

НАЦИОНАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ программа

{2030}

NOP2030.RU

с. 14

Замира Раджабова:
«Нельзя быть идеальным
врачом для каждого пациента»

№2
2021

информационно-аналитический журнал

10 Последние достижения науки и выявление злокачественных новообразований в ЮФО

18 Решение проблем молекулярно-генетических исследований

28 Фотовыставка. Монологи врачей о диалоге с онкологическим больным

www.nop2030.ru

НОП 2030 (Национальная онкологическая программа 2030) Выпуск №2 (9), 2021

Сопредседатели редакционного совета:

академик РАН, докт. мед. наук, проф. А.Д. КАПРИН
докт. мед. наук, проф. А.А. КОСТИН

Редакционный совет:

докт. мед. наук, проф. Б.Я. АЛЕКСЕЕВ
докт. мед. наук, проф. Л.А. АШРАФЯН
докт. мед. наук, проф. А.В. ВАЖЕНИН
докт. мед. наук, проф. В.Н. ГАЛКИН
докт. мед. наук, проф. В.А. ГОРБУНОВА
докт. мед. наук, проф. Л.В. ДЕМИДОВ
докт. мед. наук, проф. Б.И. ДОЛГУШИН
докт. мед. наук, проф. К.К. ЛАКТИОНОВ
докт. мед. наук, проф. Г.М. МАНИХАС
докт. мед. наук, проф. Е.Г. НОВИКОВА
докт. мед. наук, проф. А.О. РАСУЛОВ
докт. мед. наук, проф. Н.И. РОЖКОВА
докт. мед. наук, проф. В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ
докт. мед. наук, проф. Т.Ю. СЕМИГЛАЗОВА
докт. мед. наук, проф. А.В. СНЕГОВОЙ
докт. мед. наук, проф. В.В. СТАРИНСКИЙ
докт. мед. наук А.А. ФЕДЕНКО
докт. мед. наук, проф. Е.В. ХМЕЛЕВСКИЙ
докт. мед. наук, проф. Е.Л. ЧОЙНЗОНОВ

Руководитель рекламной службы
проекта «НОП 2030»

А. РОДИОНОВА {a.rodionova@nop2030.ru}

Руководитель отдела конференций

Ю. ЛЮБАШЕНКО {j.lubashenko@nop2030.ru}

Издательский дом «Медконгресс»

Агентство медицинской информации

«Медконгресс»

Адрес редакции: 123112, г. Москва, Набережная

Пресненская, д. 8, стр. 1, э. 48, пом. 484с к. 5,

оф. 171. 2. Тел.: (499) 110-83-92

www.nop2030.ru

e-mail: info@nop2030.ru

Шеф-редактор С. ЧЕЧИЛОВА

{s.chechilova@nop2030.ru}

Редакторы А.ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА,

О. ЖУКОВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнер Н. НИКАШИН

Фотосъемка Е. ДЕЙКУН, Д. ВОЛОШИНА

Тираж 4500 экз.

Выходит 4 раза в год

Свидетельство о регистрации СМИ

ПИ № ФС77-74186 от 2.11.2018

Редакция не несет ответственности

за содержание рекламных материалов.

Любое воспроизведение материалов и их фрагментов

возможно только с письменного разрешения редакции

журнала. Мнение редакции может не совпадать

с мнением авторов.

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть

ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным

авторским договором. Информация размещена на сайте

www.nop2030.ru

СОДЕРЖАНИЕ

События, цифры, факты

В Москве прошел XII Съезд онкологов и радиологов СНГ и Евразии.....	2
XI Съезд онкологов России подвел итоги работы	4
Радиоэмболизация печени стала доступна российским пациентам.....	5
Российские онкологи готовы к клиническим испытаниям уникальной методики – изолированной химиоперфузии головного мозга	6
В России началось производство полного цикла инновационного препарата для пациентов с множественной миеломой	8
Онкология и уроки COVID.....	9

Опыт регионов

Южный федеральный округ: выявление злокачественных новообразований с помощью достижений молекулярной онкологии, цифровой индустрии и фундаментальных наук	10
---	----

Портрет

Замира Раджабова: «Нельзя быть идеальным врачом для каждого пациента»	14
--	----

В фокусе

Молекулярно-генетические исследования в онкологии – путь к качественному диагнозу	18
---	----

Общение врача и пациента

Фотовыставка «Врачи в халатах. Лицом к пациенту»	28
--	----

Синтез науки и практики

Возможности иммунотерапии немелкоклеточного рака легкого.....	40
Современная терапия метастатической BRAF-положительной меланомы	48

Инновации в онкологии

Тактика лечения пациентов с метастатическим колоректальным раком	54
Анемия у пациентов с солидными опухолями – просто о сложном	62
Мутации и «генетические шрамы»: возможности молекулярно-таргетной терапии первой линии рака яичников	66

Система распространения журнала «Национальная онкологическая программа 2030»

ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России, управления и департаменты здравоохранения в 89 субъектах РФ, городские и районные онкодиспансеры, медицинские вузы, российские общества онкологов, гематологов и радиологов, учреждения первичной медико-санитарной помощи, частные медицинские учреждения, страховые компании, фармацевтические компании, благотворительные и пациентские организации, хосписы, аптечные сети, профильные и междисциплинарные конференции, выставки, школы. Электронная версия журнала доступна на порталах www.nop2030.ru и www.umedp.ru.

ИННОВАЦИИ В ОНКОЛОГИИ

с этим интересны результаты исследования IMblaze370 по изучению эффективности кобиметиниба в сочетании с атезолизумабом против атезолизумаба и регорафениба как препарата группы сравнения.

В этом исследовании одну – три линии терапии получили 77% пациентов и лишь 23% – более четырех линий терапии. На фоне приема регорафениба медиана ОВ составила 8,5 месяца. Таким образом, регорафениб продемонстрировал высокую эффективность по ОВ у менее предлеченных пациентов. Комбинация «атезолизумаб + кобиметиниб» не достигла первичной конечной точки (преимущества в ОВ по сравнению с регорафенибом). Разница в ОВ между группой комбинации «атезолизумаб + кобиметиниб» и группой регорафениба не достигла статистической достоверности.

В целом результаты многочисленных исследований позволяют сделать вывод, что использование регорафениба с течением времени приводит к улучшению результатов по выживаемости у пациентов с мКРР. Большую роль в этом сыграли исследования, направленные на изучение альтернативной дозы препарата. Именно в них продемонстрированы большие эффективность и продолжительность лечения при альтернативной дозировке. Так, в исследовании ReDOS медиана ОВ составила 9,8 месяца [13].

В другом ретроспективном исследовании популяции пациентов с мКРР, достигших ОВ более шести месяцев,

наглядно показаны критерии эффективности терапии при назначении мультитаргетного ингибитора у конкретной категории больных. Исследователи отметили, что КРР второй степени, низкий уровень ЛДГ, прогрессирование в одном очаге, отсутствие НЯ и изменений графика, а также отсутствие прогрессирования в легких или печени коррелировали с улучшением выживаемости предлеченных пациентов с мКРР [14].

В заключение Е.В. Карабина отметила, что сегодня при условии последовательного и грамотного использования имеющихся лекарственных вариантов лечения появляется очевидная перспектива достижения максимально возможной продолжительности жизни пациентов. Очевидно, что повторное применение терапии оправданно. Важно учитывать предпочтения пациентов в отношении удобства использования пероральных форм препаратов. Регорафениб эффективен вне зависимости от молекулярно-генетического профиля и в отношении широкого спектра опухолей благодаря его уникальному механизму действия. При этом гибкие схемы дозирования в первом цикле улучшают переносимость и продлевают продолжительность лечения.

Кроме того, применение регорафениба в составе более ранних линий терапии открывает возможности использования всех доступных методов лечения, включая режимы повторного применения уже назначавшихся в предыдущих линиях лечебных опций.

Подходы к профилактике и коррекции нежелательных явлений на препарате регорафениб (Стиварга®)



Иван Владимирович РЫКОВ,

кандидат медицинских наук, заведующий отделением ФГБУЗ «Санкт-Петербургская клиническая больница РАН» (Санкт-Петербург)

Как отметил И.В. Рыков, на сегодняшний день опубликованы и широко обсуждаются результаты исследований, в которых оценивали профиль токсичности регорафениба. На основании данных исследования CORRECT были проанализированы частота и выраженность НЯ на фоне лечения регорафенибом. Наиболее частыми побочными явлениями любой степени были утомляемость и ладонно-подошвенный синдром [2]. У большинства пациентов с мКРР в реальной клинической практике встречается ладонно-подошвенный синдром первой – третьей степени.

Среди факторов риска его развития выделяют:

- противоопухолевый препарат, дозу, длительность инфузии, комбинацию двух и более препаратов;
- возраст менее 65 лет;
- женский пол;

- существующие нарушения функции почек или печени;
- сопутствующие воспалительные поражения кожи (дерматиты, себорея, гипергидроз);
- алкоголизм;
- перегревание тела (горячие водные процедуры, активная физическая нагрузка, климат);
- повышенную кровоточивость;
- ожирение (повышенное давление на подошвы ног).

Сегодня для улучшения переносимости лечения у онкологических больных существуют две глобальные стратегии – проактивный контроль и оптимизация доз.

В чем заключается смысл преактивного контроля? Большинство НЯ при использовании регорафениба развиваются в первые три недели от начала приема и не обладают кумулятивным эффектом. Частота и тяжесть ладонно-по-

дошвенной кожной реакции, гипертензии, нарушений функций печени, утомляемости, диареи или мукозита со временем не нарастают [15].

Важно, чтобы в первые две недели от начала приема регорафениба пациент находился под пристальным медицинским контролем. Эксперты рекомендуют оценивать пациентов в течение первой недели лечения, затем как минимум каждые две недели первых двух месяцев терапии, чтобы контролировать нежелательные явления для своевременной редукции дозы и для перерыва в терапии [16]. В ряде исследований показано, что уменьшение дозы препарата регорафениб не приводит к ухудшению эффекта терапии. Данные наблюдений свидетельствуют, что оптимизация дозы регорафениба, редукция или эскалация дозы являются правильным подходом в лечении больных мКРР.

В рандомизированном исследовании II фазы ReDOS были рассмотрены методы оптимизации дозы регорафениба у предлеченных пациентов с мКРР. Сравнивали эффективность и безопасность более низкой стартовой дозы со стандартной дозой. Одна группа пациентов получала терапию регорафенибом в дозе 160 мг в сутки сразу в течение трех недель, а в другой группе лечение начинали с редуцированной дозы, проводя еженедельную ее эскалацию при хорошей переносимости – 80, 120, 160 мг в сутки. Последующие циклы терапии выполнялись в полной дозе. Первичной конечной точкой исследования была доля пациентов, которые завершили два цикла и планируют начать третий цикл терапии. Вторичными конечными точками явились уровень качества жизни пациентов, кумулятивная доза, интенсивность дозы, ОВ, ВВП, время до прогрессирования, ладонно-подошвенная кожная реакция. Установлено, что медиана ОВ была достоверно выше в группе возрастающей дозы препарата регорафениб (9,0 против 5,9 месяца соответственно).

Кроме того, полученные данные показали, что исходная редукция дозы регорафениба не приводит к ухудшению отдаленных результатов терапии, а наоборот, способствует улучшению переносимости и приверженности больных к терапии.

Основываясь на полученных в последние годы данных клинических исследований, эксперты ведущих мировых клинических руководств по лечению злокачественных новообразований ободочной кишки и ректосигмоидного отдела пересмотрели подходы к оптимизации доз регорафениба. Так, в современных рекомендациях NCCN представлены два режима дозирования регорафениба:

- 160 мг один раз в сутки в течение трех недель, затем одна неделя перерыва;
- 80 мг в сутки внутрь – первая неделя, 120 мг в сутки – вторая неделя, 160 мг в сутки – третья неделя, затем – одна неделя перерыва.

При этом эскалация дозы возможна только при удовлетворительной переносимости препарата [17].

Итак, подход к лечению больных мКРР подразумевает соблюдение следующих принципов: постепенное снижение дозы в случае наличия осложнений или постепенное повышение дозы в случае отсутствия осложнений.

Другими побочными эффектами на фоне лечения препаратом регорафениб могут быть изменения биохими-

ческих показателей функции печени. Поэтому перед началом приема препарата у пациентов необходимо проверить функциональное состояние печени, измерить уровни аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспарагинаминотрансферазы (АСТ) и билирубина. Биохимические показатели функции печени необходимо контролировать как минимум один раз в две недели в течение первых двух месяцев лечения регорафенибом. Впоследствии периодичность мониторинга – один раз в месяц или чаще при наличии показаний. При необходимости для улучшения показателей функции печени может потребоваться коррекция дозы или перерыв в лечении препаратом регорафениб (Стиварга®). И.В. Рыков еще раз подчеркнул, что это не приведет к ухудшению результатов лечения [18].

Сегодня разработана классификация нарушений функции печени. Как правило, для оценки тяжести гепатотоксичности используют критерии Национального института изучения рака (National Cancer Institute, NCI), включающие биохимические параметры (АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, общий билирубин, гамма-глутамил-транспептидаза), определение печеночной недостаточности и состояния портального кровотока.

В настоящее время российскими экспертами разработаны рекомендации по коррекции гепатотоксичности у пациентов, получающих противоопухолевую терапию. Прежде всего это модификация дозы или временное прекращение приема противоопухолевой терапии. Другой вариант – назначение S-аденозилметионина в дозе 800 мг в сутки парентерально в течение двух недель с последующим переходом на пероральный прием в дозе 800–1600 мг в сутки. Общая длительность терапии – 3–6 месяцев. При холестатическом/смешанном варианте поражения печени возможно совместное назначение S-аденозилметионина с препаратами урсодезоксихолевой кислоты в дозе 15–20 мг/кг массы тела в два-три приема до разрешения холестаза [19].

Рекомендации по модификации дозы и прекращению терапии в случае развития гепатотоксичности позволяют значительно снизить риск необратимого повреждения печени. Однако следует учитывать, что при осложнениях первой и второй степени каких-то активных действий не требуется. У пациентов с осложнениями первой-второй степени и гиперферментемией, повышением уровней АСТ и АЛТ лечение препаратом Стиварга® можно продолжать при условии еженедельного мониторинга функции печени. При отсутствии негативной динамики лечение регорафенибом продолжают.

Больным с третьей степенью гепатотоксичности, при показателях АЛТ и АСТ более пяти, но менее 20 превышений верхней границы нормы следует приостановить терапию препаратом Стиварга®. Необходимо проводить еженедельный мониторинг функции печени до тех пор, пока степень повышения активности трансаминаз не вернется к исходному уровню или не составит менее трех превышений верхней границы нормы. Тогда терапию следует возобновить, снизив дозу регорафениба на 40 мг (одна таблетка). Рекомендовано проводить еженедельный мониторинг функции печени на протяжении как минимум четырех недель. Если случается повторный эпизод

ИННОВАЦИИ В ОНКОЛОГИИ

выявления гепатотоксичности третьей степени, терапию препаратом следует прекратить.

Также при уровне АЛТ и АСТ, равном более 20 превышенной верхней границы нормы (четвертая степень гепатотоксичности), противоопухолевую терапию, в частности препаратом регорафениб, прекращают. Таким пациентам следует проводить еженедельный мониторинг функции печени до состояния разрешения или до тех пор, пока показатели функции печени не вернуться к исходному уровню. Исключение составляют пациенты с синдромом Жильбера, у которых отмечено генетически обусловленное повышение активности трансаминаз.

Одним из нежелательных явлений на фоне терапии регорафенибом является артериальная гипертензия. Поэтому пациентам с нарушениями со стороны сердечно-сосу-

дистой системы рекомендуется получить консультацию кардиолога и терапевта для выбора оптимальной схемы антигипертензивной терапии и только после этого начинать терапию ингибиторами тирозинкиназ.

И.В. Рыков напомнил, что в течение первой недели терапии регорафенибом больным необходимо постоянно мониторировать уровень артериального давления (АД). При необходимости пациента направляют на консультацию к кардиологу для коррекции антигипертензивной терапии. Вопрос об уменьшении дозы или приостановке терапии регорафенибом может рассматриваться только при неконтролируемой или осложненной артериальной гипертензии. При достижении контроля АД терапия регорафенибом должна быть возобновлена при выполнении тщательного мониторинга [20]. [НОП \[2030\]](#)

Литература

1. Van Cutsem E., Cervantes A., Adam R. et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer // *Ann. Oncol.* 2016. Vol. 27. № 8. P. 1386–1422.
2. 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. Vol. 381. № 9863. P. 303–312.
3. 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. Vol. 16. № 6. P. 619–629.
4. Ducreux M., Petersen L.N., Öhler L. et al. Safety and effectiveness of regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer in routine clinical practice in the prospective, observational CORRELATE study // *Eur. J. Cancer.* 2019. Vol. 123. P. 146–154.
5. Ducreux M. Safety and effectiveness of regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) in routine clinical practice: final analysis from prospective, observational CORRELATE study. WCGI 2018. Abstract O-012.
6. 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. Vol. 16. P. 412.
7. Yamaguchi K., Komatsu Y., Satoh T. et al. Large-scale, prospective observational study of regorafenib in Japanese patients with metastatic colorectal cancer in a real-world clinical setting // *Oncologist.* 2019. Vol. 24. № 7. P. e450–e457.
8. Grothey A., Sargent D., Goldberg R.M. et al. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment // *J. Clin. Oncol.* 2004. Vol. 22. № 7. P. 1209–1214.
9. Derangère V., Fumet J.D., Boidot R. et al. Does bevacizumab impact anti-EGFR therapy efficacy in metastatic colorectal cancer? // *Oncotarget.* 2016. Vol. 7. № 8. P. 9309–9321.
10. Moriwaki T., Fukuoka S., Taniguchi H. et al. Propensity score analysis of regorafenib versus trifluridine/tipiracil in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy (REGOTAS): a Japanese society for cancer of the colon and rectum multicenter observational study // *Oncologist.* 2018. Vol. 23. № 1. P. 7–15.
11. Köstek O., Hacıoğlu M.B., Sakin A. et al. Regorafenib or rechallenge chemotherapy: which is more effective in the third-line treatment of metastatic colorectal cancer? // *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2019. Vol. 83. № 1. P. 115–122.
12. Skårderud M.R., Polk A., Vistisen K.K. et al. Efficacy and safety of regorafenib in the treatment of metastatic colorectal cancer: a systematic review // *Cancer Treat Rev.* 2018. Vol. 62. P. 61–73.
13. Bekaii-Saab T.S., Ou F.-S., Ahn D.H. et al. Regorafenib dose-optimisation in patients with refractory metastatic colorectal cancer (ReDOS): a randomised, multicentre, open-label, phase 2 study // *Lancet Oncol.* 2019. Vol. 20. № 8. P. 1070–1082.
14. Aimar G., Lombardi P., Quara V. Predictive factor of cardiotoxicity in fluoropyrimidine-treated colorectal cancer patients: interim analysis of the prospective observational CHECKPOINT trial // *Ann. Oncol.* 2020. Vol. 31. Suppl. 4. P. S432.
15. Stivarga (summary of product characteristics). Bayer AG. Leverkusen. August 2018.
16. Grothey A., George S., van Cutsem E. et al. Optimizing treatment outcomes with regorafenib: personalized dosing and other strategies to support patient care // *Oncologist.* 2014. Vol. 19. № 6. P. 669–680.
17. NCCN Clinical Practice Guidelines. Colon Cancer. V4. 2018.
18. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Стиварга® № ЛПИ-003405 от 17.08.2020.
19. Ткаченко П.Е., Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Клинические рекомендации по коррекции гепатотоксичности, индуцированной противоопухолевой терапией // *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2.* 2019. Т. 9. С. 595–608.
20. Вишня М.В., Агеев Ф.Т., Гиляров М.Ю. и др. Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности противоопухолевой лекарственной терапии // *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2.* 2019. Т. 9. С. 609–627.

ВОСПОЛЬЗУЙТЕСЬ КЛИНИЧЕСКИ ПОДТВЕРЖДЕННЫМИ ПРЕИМУЩЕСТВАМИ ПРЕПАРАТА СТИВАРГА®



Назначайте препарат СТИВАРГА® пациентам с хорошим общим состоянием в качестве третьей линии терапии мКРП¹⁻³

- **Эффективность препарата доказана** в рандомизированных контролируемых исследованиях фазы 3 и в условиях реальной клинической практики более чем у 7400 пациентов во всем мире.^{1-3, 5-13}
- **Уникальный механизм действия** – предотвращение прогрессирования заболевания с помощью одного мультикиназного ингибитора, действующего в 4 направлениях, что дает пациентам возможность сделать перерыв в химиотерапии.¹⁴⁻²⁰
- **Препарат Стиварга® продемонстрировал более высокую эффективность** в третьей линии терапии мКРП у пациентов с хорошим общим состоянием.^{2-3, 5}
- **Раннее и проактивное ведение** и профилактика нежелательных явлений улучшают переносимость и увеличивают продолжительность лечения препаратом Стиварга®.^{6-8, 10, 13-21}
- **Входит в международные (NCCN, ESMO) и Российские рекомендации (AOP, RUSSCO) по лекарственному лечению мКРП** в качестве терапии 3 линии.²²⁻²⁸



Краткая инструкция по медицинскому применению препарата СТИВАРГА®

Международное непатентованное наименование: регорафениб. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 40,00 мг регорафениба. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Препарат Стиварга® применяется в качестве монотерапии для лечения следующих заболеваний: метастатический колоректальный рак у пациентов, которым уже проводилась или не показана химиотерапия фторпиримидиновыми препаратами, терапия, направленная против сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), и терапия, направленная против рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR); неоперабельные или метастатические желудочно-кишечные стромальные опухоли у пациентов при прогрессировании на терапии иматинибом и сунитинибом или при непереносимости данного вида лечения; печеночно-клеточный рак у пациентов, которым уже проводилась терапия сорафенибом. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к регорафенибу или любому другому компоненту, входящему в состав препарата, детский возраст до 18 лет, беременность и период грудного вскармливания, тяжелая степень печеночной недостаточности (класс С по классификации Чайлд-Пью), терминальная степень почечной недостаточности (опыт клинического применения отсутствует), совместное применение с сильными ингибиторами и индукторами CYP3A4. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ.** Необходимо соблюдать дополнительную осторожность при назначении препарата в следующих ситуациях: при нарушениях функции печени легкой и средней степени тяжести; при наличии факторов риска кровотечения, а также при совместном применении с антикоагулянтами и другими препаратами, повышающими риск кровотечений; при ишемической болезни сердца. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Наиболее частыми нежелательными реакциями являются: *очень часто:* тромбоцитопения, анемия, кровотечения*, повышение артериального давления, дисфония, ладонно-подошвенная эритродизестезия, кожная сыпь, диарея, стоматит, рвота, тошнота, гипербилирубинемия, повышение активности трансаминаз, снижение аппетита и потребления пищи, снижение массы тела, инфекции*, астения/общая слабость, боль различной локализации, повышение температуры тела, воспаление слизистых оболочек. *Часто:* лейкопения, алопеция, сухость кожи, эксфолиативный дерматит, нарушение вкуса, сухость слизистой оболочки полости рта, гастроэзофагеальный рефлюкс, гастроэнтерит, головная боль, тремор, периферическая нейропатия, мышечные спазмы, протеинурия, гипотиреоз, гипокальциемия, гипофосфатемия, гипонатриемия, гипонатриемия, гипомагниемия, гиперурикемия, дегидратация, увеличение активности амилазы и липазы, отклонение от нормального значения международного нормализованного отношения (МНО).

*Сообщалось о летальном исходе в результате неблагоприятной реакции.

Регистрационный номер: ЛП-003405. Актуальная версия инструкции от 16.11.2020.

Производитель: Байер АГ, Германия.

Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

1. STIVARGA (regorafenib) Summary of Product Characteristics (global prescribing information). Whippany, NJ: Bayer Healthcare Pharmaceuticals; 2. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al; CORRECT Study Group. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013;381(9833):303-312. 3. Li J, Qin S, Xu R, et al; on behalf of the CONCUR Investigators. 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):619-629. 4. Инструкция по медицинскому применению препарата Стиварга® от 16.11.2020. 5. Eng C, Kim TW, Bendell J, et al; for the IMblaze370 Investigators. Atezolizumab with or without cobimetinib versus regorafenib in previously treated metastatic colorectal cancer (IMblaze370): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial [published online April 16, 2019]. *Lancet Oncol*. 2019;20(4):489-501. doi:10.1016/S1473-2165(19)30027-0. 6. Ducreux M, Petersen LN, Ohter L, et al; on behalf of the CORRELATE Investigators. Safety and effectiveness of regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer in routine clinical practice: final analysis from the prospective, observational CORRELATE study. Poster presented at: European Society for Medical Oncology (ESMO) 20th World Congress on Gastrointestinal Cancer; June 20-23, 2018; Barcelona, Spain. Poster 0-012. 7. 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. 8. Van Cutsem E, Martinelli E, Cascinu S, et al. Regorafenib for patients with metastatic colorectal cancer who progressed after standard therapy: results of the large, single-arm, open-label phase IIIb CONSIGN study. *Oncologist*. 2019;24(2):180-192. 9. Bekai-Saab TS, Ou F-S, Anderson DM, et al. Regorafenib dose optimization study (ReDOS): randomized phase II trial to evaluate dosing strategies for regorafenib in refractory metastatic colorectal cancer (mCRC)—an ACCRU Network study. Poster presented at: American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2018 Gastrointestinal Cancers Symposium; January 18-20, 2018; San Francisco, CA. 10. Yamaguchi K, Komatsu Y, Satoh T, Uetake H, Yoshino T, et al. Large-scale, prospective observational study of regorafenib in Japanese patients with metastatic colorectal cancer in a real-world clinical setting. *Oncologist*. 2019;24:1-8. 11. Kopeckova K, Chloupkova R, Melichar B, et al. Regorafenib for metastatic colorectal carcinoma: a registry based analysis. Poster presented at: American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2018 Gastrointestinal Cancers Symposium; January 18-20, 2018; San Francisco, CA. Abstract 468P. 12. Kudo T, Kato T, Kagawa Y, et al. Phase II dose titration study of regorafenib for patients with unresectable metastatic colorectal cancer that progressed after standard chemotherapy. Abstract presented at: American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2018 Gastrointestinal Cancers Symposium; January 18-20, 2018; San Francisco, CA. Abstract 821. 13. Schulz H, Janssen J, Strauss UP, et al. Clinical efficacy and safety of regorafenib (REG) in the treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC) in daily practice in Germany—final results of the prospective multicentre non-interventional RECORA study. Poster presented at: American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2018 Gastrointestinal Cancers Symposium; January 18-20, 2018; San Francisco, CA. Abstract 468P. 14. Zopf D, Fichtner I, Bhargava A, et al. Pharmacologic activity and pharmacokinetics of metaboles of regorafenib in preclinical models. *Cancer Med*. 2016;5(11):3176-3185. 15. Wilhelm SM, Dumas J, Adnane L, et al. Regorafenib (BAY 73-4506): a new oral multikinase inhibitor of angiogenic, stromal and oncogenic receptor tyrosine kinases with potent preclinical antitumor activity. *Int J Cancer*. 2011;129(11):245-255. 16. Zhao T, Adji AA. Targeting angiogenesis in cancer therapy: moving beyond vascular endothelial growth factor. *Oncologist*. 2015;20(6):669-673. 17. Matsushita H, Rousset MF, Ashmun RA, Shen C. Colony-stimulating factor 1 regulates novel cyclins during the G1 phase of the cell cycle. *Cell*. 1991;65(4):701-713. 18. George S, Wang Q, Heinrich MC, et al. Efficacy and safety of regorafenib in patients with metastatic and/or unresectable G1 stromal tumor after failure of metimib and sunitinib: a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol*. 2015;33(19):2401-2407. 19. Schmieler R, Hoffmann J, Becker M, et al. Regorafenib (BAY 73-4506): antitumor and antimetastatic activities in preclinical models of colorectal cancer. *Int J Cancer*. 2014;135(6):1487-1494. 20. Takigawa H, Kitada Y, Shingawa K, et al. Multikinase inhibitor regorafenib inhibits the growth and metastasis of colon cancer with abundant stroma. *Cancer Sci*. 2016;107(5):601-606. 21. Grothey A, George S, Van Cutsem E, et al. Optimizing treatment outcomes with regorafenib: personalized dosing and other strategies to support patient care. *Oncologist*. 2014;19(6):669-680. 22. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Colon cancer; v2.2021. January 2021. 23. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Rectal cancer; V1.2021. December 2020. 24. Клинические рекомендации Ассоциации онкологов России. Рак ободочной кишки и ректосигмоидного отдела. 2020. стр. 34-36. 25. Клинические рекомендации Ассоциации онкологов России. Рак прямой кишки. 2020. стр. 44. 26. Федянин М.Ю., Анкаева С.А., Болотина Л.В. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки и ректосигмоидного соединения. Злокачественные опухоли. 2020;10(3):321-332. doi:10.18027/2224-6057-2020-10-3-321-332. 27. Федянин М.Ю., Гладков О.А., Гордеев С.С., Тржиак А.А., Черных М.В. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака прямой кишки. Злокачественные опухоли: практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2020 (том 10).23:391-438. DOI: 10.18027/2224-6057-2020-10-3-391-438. 28. Van Cutsem E, et al. *Ann Oncol*. 016:27:1386-1422.