

ВОЗМОЖНОСТИ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ ПРЕДЛЕЧЕННЫХ БОЛЬНЫХ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ

Кит О.И., Владимирова Л.Ю., Абрамова Н.А., Сторожакова А.Э., Попова И.Л., Тихановская Н.М., Агиева А.А., Рядинская Л.А., Никипелова Е.А., Ежова М.О.

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Минздрава России», Ростов-на-Дону, e-mail: rnioi@list.ru

В статье рассматриваются современные возможности лекарственной терапии метастатического колоректального рака (мКРР) в зависимости от молекулярно-генетического статуса опухоли на различных этапах лечения. Показано, что спектр эффективных противоопухолевых препаратов для данной нозологии весьма ограничен, и в течение первых 2 линий терапии пациент может получить почти все из них. Для предлеченных пациентов с диким типом RAS показаны блокаторы EGFR, продемонстрировавшие эффективность в монорежиме, а также способствующие увеличению общей выживаемости при продолженном применении в комбинациях со сменой цитостатиков после прогрессирования. Блокатор ангиогенеза афлиберцепт эффективен после применения бевацизумаба во 2 линии терапии мКРР и позволяет значительно улучшить результаты лечения пациентов вне зависимости от мутации RAS. Применение мультикиназного ингибитора регорафениба при мКРР является перспективным для предлеченных пациентов, резистентных к другим видам противоопухолевой терапии, поскольку обеспечивает адекватный контроль над опухолью вне зависимости от ее генетического статуса и характеризуется умеренными проявлениями токсичности.

Ключевые слова: метастатический колоректальный рак (мКРР), таргетная терапия, блокаторы EGFR, блокаторы VEGF, афлиберцепт, регорафениб.

OPTIONS OF TARGETED THERAPY PRETREATED PATIENTS WITH METASTATIC COLORECTAL CANCER

Kit O.I., Vladimirova L.Y., Abramova N.A., Storozhakova A.E., Popova I.L., Tikhanovskaya N.M., Agieva A.A., Ryadinskaya L.A., Nikipelova E.F., Ezhova M.O.

Rostov Scientific Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, e-mail: rnioi@list.ru

Modern possibilities of drug therapy for metastatic colorectal cancer (mCRC) depending on the genetic status of the tumor are described in the article: the use of chemotherapy and targeted drugs at different stages of treatment. It is shown that the number of effective antitumor drugs for this nosology is limited, and during the first and second lines of therapy the patient can receive almost all of them. The situation for the treated patients with wild type RAS is most favorable: they are given EGFR blockers that are effective in monotherapy and increase overall survival in combination with continuation after progression with the change of cytotoxic agents. The blocker of angiogenesis aflibercept is effective after bevacizumab in the second line of mCRC therapy and significantly improves the results of treatment of patients also with RAS mutation. The use of regorafenib in mCRC ensure adequate tumor control, and is characterized by mild toxicity that is relevant for pretreated patients resistant to other forms of anticancer therapy.

Keywords: metastatic colorectal cancer (mCRC), targeted therapy, EGFR blockers, VEGF blockers, aflibercept, regorafenib.

Колоректальный рак (КРР) – одно из наиболее частых злокачественных заболеваний в Европе и одно из ведущих причин смерти от рака во всем мире [1]. В Ростовской области за 10 лет с 2001 по 2010 год заболеваемость КРР увеличилась на 20.2 % с 18.3 до 22.0 случаев на 100 тысяч населения [2, 3]. Спектр цитостатиков, активных при КРР, крайне ограничен и является неизменным в течение многих лет: это фторпиримидины, оксалиплатин и иринотекан. До начала эпохи таргетной терапии после назначения всех эффективных цитостатиков в комбинациях в течение первых 2 линий терапии метастатического КРР

(мКРР), кроме повторного назначения применявшихся ранее препаратов, вариантов не было.

За последние годы лечение мКРР претерпело существенные изменения благодаря интенсивному развитию таргетной терапии. В настоящее время количество эффективных таргетных препаратов превышает количество активных цитостатиков: появились и вошли в клиническую практику такие препараты, как бевацизумаб, цетуксимаб, панитумумаб, афлиберцепт, регорафениб. Новые возможности терапии мКРР требуют планирования лечебной тактики изначально с учетом проведения в перспективе не менее 2 линий терапии и выбора оптимальной комбинации режима химиотерапии (ХТ) и таргетного препарата на каждом этапе лечения. Применение двойных комбинаций цитостатиков (FOLFOX, XELOX, FOLFIRI) с добавлением моноклональных антител – бевацизумаба, цетуксимаба, панитумумаба – позволило достичь медианы выживаемости до прогрессирования (PFS) при мКРР около 10 мес. в первой и около 7 мес. во второй линиях терапии [4-7].

Применение моноклональных антител к EGFR (epidermal growth factor receptor) значительно расширило терапевтические возможности в отношении мКРР [6, 8] при наличии дикого типа генов RAS. Ген RAS является одним из звеньев сигнального пути EGFR-RAS-BRAF-MEK-MAPK, регулирующего клеточную пролиферацию, ангиогенез, апоптоз и др. Наличие мутаций RAS обеспечивает постоянную активацию данного сигнального пути и нейтрализацию эффекта блокирующих EGFR таргетных препаратов [9], поэтому они назначаются только при отсутствии мутаций RAS. Из анти-EGFR моноклональных антител в настоящее время доступны два препарата: цетуксимаб и панитумумаб. Монотерапия анти-EGFR антителами показала себя эффективным вариантом в третьей и последующих линиях терапии у пациентов без мутации RAS и позволила достичь медианы продолжительности жизни 8–10 мес. [10,11].

Однако объединенный анализ исследований FIRE-3, CALGB/SWOG80405 и PEAK показал, что применение анти-EGFR антител в первой линии в сочетании с химиотерапией у пациентов с отсутствием мутаций в генах KRAS, NRAS и BRAF ассоциируется с лучшими показателями общей выживаемости [12], и именно этот вариант лечения рассматривается сейчас как стандартный. Наш собственный опыт показывает, что присоединение блокаторов EGFR к химиотерапии мКРР на 2–4 линиях терапии позволяет достичь показателей выживаемости, сравнимых с терапией 1 линии [13-15]. Что касается выбора препарата при сравнении панитумумаба и цетуксимаба, констатирована одинаковая эффективность и идентичный спектр токсичности двух препаратов [16, 17].

Другой вариант таргетной терапии для лечения мКРР – это антиангиогенная терапия, основанная на блокаде VEGF (vascular endothelial growth factor). Первым препаратом этой группы, вошедшим в клиническую практику, стал бевацизумаб, представляющий собой

моноклональное антитело к рецепторам VEGF A. Блокируя VEGF A, бевацизумаб приводит к быстрому снижению плотности микрососудистого русла, нормализует структурно и функционально измененные сосуды, что улучшает проникновение химиотерапевтических препаратов в опухоль; ингибирует механизмы ее неоваскуляризации [18-20]. Препарат показал эффективность при мКРР в сочетании с химиотерапией как в 1, так и во 2 линиях терапии вне зависимости от статуса RAS [21-23]. Поэтому применение бевацизумаба в 1 и последующих линиях терапии мКРР при наличии мутации RAS в настоящее время является стандартным вариантом лечения.

В то же время, у пациентов с диким типом RAS анти-EGFR препараты целесообразно применять именно в 1 линии терапии мКРР [24], а не после блокаторов ангиогенеза, поскольку в этом случае снижается эффективность лечения [25]. Таким пациентам рекомендуется назначение антиангиогенных препаратов во 2 линии терапии.

Сравнительно недавно для 2 линии терапии мКРР в клиническую практику вошел новый антиангиогенный препарат афлиберцепт. В отличие от бевацизумаба, афлиберцепт эффективно блокирует несколько ростовых факторов – все изоформы VEGF (A и B), а также плацентарный фактор роста (placenta growth factor, PlGF). В 2011 г. были представлены результаты рандомизированного исследования III фазы по оценке эффективности афлиберцепта в сравнении с плацебо во второй линии терапии больных мКРР в комбинации с FOLFIRI. Было показано, что добавление антиангиогенного препарата улучшает медиану продолжительности жизни (13,5 мес. против 12,1 мес.; $p = 0,0032$), медиану времени до прогрессирования (6,9 мес. против 4,7 мес.; $p=0,00007$) и увеличивает частоту достижения объективного эффекта (19,8 % против 11,1%; $p=0,0001$) [26]. Таким образом, афлиберцепт стал первым таргетным препаратом, который при использовании во 2-й линии терапии в комбинации с режимом FOLFIRI достоверно увеличил все показатели эффективности. При этом препарат был активен у всех пациентов с мКРР, независимо от того, получали ли они бевацизумаб в первой линии терапии [27].

Как видно из вышеизложенного, при современной тактике лечения мКРР пациенты за первые две линии противоопухолевой лекарственной терапии уже могут получить практически все имеющиеся активные препараты, что вновь делает вопрос проведения третьей и последующих линий терапии и других возможностей увеличения продолжительности жизни пациентов с мКРР актуальным.

Обсуждаются вопросы длительности анти-EGFR терапии и целесообразности ее продолжения при смене линии химиотерапии в связи с прогрессированием процесса. Представлены данные рандомизированного исследования 2 фазы CAPRI-GOIM об эффективности цетуксимаба в комбинации с FOLFOX в качестве второй линии терапии у

больных метастатическим колоректальным раком с диким типом RAS, которые ранее получали цетуксимаб в комбинации с FOLFIRI в первой линии терапии. В группе пациентов с отсутствием мутаций в генах KRAS, NRAS, BRAF и PIK3CA, получавших ранее цетуксимаб, комбинация цетуксимаба и химиотерапии приводила к достоверно лучшим результатам выживаемости без прогрессирования [28]. Анализ собственного опыта продолженного применения блокаторов EGFR в процессе проведения 1–4 линий терапии показал достоверное увеличение медианы общей выживаемости с 13.4 до 25.8 месяцев ($p=0.045$) у тех пациентов, которым была продолжена терапия блокаторами EGFR в течение 2 последовательных линий терапии (с 1 по 4) со сменой линии цитостатиков при прогрессировании процесса [13,15] без увеличения дерматологической токсичности. Подобный подход нуждается в дальнейшем изучении, поскольку расширяет терапевтические возможности в плане увеличения показателей выживаемости при мКРР с диким типом RAS без привлечения дополнительных лекарственных агентов и увеличения токсичности проводимого лечения.

Антиангиогенная терапия является клинически значимой терапевтической опцией для лечения мКРР во 2 и последующих линиях вне зависимости от генетического статуса опухоли. Однако в ряде работ было отмечено, что при прогрессировании заболевания происходит увеличение уровней и других факторов роста, задействованных в ангиогенезе, и других ростовых факторов: увеличение уровня различных факторов роста, включая bFGF (фактор роста фибробластов), PGF (плацентарный фактор роста), HGF (фактор роста гепатоцитов) и PDGF (тромбоцитарный фактор роста) [29], что требует назначения препаратов более широкого спектра действия.

Регорафениб — пероральный мультикиназный ингибитор, блокирующий различные пути внутриклеточной передачи сигнала, препятствуя опухолевой прогрессии как напрямую через механизм онкогенеза (блокируя тирозинкиназы KIT, PDGFR, RET), так и опосредованно через микроокружение опухоли (PDGFR-b, FGFR) и неонангиогенез (VEGFR-1-3, TIE-2) [30, 31]. Эффективность препарата при мКРР была подтверждена в многоцентровом рандомизированном клиническом исследовании III фазы CORRECT [32]. В исследование были включены 760 пациентов, которые рандомизировались на терапию регорафенибом или плацебо в комбинации с наилучшим поддерживающим лечением. Около половины пациентов получили не менее четырех линий предшествующей терапии. В результате проведенной терапии регорафенибом относительный риск смерти от мКРР снизился на 23 % ($p = 0,005$): медиана общей выживаемости составила 6,4 против 5,0 мес. в группе плацебо. Терапия была эффективной во всех группах больных независимо от

мутационного статуса опухоли, количества проведенных курсов предшествующей терапии (более или менее трех), включавшей в себя и антиангиогенную терапию.

Согласно результатам другого рандомизированного исследования III фазы CONCUR со схожим дизайном, риск прогрессии заболевания или смерти в группе регорафениба был на 51 % ниже группы плацебо ($p < 0,0001$). Контроль над заболеванием продолжительностью не менее 6 недель от момента рандомизации в группах регорафениба и плацебо был достигнут у 41 и 15 % больных соответственно. Применение регорафениба позволило достоверно улучшить общую выживаемость с 5,0 до 6,4 месяцев ($p=0,0052$) и выживаемость без прогрессирования (медианы, 1,9 и 1,7 месяцев, $p=0,0057$) [33].

На основании результатов данных этих двух регистрационных исследований регорафениб в 2012 году был зарегистрирован FDA, а в 2013 году – European Medicines Agency (EMA) для лечения пациентов с мКРП, рефрактерным к ранее проводимой терапии. Таким образом, внедрение в клиническую практику регорафениба сделало возможным проведение еще одной линии терапии у пациентов с исчерпанными возможностями стандартной терапии мКРП [34].

Опыт использования препарата регорафениба в терапии мКРП у российских пациентов пока не слишком обширен. Наиболее клинически значимый опыт был получен в рамках международного клинического исследования фазы IIIb CONSIGN [30, 35]. Основной целью этого исследования была оценка безопасности препарата. В общей сложности в исследовании приняли участие 2872 пациента с мКРП, в том числе – 45 пациентов из России, у которых были исчерпаны все современные возможности химио- и таргетной терапии. Медиана выживаемости без прогрессирования в исследовании составила 2,7 месяцев, в российской популяции этот показатель был несколько выше и составил 3,8 мес. Стабилизации заболевания удалось достичь в 66,6 % случаев. Медиана длительности приема регорафениба составила 5 мес. При оценке токсичности терапии любой степени тяжести чаще регистрировались ладонно-подошвенный синдром (55,5 %) и гипертензия (50 %). К отмене терапии и к снижению дозы регорафениба из-за развившейся выше названных признаков токсичности прибегали в 11 и 38 % случаев соответственно. Практически все побочные действия возникали в течение первых 4 недель терапии, поэтому было указано, что именно в эти сроки необходимо проводить их мониторинг особенно часто, что обеспечивает своевременную коррекцию лечения, в том числе и изменение дозы препарата, позволяющую пациенту не прерывать лечение.

Таким образом, согласно современным подходам к лечению мКРП, в 1 линии терапии должны использоваться максимально эффективные режимы лечения, позволяющие получить наибольшую клиническую пользу в плане непосредственного эффекта, увеличения

выживаемости без прогрессирования и, соответственно, общей выживаемости: двухкомпонентные схемы цитостатиков (сочетание фторпиримидинов и оксалиплатина или иринотекана) в сочетании с моноклональными антителами – блокаторами EGFR или VEGF, в зависимости от генетического статуса опухоли. При этом перспективы проведения 2 линии терапии мКРР для сохранных пациентов также достаточно широки. При опухолях с диким типом RAS существует возможность смены как химиотерапевтического режима, так и таргетного препарата с анти-EGFR на анти-VEGF. Введение в клиническую практику антиангиогенного препарата афлиберцепта с возможностью применения для 2 линии терапии мКРР и эффективного после использования бевацизумаба, позволяет значительно улучшить результаты лечения пациентов и при наличии мутации RAS.

Тем не менее вопросы доступности таргетных препаратов по-прежнему актуальны. В таких случаях необходимо учитывать, что присоединение таргетной терапии во 2 и последующих линиях терапии мКРР может быть эффективно. Особенно это актуально для блокаторов EGFR при мКРР с диким типом RAS, поскольку данные препараты демонстрируют эффективность при назначении не только в комбинациях, но и в монорежиме, на любом этапе противоопухолевого лечения, а продолжение анти-EGFR терапии со сменой цитостатиков после прогрессирования способствует увеличению общей выживаемости.

И даже если за две линии терапии пациент с высокой долей вероятности получит почти весь спектр эффективных при мКРР противоопухолевых препаратов, для последующего лечения в настоящее время существует возможность применения мультикиназного ингибитора регорафениба. Данный препарат при химиорезистентном процессе, прогрессирующем на химиотерапии и таргетной терапии анти-EGFR и анти-VEGF моноклональными антителами может обеспечить адекватный контроль над опухолью сроком до 6 месяцев и характеризуется умеренными проявлениями токсичности. Его применение становится клинически значимой терапевтической опцией для предлеченных пациентов с мКРР, резистентных к другим видам противоопухолевой терапии, и найдет свое место в лечении данной патологии, возможно – и на более ранних этапах лечения.

Список литературы

1. Jemal A. Global cancer statistics// CA Cancer J Clin. – 2011. – Vol. 2. – № 61. – P. 69-90.
2. Архипова О.Е., Черногубова Е.А., Лихтанская Н.В. и др. Анализ встречаемости онкологических заболеваний в Ростовской области. Пространственно-временная статистика / О.Е. Архипова и [др.] // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 7-3. – С. 504-510.

3. Кит О.И. Проблема колоректального рака в начале XXI века: достижения и перспективы / О.И. Кит // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2013. – Т. 23. – № 3. – С. 65-71.
4. Кит О.И., Владимирова Л.Ю., Абрамова Н.А. и соавт. Опыт применения моноклональных антител-блокаторов EGFR в лечении метастатического колоректального рака / О.И. Кит и [др.] // Фарматека. – 2015. – № 18(311). – С.24-28.
5. Van Cutsem E., Humblet Y., Gruenberger T. et al. Cetuximab dose-escalation study in patients with nCRC with no or slight skin reaction on cetuximab standard dose treatment (EVEREST): preliminary PK and efficacy data of a randomized study // Proc. of ASCO 2007. – Abstract 237.
6. Van Cutsem E., Peeters M., Siena S. et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer // J ClinOncol. – 2007. – № 25. – P. 1658–64.
7. Vladimirova L.Y., Oleg I. Kit O.I., Nikipelova E.A., Abramova N.A. Results of monoclonal antibodies against EGFR-receptors application in patients with metastatic colorectal cancer // Journal of clinical oncology. – 2013. – Т. 31. – № 15S, part I of II. – P. 800S. – Abstracte14701.
8. Allegra C.J., Jessup J.M., Somerfield M.R. et al. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: testing for KRAS gene mutations in patients with metastatic colorectal carcinoma to predict response to anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody therapy // J. Clin. Oncol. – 2009. – Vol. 27. – № 12. – P. 2091–20969.
9. Vladimirova L.Y. Results of monoclonal antibodies against EGFR-receptors application in patients with metastatic colorectal cancer / Vladimirova L.Y., Kit O.I., Nikipelova E.A. et al. // J ClinOncol. 49th Annual Meeting of ASCO. – 2013. – № 15 (suppl.). – Vol. 31. – P. 800S. e19047.
10. Amado R.G., Wolf M., Peeters M., et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer // J ClinOncol. – 2008. – Apr 1; 26(10). – P.1626-34.
11. Price T.J., Peeters M., Kim T.W., et al. Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPECCT): a randomised, multicentre, open-label, non-inferiority phase 3 study // Lancet Oncol. – 2014 May.; 15(6). – P. 569-79.
12. Khattak M.A., Martin H., Davidson A., Phillips M. Role of first-line anti-epidermal growth factor receptor therapy compared with anti-vascular endothelial growth factor therapy in advanced colorectal cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials // Clin Colorectal Cancer. – 2015. – Jun.; 14(2). – P. 81-90.

13. Владимирова Л.Ю. Таргетная терапия анти-EGFR моноклональными антителами в лечении колоректального рака / Л.Ю. Владимирова, Н.А. Абрамова, А.Э. Сторожакова // Злокачественные опухоли. Материалы XX Российского онкологического конгресса Москва 15–17 ноября 2016 г. – 2016. – № 4, спецвыпуск-1. – С.87-91.
14. Секачева М.И., Багмет Н.Н. Применение регорафениба при метастатическом колоректальном раке в реальной клинической практике / М.И. Секачева, Н.Н. Багмет // Современная онкология. – 2016. – № 3. – С. 43-47.
15. Vladimirova L., Abramova N., Kit O. Treatment for RAS wild-type (wt) metastatic colorectal cancer (mCRC): Continuation of anti-EGFR therapy while switching chemotherapy regimen. // 2016 Gastrointestinal Cancers Symposium (ASCO). Jan 21-23, 2016, San Francisco, California, USA. – Abstract No.744.
16. Abramova N., Vladimirova L., Kit O. Monoclonal antibodies against EGFR-receptors in metastatic colorectal cancer (mCRC) treatment: comparative tolerability and efficacy of Panitumumab(P) and Cetuximab(C) // 2014 ASCO Annual Meeting. – Abstr. 1070.
17. Price T., et al. ASPECCT: a randomized, multicenter, open-label, phase 3 study of panitumumab (pmab) vs cetuximab (cmab) for previously treated wild-type (WT) KRAS metastatic colorectal cancer (mCRC) // The European Cancer Congress 2013, Sep. 29. – Abstract 18.
18. Hicklin D.J., Ellis L.M. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis // J. Clin. Oncol. 2005. – Vol. 23. – № 5. – P. 1011–1027.
19. Lu J., Gaudreault J., Novotny W. et al. A population pharmacokinetic model for bevacizumab // Clin. Pharmacol. Ther. – 2004. – Vol. 75. – P. 91. Abstract PII-149.
20. Prewett M., Huber J., Li Y. et al. Antivascular endothelial growth factor receptor (fetal liver kinase 1) monoclonal antibody inhibits tumor angiogenesis and growth of several mouse and human tumors // Cancer Res. 1999. – Vol. 59. – № 20. – P. 5209–5218.
21. Hurwitz H., Fehrenbacher L., Novotny W. et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer // N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 350. – № 23. – P. 2335–2342.
22. Saltz L.B., Clarke S., Diaz-Rubio E. et al. Bevacizumab (Bev) in combination with XELOX or FOLFOX4: Efficacy results from XELOX-1/NO16966, a randomized phase III trial in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer (MCRC) // ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium, 2007. – Abstract 238.
23. Saltz L.B., Clarke S., Diaz-Rubio E. et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study // J. Clin. Oncol. – 2008. – Vol. 26. – № 12. – P. 2013–2019.

24. Stintzing S., Jung A., Rossius L. et al: Analysis of KRAS/NRAS and BRAF mutations 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. // 2013. European Cancer Congress. – Abstract 17.
25. Cascinu S., Rosati G., Nasti G. et al. A phase III multicenter trial comparing two different sequences of second/third line therapy (irinotecan/cetuximab followed by FOLFOX-4 vs. FOLFOX-4 followed by irinotecan/cetuximab in K-RAS wt metastatic colorectal cancer (mCC) patients refractory to FOLFIRI/Bevacizumab // Eur. J. of Cancer(Abstr. Book ECCO-ESMO 2015). – Vol.51. – Sup. S3. – S329.
26. Van Cutsem E., Tabernero J., Lakomy R. et al. Intravenous (IV) aflibercept versus placebo in combination with irinotecan/5-FU (FOLFIRI) for second line treatment of metastatic colorectal cancer. (mCRC): results of a multinational phase III trial (EFC10262-VLOURE) // Ann. Oncol. – 2011. – Vol. 22. – Suppl. 5. – P. v18.
27. Allegra C.J., Lakomy R., Tabernero J. et al. Effects of prior bevacizumab (B) use on outcomes from the VELOUR study: A phase III study of aflibercept (Afl) and FOLFIRI in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) after failure of an oxaliplatin regimen // J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). – 2012. – Vol. 30. – Suppl. Abstract 3505.
28. Ciardiello F., Normanno N., Martinelli E., Troiani T., Cardone C., Nappi A. et al. Cetuximab beyond progression in RAS wild type (WT) metastatic colorectal cancer (mCRC): the CAPRI-GOIM randomized phase II study of FOLFOX versus FOLFOX plus cetuximab // Ann Oncol. – 2015. – 26 (suppl. 4). – P.120-121.
29. Kopetz S., Hoff P.M., Morris J.S. et al. Phase II trial of infusional fluorouracil, irinotecan, and bevacizumab for metastatic colorectal cancer: efficacy and circulating angiogenic biomarkers associated with therapeutic resistance // J Clin Oncol. – 2010. – № 28(3). – P. 453-9.
30. 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. – Jul.; 12(7). – P.1322-31.
31. Wilhelm S.M., 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). – P. 245-55.
32. 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. – P. 303-12.
33. 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, doubleblind, placebo-controlled, phase 3 trial // *Lancet Oncol.* – 2015. – № 16. – P. 619–29.

34. Артамонова Е.В. Новые возможности терапии интенсивно-предлеченных пациентов с метастатическим колоректальным раком /Е.В. Артамонова // *Медицинский совет.* – 2016. – № 10. – С. 24-32.

35. 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 // *Annals of Oncology.* – 2015. – 26 (suppl. 4). – Iv117- iv121. – Abstract LBA-05.