

Серии научно-практических рецензируемых журналов



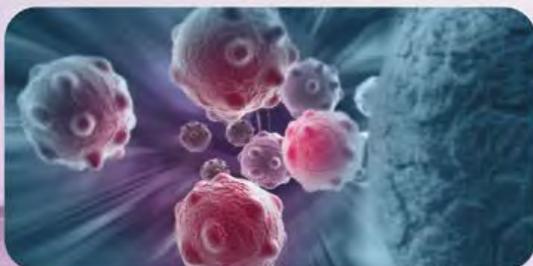
Медицинский АЛФАВИТ № 19 / 2021



DIAGNOSTICS
& cancer therapy

MEDICAL ALPHABET
Russian Professional Medical Journal

ДИАГНОСТИКА и онкотерапия (2)



- Лучевая диагностика (рентген, КТ, УЗИ, МРТ, ПЭТ и др.), контрастные средства
- Лучевая терапия, радиофармпрепараты
- Химиотерапия, современные противоопухолевые препараты

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. **ПОВЕЩЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Наиболее частыми нежелательными реакциями являются: *очень часто:* тромбоз/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, алоpecia, сухость кожи, эксфолиативный дерматит, нарушение вкуса, сухость слизистой оболочки полости рта, гастроэзофагеальный рефлюкс, гастроэнтерит, головная боль, тремор, периферическая нейропатия, мышечные спазмы, протеинурия, гипотиреоз, гипокальциемия, гипонатриемия, гипокальциемия, гипонатриемия, гипонатриемия, гипонатриемия, гиперурикемия, дегидратация, увеличение активности амилазы и липазы, отклонение от нормального значения международного нормализованного отношения (MHO).

*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. Grunley 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(9633):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 IMbrave370 Investigators. Atezolizumab with or without cobimetinib versus regorafenib in previously treated metastatic colorectal cancer (IMbrave370): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial (published online April 16, 2019). *Lancet Oncol*. 2019;20(4):649-661. doi:10.1016/S1473-2045(19)30027-0. 6. Ducruex M, Petersen LN, Ohler 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. Menis 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):185-192. 9. Bekaii-Saab TS, Du 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. Кореев К, Чироква К, Чироква Р, Меличар В, et al. Regorafenib for metastatic colorectal carcinoma: a registry based analysis. Poster presented at: European Society for Medical Oncology (ESMO) 18th World Congress on Gastrointestinal Cancer; October 19-23, 2018; Munich, Germany. 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-intentional RECOR study. Poster presented at: American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2018 Gastrointestinal Cancers Symposium; January 18-20, 2018; San Francisco, CA. Poster 748. 14. Zopf D, Fichtner J, Bhargava A, et al. Pharmacologic activity and pharmacokinetics of metabolites of regorafenib in preclinical models. *Cancer Med*. 2016;5(11):3179-3185. 15. Wilhelm SM, Barnes J, Adams L, et al. Regorafenib (BAY 73-4506): a novel oral multikinase inhibitor of angiogenic, stromal and oncogenic receptor tyrosine kinases with potent preclinical antitumor activity. *Int J Cancer*. 2011;129(1):245-255. 16. Zhou Y, Afjei AA. Targeting angiogenesis in cancer therapy: moving beyond vascular endothelial growth factor. *Oncologist*. 2015;20(6):648-673. 17. Matsumine H, Roussel MF, Ashman RA, Sherr CJ. 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 D, Heinrich MC, et al. Efficacy and safety of regorafenib in patients with metastatic and/or unresectable GI stromal tumor after failure of imatinib and sunitinib: a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol*. 2012;30(19):2401-2407. 19. Schneider R, Hoffman 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, Shinagawa K, et al. Multikinase inhibitor regorafenib inhibits the growth and metastasis of colon cancer with abundant stroma. *Cancer Sci*. 2014;107(6):601-608. 21. Grunley 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., Анкасов С.М., Болотина Л.В. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки и ректосигмоидного отдела. 2020;10(382):1-350-391. doi.org/10.18027/2224-5057-2020-10-382-22. 27. Федянин М.Ю., Гладков О.А., Гордеев С.С., Трояков А.А., Черных М.В. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака прямой кишки. Злокачественные опухоли: практические рекомендации RUSSCO #382, 2020 (Tom 10).23:391-438. DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-382-22. 28. Van Cutsem E, et al. *Ann Oncol*. 2016;27:1386-1422.

Научный сайт журнала
www.med-alpha.com

Медицинский портал
издательства
www.medalfavit.ru

Издательство медицинской
литературы

ООО «Альфмед»
+7 (495) 616-48-00
+7 (495) 116-17-70
medalfavit@mail.ru

Россия, 129515, Москва, а/я 94
**Учредитель и главный редактор
издательства**
Татьяна Владимировна Синицка

Адрес редакции
Москва, ул. Академика
Королева, 13, стр. 1, оф. 720

Главный редактор журнала
Александр Сергеевич Ермолов,
д.м.н., проф., член-корр. РАН,
заслуженный деятель науки РФ

**Руководитель проекта
«Диагностика и онкотерапия»**
Николай Владимирович Кириухин,
medalfavit1@list.ru

Технический редактор
Александр Сергеевич Савельев

**Руководитель отдела
продвижения, распространения
и выставочной деятельности**
Борис Борисович Будович
medalfavit_pr@mail.ru

Журнал включен в перечень ВАК.
Публикуемые материалы могут
не отражать точку зрения редакции.
Исключительные (имущественные)
права с момента получения
материалов принадлежат редакции
журнала «Медицинский алфавит».
Любое воспроизведение материалов
и иллюстраций допускается
с письменного разрешения издателя
и указанием ссылки на журнал.
Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных
материалов. К публикации
принимаются статьи, подготовленные
в соответствии с правилами редакции.
За точность сведений
об авторах, правильность цитат
и библиографических данных
ответственность несут авторы.
В научной электронной библиотеке
eLibrary.ru доступны полные тексты
статей. Каждой статье присвоен
идентификатор цифрового
объекта DOI.

Журнал зарегистрирован
Министерством РФ по делам
печати, теле-, радиовещания
и средств массовых коммуникаций.
Свидетельство о регистрации
средства массовой информации
ПИ № 77-11514 от 04.01.2002.

Подписка: через редакцию (podpiska.
ta@mail.ru), на портале medalfavit.ru
и по почтовым каталогам,
«Почта России» и «Урал-Пресс».

Периодичность: 38 номеров в год.

Подписано в печать 29.06.2021.

Формат А4. Цена договорная.

© Медицинский алфавит, 2021

Содержание

- 8 Клинические случаи применения иммунотерапии пембролизумабом у пациентов с немелкоклеточным раком легкого и высоким уровнем экспрессии PD-L1 в первой линии терапии**
О. А. Кузнецова, М. А. Красавина, Е. В. Артемьева, Н. Х. Абдулова, А. С. Жабина, Н. М. Волков, Ф. В. Моисеенко
- 12 Лучевая терапия как метод salvage-терапии капошиформной гемангиоэндотелиомы и гигантской ангиомы, ассоциируемых с феноменом Казабаха–Мерритта**
Р. И. Хабарова, С. А. Кулева, С. В. Иванова, С. Н. Новиков, Э. Д. Гумбатова, Е. М. Сенчугов, Е. А. Михайлова, К. М. Борокишинова
- 18 Мифы о нецелесообразности проведения пептид-рецепторной радионуклидной диагностики у пациентов с нейроэндокринными опухолями**
С. М. Каспшик, Е. В. Артамонова, А. А. Маркович, М. Е. Билик, Г. С. Емельянова, А. Д. Рыжков
- 23 Диагностика опухолевых заболеваний органов репродуктивной системы в условиях модернизации системы здравоохранения: необходимость комплексного подхода**
И. П. Аминодова, Т. П. Васильева, Е. В. Перминова, Е. С. Касторская
- 30 Место регорафениба в лечении больных метастатическим колоректальным раком: когда все варианты исчерпаны? Или в третьей линии?**
А. Л. Пылев, А. А. Жандарова, Д. С. Романов, В. А. Лисовой
- 36 Перекисное окисление липидов и антиоксидантная система защиты у больных раком почки**
А. В. Алясова, К. Н. Конторщикова, З. В. Амоев, Е. К. Фарафонтowa, Т. Н. Горшкова, М. М. Конторщиков
- 41 Маммографическая плотность – маркер повышенного риска развития рака молочной железы**
П. Г. Лабазанова, М. В. Буданова, И. И. Бурдина, С. Б. Запирова, М. Л. Мазo, С. Ю. Микушин, С. П. Прокопенко, Н. И. Рожкова
- 49 Сердечные биомаркеры у пациентов после химиотерапии**
Ф. Р. Акилджонов, Ю. И. Бузиашвили, И. С. Стилиди, Э. У. Асымбекова, Е. В. Артамонова
- 54 Современная стратегия лечения метастатического колоректального рака – ключ к увеличению продолжительности жизни пациентов с метастатическим колоректальным раком без мутаций в генах RAS**
Е. В. Артамонова
- 64 Роль омега-3 жирных кислот в парентеральном питании онкологических больных**
Е. В. Гамеева, А. Е. Шестопалов
- 76 Подписка**

Журнал «Медицинский алфавит» включен в перечень научных рецензируемых изданий, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук по специальностям:

- 14.01.01. Акушерство и гинекология (медицинские науки);
- 14.01.04. Внутренние болезни (медицинские науки);
- 14.01.05. Кардиология (медицинские науки);
- 14.01.06. Психиатрия (медицинские науки);
- 14.01.10. Кожные и венерические болезни (медицинские науки);
- 14.01.11. Нервные болезни (медицинские науки);
- 14.01.12. Онкология (медицинские науки);
- 14.01.13. Лучевая диагностика, лучевая терапия (медицинские науки);
- 14.01.14. Стоматология (медицинские науки);
- 14.01.17. Хирургия (медицинские науки);
- 14.01.22. Ревматология (медицинские науки);
- 14.01.25. Пульмонология (медицинские науки);

- 14.01.28. Гастроэнтерология (медицинские науки);
- 14.02.01. Гигиена (медицинские науки);
- 14.02.02. Эпидемиология (медицинские науки);
- 14.03.09. Клиническая иммунология, аллергология (медицинские науки);
- 14.03.10. Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки).

В связи с продвижением контента журнала в международном научном сообществе и расширением его индексирования в наукометрических базах данных Scopus, Research4Life, WorldCat, Crossref и т.п., просим оформлять ссылки для цитирования строго по образцу.

Образец для цитирования: Артамонова Е. В. Современные режимы применения винорелбина при метастатическом раке молочной железы: роль и место пероральной лекарственной формы, метрономная терапия, комбинации с анти-HER2-препаратами. Медицинский алфавит. 2020 (8): 6–11. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-8-6-11>



Journal's Website

www.med-alfabet.com

Publishing House's Website

www.medalfavit.ru

Founder and Editor-in-Chief

Tatiana Sinitska

Alfmed Publishing

+7 (495) 616-4800

+7 (495) 116-1770

medalfavit@mail.ru

Box 94, Moscow, 129515, Russia

Editorial Office

Office 720, Bldg. 1, 13
Academician Korolev Str.,
Moscow, Russia

Editor-in-Chief

Alexander Ermolov,
Corr. Member of RAS, Doctor
of Medical Sciences, Prof.

'Diagnostics and oncotherapy'

Project Manager

Nikolay Kiryukhin,
medalfavit1@list.ru

Technical Editor

Alexander Savelyev

Promotion and Distribution

Boris Budovich
medalfavit_pr@mail.ru

The Medical Alphabet is included into the list of scientific peer-reviewed periodicals recommended by the Higher Attestation Commission of the Ministry of Education and Science of Russia for publishing scientific results of dissertations for the degree of PhD and Doctor of Sciences.

Authors' materials do not necessarily reflect the opinion of the Editorial Office.

All exclusive (property) rights on materials printed belong to the Editorial Office from the time of their receipt. Any reproduction of materials is allowed with a reference to the Medical Alphabet after a written permission of the publisher.

The Editorial Office is not responsible for the content of ads.

Only articles prepared in accordance with the Editorial Office's rules are accepted for publication. Authors are responsible for the accuracy of information, the correctness of citations and bibliographic data.

The full texts of our articles are available at elibrary.ru. DOI is assigned to each article.

Registered at the Federal Service for Supervision of Mass Media, Telecommunications, and Protection of Cultural Heritage. Registration ПИ № 77-11514 of 04.01.2002.

Frequency of publication: 38 issues per year.

Subscription: podpiska.ma@mail.ru
Free price.

Signed for press: June 29, 2021.

© 2021 Medical Alphabet

Contents

8 Clinical cases of pembrolisumab immunotherapy treatment in patients with non-small lung cancer with high level of PD-L1 expression in first line therapy

O. A. Kuznetsova, M. A. Krasavina, E. V. Artemieva, N. H. Abduloeva, A. S. Zhabina, N. M. Volkov, F. V. Moiseyenko

12 Radiotherapy as salvage therapy for kaposiform hemangioendothelioma and giant angioma associated with the Kasabach–Merritt phenomenon

R. I. Khabarova, S. A. Kulyova, S. V. Ivanova, S. N. Novikov, E. D. Gumbatova, E. M. Senchurov, E. A. Mikhailova, K. M. Borokshinova

18 Myths about inexpediency of carrying out peptide receptor radionuclide diagnostics in patients with neuroendocrine tumors

S. M. Kaspshik, E. V. Artamonova, A. A. Markovich, M. E. Bilik, G. S. Emelyanova, A. D. Ryzhkov

23 Diagnosis of neoplastic diseases of reproductive system in context of healthcare system modernization: need for integrated approach

I. P. Aminodova, T. P. Vasilieva, E. V. Perminova, E. S. Kastor

30 Place of regorafenib in treatment of patients with metastatic colorectal cancer: when are all options exhausted? Or in third line?

A. L. Pylev, A. A. Zhandarova, D. S. Romanov, V. A. Lisovoy

36 Lipid peroxidation and antioxidant defense system in patients with kidney cancer

A. V. Alyasova, K. N. Kontorshchikova, Z. V. Amoev, E. A. Farafontova, T. N. Gorshkova, M. M. Kontorshchikov

41 Mammographic density as marker of increased risk of breast cancer

P. G. Labazanova, M. V. Budanova, I. I. Burdina, S. B. Zapirova, M. L. Mazo, S. Yu. Mikushin, S. P. Prokopenko, N. I. Rozhkova

49 Biomarkers in patients after chemotherapy

F. R. Akildzhonov, J. I. Buziashvili, I. S. Stilidi, E. U. Asymbekova, E. V. Artamonova

54 Modern strategy for treatment of metastatic colorectal cancer as key to increasing life expectancy of patients with metastatic colorectal cancer without mutations in RAS genes

E. V. Artamonova

64 Role of omega-3 fatty acids in parenteral nutrition of cancer patients

E. V. Gameeva, A. E. Shestopalov

76 Subscription

The Medical Alphabet is included into the list of scientific peer-reviewed periodicals recommended by the Higher Attestation Commission of the Ministry of Education and Science of Russia for publishing scientific results of dissertations for the degree of Candidate and Doctor of Sciences in the following specialties:

- 14.01.01. Obstetrics and Gynecology (Medical Sciences);
- 14.01.04. Internal Diseases (Medical Sciences);
- 14.01.05. Cardiology (Medical Sciences);
- 14.01.06. Psychiatry (Medical Sciences);
- 14.01.10. Skin and Venereal Diseases (Medical Sciences);
- 14.01.11. Nervous Diseases (Medical Sciences);
- 14.01.12. Oncology (Medical Sciences);
- 14.01.13. X-Ray Diagnostics, Radiation Therapy (Medical Sciences);
- 14.01.14. Dentistry (medical sciences);
- 14.01.17. Surgery (Medical Sciences);
- 14.01.22. Rheumatology (Medical Sciences);

- 14.01.25. Pulmonology (Medical Sciences);
- 14.01.28. Gastroenterology (Medical Sciences);
- 14.02.01. Hygiene (Medical Sciences);
- 14.02.02. Epidemiology (Medical Sciences);
- 14.03.09. Clinical Immunology, Allergology (Medical Sciences);
- 14.03.10. Clinical Laboratory Diagnostics (Medical Sciences).

Due to promotion of the journal's content in the international scientific community and indexing it in scientific databases i.e., Scopus, Research4Life, WorldCat, Crossref, etc., we ask authors to provide links for citations according to the sample.

Citation sample: Artamonova E. V. Current regimens for use of vinorelbine in metastatic breast cancer: role and place of oral dosage form, metronome therapy, combinations with anti-HER2 drugs. *Medical alphabet*. 2020 (8): 6–11. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-8-6-11>

Главный редактор журнала

Ермолов Александр Сергеевич, д.м.н., проф., член-корр. РАН, заслуженный деятель науки РФ, ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» (Москва)

Редакционный совет журнала

Акимкин Василий Геннадьевич («Эпидемиология и гигиена»), д.м.н., проф., акад. РАН, директор ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора (Москва)

Артамонова Елена Владимировна («Диагностика и онкотерапия»), д.м.н., проф., НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ (Москва)

Бабеева Аида Руфатовна («Ревматология»), д.м.н., проф., кафедра факультетской терапии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (Волгоград)

Баалам Вера Ефимовна («Современная гинекология»), д.м.н., проф., вице-президент Российской ассоциации по менопаузе, ГБУЗ МО «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии» (Москва)

Барбараш Ольга Леонидовна («Коморбидные состояния»), д.м.н., проф., ФГБУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (Кемерово)

Берестень Наталья Федоровна («Современная функциональная диагностика»), д.м.н., проф., кафедра клинической физиологии и функциональной диагностики Академического образовательного центра фундаментальной и трансляционной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ (Москва)

Голубев Валерий Леонидович («Неврология и психиатрия»), д.м.н., проф., кафедра нервных болезней ФППОВ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ (Москва)

Евдокимов Евгений Александрович («Неотложная медицина»), д.м.н., проф., Заслуженный врач РФ, советник ректора, зав. кафедрой анестезиологии и неотложной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва)

Круглова Лариса Сергеевна («Дерматология»), д.м.н., проф., ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ (Москва)

Кузнецова Ирина Всеволодовна («Современная гинекология»), д.м.н., проф., советник директора ФГБУ Научный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова (Москва)

Кулаков Анатолий Алексеевич («Стоматология»), д.м.н., проф., акад. РАН, отделение клинической и экспериментальной имплантологии ФГБУ НМИЦ «ЦНИИ стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Минздрава РФ (Москва)

Минушкин Олег Николаевич («Практическая гастроэнтерология»), д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России (Москва)

Оганов Рафаэль Гегамович («Кардиология»), д.м.н., проф., акад. РАН, отдел профилактики коморбидных состояний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава РФ (Москва)

Орлова Наталья Васильевна («Современная поликлиника»), д.м.н., проф., кафедра поликлинической терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ (Москва)

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ (Москва)

Падюков Леонид Николаевич, проф. отделения ревматологии медицинского отдела Каролинского института (г. Стокгольм, Швеция)

Сандриков Валерий Александрович, акад. РАН, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского» (Москва)

Шербо Сергей Николаевич («Современная лаборатория»), д.м.н., проф., ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (Москва)

Редакционная коллегия серии «Диагностика и онкотерапия»

Главный редактор серии «Диагностика и онкотерапия»

Артамонова Елена Владимировна (Москва), д.м.н., зав. отделением химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина», член рабочей группы по разработке практических рекомендаций RUSSCO, член обществ RUSSCO, ASCO, ESMO, POOM, OCOFC

Заместители главного редактора серии «Диагностика и онкотерапия»

Тер-Ованесов Михаил Дмитриевич (Москва), д.м.н., проф., зав. кафедрой онкологии и гематологии ФГАОУ ВО «РУДН», проф. кафедры онкологии и гематологии ФГАОУ ВО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова», зам. гл. врача по онкологии ГБУЗ «КБ № 40»

Орлова Рашида Вахидовна (Санкт-Петербург), д.м.н., проф., зав. кафедрой онкологии медицинского факультета ФГБОУ ВО «СПбГУ»

Научный редактор серии «Диагностика и онкотерапия»

Поликарпова Светлана Борисовна (Москва), д.м.н., проф. кафедры онкологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова»

Араблинский Андрей Владимирович (Москва), д.м.н., проф., врач высшей категории, зав. отделом лучевой диагностики МБУЗ «КБ имени С.П. Боткина», проф. кафедры лучевой диагностики и терапии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова»

Борускуев Алексей Васильевич (г. Смоленск), д.м.н., проф., рук. НИИ «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии» ГБОУ ВПО «Смоленская ГМА», зав. отделением диагностических и малоинвазивных вмешательств ОГБУЗ «Клиническая больница № 1»

Вишнякова Мария Валентиновна (Москва), д.м.н., рук. рентгенологического отдела, зав. кафедрой лучевой диагностики ГБУЗ МО «МОНИКИ имени М.Ф. Владимирского», гл. специалист по лучевой диагностике Минздрава Московской области

Владимирова Любовь Юрьевна (г. Ростов), д.м.н., проф., рук. отдела лекарственного лечения опухолей, зав. отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 1 ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт»

Гладков Олег Александрович (г. Челябинск), д.м.н., заслуженный врач России, директор онкологической клиники «Эвимед»

Долгушин Борис Иванович (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН, зам. директора НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Кармазановский Григорий Григорьевич (Москва), д.м.н., проф., зав. отделом лучевых методов диагностики и лечения ФГБУ «Институт хирургии имени А.В. Вишневского»

Карлова Наталия Александровна (Санкт-Петербург), д.м.н., заслуженный врач России, проф. науч.-клинического и образовательного центра «Лучевая диагностика и ядерная медицина» института высокии медицинских технологий медицинского факультета ФГБОУ ВО «СПбГУ»

Колядина Ирина Владимировна (Москва), д.м.н., проф., в.н.с., проф. кафедры онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России

Королева Ирина Альбертовна (г. Самара), д.м.н., проф. кафедры клинической медицины последипломного образования ЧУ ООБ «Медицинский университет «РЕАВИЗ»»

Кукош Марина Юрьевна (Москва), к.м.н., доцент кафедры онкологии и гематологии ФГАОУ ВО «РУДН»

Лактионов Константин Константинович (Москва), д.м.н., зав. отделением клинических биотехнологий ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Манзюк Людмила Валентиновна (Москва), д.м.н., проф., рук. отделения амбулаторной химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», член рабочей группы по разработке практических рекомендаций RUSSCO

Поляков Андрей Павлович (Москва), д.м.н., рук. отделения микрохирургии МНИ-ОИ имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии», проф. кафедры пластической хирургии «РУДН», проф. кафедры челюстно-лицевой хирургии и стоматологии ИУВ ФГАОУ ВО «НМХЦ имени Н.И. Пирогова»

Рождова Надежда Ивановна (Москва), д.м.н., проф., заслуженный деятель науки России, рук. Национального центра онкологии репродуктивных органов МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии», президент Российской ассоциации радиологов, президент Российской ассоциации маммологов, проф. кафедры клинической маммологии, лучевой диагностики и лучевой терапии факультета повышения квалификации медицинских работников ФГАОУ ВО «РУДН»

Семиглазова Татьяна Юрьевна (Санкт-Петербург), д.м.н., зав. научным отделом инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НИИ онкологии имени Н.Н. Петрова», проф. кафедры онкологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ имени И.И. Мечникова»

Синицын Валентин Евгеньевич (Москва), д.м.н., проф., рук. центра лучевой диагностики ФГУ «Лечебно-реабилитационный центр»

Соколов Виктор Викторович (Москва), д.м.н., проф. онкологии, заслуженный врач России, рук. эндоскопического отделения МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Ткачев Сергей Иванович (Москва), д.м.н., проф., рук. отдела радиационной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина», вице-президент PATRO, член ESTRO, лауреат премии Правительства России

Тюляндина Александра Сергеевна (Москва), к.м.н., с.н.с. отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Тюрин Игорь Евгеньевич (Москва), д.м.н., проф., зав. кафедрой лучевой диагностики, лучевой терапии и медицинской физики ФГБОУ ДПО «РМАНПО», гл. специалист по лучевой диагностике Минздрава России

Черемисин Владимир Максимович (Санкт-Петербург), д.м.н., проф., президент Санкт-Петербургского радиологического общества, зав. отделом лучевой диагностики ГБУЗ «Городская Мариинская больница», рук. курса лучевой диагностики медицинского факультета ФГБОУ ВО «СПбГУ»

Editor-in-Chief

Ermolov A.S., MD, professor, Research Institute of Emergency Care n.a. N.V. Sklifosovsky (Moscow, Russia)

Editorial Board

Akimkin V.G. (*Epidemiology and Hygiene*), DM Sci, prof., RAS acad., Central Research Institute of Epidemiology (Moscow, Russia)

Artamonova E.V. (*Diagnostics and Oncotherapy*), DM Sci, prof., National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin (Moscow, Russia)

Babaeva A.R. (*Rheumatology*), DM Sci, prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)

Balan V.E. (*Modern Gynecology*), DM Sci, prof., Vice President of the Russian Menopause Association, Moscow Regional Research Institute for Obstetrics and Gynecology (Moscow, Russia)

Barbarash O.L. (*Comorbid Conditions*), DM Sci, prof., Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases (Kemerovo, Russia)

Beresten N.F. (*Modern Functional Diagnostics*), DM Sci, prof., Russian Medical Academy for Continuing Professional Education (Moscow, Russia)

Golubev V.L. (*Neurology and Psychiatry*), DM Sci, prof., First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov (Moscow, Russia)

Evdokimov E.A. (*Emergency Medicine*), DM Sci, prof., Russian Medical Academy for Continuing Professional Education (Moscow, Russia)

Kruglova L.S. (*Dermatology*), DM Sci, prof., Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia (Moscow, Russia)

Kuznetsova I.V. (*Modern Gynecology*), DM Sci, prof., Scientific Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology n.a. V. I. Kulakov (Moscow, Russia)

Kulakov A.A. (*Dentistry*), DM Sci, prof., RASci corr. member, Central Research Institute of Dental and Maxillofacial Surgery (Moscow, Russia)

Minushkin O.N. (*Practical Gastroenterology*), DM Sci, prof., Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia (Moscow, Russia)

Oganov R.G. (*Cardiology*), DM Sci, prof., RAS acad., National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine (Moscow, Russia)

Orlova N.V. (*Modern Polyclinic*), DM Sci, prof., Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov (Moscow, Russia)

Ostroumova O.D., DM Sci, prof., Russian Medical Academy for Continuing Professional Education (Moscow, Russia)

Padyukov L.N., prof., Karolinska Institute (Stockholm, Sweden)

Sandrikov V.A., RASci acad., Russian Scientific Centre for Surgery n.a. acad. B.V. Petrovsky (Moscow, Russia)

Scherbo S.N. (*Modern Laboratory*), DM Sci, prof., Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

Editorial Board of 'Diagnostics and oncotherapy' series

Editor-in-Chief

Artamonova E.V., DM Sci, Head of the Chemotherapy Dept of National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin, member of working group for development of practical recommendations RUSSCO, member of RUSSCO, ASCO, ESMO, ROOM, OSORS, Moscow, Russia

Deputy Editor-in-Chief

Ter-Ovanesov M.D., DM Sci, prof., head of Oncology and Hematology Dept at Peoples' Friendship University of Russia, deputy chief doctor in oncology at City Clinical Hospital No 40, Moscow, Russia

Deputy Editor-in-Chief

Orlova R.V., DM Sci, prof., head of Oncology Dept of Faculty of Medicine in Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

Scientific Editor

Polikarpova C.B., DM Sci, prof., head of Oncology Dept of First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov, Moscow, Russia

Arablinsky A.V., DM Sci, prof., doctor of highest category, head of Radiation Diagnostics Dept of City Clinical Hospital n.a. S.P. Botkin, prof. at Dept of Radiation Diagnostics and Therapy of First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov, Moscow, Russia

Borsukov A.V., DM Sci, prof., head of Laboratory of Diagnostic Tests and Minimally Invasive Technologies of Smolensk State Medical Academy, Smolensk, Russia

Vishnyakova M.V., DM Sci, head of X-Ray Dept, head of Dept of Radiation Diagnostics in Moscow Regional Research Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirov, chief specialist in radiation diagnostics of the Ministry of Health of the Moscow Region, Moscow, Russia

Vladimirova L. Yu., DM Sci, prof., head of Drug Treatment of Tumors Dept, head of Anticancer Drug Therapy Dept No. 1 of Rostov Research Institute for Oncology, Rostov-on-Don, Russia

Gladkov O.A., DM Sci, honored doctor of Russia, director of Oncological Clinic 'Evimed', Chelyabinsk, Russia

Dolgushin B.I., DM Sci, prof., RAS corresponding member, deputy director of Research Institute of Clinical Oncology of National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin, Moscow, Russia

Karlova N.A., DM Sci, honored doctor of Russia, prof. at Scientific, Clinical and Educational Centre "Radiation Diagnostics and Nuclear Medicine" at Institute of High Medical Technologies of Medical Faculty of Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

Karmazanovsky G.G., DM Sci, prof., head of Radiation Diagnostics and Treatment Dept of Institute of Surgery n.a. A.V. Vishnevsky, Moscow, Russia

Kolyadina I.V., DM Sci, prof., freelance researcher at Oncology and Palliative Medicine Dept of Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia

Kukosh M. Yu., PhD Med, associate prof. at Dept of Oncology and Hematology of Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Koroleva I.A., DM Sci, prof. at Dept of Clinical Medicine of Postgraduate Education of Samara Medical University 'REAVIZ', Samara, Russia

Laktionov K.K., DM Sci, head of Clinical Biotechnology Dept of National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin, Moscow, Russia

Manzyuk L.V., DM Sci, prof., head of Outpatient Chemotherapy Dept of National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin, member of working group on development of practical recommendations RUSSCO, Moscow, Russia

Polyakov A.P., DM Sci, head of Microsurgery Dept of Moscow Research Institute n.a. P.A. Herzen – a Branch of the National Medical Radiological Research Centre, prof. at Dept of Maxillofacial Surgery and Dentistry of National Medical and Surgical Centre n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

Rozhkova N.I., DM Sci, prof., honored scientist of Russia, head of National Centre for Oncology of Reproductive Organs of Moscow Research Institute n.a. P.A. Herzen – a Branch of the National Medical Radiological Research Centre, president of the Russian Association of Radiologists, president of the Russian Association of Mammologists, prof. at Dept of Clinical Mammology, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy of Faculty of Advanced Training of Medical Workers in Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Sinitsyn V.E., DM Sci, prof., head of Center of Radiation Diagnostics of the Treatment and Rehabilitation Centre, Moscow, Russia

Semiglazova T. Yu., DM Sci, head of Scientific Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation of Research Institute of Oncology n.a. N.N. Petrov, prof. at Oncology Dept of North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

Sokolov V.V., DM Sci, prof. of oncology, honored doctor of Russia, head of Endoscopy Dept of Moscow Research Institute n.a. P.A. Herzen – a Branch of the National Medical Radiological Research Centre, Moscow, Russia

Tkachyov S.I., DM Sci, prof., head of Dept of Radiation Oncology of National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin, vice-president of RAIRO, member of ESTRO, laureate of the Russian Government Prize, Moscow, Russia

Tyulyandina A.S., PhD Med, chief scientific researcher at Dept of Clinical Pharmacology and Chemotherapy of National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin, Moscow, Russia

Tyurin I.E., DM Sci, prof., head of Radiation Diagnostics, Radiation Therapy and Medical Physics Dept of Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, chief specialist in radiation diagnostics of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Cheremisin V.M., DM Sci, prof., president of the St. Petersburg Radiological Society, head of Radiation Diagnostics Dept of City Mariinsky Hospital, head of Course of Radiation Diagnostics of Medical Faculty of Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

Место регорафениба в лечении больных метастатическим колоректальным раком: когда все варианты исчерпаны? Или в третьей линии?

А. А. Пылев¹, А. А. Жандарова¹, Д. С. Романов^{1,2}, В. А. Лисовой¹

¹ООО «Центр инновационных медицинских технологий», Москва

²ЧУЗ «Центральная клиническая больница „РЖД-Медицина“», Москва

РЕЗЮМЕ

Вопрос применения регорафениба в лечении больных метастатическим колоректальным раком разделяет российских и зарубежных онкологов на два лагеря. Многие специалисты откладывают его назначение до ситуации, когда все другие варианты системной терапии исчерпаны, физическое состояние пациента близко к неудовлетворительному, а метастатический процесс достигает максимального объема. Позиция онкологов, придерживающихся такой позиции, основана на небольшой частоте объективных ответов и невысоких показателях выживаемости без признаков прогрессирования процесса, при наличии свидетельств о наличии большей эффективности повторного назначения уже использованных в лечении данного пациента химио- и таргетных препаратов. С другой стороны, анализ мировой литературы, посвященной регорафенибу и вариантам III линии терапии метастатического колоректального рака, показывает неоднозначность вышеуказанного подхода и потенциал препарата с точки зрения улучшения перспектив пациента за счет преодоления резистентности опухолевой массы к уже использованным лекарственным препаратам и возможности предоставить пациенту так называемые химиотерапевтические каникулы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: метастатический колоректальный рак, третья линия терапии, регорафениб.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Place of regorafenib in treatment of patients with metastatic colorectal cancer: when are all options exhausted? Or in third line?

A. L. Pylev¹, A. A. Zhandarova¹, D. S. Romanov^{1,2}, V. A. Lisovoy¹

Centre for Innovative Medical Technologies, Central Clinical Hospital 'Russian Railways – Medicine'; Moscow, Russia

SUMMARY

The use of regorafenib in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer divides Russian and foreign oncologists into two camps. Many specialists postpone its appointment until a situation where all other options for systemic therapy have been exhausted, and the physical condition is close to unsatisfactory, and the metastatic process reaches its maximum volume. The position of oncologists adhering to such positions is based on a small number of objective answers and low survival rates without signs of progression of the process, with evidence of a more effective re-prescription of chemotherapy and targeted drugs already used in the treatment of this patient. On the other hand, an analysis of the world literature on regorafenib and options for the third line of therapy for metastatic colorectal cancer shows the ambiguity of the above approach and the potential of the drug in terms of improving the patient's prospects by overcoming the resistance of the tumor mass to already used drugs and the ability to provide the patient with the so-called chemotherapeutic holiday.

KEY WORDS: metastatic colorectal cancer, third line therapy, regorafenib.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Колоректальный рак – одно из самых распространенных онкологических заболеваний, имеющее существенное значение, с точки зрения смертности от таких болезней [1, 2]. Первые две линии системного лечения больных метастатическими формами колоректального рака известны – они основаны на применении оксалиплатина и иринотекана в комбинации с химиопрепаратами 5-фторурацилом, капецитабином, лейковорином и (или) таргетными препаратами бевацизумабом, цетуксимабом и панитумумабом в зависимости от наличия мутаций в генах *KRAS* и *NRAS*. Особняком стоят пациенты с опухолями с наличием микросателлитной нестабильности (MSI-H), мутацией в гене *BRAF*, с амплификацией *Her2*, у которых в лечении могут и должны применяться иные иммуно- и таргетные лекарства. Большим вопросом является назначение препарата или комбинации препаратов в третьей линии лечения больных диссеминированным колоректальным раком [1–4].

Хотя повторное назначение уже использованных химиопрепаратов может быть решением в такой ситуации, оно нецелесообразно, если у пациента сохраняются явления резидуальной токсичности [1, 3], а также может иметь недостаточную эффективность у пациентов с зафиксированным прогрессированием заболевания при лечении данными лекарствами [5]. Систематический обзор терапии больных метастатическим колоректальным раком (мКРР), которые уже получали лечение 5-фторурацилом, оксалиплатином и иринотеканом с или без добавления таргетных препаратов, показал, что ряд препаратов, включая капецитабин, митомицин С и гемцитабин, могут иметь минимальную эффективность [6], и использование этих и ряда других препаратов в качестве третьей и более поздних линий терапии не поддерживается актуальными клиническими рекомендациями. Позднее стали появляться доказательства потенциальной эффективности применения регорафениба

в качестве третьей и более поздних линий лечения больных мКРР. Таким образом, в настоящее время выбор III линии терапии сводится к повторному назначению уже использованных химиопрепаратов, возможно, в комбинации с таргетными, или к назначению лекарств, указанных в предыдущем предложении [1, 7].

Указанные рекомендации National Comprehensive Cancer Network (NCCN) гласят: из-за небольшого количества эффективных опций поздних линий терапии существует значительный интерес в возможности повторного назначения препаратов системного лечения, уже использованных в предшествующих линиях лечения. Большая часть исследований такого подхода являются ретроспективными и описывают собственный опыт клиник в повторном использовании химиотерапевтических агентов [6, 8, 9] и таргетных препаратов, например ингибиторов EGFR [6, 10–14, 32], и подтверждают возможность применения такого тактического варианта с учетом данных об ответе на данные препараты и их токсичности.

Как бы то ни было, по большей части это небольшие исследования, не разделяющие пациентов в зависимости от того, стали ли причинами прекращения предшествующих линий терапии прогрессирование болезни или иные резоны, что лимитирует качество полученных данных. Возможно, ответом на вопрос станут результаты исследования FIRE-4, в котором, в частности, предполагается сравнение регорафениба с комбинацией иринотекана, 5-фторурацила и цетуксимаба в качестве III линии системной терапии, с точки зрения показателей общей выживаемости (первичная конечная точка), частоты объективных ответов, выживаемости без признаков прогрессирования болезни и других параметров, избранных в качестве вторичных конечных точек.

Об исследованиях повторного назначения

В ожидании результатов исследования FIRE-4 (ожидаемый срок – весна 2022 года) клиницисты могут полагаться на опыт отдельных исследований, часть из которых, как подчеркнуто в NCCN, носит ретроспективный характер и имеет недостатки в дизайне, метаанализы и предложенные по результату их изучения алгоритмы. Важной составляющей выбора лекарства, особенно в той ситуации, когда речь уже не идет о наличии значимого шанса на достижение ремиссии, является качество жизни пациента, поэтому авторы исследований и метаанализов в большинстве случаев останавливали внимание на профиле токсичности препарата наряду с показателями общей выживаемости и выживаемости без признаков прогрессирования процесса.

Кроме того, нужно понимать, что классически под назначением схемы лечения в третьей линии подразумеваются ситуации, когда выбор в первых двух был произведен в соответствии с принятыми и рекомендованными алгоритмами, то есть у пациента с мКРР были своевременно осуществлены анализы на наличие мутаций в генах *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* и микросателлитной нестабильности, и назначение препаратов в первых двух линиях производилось с учетом этих данных. Если оста-

вить за скобками два последних параметра (статус *BRAF*, 5–9% среди всех больных [20, 21]) и *MSI* (3,5–6,5% среди всех больных [22–24], хотя при полноэкзомном секвенировании в рамках специализированного исследования микросателлитная нестабильность была выявлена в 19% опухолей толстой кишки [46]), а также амплификацию *Her2* (3% среди всех больных, 5–14% у больных с *wtRAS/wtBRAF* [25, 26]), то речь идет о назначении препаратов таргетной терапии цетуксимаба и панитумумаба в первой и второй линиях в зависимости от статуса генов *RAS* и локализации опухоли в толстой кишке.

Также необходимо отметить, что повторное назначение уже использованных в предшествующих линиях противоопухолевых препаратов не является одинаково перспективным решением для любого пациента с мКРР. В этом контексте необходимо выделить два англоязычных термина (*re-introduction* и *re-challenge*) для которых, к сожалению, в русскоязычной терминологии есть только одно обозначение – «повторное назначение». Оно не отражает разницы в сути данных решений. Так, *re-introduction* (наиболее близким по смыслу понятием к которому является «возобновление») – это назначение лекарства или комбинации лекарств, которые уже продемонстрировали свою эффективность у данного пациента и лечение которыми было прекращено в отсутствие признаков прогрессирования болезни (например, в связи с запланированным переходом на поддерживающую терапию или в связи с развитием кумулятивной токсичности или с целью его предупреждения). В противовес этому *re-challenge* – это назначение лекарств, к которым на каком-либо этапе лечения у пациента развилась и была зафиксирована резистентность [31].

О последовательном назначении

Альтернативой назначения уже использованных химио- и таргетных препаратов в третьей линии является регорафениб.

Регорафениб является ингибитором множества киназ, вовлеченных в различные процессы, включая рост и ангиогенез опухоли. В настоящее время несколько исследований указывает на его эффективность в качестве третьей и последующих линий терапии мКРР. Основными из этих работ являются исследования III фазы CORRECT и CONCUR.

CORRECT, рандомизировавший 760 пациентов с прогрессированием после стандартных линий на группы регорафениба и плацебо, достоверно лучшие показатели общей выживаемости (6,4 vs 5,0 месяца; HR = 0,77; 95% ДИ: 0,64–0,94; $p = 0,005$) и выживаемости без признаков прогрессирования болезни (1,9 vs 1,7 месяца; HR = 0,49; 95% ДИ: 0,42–0,58; $p < 0,000001$) [15]. Аналогично представленному выше CORRECT, CONCUR продемонстрировало достоверно лучшие показатели выживаемости (8,8 vs 6,3 месяца; HR = 0,55; 95% ДИ: 0,40–0,77; $p < 0,001$) [16]. В исследовании REBECCA, в рамках которого были полноценно проанализированы 654 пациента, медиана общей выживаемости составила 5,6 месяца (IQR (межквартильный диапазон): 2,4–11,4), 12-месячный показатель – 22%. Авторы установили факторы, негативно влияющие на эти показатели: ECOG > 0, время

от постановки диагноза мКРР до начала приема регорафениба менее 1,5 года, стартовая суточная доза регорафениба < 160 мг, наличие метастазов в печени, наличие трех и более пораженных метастазами органов, наличие мутации в гене *KRAS*. Также авторы выделили прогностические группы, в которых медиана ОВ от начала приема регорафениба составила 9,2, 5,2 и 2,5 месяца соответственно. Медиана показателя выживаемости без признаков прогрессирования болезни составила 2,7 месяца (IQR: 1,6–6,4) [18]. Невзирая на наблюдение авторов, заключающееся в том, что пациенты с опухолями с мутацией в гене *KRAS* могут иметь худшие показатели, в настоящее время назначение препарата в третьей и последующих линиях лечения мКРР может и должно производиться без учета данного параметра. Схожие с предшествующими исследованиями показатели ОВ (7,7 месяца; 95% ДИ: 7,2–8,3) и ВБППБ (2,9 месяца; 95% ДИ: 2,8–3,0) продемонстрировало и исследование CORRELATE, включившее в себя 1037 пациентов [19]. Очень интересны результаты исследования IMBlaze370, где показатель медианы общей выживаемости 90 пациентов в группе регорафениба (8,51 месяца) не только практически не уступил комбинации атезолизумаба и кобиметиниба (8,87 месяца) и превзошел атезолизумаб в монорежиме (7,1 месяца), но и оказался выше, чем в других исследованиях этого препарата [47].

О токсичности схем

Что касается профиля токсичности регорафениба, то различные исследования данного препарата демонстрируют относительно схожие показатели частоты развития и степени выраженности побочных явлений. Так, в исследовании CONSIGN наиболее частыми побочными эффектами III и выше степени стали артериальная гипертензия (15%), ладонно-подошвенный синдром (14%), повышенная утомляемость (13%), повышение уровня общего билирубина (13%), АСТ (7%) и АЛТ (6%) [17]. В данном исследовании, как и в CONCUR, не было отмечено ухудшение качества жизни больных, получавших регорафениб, в сравнении с группой плацебо. В CORRECT наиболее частыми проявлениями токсичности III и выше степени оказались ладонно-подошвенный синдром (17%), повышенная утомляемость (10%), артериальная гипертензия (7%), диарея (7%), сыпь и шелушение кожи (6%) [15]. При анализе результатов лечения регорафенибом в различных исследованиях 1100 пациентов была установлена 0,3%-ная вероятность развития тяжелой и летальной гепатотоксичности [27]. Таким образом, важным преимуществом регорафениба является отсутствие гематологической токсичности, свойственной химиопрепаратам и, в частности, нейротоксичности, свойственной оксалиплатину. Это позволяет рассчитывать даже на возможность восстановления функционала соответствующих органов и систем органов на фоне терапии этим препаратом за счет наступления так называемых химиотерапевтических каникул.

Об эффективности

В поддержку назначения регорафениба в III линии лечения больных мКРР может выступать и потенциальная польза от так называемых химиотерапевтических каникул. В частности, в «трилогии» 'How to incorporate a chemo-free interval into the management of metastatic colorectal cancer' Fortunato Ciardiello высказывается об этом вопросе в следующем ключе [33]: «Есть несколько причин, по которым стоит рассмотреть химиотерапевтические каникулы в момент наступления необходимости назначить третью линию системной терапии. Результаты исследований демонстрируют то, что частота объективных ответов на лечение уменьшается при переходе от одной линии терапии к другой [34–36]. Частота достижения всего лишь стабилизации в качестве максимального эффекта возрастает во второй линии лечения. Большая длительность перерыва между первым применением химиотерапии с включением анти-EGFR-препаратов и повторным назначением (здесь – re-challenge, хотя re-introduction также подходит по контексту) такой комбинации позволяет достичь лучшего ответа на последующее лечение. Этот промежуток времени позволяет резистентным к анти-EGFR-терапии клонам, приобретшим мутации RAS и EGFR, утратить преимущества роста над прочими клонами и погибнуть [37]. Также есть данные,

свидетельствующие в пользу более длинного перерыва между первичным и повторным назначением оксалиплатина [38, 39]».

Несмотря на то что регорафениб, по результатам ряда исследований, выглядит менее эффективным с точки зрения частоты достижения объективных ответов препаратом, чем химио- и таргетные препараты при их повторном назначении (re-introduction и даже при re-challenge) возможности его влияния на продолжительность жизни пациента не ограничиваются лишь прямой элиминацией опухолевых клеток. Очень интересны с этой точки зрения результаты исследования REVERSE [40], в которых определенная последовательность назначения регорафениба и цетуксимаба с или без иринотекана имела большее влияние на продолжительность жизни больных мКРР, чем непосредственно более высокая противоопухолевая эффективность конкретного лекарства. В исследовании были включены пациенты с метастатической или местно-распространенной аденокарциномой толстой кишки, без мутации во втором экзоне гена *KRAS* (12-й и 13-й кодоны) (впоследствии были исключены пациенты и с другими мутациями в генах *RAS*), с прогрессированием на фторпиримидинах, оксалиплатине и иринотекане в анамнезе, с ECOG 0–2, и т. д. С ноября 2013 по сентябрь 2016 года 101 пациент был рандомизирован в две группы: 51 – для получения лечения в последовательности «регорафениб, затем цетуксимаб ± иринотекан (R-C)», 50 – «цетуксимаб ± иринотекан, затем регорафениб (C-R)». Авторы указывают на отсутствие статистически значимых отличий в характеристиках двух групп, однако складывается впечатление о несколько худших показателях ряда параметров в группе R-C. Медиана продолжительности наблюдения составила 29 месяцев. В результате исследования было установлено преимущество в эффективности цетуксимаба над регорафенибом при применении в любой из последовательностей. Так, у пациентов с измеряемыми проявлениями болезни показатели ответа и контроля болезни для цетуксимаба составили 20 и 78% в группе C-R и 28 и 77% в группе R-C, а для регорафениба – 4 и 46% в группе R-C и 0

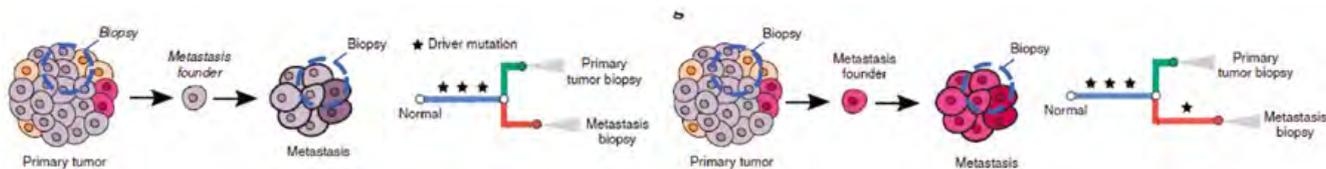


Рисунок 1. Схематическое изображение мультиклональности [50].

В одной из работ [50] авторы показывают, что в одной опухолевой массе могут быть клоны клеток с различными мутациями. При этом метастатическая опухоль может существенно отличаться по набору мутаций от первичной (рис. 1 и 2).

В таком случае клетки, составляющие метастаз, могут быть не в полной мере или вовсе не быть чувствительными к той терапии, от которой онколог ждет очевидной эффективности. При назначении таргетной или иммунной терапии в комбинации с системной полихимиотерапией может быть получен хороший эффект, который будет достигнут действием только последней, а специфическая терапия будет эффективна только в отношении отдельных групп клеток. При этом может сформироваться ложное впечатление об эффективности именно специфической терапии, например, анти-EGFR-препаратов у больных МКРР. В таком случае при прогрессировании заболевания данному пациенту вновь будет назначен препарат, эффективный только в отношении определенного клона опухолевых клеток, что в совокупности с приобретенной резистентностью к химиопрепаратам не даст ожидаемого эффекта, который был зафиксирован в ответ на первичную терапию такой комбинацией противоопухолевых лекарств. В этом случае регорафениб, эффективность которого не зависима от статуса, в частности, таких генов, как *RAS* и *EGFR*, способен принести больше пользы, чем повторное назначение химио- и таргетных препаратов.

Вероятно, имеет значение и продолжительность химиотерапевтических каникул, которая способна позволить восстановить свой функционал красному костному мозгу за счет отсутствия у регорафениба гематологической токсичности, а также при наличии явлений периферической полинейропатии после химиотерапии оксалиплатином дать дополнительное время для восстановления нервной ткани перед повторным назначением этого препарата.

Учитывая вышперечисленное, а также тот факт, что более раннее назначение регорафениба ведет к максимизации ожидаемого от него эффекта (CONCUR: анализ подгруппы пациентов, которые не получали до регорафениба таргетные препараты, показал увеличение показателя общей выживаемости до 9,7 с 4,9 месяца в группе плацебо [16]), позволяет заявить, что назначение регорафениба в третьей линии терапии метастатического колоректального рака (там, где нецелесообразно повторное назначение химиопрепаратов в формате re-introduction) не только не является клинической ошибкой, но и может благоприятно сказаться на возможности терапии в последующих линиях. Напротив, назначение регорафениба после исчерпания всех других терапевтических опций ведет к минимизации его положительного влияния на продолжительность жизни пациента. Увеличение ее, пусть и достоверное, примерно на 1 месяц, указанное в ряде исследований, – не то, что мы ждем от дорогостоящего препарата, что указывает на нецелесообразность резервирования регорафениба для последней линии лечения больных диссеминированным колоректальным раком.

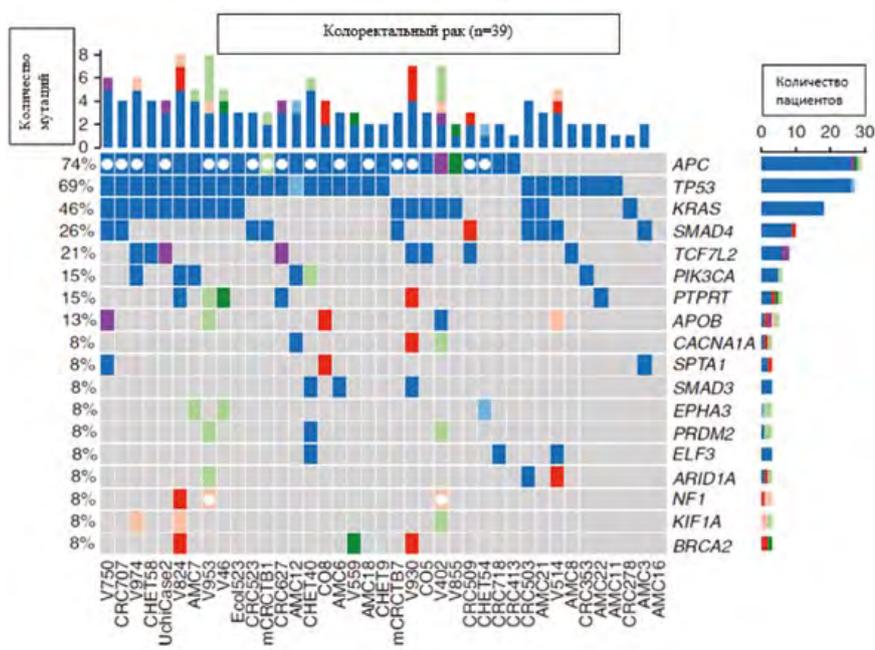


Рисунок 2. Встречаемость различных мутаций в основной опухоли и метастатическом отсеке [50].

Список литературы / References

1. Van Cutsem E, Cervantes A, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2016; 27 (8): 1386–1422.
2. McQuade RM, Stojanovska V. Colorectal cancer chemotherapy: the evolution of treatment and new approaches. *Curr Med Chem* 2017; 24: 1537–1557.
3. Maindrault-Goebel F, Tournigand C, et al. Oxaliplatin reintroduction in patients previously treated with leucovorin, fluorouracil and oxaliplatin for metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2004; 15 (8): 1210–1214.
4. Tonini G, Imperatori M, et al. Rechallenge therapy and treatment holiday: different strategies in management of metastatic colorectal cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2013; 32 (1): 92.
5. McLean J, Rho YS, et al. Clinical practice patterns in chemotherapeutic treatment regimens for metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2016; 15 (2): 135–140.
6. Nielsen DL, Palshof JA, et al. A systematic review of salvage therapy to patients with metastatic colorectal cancer previously treated with fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan ± targeted therapy. *Cancer Treat Rev* 2014; 40 (6): 701–715.
7. Network NCC. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Colon Cancer Version 2.2017. Fort Washington, Version 2. 2021. January 21, 2021.

8. Costa T, Nunes J. et al. REOX: evaluation of the efficacy of retreatment with an oxaliplatin-containing regimen in metastatic colorectal cancer: a retrospective single-center study. *Clin Colorectal Cancer* 2017; 16: 316–323.
9. Besora S, Santos C. et al. Rechallenge with oxaliplatin and peripheral neuropathy in colorectal cancer patients. *J Cancer Res Clin Oncol* 2018; 144: 1793–1801.
10. Tanioka H, Asano M. et al. Cetuximab retreatment in patients with metastatic colorectal cancer who exhibited a clinical benefit in response to prior cetuximab: a retrospective study. *Oncol Lett* 2018; 16: 3674–3680.
11. Mauri G, Pizzutilo EG. et al. Retreatment with anti-EGFR monoclonal antibodies in metastatic colorectal cancer: systematic review of different strategies. *Cancer Treat Rev* 2019; 73: 41–53.
12. Liu X, George GC. et al. Retreatment with anti-EGFR based therapies in metastatic colorectal cancer: impact of intervening time interval and prior anti-EGFR response. *BMS Cancer* 2015; 15: 713.
13. Kojitani T, Makiyama A. et al. Anti-epidermal Growth Factor Receptor antibody readministration in chemorefractory metastatic colorectal cancer. *Anticancer Res* 2017; 37: 6459–6468.
14. Cremolini C, Rossini D. et al. Rechallenge for patients with RAS and BRAF wild-type metastatic colorectal cancer with acquired resistance to first-line cetuximab and irinotecan: a phase 2 single-arm clinical trial. *JAMA Oncol* 2019; 5: 343–350.
15. Grothey A, van Cutsem E. 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.
16. Li J, Qin S. 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): 619–629.
17. Van Cutsem E, Martinelli E. 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): 185–192.
18. Adenis A, de la Fouchardiere C. 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 [published correction appears in *BMC Cancer*. 2016 Jul 25; 16 (1): 518]. *BMC Cancer*. 2016; 16: 412. Published 2016 Jul 7. DOI: 10.1186/s12885-016-2440-9.
19. Ducreux M, Petersen LN. 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; 123: 146–154.
20. Tal J, Nagtegaal ID. BRAF mutation in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 361: 98–99.
21. Van Cutsem E, Kohne CH. et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2011–9.
22. Koopman M, Kortman GAM. et al. Deficient mismatch repair system in patients with sporadic advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 2009; 100: 266–73.
23. Lochhead P, Kuchiba A. et al. Microsatellite instability and BRAF mutation testing in colorectal cancer prognosis. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105: 1151–6.
24. Venderbosch S, Nagtegaal ID. et al. Mismatch repair status and BRAF mutation status in metastatic colorectal cancer patients: a pooled analysis of the CAIRO, CAIRO 2, COIN, and FOCUS studies. *Clin Cancer Res* 2014; 20: S322–30.
25. Sartore-Bianchi A, Trusolino L. et al. Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERA-CLES): a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 738–46.
26. Sartore-Bianchi A, Amatu A. et al. HER2 positivity predicts unresponsiveness of EGFR-targeted treatment in metastatic colorectal cancer. *Oncologist* 2019.
27. U.S. Food & Drug Administration. Package Insert. STIVARGA (regorafenib) tablets, for oral use. 2020.
28. Bendell JC, Rosen LS. et al. Phase 1 study of oral TAS-102 in patients with refractory metastatic colorectal cancer [published correction appears in *Cancer Chemother Pharmacol*. 2016 Feb; 77 (2): 439]. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2015; 76 (5): 925–932. DOI: 10.1007/s00280-015-2850-4.
29. Yoshino T, Mizunuma N. et al. TAS-102 monotherapy for pretreated metastatic colorectal cancer: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012 Oct; 13 (10): 993–1001. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70345-5. Epub 2012 Aug 28.
30. Mayer RJ, Van Cutsem E. et al; RECOURSE Study Group. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2015 May 14; 372 (20): 1909–19. DOI: 10.1056/NEJMoa1414325. PMID: 25970050.
31. Tonini G, Imperatori M. Rechallenge therapy and treatment holiday: different strategies in management of metastatic colorectal cancer. *J Exp Clin Can Res*. CR2013; 32: 92.
32. Karani A, Felismino TC. et al. Is there a role for rechallenge and reintroduction of anti-EGFR plus chemotherapy in later lines of therapy for metastatic colorectal carcinoma? A retrospective analysis. *E Cancer* 2020, 14: 1069. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2020.1069>.
33. Grothey A, Ciardiello F. How to Incorporate a Chemo-Free Interval Into the Management of Metastatic Colorectal Cancer. *Clinical Advances in Hematology & Oncology* October 2020. Volume 16, Issue 10, Supplement 16.
34. Tournigand C, André T. et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol*. 2004; 22 (2): 229–237.
35. Loupakis F, Cremolini C. et al. Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2014; 371 (17):1609–1618.
36. Cremolini C, Antonietti C. et al. Updated results of TRIBE2, a phase III, randomized strategy study by GONO in the first- and second-line treatment of unresectable mCRC [ASCO abstract 3508]. *J Clin Oncol*. 2019; 37 (15 suppl).
37. Parseghian CM, Loree JM. et al. Anti-EGFR-resistant clones decay exponentially after progression: implications for anti-EGFR re-challenge. *Ann Oncol*. 2019 Feb 1; 30 (2): 243–249. DOI: 10.1093/annonc/mdy509. PMID: 30462160; PMCID: PMC6657008.
38. Cerchiaro E, Squadroni M. et al. Intermittent maintenance treatment with bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer: a single centre experience [ASCO GI abstract 776]. *J Clin Oncol*. 2017; 35 (suppl 45).
39. Chibaudel B, Tournigand C. et al. Platinum-sensitivity in metastatic colorectal cancer: towards a definition. *Eur J Cancer*. 2013; 49 (18): 3813–3820.
40. Shitara K, Yamanaka T. et al. REVERSE: a randomized phase II study of regorafenib plus cetuximab versus the reverse sequence for previously treated metastatic colorectal cancer patients. *Ann Oncol*. 2019; 30 (2): 259–265.
41. Kidd MT, Wilcox RE. et al. Efficacy of chemotherapy after treatment with regorafenib in metastatic colorectal cancer (mCRC). *JCO* 2015; 36 (Suppl 35): Abstract 678.
42. Marks EI, Tan C. et al. Regorafenib with a fluoropyrimidine for metastatic colorectal cancer after progression on multiple 5-FU-containing combination therapies and regorafenib monotherapy. *Cancer Biol Ther* 2015; 16 (12): 1710–1719.
43. Lu CY, Yeh YS. et al. FOLFIRI and regorafenib combination therapy with dose escalation of irinotecan as fourth-line treatment for patients with metastatic colon cancer according to UGT1A1 genotyping. *Onco Targets Ther* 2014; 7: 2143–2146.
44. Napoliitano S, Martini G. et al. Primary and acquired resistance of colorectal cancer to anti-EGFR monoclonal antibody can be overcome by combined treatment of regorafenib with cetuximab. *Clin Cancer Res* 2015; 21 (13): 2975–2983.
45. Vogel A, Hofheinz RD. Treatment decisions in metastatic colorectal cancer—Beyond first and second line combination therapies. *Cancer Treatment Reviews* 2017; 59: 54–60. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.04.007> 0070305–7372
46. Трякин АА, Федянин МЮ, и др. Микросателлитная нестабильность как уникальная характеристика опухолей и предиктор эффективности иммунотерапии. *Злокачественные опухоли* 2019; 9 (4): 59–69.
47. Tryakin AA, Fedyanin MJ. et al. Microsatellite instability as a unique characteristic of tumors and a predictor of the effectiveness of immunotherapy. *Malignant tumors* 2019; 9 (4): 59–69.
48. Eng C, Kim TW. et al; 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. *Lancet Oncol*. 2019; 20 (6): 849–861.
49. Tai CC, Chen WS. et al. Comparing late-line treatment sequence of regorafenib and reduced-intensity FOLFOXIRI for refractory metastatic colorectal cancer. *Am J Clin Oncol*. 2020; 43 (1): 28–34.
50. Артамонова ЕВ. Поздние линии терапии метастатического колоректального рака в условиях COVID-19: начать нельзя откладывать (где поставить запятую?). *Медицинский алфавит: диагностика и онкотерапия* 2020; 29: 3–9.
51. Artemonova EV. Late lines of therapy for metastatic colorectal cancer in the setting of COVID-19: start cannot be delayed (where to put the comma?). *Medical alphabet: diagnostics and oncotherapy* 2020; 29: 3–9.
52. Hu Z, Li Z. et al. Multi-cancer analysis of clonality and the timing of systemic spread in paired primary tumors and metastases. *Nature Genetics* 2020; 52: 701–8.
53. Bertucci F, Finetti P. et al. Comparative genomic analysis of primary tumors and metastases in breast cancer. *Oncotarget* 2016; 7 (19): 27208–19.

Статья поступила / Received 18.05.21
 Получена после рецензирования / Revised 27.05.21
 Принята в печать / Accepted: 05.06.21

Сведения об авторах

Пылев Андрей Львович, к.м.н., главный врач федеральной сети клиник экспертной онкологии («Евроонко»)¹, E-mail: pylev@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8525-2906

Жандарова Анна Александровна, зав/онкологическим отделением клиники («Евроонко»)¹, E-mail: zhandarova@euroonco.ru. ORCID: 0000-0003-1696-9097

Романов Денис Сергеевич, к.м.н., заместитель ген. директора по научной деятельности федеральной сети клиник экспертной онкологии («Евроонко»)¹, зав. радиологическим отделением², E-mail: romanovrnc@gmail.com. ORCID: 0000-0003-3942-4102

Лисовой Вячеслав Анатольевич, врач-онколог клиники («Евроонко»)¹, E-mail: viachaslau.lisavy@gmail.com. ORCID: 0000-0002-0384-0596

¹ООО «Центр инновационных медицинских технологий», Москва
 ²ЧУЗ «Центральная клиническая больница „РЖД-Медицина“», Москва

Автор для переписки: Романов Денис Сергеевич. E-mail: romanovrnc@gmail.com

Для цитирования: Пылев А.Л., Жандарова А.А., Романов Д.С., Лисовой В.А. Место регорafeniba в лечении больных метастатическим колоректальным раком: когда все варианты исчерпаны? Или в третьей линии? *Медицинский алфавит*. 2021; (19):30–35. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-19-30-35>

About authors

Pylev Andrey L., PhD Med, chief physician of Federal Network of Expert Oncology Clinics 'Euroonco'¹, E-mail: pylev@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8525-2906

Zhandarova Anna A., head of Oncology Dept of 'Euroonco' clinic¹, E-mail: zhandarova@euroonco.ru. ORCID: 0000-0003-1696-9097

Romanov Denis S., PhD Med, deputy CEO for scientific activities of Federal Network of Expert Oncology Clinics 'Euroonco'¹, head of Radiological Dept², E-mail: romanovrnc@gmail.com. ORCID: 0000-0003-3942-4102

Lisovoy Vyacheslav A., oncologist at 'Euroonco' clinic¹, E-mail: viachaslau.lisavy@gmail.com. ORCID: 0000-0002-0384-0596

¹Centre for Innovative Medical Technologies, Moscow
 ²Central Clinical Hospital 'Russian Railways – Medicine', Moscow, Russia

Corresponding author: Romanov Denis S. E-mail: romanovrnc@gmail.com

For citation: Pylev A.L., Zhandarova A.A., Romanov D.S., Lisovoy V.A. Place of regorafenib in treatment of patients with metastatic colorectal cancer: when are all options exhausted? Or in third line? *Medical alphabet*. 2021; (19):30–35. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-19-30-35>

