



Предназначено для специалистов здравоохранения

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТОМ РЕГОРАФЕНИБ

ПРАКТИЧЕСКИЕ
СОВЕТЫ ВРАЧАМ

ЧАСТЬ **4**

АРТЕРИАЛЬНАЯ
ГИПЕРТЕНЗИЯ

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

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ТКИ – ингибиторы тирозинкиназы

ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома

ОВ – общая выживаемость

НЯ – нежелательные явления

ЛПКР – ладонно-подошвенная кожная реакция

ЛПЭ – ладонно-подошвенная эритродизестезия

АСТ – аспаратаминотрансфераза

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АД – артериальное давление

ЧСС – частота сердечных сокращений

ТТГ – тиреотропный гормон

ОХС – общий холестерин

ХС – холестерин

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ИМТ – индекс массы тела

АГ – артериальная гипертензия

ЭКГ – электрокардиография

иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

СН – сердечная недостаточность

ЛПП – лекарственное поражение печени

БКК – блокаторы кальциевых каналов

БРА – блокаторы рецептора ангиотензина

ЩФ – щелочная фосфатаза

ВГН – верхняя граница нормы

МНО – международное нормализованное отношение

РКП – реальная клиническая практика

КРР – колоректальный рак

ГТТ – гамма-глутамил-транспептидаза

ЛП – лекарственный препарат

ВРВП – варикозное расширение вен пищевода

ББ – бета-блокаторы

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

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).

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Артериальная гипертензия (АГ) была также одним из распространенных НЯ на фоне лечения ТКИ. У пациентов, получавших леватиниб, артериальная гипертензия любой степени встречалась у 42%, а артериальная гипертензия ≥ 3 -й степени – у 23% (таблица 1). Артериальная гипертензия также была распространена у пациентов, получавших регорафениб (любая степень – 31%; степень ≥ 3 -й – 15%).

Артериальная гипертензия – синдром повышения систолического артериального давления ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолического ≥ 90 мм рт. ст.

Артериальная гипертензия зачастую протекает бессимптомно и выявляется лишь при обследовании пациентов. Если жалобы и присутствуют, то обычно они неспецифичны (головная боль, головокружение, сердцебиение, слабость). При симптоматической гипертензии жалобы обусловлены основным заболеванием.

Этиология заболевания остается до конца не выясненной, однако существует ряд предрасполагающих факторов:

- возраст (мужчины >55 лет, женщины > 65 лет);
- дислипидемия (принимается во внимание каждый из представленных показателей липидного обмена): ОХС $>4,9$ ммоль/л, и/или ХС ЛПНП $>3,0$ ммоль/л, и/или ХС ЛПВП у мужчин $1,7$ ммоль/л;
- мочевиная кислота (≥ 360 мкмоль/л у женщин, ≥ 420 мкмоль/л у мужчин);
- нарушение гликемии натощак: глюкоза плазмы натощак $5,6$ – $6,9$ ммоль/л;
- нарушение толерантности к глюкозе;
- избыточная масса тела (ИМТ 25 – $29,9$ кг/м²) и ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м²);
- наследственная предрасположенность к развитию сердечно-сосудистых заболеваний в молодом возрасте (<55 лет для мужчин и <65 лет для женщин);
- ранняя менопауза;
- избыточное потребление натрия (>5 г/день);
- злоупотребление алкоголем, курение;
- гиподинамия;
- психологические и социально-экономические факторы.

Исходя из этого, перед назначением ингибиторов тирозинкиназы необходимо проводить обследование всех пациентов с целью выявления факторов риска и исключения поражения органов-мишеней.

Необходимый минимум:

- анамнез (наличие АГ, терапия, отмена препаратов, симптомы, вторичная АГ, семейный анамнез, курение, алкоголь);
- осмотр (АД, ЧСС, неврологический статус, оценка задержки жидкости (отеки)/дегидратация);
- клинический анализ крови, биохимический анализ крови (креатинин, мочевина, скорость клубочковой фильтрации, липидный спектр, уровень глюкозы в крови натощак);
- общий анализ мочи;
- ЭКГ, эхокардиография;
- консультация офтальмолога (осмотр глазного дна).

Лечение

Всем пациентам с АГ, получающим лечение, независимо от возраста и степени риска рекомендуется в качестве первого целевого уровня снижать АД до значений 140/90 мм рт. ст. (при наличии сахарного диабета 140/85), далее при благоприятной переносимости — до 130/80 мм рт. ст.

Немедикаментозное лечение

Необходимо осуществлять контроль АД до начала приема препарата, а также в первом цикле терапии, затем каждые 2–3 недели до окончания лечения. Пациентам рекомендуется осуществлять самоконтроль АД в домашних условиях с использованием валидированных тонометров.

Всем пациентам с АГ рекомендовано ограничить потребление поваренной соли (до 5 г в сутки) и увеличить потребление овощей, фруктов, рыбы, орехов и ненасыщенных жирных кислот (оливковое масло), молочных продуктов низкой степени жирности, а также уменьшить потребление мяса.

Рекомендовано контролировать массу тела для предупреждения развития ожирения, снижения АД и уменьшения уровня сердечно-сосудистого риска.

Также рекомендованы аэробные нагрузки не менее 30 минут динамических упражнений умеренной интенсивности 5–7 дней в неделю (учитывая состояние здоровья и функциональные возможности пациентов).

Врачу следует давать пациентам рекомендации по изменению образа жизни: отказу от курения (психологическая поддержка, освоивание программ по отказу от курения), снижению потребления алкоголя (менее 14 единиц в неделю для мужчин, менее 8 единиц в неделю для женщин).

Медикаментозная терапия АГ

Бета-блокаторы – карведилол и небиволол – обладают вазодилатирующей активностью (например, небиволол увеличивает синтез оксида азота). Они, как и блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), блокаторы кальциевых каналов (БКК), подходят для применения при АГ, вызванной приемом ТКИ. Однако есть данные, свидетельствующие о том, что нифедипин (БКК) может противодействовать эффектам ТКИ, поэтому следует рассмотреть другие препараты данной группы.

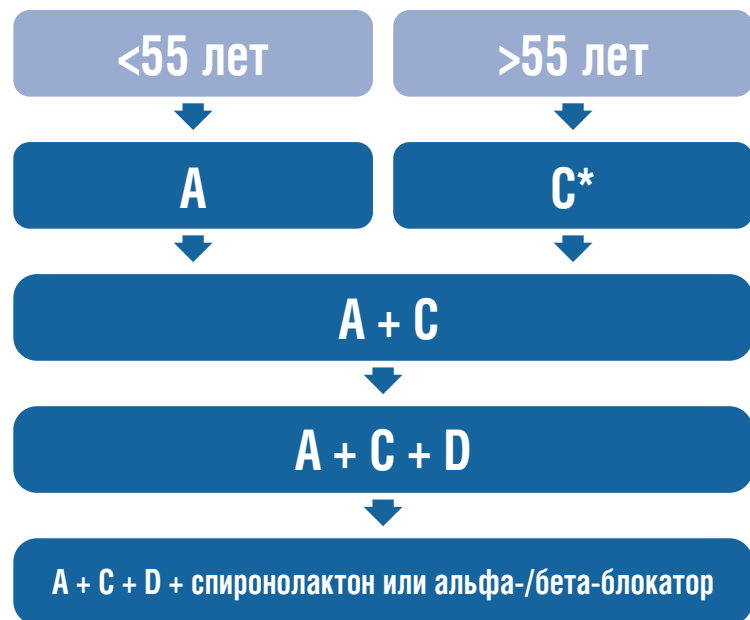
Недигидропиридиновые антагонисты кальция, такие как дилтиазем и верапамил не показаны, т.к. они являются ингибиторами цитохрома Р450 печени (совместное назначение может привести к увеличению плазменной концентрации целевого препарата).

Тиазидные диуретики следует применять с осторожностью (возможны электролитные нарушения, возникновение диареи и удлинение интервала Q–T).

Степени тяжести артериальной гипертензии

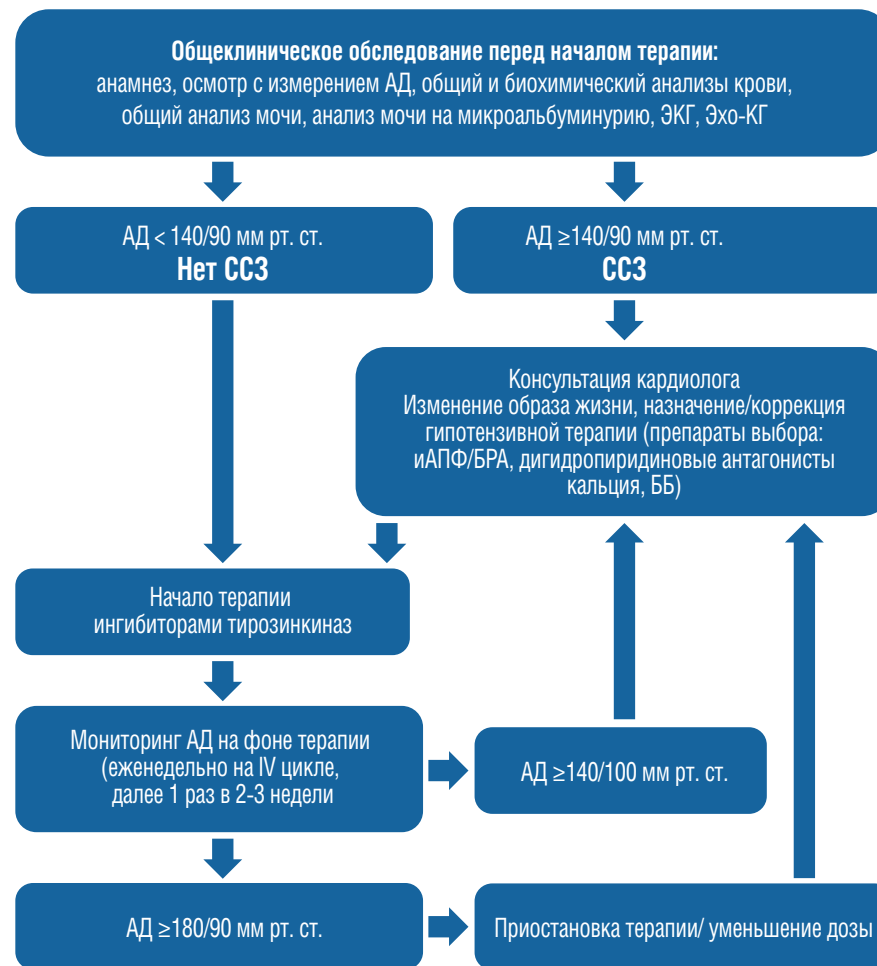
Степень тяжести	Критерии
1	Прегипертензия Систолическое АД 120–139 мм рт. ст. или диастолическое АД 80–89 мм рт. ст.
2	1 стадия артериальной гипертензии: <ul style="list-style-type: none">• систолическое АД 140–159 мм рт. ст. или диастолическое АД 90–99 мм рт. ст.;• повышение АД носит рецидивирующий или стойкий характер (≥24 часов);• повышение АД на >20 мм рт. ст. (диастолического) или >140/90 мм рт. ст. при ранее нормальных величинах, сопровождающееся клинической симптоматикой
3	2 стадия артериальной гипертензии: <ul style="list-style-type: none">• Систолическое АД ≥160 мм рт. ст. или диастолическое АД ≥100 мм рт. ст.
4	Состояние представляет угрозу жизни (злокачественная гипертензия, транзиторный или стойкий неврологический дефицит, гипертонические кризы); показано срочное лечение
5	Смерть

Алгоритм выбора антигипертензивного препарата при проведении терапии ТКИ



A – иАПФ /блокаторы рецепторов ангиотензина С – антагонисты кальция D – тиазидоподобные диуретики C* – предпочтительны, но при СН – иАПФ, бета-блокаторы

Тактика врача (схема 1)



Вопрос об уменьшении дозы или приостановке терапии на примере препарата регорафениб может рассматриваться только при неконтролируемой или осложненной АГ. При достижении контроля АД терапия регорафенибом должна быть возобновлена при тщательном мониторинге.

Степень тяжести АГ	Критерии	Рекомендации по коррекции
1		Увеличение частоты мониторинга АД
2	Бессимптомная 2-я степень (повторяющееся или персистирующее (≥ 24 ч увеличение диастолического АД 20 мм рт. ст. или АД $>150/100$ мм рт. ст.))	Начать антигипертензивную терапию и продолжить прием регорафениба. Если диастолическое АД не поддается контролю (>100 мм рт. ст.), уменьшить дозу регорафениба на 40 мг (1 таблетка)
3	Симптоматическая 2-я степень (любое увеличение диастолического АД >20 мм рт. ст. или АД $>150/100$ мм рт. ст., сопровождающееся симптомами)	Прекратить прием регорафениба до исчезновения симптомов И снижения диастолического АД ≤ 100 мм рт. ст., параллельно проводить антигипертензивную терапию. Если диастолическое АД не поддается контролю (>100 мм рт. ст.), уменьшить дозу регорафениба на 40 мг (1 таблетка)
4		Прекратить прием регорафениба до исчезновения симптомов и снижения диастолического АД ≤ 100 мм рт. ст., параллельно усилить антигипертензивную терапию. При возобновлении терапии регорафенибом начать с дозы, уменьшенной на 40 мг (1 таблетка). Если диастолическое АД не поддается контролю (>100 мм рт. ст.) при добавлении более интенсивной антигипертензивной терапии, уменьшить дозу регорафениба еще на 40 мг (1 таблетка)
5		Прекратить терапию регорафенибом

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

- 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.
- 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.
- Злокачественные опухоли. Российское общество клинической онкологии. *Malignant tumors*. Russian Society of Clinical Oncology. 2019;9(№3s2).
- Общие терминологические критерии нежелательных явлений (CTCAE). ред. 4.03.
- 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.
- Телетаев Г.М. и др. Профилактика и лечение желудочно-кишечных осложнений лекарственной терапии (тошнота и рвота, мукозиты, диарея). *Практическая онкология*. 2009;10(3).
- 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.
- Общая характеристика лекарственного препарата Лоперамид и листок-вкладыш (информация для пациента). Регистрационный номер: P 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. v. 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

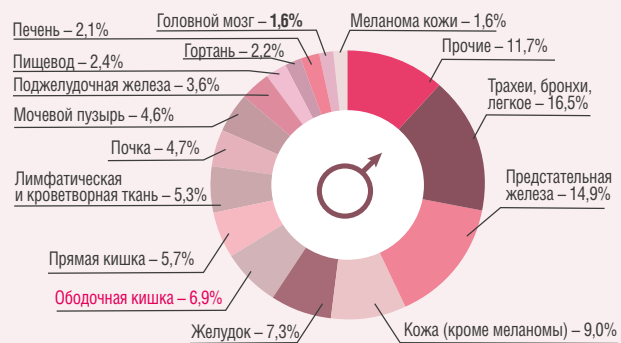


В России в 2020 году заболеваемость КРР составила более

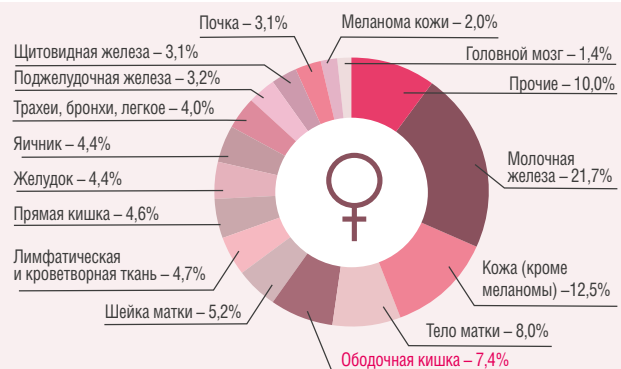
68 000 пациентов

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.

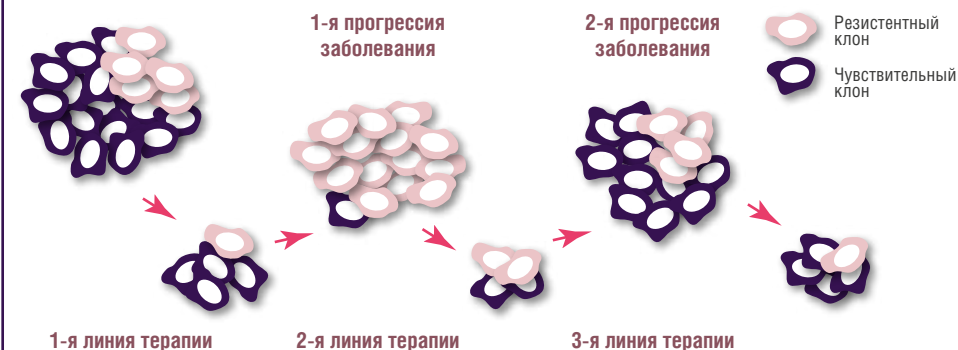


Примерно у 25% пациентов в момент установления диагноза уже имеются отдаленные метастазы, а из числа радикально прооперированных больных еще у 40–60% в дальнейшем происходит диссеминация процесса. Таким образом, отдаленные метастазы выявляются не менее чем в половине случаев КРР²

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. Шахазовой. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, – 2021. – 488 с. ISBN 978-5-85502-258-1. 2. Артамонова 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®), Colon Cancer, Version 1.2022. 02/25/2022 © 2022. National Cancer Comprehensive Network, nccn.org. 10. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), Rectal Cancer, Version 1.2022. 02/25/2022 © 2022. National Cancer Comprehensive Network, nccn.org. 11. Федянин М.Ю., Мамедли З.З., Гордеев С.С., Ачкасов 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 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/induction-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: 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): 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. Tournigand 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