



Предназначено для специалистов здравоохранения

АО «БАЙЕР», 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2; тел.: + 7 (495) 231 12 00
PP-STI-RU-0155-1

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТОМ РЕГОРАФЕНИБ

ПРАКТИЧЕСКИЕ
СОВЕТЫ ВРАЧАМ

ЧАСТЬ **5**

ДИАРЕЯ

Научный редактор
д.м.н., проф. Титов К.С.

Москва - 2022

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ТКИ – ингибиторы тирозинкиназы	ТТГ – тиреотропный гормон	БКК – блокаторы кальциевых каналов
ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома	ОХС – общий холестерин	БРА – блокаторы рецептора ангиотензина
ОВ – общая выживаемость	ХС – холестерин	ЩФ – щелочная фосфатаза
НЯ – нежелательные явления	ЛПНП – липопротеины низкой плотности	ВГН – верхняя граница нормы
ЛПКР – ладонно-подошвенная кожная реакция	ЛПВП – липопротеины высокой плотности	МНО – международное нормализованное отношение
ЛПЭ – ладонно-подошвенная эритродизестезия	ИМТ – индекс массы тела	РКП – реальная клиническая практика
АСТ – аспаратаминотрансфераза	АГ – артериальная гипертензия	КРР – колоректальный рак
АЛТ – аланинаминотрансфераза	ЭКГ – электрокардиография	ГГТ – гамма-глутамил-транспептидаза
АД – артериальное давление	иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	ЛП – лекарственный препарат
ЧСС – частота сердечных сокращений	СН – сердечная недостаточность	ВРВП – варикозное расширение вен пищевода
	ЛПП – лекарственное поражение печени	

ВВЕДЕНИЕ

Заболеваемость злокачественными новообразованиями в России и во многих странах мира неуклонно растет. Опухоли являются серьезной причиной смертности людей от неинфекционных болезней. Установлено, что основные факторы риска связаны со старением населения, образом жизни, особенностями питания, хронической инфекцией и наследственностью.

Современные научные знания об этиологии, механизмах канцерогенеза и системах противоопухолевой защиты организма находятся в постоянном совершенствовании. За последние 20 лет произошел существенный прорыв в лекарственном лечении пациентов с онкологическими заболеваниями.

Перспективным направлением лечения рака является его персонализация с помощью детального и индивидуального изучения молекулярно-генетического портрета опухоли и ее микроокружения. Понимание механизмов канцерогенеза привело к возникновению нового вида лекарственного противоопухолевого лечения — таргетной терапии, которая приобретает все более важную роль в лечении онкологических заболеваний. В клиническую практику онколога в последние годы пришли таргетные препараты, подавляющие гиперэкспрессированные ростовые факторы или блокирующие внутриклеточные киназы патологических сигнальных путей при драйверных мутациях протоонкогенов. Данный лечебный подход оказался эффективным для усиления контроля за злокачественной опухолью и увеличения общей и безрецидивной выживаемости пациентов.

С одной стороны, применение таргетных препаратов способствовало снижению частоты побочных эффектов, которые традиционно встречаются при цитотоксической химиотерапии. С другой стороны, вызвало появление новых форм нежелательных явлений (НЯ) и расширение спектра патогенеза уже известных токсических реакций. Результаты клинических исследований, показали, что кожная (дерматологическая) токсичность, гепатотоксичность, астения, диарея на фоне таргетной терапии отрицательно

влияли на качество жизни пациентов и являлись причиной отмены терапии или изменения схемы лечения. При этом, наиболее распространенным НЯ была кожная (дерматологическая) токсичность.

На сегодняшний день, наиболее изученными в плане безопасности являются ингибиторы тирозинкиназы (ТКИ), нацеленные на проангиогенные молекулы, такие как рецепторы фактора роста эндотелия сосудов. Они индуцируют апоптоз в микроокружении опухоли путем ингибирования ангиогенеза и пролиферации опухолевых клеток.

Таблица 1. Нежелательные явления

Подробности испытания	НЯ, возникающие у ≥15% пациентов	Частота НЯ ≥3-й степени (%)
Регорафениб:	Любое НЯ	66
Исследование III фазы применения сорафениба у пациентов с метастатическим колоректальным раком (N = 760) Регорафениб по 160 мг ежедневно в течение 1-3 недель каждого месяца	ЛПКР	13
	Диарея	3
	Усталость	9
	Гипертония	15
	Снижение аппетита	3
	Повышенный уровень билирубина в крови	11
	Боль в животе	3
	Повышение активности АСТ	11
	Тошнота	1
	Констипация	<1
	Асцит	4
	Анемия	5
	Отек конечностей	1
	Повышение активности АЛТ	4

Для обеспечения оптимальной эффективности лечения большое значение имеет поддержание интенсивности дозы, рекомендованной в инструкции. Снижение дозы или прерывание лечения следует рассматривать в каждом конкретном случае в зависимости от тяжести и характера НЯ.

Перед началом лечения ТКИ необходимо проинформировать пациента о потенциальных побочных эффектах, о необходимости ставить в известность лечащего врача о развитии симптомов НЯ, объяснить, что они поддаются контролю и лечению. Следует помнить, что НЯ стоит трактовать, в большинстве случаев, как эффективность работы препарата. Также необходимо обучить пациентов мерам предотвращения и контроля НЯ или минимизации вероятности их возникновения. Проведение регулярного контроля НЯ может помочь формированию приверженности пациентов приему препарата до первой оценки результатов лечения.

Стоит отметить, что решение по коррекции или отмене препарата принимается каждым врачом в отдельных конкретных случаях. Таким образом, не стоит экстраполировать приведенные подходы по коррекции дозы.

Согласно инструкции по применению индивидуальная переносимость и безопасность лечения может потребовать временного прекращения терапии и/или уменьшения дозы препарата Стиварга. Коррекция дозы на каждом этапе снижения дозы составляет 40 мг (1 таблетка). Наименьшая рекомендуемая доза препарата Стиварга составляет 80 мг в сутки. Максимальная суточная доза 160 мг.

Возможности гибкого дозирования препарата Регорафениб включены в актуальные рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной и прямой кишки Ассоциации Онкологов России (АОР) и Российского общества клинической онкологии (RUSSCO).

ДИАРЕЯ

Это второе по частоте НЯ, о котором сообщалось у пациентов, получавших регорафениб. Диарея ≥ 3 степени встречалась в 3–11% случаев (таблица 1).

Диарея – патологическое состояние, при котором у больного наблюдается учащенная дефекация (более 2 раз в сутки), при этом стул становится водянистым, имеет объем более 200 мл и часто сопровождается болевыми ощущениями в области пупка, экстренными позывами и анальным недержанием.

Факторы риска развития диарей:

- возраст пациента (чаще у пожилых);
- женский пол;
- локализация опухоли в кишечнике (особенно нейроэндокринный характер опухоли);
- сопутствующие заболевания кишечника (колит, синдром мальабсорбции и т.д.);
- нарушение пассажа желчи;
- комбинированная химиолучевая терапия органов брюшной полости и малого таза;
- сопутствующая терапия препаратами, индуцирующими диарею (препараты магния, антибактериальная терапия, соли желчи и др.).

Поэтому перед началом лечения ТКИ следует провести тщательное обследование. Рекомендованный минимум:

- собрать анамнез (частота, симптомы, семейный анамнез, аллергические реакции, хронические заболевания кишечника, лекарственный анамнез);
- провести осмотр (АД, ЧСС, неврологический статус, частота и объем актов дефекации);
- уделить особое внимание пациентам, получавшим иринотекан и 5-фторурацил, так как диарея, возникающая более чем через 24 часа и до 14 дней после применения препарата (отсроченная диарея), является следствием цитостатического действия и дозолимитирующим токсическим эффектом;
- при подозрении на инфекционную природу диареи назначить посев кала для исключения возможной бактериальной (*Clostridium difficile*, *C. perfringens*, *Salmonella*, *Shigella*), грибковой (*Candida*) или вирусной (*rotavirus*) инфекции;
- клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (креатинин, мочевины, липидный спектр, водно-электролитный баланс, АЛТ, АСТ, билирубин, амилаза).

В целом диарея – серьезная и распространенная проблема при лекарственном противоопухолевом лечении онкологических пациентов. Диарея снижает качество жизни, а также является жизнеугрожающим осложнением, которое может приводить к обезвоживанию, электролитным нарушениям и почечной недостаточности. Помимо этого, диарея повышает риск инфекционных осложнений при развитии мукозитов и нейтропении. Поэтому диагностика и коррекция данного НЯ актуальна и требует внимания со стороны лечащего врача.

Оценка степени тяжести диарей

Степень тяжести	Критерии
1	Учащение стула до 4 эпизодов в день в сравнении с исходным осмотром; незначительное увеличение содержимого стомы в сравнении с исходным осмотром
2	Учащение стула до 4–6 эпизодов в день в сравнении с исходным осмотром или стул в ночное время; умеренное увеличение содержимого стомы в сравнении с исходным осмотром; не влияет на повседневную жизнедеятельность
3	Учащение стула до 7 и более эпизодов в день в сравнении с исходным осмотром; недержание; выраженное увеличение содержимого стомы в сравнении с исходным осмотром; требует госпитализации; влияет на повседневную жизнедеятельность
4	Учащение стула до 10 и более эпизодов в день в сравнении с исходным осмотром, появление видимой крови в кале; выраженное увеличение содержимого стомы в сравнении с исходным осмотром; развитие жизнеугрожающих состояний (гемодинамический коллапс и др.)
5	Смерть

Лечение

Всем пациентам рекомендовано вести дневник стула и питания для выявления продуктов, вызывающих диарею.

При диарее 1-й степени тяжести следует изменить рацион питания следующим образом: исключить кофеин, алкоголь, острую или жирную пищу, продукты, способствующие процессу брожения в кишечнике (виноград, сливы, кисломолочные продукты), а также продукты с высоким содержанием клетчатки. Отдавать предпочтения высококалорийной, механически и химически щадящей пище с достаточным количеством белков и витаминов. Также имеются сведения о том, что употребление продуктов, богатых крахмалом (риса, картофеля, сухарей, бананов), может помочь облегчить симптомы. Важно следить за тем, чтобы у пациентов с диареей не возникало обезвоживания, т.е. следует увеличить потребление жидкости, контролировать уровень электролитов.

При диарее 2-й степени тяжести дополнительно к диете рекомендовано назначать лоперамид первоначально 2 капс. (0,004 г), затем — по 1 капс. (0,002 г) после каждого акта дефекации в случае жидкого стула. Максимальная суточная доза — 8 капс. (0,016 г). Пациентам, часто страдающим диареей, лопера-

мид можно принимать в качестве превентивной меры за 30 мин до приема препарата. Он связывается с опиоидными рецепторами кишечной стенки, снижает тонус и моторику гладкой мускулатуры кишечника, замедляет пассаж содержимого кишечника, уменьшает выделение жидкости и электролитов с фекалиями. Повышает тонус анального сфинктера, способствует удержанию каловых масс и снижению количества позывов к дефекации. Действие наступает быстро и продолжается 4–6 часов.

Пациенты с диареей 3-й и 4-й степени, у которых она не контролируется лоперамидом, подлежат госпитализации в стационар с целью коррекции водно-электролитного баланса. Необходимо проведение парентеральной инфузионной терапии с помощью изотонических растворов, которые содержат глюкозу для обеспечения активной резорбции натрия и уменьшения объема стула. При необходимости можно подключить антибактериальную терапию. В клинических исследованиях показано, что введение сандостатина в дозе 100–150 мкг 3 раза в день подкожно позволяет купировать диарею 3–4-й степени у 60–95% пациентов.

Также при диарее 3-й и 4-й степени прибегают к коррекции дозы или отмене ТКИ. У каждого препарата рекомендации по коррекции дозы индивидуальны. Ниже приведены рекомендации по коррекции дозы на примере препарата регорафениб.

Степень тяжести	Действия
1	Симптоматическое лечение без изменения дозы
2	Симптоматическое лечение без изменения дозы
3	Приостановить прием препарата до тех пор, пока степень тяжести не опустится ≤ 2 степени, или снизить дозу регорафениба на 40 мг/сут = 160 мг/сут _ 120 мг/сут _ 80 мг/сут. Если токсическое действие продолжается на ≤ 2 степени, решение об увеличении дозы или отмене препарата принимает лечащий врач. Если доза была повторно увеличена и вновь отмечено токсическое воздействие ≥ 3 , следует уменьшить дозу препарата
4	Приостановить прием препарата до тех пор, пока степень тяжести не опустится ≤ 2 степени или снизить дозу регорафениба на 40 мг/сут. = 160 мг/сут \rightarrow 120 мг/сут \rightarrow 80 мг/сут. Решение об отмене препарата принимается врачом

Заключение

ТКИ демонстрируют значимую эффективность в лечении ряда злокачественных новообразований и создают дополнительные лекарственные опции для врачей. На сегодняшний день накоплен достаточно обширный опыт применения ТКИ как в монорежиме, так и в комбинациях с другими препаратами. Общность НЯ, развивающихся в данной группе препаратов, позволила создать протоколы профилактики и коррекции в процессе лечения.

В данном учебном пособии мы рассмотрели существующие эффективные стратегии коррекции НЯ, включающие в себя фармакологические и немедикаментозные подходы. При рассмотрении вопроса о фармакологическом лечении НЯ и сопутствующей патологии крайне важно учитывать потенциальное взаимодействие сопутствующих препаратов с ТКИ, поскольку это может повлиять на их переносимость. Используя соответствующие протоколы профилактики и ведения пациентов с НЯ, появляется возможность смягчить многие трудности лечения, связанные с применением ТКИ. Данный подход позволит уменьшить частоту прекращения лечения ТКИ, повысить приверженность пациентов к данной терапии и улучшит результаты лечения.

Список литературы

1. Rimassaa L, et al. Management of adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors: Improving outcomes for patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer Treatment Reviews*. 2019;77:20–28.
2. Grothey A, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013;381:303–312.
3. Злокачественные опухоли. Российское общество клинической онкологии. *Malignant tumors*. Russian Society of Clinical Oncology. 2019;9(№3s2).
4. Общие терминологические критерии нежелательных явлений (CTCAE). ред. 4.03.
5. Zamorano JL, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart Journal*. 2016;37(36):2768–2801.
6. Телетаев Г.М. и др. Профилактика и лечение желудочно-кишечных осложнений лекарственной терапии (тошнота и рвота, мукозиты, диарея). *Практическая онкология*. 2009;10(3).
7. Pelemans W, Vantrappen F. A double blind crossover comparison of loperamide with diphenoxylate in the symptomatic treatment of chronic diarrhea. *Gastroenterology*. 1976;70:1030-1034.
8. Общая характеристика лекарственного препарата Лоперамид и листок-вкладыш (информация для пациента). Регистрационный номер: Р N000336/01 Изм. №7 к ФСП 42-0521-0432-06 2020
9. Yavuz MN, et al. The efficacy of octreotide in the therapy of acute radiation induced diarrhea: a randomized controlled study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* 2002;54(1):195–202.
10. De Wit M, et al. Prevention and management of adverse events related to regorafenib. *Support Care Cancer*. 2014;22(3):837–846.
11. Общая психопатология. Глава 4. Патология чувственного познания. РОП (Российское общество психиатров), 2014.

12. Sastre J, et al. Clinical management of regorafenib in the treatment of patients with advanced colorectal cancer. *Clin Transl Oncol*. 2014;16(11):942–953.
13. Hofheinz RD, et al. Improving patient outcomes with regorafenib for metastatic colorectal cancer – patient selection, dosing, patient education, prophylaxis, and management of adverse events. *Oncol Res Treat*. 2015;38:300–308.
14. NCCN Guidelines. Cancer-related fatigue. vl.2016.
15. Lacouture ME, et al. Evolving strategies for the management of hand-foot skin reaction associated with the multitargeted kinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *Oncologist*. 2008;13(9):1001–1011.
16. Практические рекомендации по поддерживающей терапии в онкологии RUSSCO, 2015. С. 444–462.
17. Tanioka H, et al. Prophylactic Effect of Dexamethasone on Regorafenib-Related Fatigue and/or Malaise: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Clinical Study in Patients With Unresectable Metastatic Colorectal Cancer. *C. Oncology*. 2018;94:289–296. (KSCC1402/HGCSG1402).
18. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v. 5.0. (November, 27, 2017).
19. Maitland ML, et al. Initial assessment, surveillance, and management of blood pressure in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(9):596–604.
20. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2013;34(28):2159–2219.
21. Кобалава Ж.Д., Шаварова Е.К. Артериальная гипертония на фоне терапии онкологических заболеваний ингибиторами ангиогенеза: серьезное препятствие или управляемая реакция? *Опухоли головы и шеи*. 2017;7(2):70–80. <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2017-7-2-70-80>
22. Вицня М.В., Агеев Ф.Т., и соавт. Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности противоопухолевой лекарственной терапии. Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO #3s2. 2019;9: 609–627.
23. Клинические рекомендации артериальная гипертония у взрослых, 2020.
24. Ткаченко П.Е., Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Клинические рекомендации по коррекции гепатотоксичности, индуцированной противоопухолевой терапией. Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO #3s2. 2019;9:122–130.
25. Общая характеристика лекарственного препарата Стиварга и листок-вкладыш (информация для пациента) от 02.08.2021; Регистрационный номер: ЛП-№(000334)-(ПГ-RU)
26. Федянин М.Ю., Гладков О.А., Гордеев С.С., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки, ректосигмоидного соединения и прямой кишки. Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO #3s2. 2022;12:401–454.
27. Клинические рекомендации по лечению рака прямой кишки Ассоциации Онкологов России (АОР), 2022.

Колоректальный рак (КРР) продолжает оставаться и по настоящее время важной проблемой здравоохранения, это – третий по распространенности вид рака в России у мужчин и у женщин. В России в 2020 году заболеваемость КРР составила более 68 000 пациентов. При этом по удельному весу в структуре смертности населения России от злокачественных новообразований (ЗНО), КРР занимает 2-е место (в России в 2020 году от ЗНО ободочной кишки, прямой кишки и ректосигмоидного соединения умерло более 39 500 человек)¹

КРР – ПРИЧИНА СМЕРТИ №2 ОТ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ СРЕДИ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ РОССИИ¹

Колоректальный рак (КРР) продолжает оставаться и по настоящее время важной проблемой здравоохранения



это **3-й** по распространенности вид рака в России у мужчин и у женщин

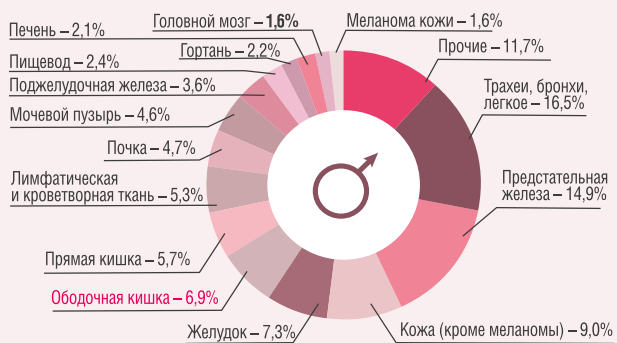


В России в 2020 году заболеваемость КРР составила более

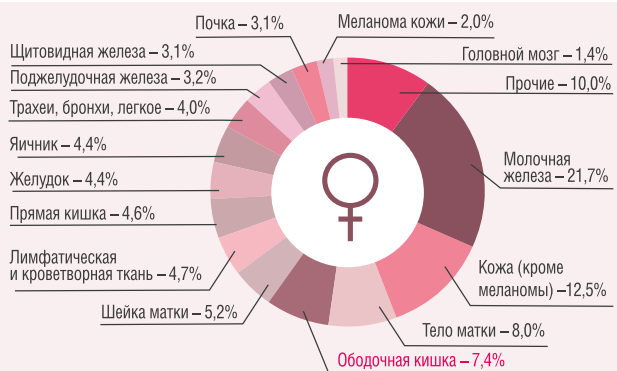
68 000 пациентов

При этом по удельному весу в структуре смертности населения России от злокачественных новообразований (ЗНО), КРР занимает 2-е место¹

Структура заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения России в 2020 г.



Структура заболеваемости злокачественными новообразованиями женского населения России в 2020 г.

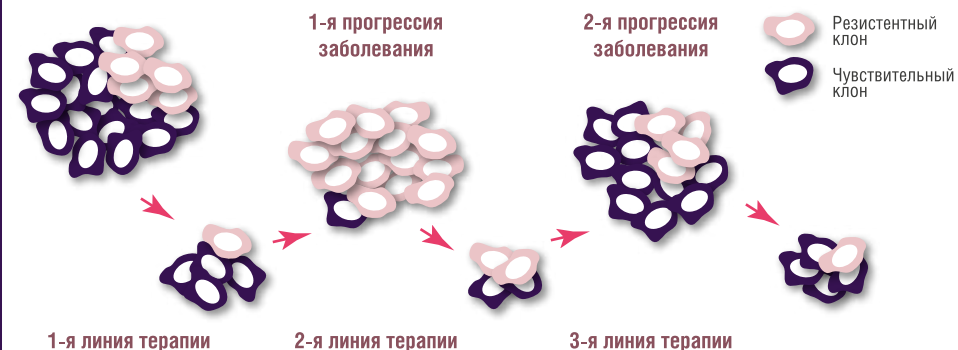


Примерно у 25% пациентов в момент установления диагноза уже имеются отдаленные метастазы, а из числа радикально прооперированных больных еще у 40–60% в дальнейшем происходит диссеминация процесса. Таким образом, отдаленные метастазы выявляются не менее чем в половине случаев КРР²

Значительная доля пациентов с мКРР – не менее 30% – могут и должны получать терапию 3-ей линии. Согласно проведенным исследованиям, своевременное назначение ТКИ в 3-ей и последующих линиях терапии может увеличивать медиану общей выживаемости, частоту контроля заболевания, а также позволяет существенно снизить риск смерти у предлеченных пациентов с мКРР. Современные российские и международные клинические рекомендации по лечению колоректального рака также подтверждают возможность применения ТКИ в 3-ей и последующих линиях терапии мКРР.

Своевременное назначение ТКИ в 3-ей и последующих линиях терапии может существенно увеличить продолжительность жизни пациентов с мКРР³⁻¹²

СМЕНА МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТА – ВОЗМОЖНОСТЬ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ ПОЛУЧИТЬ МАКСИМАЛЬНУЮ ПОЛЬЗУ ОТ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ¹³⁻²⁴



С каждой последующей линией стандартной химиотерапии мКРР эффективность лечения пациента в отношении ОВ снижается. Зачастую пациенты с мКРР могут перестать отвечать на лечение – например на химиотерапию (ХТ), – заболевание начинает прогрессировать. Кроме того, продолжительная ХТ может привести к накоплению нежелательных явлений, например, миелосупрессии и нейротоксического действия, что может стать причиной снижения качества жизни пациента. Несмотря на то, что существует множество стандартных подходов для определения последовательности применения препаратов при лечении мКРР, использование препаратов с разным механизмом действия в лечебной последовательности может оптимизировать результаты терапии пациентов с мКРР.²⁵⁻³³

мКРР – метастатический колоректальный рак, ОВ – общая выживаемость, ТКИ – тирозинкиназные ингибиторы
 1. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. – 2021. – явл. – 252 с. ISBN 978-5-85502-258-1. 2. Артамонова Е.В. и соавт. Новые возможности терапии интеновено-предлеченных пациентов с метастатическим колоректальным раком. стр. 3. Медицинский совет. №10. Ремедиум 2016. 3. Grothey A, Van Cutsem E, et al. Lancet 2013; 381: 303–312. 4. Li J, et al. Lancet Oncol 2015; 16: 619–29. 5. Røed Skårderud M, et al. Cancer Treat Rev 2018;62:61–73. 6. Grothey A, et al. J Clin Oncol 2015; 33(3_Suppl): 710. 7. Grothey A, et al. ESMO 2016; Poster 516P. 8. Eng C, et al. Lancet Oncol 2019; 20: 849–861. 9. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), Rectal Cancer, Version 1.2022. 02/25/2022 © 2022. National Cancer Comprehensive Network, nccn.org. 10. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), Colon Cancer, Version 1.2022. 02/25/2022 © 2022. National Cancer Comprehensive Network, nccn.org. 11. Федянин М.Ю., Мамедли З.З., Гордеев С.С., Анкасов С.И., Болотина Л.В. и соавт. Клинические рекомендации Ассоциации Онкологов России «Злокачественные ободочной кишки и ректосигмоидного соединения». 2020. ID:396. 12. Мамедли З.З., Гордеев С.С., Федянин М.Ю., Артамонова Е.В. и соавт. Клинические рекомендации Ассоциации Онкологов России «Рак прямой кишки». 2020. ID: KP554/1. 13. Teoh F, Pavlka N, Pathogens 2018; 9: 6. 14. Clinical Roundtable Monograph The Mechanism of Action of Regorafenib in Colorectal Cancer: A Guide for the Community Physician, 15. NCI Dictionary of Cancer Terms, Available at <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/induction-therapy> (Accessed September, 2019). 16. Van Cutsem E, et al. Ann Oncol 2016; 27: 1386–1422. 17. Moriawaki T et al. Oncologist 2018; 23: 7–15. 18. Cremolini C et al. Oncologist 2018; 23: 1180–1187. 19. Mayer RJ, et al. N Engl J Med 2015; 372: 1909–1919. 20. Grothey A, et al. Lancet 2013; 381: 303–312. Supplementary material. 21. Riechelmann RP et al. Oncologist 2019; 24: 1180–1187. 22. Li J et al. Lancet Oncol 2015; 16: 619–629. Supplementary appendix. 23. Falcone A, et al. Ann Oncol 2018;29(Suppl 6): 0-013. 24. Kidd MT et al. J Clin Oncol 2015; 33 (3_Suppl): 678. 25. Tonin G, Imperatori M, Vincenzi B, et al. J Exp Clin Cancer Res. 2013; 32(1): 1–8. 26. Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, et al. J Clin Oncol. 2004; 22(7): 1209–1214. 27. Grothey A, Marshall JL, Seery TE. Clin Adv Hematol Oncol. 2016; 14(3) (suppl 3): 1–15. 28. Bekaii-Saab T, Kim R, Kim TW, et al. Clin Colorectal Cancer. 2019; 18(1): e117–e119. 29. Santini D, Vincenzi B, Addiso R, et al. Ann Oncol. 2012; 23(9): 2313–2318. 30. Tourmignand C, Andre T, Achille E, et al. J Clin Oncol. 2004; 22(2): 229–237. 31. Fortunato C. Clin Adv Hematol Oncol. 2020; 18(10) (suppl 16): 3–5. 32. Unselm M, Drimmel M, Siebenhüner A, et al. Clin Colorectal Cancer. 2018; 17(4): 274–279. 33. Kawakami T, Masuishi T, Kawamoto Y, et al. Ann Oncol. 2019; 30 (suppl 5): v222.

Предназначено для специалистов здравоохранения

АО «БАЙЕР», 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д.18, стр.2; Тел.: + 7 (495) 231 12 00

PP-STI-RU-0146-1