим наблюдением. На данном этапе выживаемость без прогрессирования у него составляла 9 мес.

При контрольном обследовании в сентябре 2016 г. по позитронно-эмиссионной томографии и КТ – ПЭТ-КТ отмечалось прогрессирование заболевания в виде отрицательной динамики метастатических очагов в печени: в сегменте С4а и поддиафрагмальных отделах С8 печени определялся очаг повышенного накопления до 10,4 мм, скитифрическими размерами до 5 мм, увеличением до 18 мм л/у брыжейки.

Была проведена деколостомия в сентябре 2016 г.

Учитывая прогрессирование заболевания после приема иринотекана, группы фторпиримидинового ряда, невозможность антиангиогенной терапии в связи с наличием хронического тромбоза вен левой нижней конечности, а также невозможность проведения терапии, направленной против рецепторов EGFR (у пациента имеется мутация в гене семейства RAS), больному была рекомендована терапия регорафенибом (Стиварга).

Пациент получил 10 курсов таргетной терапии регорафенибом и продолжает терапию по настоящее время.

При оценке динамики заболевания за январь 2017 г. (3 курса регорафениба) на фоне лечения препаратом Стиварга по данным КТ с контрастным усилением отмечалась стабилизация процесса, размеры очагов в печени в сегментах С4а и С8 без динамики – 10,4 мм л/у до 10 мм в диаметре. Следующая оценка динамики процесса по данным КТ органов брюшной полости проводилась в июле 2017 г. (8 курсов регорафениба) – стабилизация процесса, без существенной динамики. На фоне приема препарата нежелательных явлений зарегистрировано не было. Статус пациента по ECOG 0–1.



В августе 2017 г. была проведена химиоэмболизация ветвей правой и левой печеночных артерий пА8, и А6, и А2. Осложнений не было. Пациенту в дальнейшем запланирован II этап проведения химиоэмболизации.

После проведенного лечения терапия регорафенибом пациенту возобновлена в полном объеме дозы 160 мг (4 таблетки) ежедневно, 21 день приема и 7 дней перерыв.

Заключение

Таким образом, на данном клиническом опыте мы подтвердили увеличение как выживаемости без прогрессирования, так и общей выживаемости (общая выживаемость на сегодня – 21 мес) у первично неоперабельных пациентов. Терапия регорафенибом является опцией для пролеченных ранее пациентов. На сегодняшний день Стиварга – вариант терапии для тех пациентов, которые ранее исчерпали возможности специального химиотерапевтического лечения.

Клинический случай 3

Увеличение общей выживаемости у предлеченных больных метастатическим колоректальным раком на фоне длительного приема препарата регорафениб

В.В.Шкуратова, О.В.Некрасова

Пациент А., 1966 года рождения, находился на лечении в МКМЦ «Медицинский город» с сентября 2012 по январь 2017 г.

В августе 2012 г. на фоне полного здоровья появились фебрильная лихорадка, быстрая утомляемость. В МКМЦ «Медицинский город» был верифицирован диагноз: VL селезеночного угла ободочной кишки с прорастанием передней брюшной стенки, метастазы в печень и легкие (с T4, NX, M1, G2), IV стадия, 2-я клиническая группа.

В сентябре 2012 г. была выполнена паллиативная левосторонняя гемиколэктомия с резекцией участка брюшной стенки. Выполнено ПЦР-секвенирование 2-го экзона гена KRAS по парафиновым срезам опухоли: обнаружена мутация в 12-м кодоне 2-го экзона гена KRAS.

В октябре 2012 г. начато проведение полихимиотерапии (ПХТ) по схеме FOLFOX, было проведено 8 курсов. С ноября 2012 г. – 14 курсов комбинации FOLFOX с бевацизумабом.

При промежуточном контрольном обследовании (после 4 курсов химиотерапии) – ПЭТ-КТ (16 апреля 2013 г.) – положительная динамика в виде уменьшения количества и размеров очагов в легких.

Следующее контрольное обследование в июле 2014 г. – ПЭТ-КТ. Заключение: отрицательная динамика по сравнению с исследованием от 16.04.2014, увеличение количества метастатических очагов – в обоих легких и их размеров на 25%. Органы брюшной полости без динамики.

В связи с первым прогрессированием в июле 2014 г. было рекомендовано продолжить терапию со сменой схемы на FOLFIRI + бевацизумаб. Всего было проведено 8 курсов ПХТ по рекомендованной схеме. Проведено 23 курса ПХТ с бевацизумабом. При промежуточном обследовании – стабилизация процесса.

Проведение ПЭТ-КТ в феврале 2015 г. Заключение: отрицательная динамика заболевания.

В связи с отрицательной динамикой с марта 2015 г. начато проведение системных курсов химиотерапии по схеме XELOX: оксалиплатин 200 мг 1 день, капецитабин 4000 мг/сут 14 дней. Было проведено 2 курса. Осложнение: ладонно-подошвенный синдром 2–3-й степени.

При контрольном ПЭТ-КТ в мае 2015 г. – отрицательная динамика за счет увеличения количества очагов в легких и появления очагов гиперметаболизма радиофармакологического препарата в правой доле печени.

С мая больной находился на консультации в клинике Израиля, где было предложено несколько протоколов лечения.

Рекомендована схема ПХТ: Гемзар 1000 мг/м² 1, 8, 15-й день, Лейковорин 50 мг/м² 1, 8, 15-й день, фторурацил 500 мг внутривенно 1, 8, 15-й дни (один из предложенных вариантов зарубежных коллег). С июля по ноябрь 2015 г. было проведено 6 курсов по рекомендованной схеме. После 3 курсов – стабилизация процесса (ПЭТ-КТ, сентябрь 2015 г.).

При контрольном обследовании по данным ПЭТ-КТ (ноябрь 2015 г.) – динамика отрицательная, увеличение объема очагов в легких.

В январе 2016 г. пациент был консультирован доктором медицинских наук А.А.Трякин (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»), даны рекомендации продолжить противоопухолевую терапию по программе FOLFIRI с комбинацией с афлиберцептом. Было проведено 4 курса препарата афлиберцепт 440 мг внутривенно 1 день + 4 курса ПХТ по схеме FOLFIRI. По результатам контроля в апреле 2016 г. ПЭТ-КТ-

картина очагов патологической метаболической активности 18F-фтордезоксиглюкозы в паренхиме легких и печени, динамика отрицательная, увеличение объема очагов в легких и показателей метаболической активности радиофармакологического препарата, появление полостей распада. По очагам в печени существенной динамики не выявлено.

Учитывая отрицательную динамику на фоне проведенных 4 курсов ПХТ по схеме FOLFIRI с афлиберцептом, в качестве противоопухолевого лечения рекомендован препарат регорафениб (Стиварга).

На период ожидания препарата в качестве специального лечения принято решение начать курс химиотерапии по схеме FOLFOX с бевацизумабом. С мая 2016 г. было проведено 2 курса химиотерапии совместно с таргетной терапией. При контрольном обследовании (КТ от июня 2016 г.) – отрицательная динамика в сравнении с предыдущим ПЭТ-КТ за счет роста метастазов в легких.

С июля 2016 г., учитывая химиорезистентность опухоли (прогрессирование заболевания после проведения химиотерапии с включением оксалиплатина, иринотекана, фторпиримидинов и моноклональных антител), было рекомендовано начать лечение препаратом регорафениб (Стиварга) в дозе 160 мг/сут с 1 по 21-й день, каждые 4 нед. КТ-контроль через 2 мес.

С июля по сентябрь 2016 г. было проведено 3 курса регорафениба по 160 мг/сут, 1–21-й дни. Первый и второй цикл терапии переносил удовлетворительно. На третий цикл терапии появились нежелательные явления в виде сыпи на коже лица, передней грудной стенке по типу крапивницы, в связи с чем была снижена доза препарата до 80 мг/сут. Сыпь купирована, терапия продолжена в прежней дозировке.

Сентябрь 2016 г. КТ органов грудной и брюшной полости, органов малого таза (3 курса терапии регорафенибом). Заключение: КТ-картина в сравнении с данными от 6 июня 2016 г. без существенной динамики – стабилизация.

С октября 2016 по январь 2017 г. проведено 7 курсов терапии регорафенибом, продолжена терапия регорафенибом 160 мг/сут ежедневно. Терапию переносил удовлетворительно, осложнений не наблюдалось. Общее состояние пациента удовлетворительное, ECOG 0–1.

В январе 2017 г. появление болевого синдрома в области правой лопатки, правом тазобедренном суставе, появилась одышка при нагрузке. С февраля 2017 г. пациент находился в Германии на обследовании и симптоматическом курсе лучевой терапии – седалищная кость справа, бедренная кость справа. В качестве системного специального лечения был рекомендован препарат для терапии KPP – Lonsurf (Лонсурф), не зарегистрированный в РФ. Продолжал принимать Lonsurf до апреля 2017 г.

В динамике общее состояние пациента ухудшалось (по шкале Карновского – 50%, ECOG – 3), появились нарастающая общая слабость, одышка при минимальной физической нагрузке, нарастал болевой синдром. С мая 2017 г. начата симптоматическая терапия по месту жительства.

Заключение

На данном клиническом опыте мы подтвердили увеличение общей выживаемости (56 мес) у предлеченных больных мКРР, введя в лечение такую дополнительную опцию, как низкомолекулярный мультикиназный ингибитор – регорафениб.

Литература/References

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году. Под ред. АД.Каприна, ВВ.Старинского, ГВ.Петровой. ФГБУ «МНИОИ им. П.А.Герцена» Минздрава России, М., 2016. / *Sostoianie onkologicheskoi pomoshchi naseleniiu Rossii v 2015 godu. Pod red. AD.Kaprina, VV.Starinskogo, GV.Petrovoi. FGBU "MNIОI im. P.A.Gertsena" Minzdrava Rossii. M., 2016. [in Russian]*
2. Schwartzberg LS et al. PEAK: A Randomized, Multicenter Phase II Study of Panitumumab Plus Modified Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin (mFOLFOX6) or Bevacizumab Plus mFOLFOX6 in Patients With Previously Untreated, Unresectable, Wild-Type KRAS Exon 2 Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32: 2240–7.
3. Cremolini 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: 1306–15.
4. Переводчикова Н.И. Химиотерапия злокачественных опухолей. М.: Медицина, 1976. / *Perevodchikova NI. Khimioterapiia zlokachestvennykh opukholei. M.: Meditsina, 1976. [in Russian]*
5. Abmann FR, Garewal H, Greenberg BR. Phase II Trial of High-Dose Continuous Infusion 5-FU with Allopurinol Modulation in Colon Cancer. *Oncology* 1986; 43 (2).
6. Abad A et al. Sequential methotrexate, 5-FU and high dose leucovorin versus 5-FU and high dose leucovorin versus 5-FU alone for advanced colorectal cancer. A multi-institutional randomized trial. *Cancer* 1995; 75 (6): 1238–44.
7. Peeters M et al. Randomized Phase III Study of Panitumumab with Fluorouracil, Leucovorin and Irinotecan (FOLFIRI) Compared With FOLFIRI Alone Second-Line Treatment in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4706–13.
8. Douillard JY et al. Panitumumab-FOLFOX4 Treatment and RAS Mutations in Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2013; 369: 1023–43.
9. Van Cutsem E et al. Fluorouracil, Leucovorin and Irinotecan Plus Cetuximab Treatment and RAS Mutations in Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33: 692–700.
10. Bokemeyer C et al. FOLFOX4 plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2015; 51: 1243–52.
11. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. Стиварга, № ЛП-003405 от 12.01.2016. / *Instruktsiia po primeneniiu lekarstvennogo preparata dlia meditsinskogo primeneniia. Stivarga, № LP-003405 ot 12.01.2016. [in Russian]*
12. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. Стиварга, № ЛП-002534 от 15.07.2014. / *Instruktsiia po primeneniiu lekarstvennogo preparata dlia meditsinskogo primeneniia. Stivarga, № LP-002534 ot 15.07.2014. [in Russian]*
13. Sastre J, Argilés G et al. Clinical management of regorafenib in the treatment of patients with advanced colorectal cancer. *Clin Transl Oncol* 2014; 16: 942–53.
14. 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).
15. Трякин АА. Место регорафениба в лечении метастатического колоректального рака. *Современная Онкология*. 2016; 18 (2): 52–6. / *Tryakin AA. The role of regorafenib in the treatment of metastatic colorectal cancer. Journal of Modern Oncology*. 2016; 18 (2): 52–6. [in Russian]
16. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака прямой кишки Российского общества клинической онкологии (RUSSCO). Версия 2017 г. / *Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniiu rakom pryamoj kishki Rossiiskogo obschestva klinicheskoi onkologii (RUSSCO). Versiia 2017 g. [in Russian]*
17. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки и ректосигмоидного соединения Российского общества клинической онкологии (RUSSCO). Версия 2017 г. / *Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniiu rakom obodochnoi kishki i rectosigmoidnogo soedineniya Rossiiskogo obschestva klinicheskoi onkologii (RUSSCO). Versiia 2017 g. [in Russian]*
18. Клинические рекомендации по лечению рака прямой кишки Ассоциации Онкологов России, версия 2017 г. / *Klinicheskie rekomendatsii po lecheniiu rakom pryamoj kishki Assotsiatsii Onkologov Rossii, versia 2017 g. [in Russian]*
19. Клинические рекомендации по лечению рака ободочной кишки и ректосигмоидного отдела Ассоциации Онкологов России, версия 2017 г. / *Klinicheskie rekomendatsii po lecheniiu rakom obodochnoi kishki i rectosigmoidnogo otdela Assotsiatsii Onkologov Rossii, versia 2017 g. [in Russian]*

Сведения об авторах

Гольдберг Виктор Евгеньевич – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием химиотерапии НИИ онкологии ФГБУ ТНИМЦ
 Белевич Юлия Викторовна – мл. науч. сотр. отд-ния химиотерапии НИИ онкологии ФГБУ ТНИМЦ. E-mail: Belevich-Julia@sibmail.com
 Попова Наталья Олеговна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния химиотерапии НИИ онкологии ФГБУ ТНИМЦ
 Симолина Елена Ивановна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд-ния химиотерапии НИИ онкологии ФГБУ ТНИМЦ
 Высоцкая Виталина Васильевна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд-ния химиотерапии НИИ онкологии ФГБУ ТНИМЦ
 Дудникова Екатерина Александровна – мл. науч. сотр. отд-ния химиотерапии НИИ онкологии ФГБУ ТНИМЦ
 Кравчук Татьяна Леонидовна – канд. мед. наук, врач отд-ния химиотерапии НИИ онкологии ФГБУ ТНИМЦ
 Хасанова Альфия Ирековна – канд. мед. наук, врач-онколог ГАУЗ РКОД. E-mail: haalfy@mail.ru
 Миннабетдинова Румия Расиховна – врач-химиотерапевт ГАУЗ РКОД. E-mail: minnabetdinova@gmail.com
 Шкуратова Влада Владимировна – врач-онколог ГАУЗ ТО «МКМЦ "Медицинский город"». E-mail: Shkuratovav@mail.ru
 Некрасова Оксана Викторовна – врач-онколог, зав. химиотерапевтическим отд-нием ГАУЗ ТО «МКМЦ "Медицинский город"»