

# ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТОМ РЕГОРАФЕНИБ

ПРАКТИЧЕСКИЕ  
СОВЕТЫ ВРАЧАМ

ЧАСТЬ **2**

ГЕПАТОТОКСИЧНОСТЬ

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

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-0156-1

Москва - 2022

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

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

## 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

вливали 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).

## ГЕПАТОТОКСИЧНОСТЬ

Гепатотоксичность – это повреждение печени, вызванное чужеродными веществами (ксенобиотиками). Частным случаем гепатотоксичности является лекарственное поражение печени (ЛПП) – повреждение, вызванное приемом рецептурных либо безрецептурных лекарственных препаратов.

Клинически это НЯ может выражаться в остром или хроническом поражении печени, а по степени тяжести может проявляться как бессимптомным повышением трансаминаз, так и фульминантной печеночной недостаточностью. Противоопухолевые препараты метаболизируются преимущественно в печени, что и объясняет их гепатотоксический потенциал.

**Существуют факторы риска развития гепатотоксичности, определяемые организмом:**

- пожилой возраст;
- женский пол;
- беременность;
- генетическая предрасположенность;
- фоновые заболевания печени;
- особенности иммунного статуса;
- сопутствующие системные заболевания;
- количество принимаемых препаратов;
- пищевые факторы.

**А также факторы риска, определяемые препаратами:**

- суточная доза;
- метаболический профиль;
- риск взаимодействия с другими препаратами (особенно при полипрагмазии);
- липосомальные препараты.

## Клинические проявления

### Выявляют три формы поражения печени.

1. Гепатоцеллюлярная форма характеризуется повышением АЛТ более, чем в два раза относительно верхней границы нормы (ВГН). При этом возможно повышение щелочной фосфатазы (ЩФ), являющейся маркером холестаза. Соотношение АЛТ/ЩФ  $\geq 5$ .
2. Холестатическая форма характеризуется канальцевым, паренхиматозно-канальцевым и внутрипротоковым холестазом. При этом уровень ЩФ повышается в два раза и более. Соотношение АЛТ/ЩФ  $\leq 2$ .
3. Смешанная форма ЛПП характеризуется повышением АЛТ и ЩФ более, чем в два раза, а соотношение АЛТ/ЩФ – от 2 до 5.

Тип поражения	Биохимические показатели
Гепатоцеллюлярный (цитолитический) тип	АЛТ $>2$ ВГН, АЛТ/ЩФ $\geq 5$
Холестатический тип	ЩФ $>2$ ВГН, АЛТ/ЩФ $\leq 2$
Смешанный тип	АЛТ $>2$ ВГН и ЩФ $>2$ ВГН, АЛТ/ЩФ от 2 до 5

В случае с гепатотоксичностью, так же, как и при других нежелательных явлениях, необходимо тщательно обследовать пациента до назначения терапии.

### Необходимый минимум:

- сбор жалоб и анамнеза (наследственность, фоновые и сопутствующие заболевания, какие препараты принимает/принимал, дозировка, длительность приема);
- осмотр пациента;
- лабораторная диагностика (клинический анализ крови, биохимический анализ крови – альбумин, электролиты, АЛТ, АСТ, билирубин, коагулограмма – МНО, ПТИ, общий анализ мочи);
- диагностика вирусных гепатитов (HBsAg, HCV);
- оценка функционального статуса печени по классификации Child-Pough (известны случаи фонового цирроза).

## Шкала Child-Pough

Характеристика	1 балл	2 балла	3 балла
Энцефалопатия (степень)	Нет	I–II степень (или компенсируется медикаментозно)	III–IV степень (или рефрактерная)
Асцит	Нет	Незначительный	Умеренный
Альбумин плазмы (г/л)	$>35$	28–35	$<28$
Протромбиновое время, увеличение, сек. (N=12–14 с) или МНО	+ 1–4 с $<1,7$	+ 4–6 с 1,7–2,3	$> + 6$ с $>2,3$
Общий билирубин	1–2 мг/дл (или $<34,2$ мкмоль/л)	2–3 мг/дл (или 34,2–51,3 мкмоль/л)	$>3$ мг/дл (или $>51,3$ мкмоль/л)

С момента назначения противоопухолевой терапии больным с фоновой патологией печени для диагностики ЛПП необходимо проводить мониторинг биохимических показателей крови (АЛТ, АСТ, ЩФ, общий билирубин, альбумин) 1 раз в 7–14 дней. При необходимости для уточнения диагноза могут быть использованы лучевые методы исследования или пункционная биопсия с дальнейшим морфологическим исследованием.

Частой причиной гепатотоксичности являются лекарственные взаимодействия, так как пациенты, получающие ТКИ, получают также препараты для коррекции НЯ. Наиболее важен фармакокинетический аспект, когда один препарат влияет на абсорбцию, метаболизм и распределение другого препарата. Т.к. большинство лекарственных препаратов метаболизируются с помощью системы цитохромов P450, а определенные вещества могут индуцировать или ингибировать их действие, важно при выборе препаратов уделять внимание их влиянию на цитохромы, чтобы снизить риск развития НЯ.

### Степени тяжести ЛПП

Для оценки тяжести гепатотоксичности используют критерии Национального Института Исследования рака (National Cancer Institute, NCI).

Параметр	Степень гепатотоксичности			
	I	II	III	IV
ЩФ	<2,5 ВГН	2,5–5 ВГН	>5–20 ВГН	>20 ВГН
Общий билирубин	<1,5 ВГН	1,5–3 ВГН	3–10 ВГН	>20 ВГН
ГГТ	<2,5 ВГН	2,5–5 ВГН	5–20 ВГН	>20 ВГН
АСТ	<2,5 ВГН	2,5–5 ВГН	5–20 ВГН	>20 ВГН
АЛТ	<2,5 ВГН	2,5–5 ВГН	5–20 ВГН	>20 ВГН
Печеночная недостаточность	Нет	Нет	Астериксис (порхающий тремор)	Тяжелая энцефалопатия, кома
Портальный кровоток	Норма	Снижен	Ретроградный кровоток, асцит/ВРВП	Состояние, требующее экстренного оперативного вмешательства

## Лечение:

На данный момент среди препаратов, используемых в лечении гепатотоксичности, наибольшей доказательной базой обладает S-аденозилметионин (S-AdoMet, AdoMet). Рекомендованная схема приема: 800 мг в сутки парентерально в течение 2 недель, с последующим переходом на пероральный прием с дозировкой 800–1600 мг в сутки. Общая длительность терапии составляет от 3 до 6 месяцев.

При холестатическом или смешанном варианте поражения печени возможно совместное назначение S-аденозилметионина с препаратами урсодезоксихолевой кислоты в дозе 15–20 мг/кг массы тела в 2–3 приема (до разрешения холестаза).

В некоторых случаях прибегают к коррекции дозы препарата или его отмене. Для каждого средства рекомендации индивидуальны.

## Рекомендации по коррекции дозы, на примере препарата регорафениб

Степень повышения активности АЛТ и/или АСТ	Эпизоды	Рекомендации по коррекции дозы препарата регорафениб
≤5 превышений ВГН (максимально 2-я степень)	Любой по счету	Лечение регорафенибом продолжают. Проводить еженедельный мониторинг функции печени до тех пор, пока степень повышения активности трансаминаз не вернется к исходному уровню или не составит <3 превышений ВГН (1-я степень)
От >5 до ≤20 превышений ВГН (3-я степень)	1-й эпизод	Приостановить терапию препаратом регорафениб. Проводить еженедельный мониторинг функции печени до тех пор, пока степень повышения активности трансаминаз не вернется к исходному уровню или не составит <3 превышений ВГН. Терапию возобновить, если ожидаемая польза для пациента превышает риск развития гепатотоксичности. Снизить дозу регорафениба на 40 мг (1 таблетка). Проводить еженедельный мониторинг функции печени на протяжении минимум 4 недель
	Повторный эпизод	Терапию следует прекратить
>20 превышений ВГН (4-я степень)	Любой по счету	Терапию следует прекратить
>3 превышений ВГН (2-я степень или выше) с превышением уровня билирубина >2	Любой по счету	Терапию следует прекратить. Проводить еженедельный мониторинг функции печени до состояния разрешения или до тех пор, пока показатели функции печени не вернуться к исходному уровню. Исключение: пациенты с синдромом Жильбера, у которых отмечено повышение активности трансаминаз, должны получать терапию в соответствии с рекомендациями, приведенными выше и касающимися повышения активности АЛТ и/или АСТ

## 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 лечении 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. Виценя 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., Gladkov O.A., 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)<sup>1</sup>

## КРР – ПРИЧИНА СМЕРТИ №2 ОТ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ СРЕДИ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ РОССИИ<sup>1</sup>

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

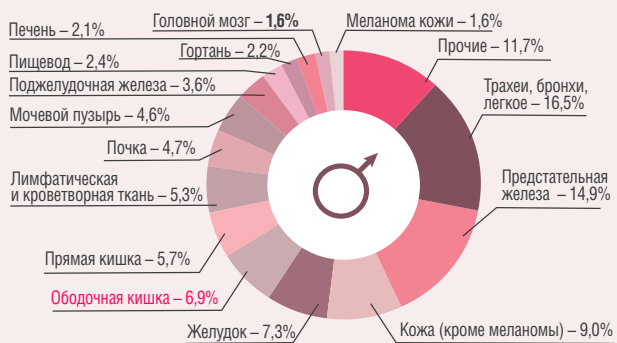


В России в 2020 году заболеваемость КРР составила более

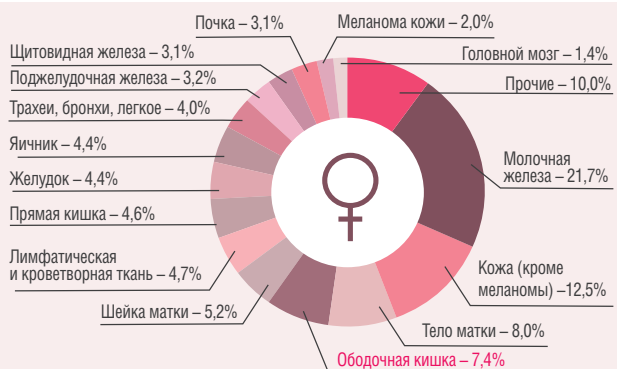
**68 000** пациентов

При этом по удельному весу в структуре смертности населения России от злокачественных новообразований (ЗНО), КРР занимает 2-е место<sup>1</sup>

Структура заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения России в 2020 г.



Структура заболеваемости злокачественными новообразованиями женского населения России в 2020 г.

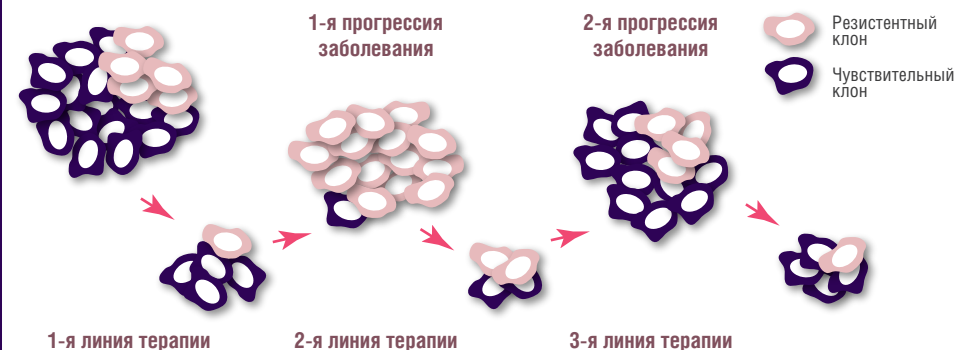


Примерно у 25% пациентов в момент установления диагноза уже имеются отдаленные метастазы, а из числа радикально прооперированных больных еще у 40–60% в дальнейшем происходит диссеминация процесса. Таким образом, отдаленные метастазы выявляются не менее чем в половине случаев КРР<sup>2</sup>

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 мКРР<sup>3-12</sup>**

## СМЕНА МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТА - ВОЗМОЖНОСТЬ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ ПОЛУЧИТЬ МАКСИМАЛЬНУЮ ПОЛЬЗУ ОТ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ<sup>13-24</sup>



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.<sup>25-33</sup>

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. – 252 с. ISBN 978-5-85502-258-1. 2. Арзаманова Е.В. 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. Reed 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., Ажасов 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., Арзаманова Е.В. и соавт. Клинические рекомендации Ассоциации Онкологов России «Рак прямой кишки». 2020. ID: KP554/1. 13. Teof F and Pavelka N. Pathogens 2016; 5: 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/regorafenib-therapy> (Accessed September, 2019). 16. Van Cutsem E, et al. Ann Oncol 2016; 27: 1386–1422. 17. Moriwaki T, et al. Oncologist 2018; 23: 7–15. 18. Cremolini C, et al. Oncologist 2018; 23: 1178–1187. 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): O-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, Addio 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 D, 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

