

Третья линия терапии рефрактерного метастатического колоректального рака: оптимальное решение (по материалам клинических исследований CORRECT и CONCUR)

Р.Т. Аюпов¹, А.А. Измаилов^{1,2}, К.В. Меньшиков^{1,2}, А.В. Султанбаев¹, А.Ф. Насретдинов¹✉, rkodrb@yandex.ru, Р.Р. Рахимов¹, Ш.И. Мусин¹, Н.И. Султанбаева¹

¹ Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, проспект Октября, д. 73/1

² Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3

Резюме

Терапия рака толстой кишки в настоящее время насчитывает как минимум 3 цитостатических агента и 6 таргетных препаратов, комбинации которых составляют множество различных схем лечения. Тем не менее, как показывают клинические исследования, основным остается применение оксалиплатин-, иринотекан- и фторпиримидин-содержащих режимов совместно с моноклональными таргетными препаратами. После прогрессирования на основных линиях терапии и регистрации рефрактерного заболевания остается не так много стандартных опций, имеющих статистическую достоверность в плане улучшения показателей выживаемости, для 3-й линии лечения. Были сделаны попытки поиска генетических aberrаций для таргетной терапии, предикторов эффективности иммунотерапии, применения режимов re-introduction (повторное применение схемы, которую пациент прекратил принимать из-за явлений непереносимости) и re-challenge (применение предыдущих схем, на которые сначала был зарегистрирован противоопухолевый ответ, а только затем развилось прогрессирование), а избыток решений могло ограничиваться лишь воображением исследователя. Однако с появлением нового мультикиназного ингибитора регорафениба рекомендации по лечению претерпели изменения. Препарат получил показание для применения в 3-й линии терапии рефрактерного колоректального рака. Проведен обзор существующих вариантов таргетной терапии и анализ исследований разных режимов в 3-й линии терапии в сравнении с регорафенибом. Установлено, что регорафениб в настоящее время является оптимальной опцией в 3-й линии терапии метастатического колоректального рака, независимо от предшествующих линий и мутационного статуса, и имеет удовлетворительный спектр побочных явлений, многие из которых могут служить предикторами эффективности терапии.

Ключевые слова: метастатический колоректальный рак, третья линия терапии, регорафениб, таргетная терапия, антиEGFR, бевацизумаб, панитумумаб, цетуксимаб, афлиберцепт

Для цитирования: Аюпов Р.Т., Измаилов А.А., Меньшиков К.В., Султанбаев А.В., Насретдинов А.Ф., Рахимов Р.Р., Мусин Ш.И., Султанбаева Н.И. Третья линия терапии рефрактерного метастатического колоректального рака: оптимальное решение (по материалам клинических исследований CORRECT и CONCUR). *Медицинский совет*. 2021;(20):47–52. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-47-52>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Optimal solutions in the third line therapy for refractory metastatic colorectal cancer. CORRECTness and CONCUREncy

Rustam T. Ayupov¹, Adel A. Izmailov^{1,2}, Konstantin V. Menshikov^{1,2}, Alexander V. Sultanbaev¹, Ainur F. Nasretdinov¹✉, rkodrb@yandex.ru, Radmir R. Rakhimov¹, Shamil I. Musin¹, Nadezda I. Sultanbaeva¹

¹ Republican Clinical Oncological Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia

² Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450008, Russia

Abstract

Colon cancer therapy currently includes at least 3 cytostatic agents and 6 targeted drugs, combinations of which constitute many different treatment regimens. Nevertheless, as shown by various clinical studies, the use of oxaliplatin, irinotecan and fluoropyrimidine regimens in conjunction with monoclonal targeted drugs remains the main one. After progression on the main lines of therapy and registration of refractory disease, there are not many standard options for treatment in the 3rd line that have statistical confidence in terms of improving survival rates. There have been attempts to search for genetic aberrations for targeted therapy, predictors of the effectiveness of immunotherapy, the use of re-introduction regimens (re-application of a regimen that the patient stopped taking due to intolerance phenomena) and re-challenge (use of previous regimens, with response at first

time, and then developed progression), and the abundance of solutions could only be limited by the imagination of the researcher. However, with the advent of the new multi-kinase inhibitor regorafenib, recommendations for the treatment of colorectal cancer have changed. The drug has received indications for use in the third line of therapy for refractory colorectal cancer. A review of the existing options for targeted therapy and an analysis of studies of different regimens in the 3rd line of therapy in comparison with regorafenib was carried out. It has been established that regorafenib is currently the optimal option for the treatment of metastatic colorectal cancer in the third line of therapy, regardless of previous lines of therapy and mutational status, and has a satisfactory spectrum of side effects, many of which may be predictors of therapy efficacy.

Keywords: metastatic colorectal cancer, third line therapy, regorafenib, targeted therapy, antiEGFR, bevacizumab, panitumumab, cetuximab, aflibercept

For citation: Ayupov R.T., Izmailov A.A., Menshikov K.V., Sultanbaev A.V., Nasretdinov A.F., Rakhimov R.R., Musin S.I., Sultanbaeva N.I. Optimal solutions in the third line therapy for refractory metastatic colorectal cancer. CORRECTness and CONCURency. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(20):47–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-47-52>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В 2019 г. в России было зарегистрировано 48 996 заболевших раком кишечника, что определило место данной патологии в первой тройке лидеров по онкологической заболеваемости [1]. Почти половину всех выявленных больных составляют пациенты с болезнью 3-й и 4-й стадий, т. е. кандидаты на противоопухолевую лекарственную терапию. В случае, когда радикальное лечение неприменимо, системная терапия может дополняться таргетными препаратами, в изобилии представленными в зарубежных и отечественных рекомендациях.

С 1990-х г. фторпиримидины являлись основным компонентом химиотерапевтического лечения, добавление оксалиплатина и иринотекана в 1-й и 2-й линиях терапии позволило улучшить показатели выживаемости [2]. При этом было отмечено, что использование всех указанных цитостатических препаратов в течение болезни достоверно увеличивает общую выживаемость пациентов [3]. Одним из первых доступных таргетных препаратов был бевацизумаб – моноклональное антитело, направленное против сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF). Патологический ангиогенез – ключевой компонент развития опухоли и опухолевого метастазирования [4, 5]. Добавление бевацизумаба к цитотоксическим агентам позволило улучшить показатели выживаемости пациентов. Кроме этого, способы его использования чрезвычайно разнообразны: и в монорежиме, и в 1-й, и во 2-й линиях, и как продолжение терапии после прогрессии. Бевацизумаб буквально открыл новую эру в лечении колоректального рака и занял прочную позицию в этой области [6–10]. Дальнейший поиск возможных мишеней для противоопухолевого воздействия привел исследователей к препаратам антиEGFR (рецептор эпидермального фактора роста) ряда: блокада EGFR не позволяла осуществлять активацию сигнальных путей RAS/RAF/MAPK, STAT и PI3K/AKT, тем самым подавляя процессы пролиферации, адгезии, миграции и выживания клетки [11–13]. Представителями антиEGFR препаратов являются панитумумаб и цетуксимаб. Панитумумаб продемонстриро-

вал улучшение выживаемости без прогрессирования (ВБП) в 1-й линии лечения метастатического колоректального рака (9,6 против 8,0 мес. соответственно; отношение рисков [ОР], 0,80; 95% ДИ – доверительный интервал, 0,66 к 0,97; $p = 0,02$) [14] и добился увеличения ВБП во 2-й линии терапии совместно со схемой FOLFIRI – 5,9 мес. против 3,9 мес. ([ОР] = 0,73; 95% ДИ, 0,59 к 0,90; $p = 0,004$) [15]. Цетуксимаб, по данным S. Qin et al., увеличивал медиану ВБП у пациентов с метастатическим колоректальным раком (ОР, 0,69; 95% ДИ, 0,54 к 0,89; $p = 0,004$; медиана, 9,2 против 7,4 мес.) [16]. Однако следует помнить, что применение препаратов антиEGFR ряда ограничено наличием KRAS мутации, при ведущих KRAS абберациях опухоль становится независимой от активации EGFR, делая препараты вышеупомянутой группы малоэффективными [17, 18].

Таргетной опцией при иринотекан-содержащих режимах стал также афлиберцепт – рекомбинантный гибридный белок, состоящий из связывающихся VEGF частей внеклеточных доменов рецептора VEGF-1 и VEGF-2, связанных с доменом Fc IgG1 человека. Афлиберцепт подавляет активность VEGFA, VEGFB и плацентарного фактора роста, выступая в качестве высокоафинной лиганд-ловушки, предотвращая связывание этих лигандов со своими эндогенными рецепторами [19]. Добавление афлиберцепта к комбинации FOLFIRI позволило улучшить беспрогрессивную выживаемость: 6,9 мес. против 4,67 мес. (ОР, 0,817; 95,34% ДИ, 0,713 к 0,937; $p = 0,0032$), общую выживаемость: 13,5 мес. против 12,06 мес. (ОР, 0,817; 95,34% ДИ, 0,713 к 0,937; $p = 0,0032$), а также увеличить частоту объективных ответов до 19,8% (95% ДИ, 16,4% к 23,2%) [20].

Вариант антиEGFR также возможен и в монорежиме после прогрессирования на оксалиплатине и иринотекан-содержащих линиях – здесь панитумумаб показал улучшение в ВБП по сравнению с наилучшей симптоматической поддержкой (НСП) (ОР, 0,54; 95% ДИ, 0,44 к 0,66, [$p < 0,0001$]) [21], а цетуксимаб обладал преимуществом по сравнению с НСП в общей выживаемости пациентов (медиана 9,5 против 4,8 мес.; ОР для смерти, 0,55; 95% доверительный интервал [ДИ], 0,41 к 0,74; $p < 0,001$) [18].

ТРЕТЬЯ ЛИНИЯ ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

Однако рано или поздно на каждом из режимов лечения развивается прогрессирование онкологического процесса и остается все меньше вариантов лечения рефрактерного колоректального рака. При удовлетворительном статусе ECOG на практике могли применяться и локальные методы контроля, и возврат к предыдущим схемам лечения. В современных реалиях находки в виде BRAF мутации или MSI-H статуса позволяют прибегнуть к специфическим препаратам антиBRAF или препаратам иммуноонкологического ряда [22–26], но такие случаи не распространяются на всех больных колоректальным раком: BRAF мутация встречается примерно в 10–20% случаев, MSI-H – до 15% [27], так что у большинства пациентов нет такой возможности. В условиях ограниченности лечебных опций появление мультикиназного ингибитора тирозинкиназы регорафениба стало новым стандартом для пациентов, прогрессирующих на цитостатической терапии. Механизм действия регорафениба в целом направлен на подавление ангиогенеза, ключевых факторов развития нормальной и опухолевой сосудистой сети: рецептора фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR) 2, тирозинкиназы с иммуноглобулином и гомологического домена 2, эпидермального фактора роста. Кроме того, регорафениб способен воздействовать на дополнительные ангиогенные киназы – на VEGFR1/3 (рецептор сосудистого эндотелиального фактора роста), тромбоцитарный фактор роста, фактор роста фибробластов 1 и на мутантные онкогенные киназы KIT, RET и BRAF [28–31].

В международном многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании 3-й фазы CORRECT регорафениб показывал преимущество в общей выживаемости (ОВ) по сравнению с плацебо (6,4 против 5,0 мес.; ОР 0,77; односторонний $p = 0,0052$) у пациентов, получивших все стандартные линии лечения, включая бевацизумаб и антиEGFR терапию при отсутствии KRAS мутации. При этом преимущество регорафениба наблюдалось во всех подгруппах пациентов, независимо от вида предшествующей терапии, числа линий и мутационного статуса. Регорафениб показал выигрыш и в выживаемости без прогрессирования – в абсолютных значениях незначительный, однако при статистической оценке риск прогрессирования и смерти снижался на 51% (ОР 0,49; 95% ДИ 0,42–0,58; $p < 0,0001$) [32].

Другое крупное исследование 3-й фазы CONCUR, в целом очень похожее на первое, подтвердило эффективность регорафениба по сравнению с плацебо в группе азиатской популяции: 8,8 мес. против 6,3 мес. соответственно (ОР 0,55; 95% ДИ; 0,40–0,77, односторонний $p = 0,00016$) [33]. Наконец, проспективное исследование CONSIGN изучало безопасность терапии регорафенибом в широкой популяции пациентов, прогрессирующих после терапии с использованием оксалиплатина, ирино-

текана, фторпиримидинов и антиEGFR терапии при диком типе KRAS. Результаты исследования показали, что самыми частыми нежелательными явлениями >3-й степени токсичности являлись гипертензия (15%), ладонно-подошвенный синдром (14%), слабость (13%), диарея (5%), гипофосфатемия (5%), при этом результаты оценки ВБП показали медиану выживаемости (95% ДИ) в 2,7 мес. для общей популяции, 2,8 мес. для пациентов с диким типом KRAS и 2,5 мес. для пациентов с KRAS-мутированными опухолями. Для пациентов со статусом ECOG 0 медиана была выше – 3,0 мес. против 2,3 мес. у пациентов с ECOG 1, а для пациентов >65 и >75 лет – 2,6 и 2,5 мес. соответственно [34].

Стоит отметить, что нежелательные явления на фоне применения регорафениба могут быть предикторами общей выживаемости пациентов. Так, в работе A. Grothey et al. развитие ладонно-подошвенного синдрома у пациентов, принимающих регорафениб, было связано с увеличением ОВ (9,5 мес. против 4,7 мес. соответственно; ОР 0,41, 95% ДИ, 0,32–0,53) [32, 35].

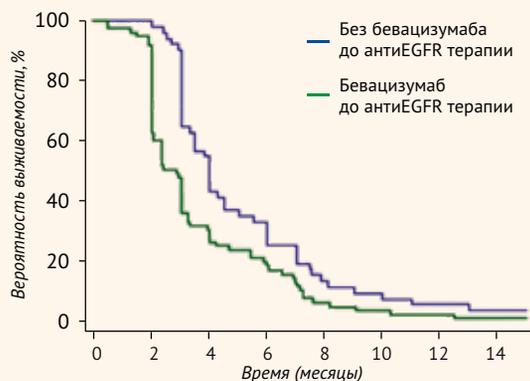
Таким образом, в своей нише регорафениб в настоящее время в лечебных учреждениях Российской Федерации является практически незаменимым препаратом, а широкий спектр применения регорафениба делает его оптимальным выбором в 3-й и 4-й линиях системной терапии у пациентов с метастатическим колоректальным раком.

Остается вопрос о повторном применении антиEGFR терапии после прогрессирования на данных режимах при отсутствии мутации в генах семейства RAS. Стоит ли повторять прием EGFR блокаторов или лучше использовать регорафениб? Ответить на этот вопрос помогает исследование CRICKET, в котором изучалось повторное применение цетуксимаба с иринотеканом (Re-challenge) в 3-й линии. При этом в 1-й линии уже использовались препараты антиEGFR с иринотеканом. Исследователи C. Cremolini, S. Chiara et al. посчитали оптимальной опцией режим re-challenge (возврат к ранее используемому режиму) для 3-й линии терапии колоректального рака – с медианой ВБП 3,4 мес. и ОВ – 9,8 мес. Однако было отмечено, что необходим тщательный отбор пациентов, в том числе необходим малодоступный в реальной практике анализ на отсутствие мутации KRAS по данным цодНК (циркулирующая опухолевая ДНК) [36]. Таким образом, результатом работы стало доказанное преимущество назначения регорафениба в 3-й линии перед антиEGFR препаратами.

Еще более убедительным это утверждение делают результаты исследования CONCUR, где регорафениб показал лучшие результаты у менее предлеченных пациентов. Кроме того, в настоящее время имеются данные о том, что назначение после режимов, содержащих бевацизумаб, антиEGFR препаратов, наиболее распространенных в первых линиях терапии, ведет к ухудшению показателей беспрогрессивной и общей выживаемости пациентов [37, 38] (*рис.*), что опять приводит нас к заключению о преимуществах регорафениба в 3-й линии терапии метастатического КРР.

● **Рисунок.** Кривые Каплана–Майера ВБП при терапии антиEGFR с бевацизумабом и без бевацизумаба в предыдущей линии [38]

● **Figure.** Kaplan – Meyer PFS curves of patients on anti-EGFR therapy with and without bevacizumab in the prior-line of treatment [38]



Без бевацизумаба до антиEGFR терапии	52	50	22	13	7	4	3	2
Бевацизумаб до антиEGFR терапии	76	47	20	14	5	3	2	1

ОБСУЖДЕНИЕ

Регорафениб является оптимальной опцией для 3-й линии терапии метастатического рефракторного колоректального рака, это доказывают результаты сразу нескольких исследований не только с плацебо, но и с активными режимами, содержащими другие цитостатические и таргетные агенты. Эффективность препарата, по сравнению с плацебо, не зависела ни от мутацион-

ного статуса, ни от проведенной ранее терапии. Повторное назначение ранее используемых препаратов в 3-й линии возможно, но в ряде случаев уступает новой терапии, что в целом отражено в разных клинических рекомендациях. Несмотря на существование других возможных режимов, не уступающих регорафенибу по эффективности, доступность регорафениба и широкие показания для применения препарата при разных онкопатологиях выгодно его отличают от конкурентов. Назначение антиBRAF терапии и иммуноонкологических препаратов возможно, но требует дополнительных молекулярно-генетических тестов и не может быть применено во всей популяции. Переносимость препарата остается удовлетворительной и поддается коррекции, однако требует тщательного контроля для своевременной регистрации развивающихся нежелательных явлений, тем не менее даже побочные эффекты могут служить предикторами эффективности терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Назначение регорафениба в 3-й линии терапии после прогрессирования на оксалиплатин-, иринотекан-, фторпиримидин-содержащих режимах, независимо от применения таргетных агентов, оправдано и упоминается во всех клинических рекомендациях. Препарат предпочтительнее других вариантов возможной терапии, в том числе re-introduction и re-challenge. Действие регорафениба универсально, не зависит от мутационного статуса или вида предшествующей терапии.

Поступила / Received 23.09.2021
Поступила после рецензирования / Revised 15.10.2021
Принята в печать / Accepted 22.10.2021



Список литературы / References

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред.) *Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году*. М.: МНИОИ имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»; 2020. 239 с. Режим доступа: https://glavonco.ru/cancer_register/%D0%9F%D0%BE%D0%BC%D0%BE%D1%89%D1%8C%202019.pdf.
Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. (eds.). *The state of cancer care for the population of Russia in 2019*. Moscow: Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 2020. 239 p. (In Russ.) Available at: https://glavonco.ru/cancer_register/%D0%9F%D0%BE%D0%BC%D0%BE%D1%89%D1%8C%202019.pdf.
- da Silva W.C., de Araujo V.E., Lima E.M.EA., Santos J.B.R.D., da Silva M.R.R., Almeida P.H.R.F. et al. Comparative Effectiveness and Safety of Monoclonal Antibodies (Bevacizumab, Cetuximab, and Panitumumab) in Combination with Chemotherapy for Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioDrugs*. 2018;32(6):585–606. <https://doi.org/10.1007/s40259-018-0322-1>.
- Grothey A., Sargent D., Goldberg R.M., Schmoll H.-J. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol*. 2004;22(7):1209–1214. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.11.037>.
- Verheul H.M.W., Voest E.E., Schlingemann R.O. Are tumours angiogenesis-dependent? *J Pathol*. 2004;202(1):5–13. <https://doi.org/10.1002/path.1473>.
- Zetter B.R. Angiogenesis and tumor metastasis. *Annu Rev Med*. 1998;49:407–424. <https://doi.org/10.1146/annurev.med.49.1.407>.
- Rosen L.S., Jacobs I.A., Burkes R.L. Bevacizumab in Colorectal Cancer: Current Role in Treatment and the Potential of Biosimilars. *Target Oncol*. 2017;12(5):599–610. <https://doi.org/10.1007/s11523-017-0518-1>.
- Hurwitz H., Fehrenbacher L., Novotny W., Cartwright T., Hainsworth J., Heim W. et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;350(23):2335–2342. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa032691>.
- Giantonio BJ., Catalano P.J., Meropol N.J., O'Dwyer P.J., Mitchell E.P., Alberts S.R. et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol*. 2007;25(12):1539–1544. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.09.6305>.
- Stathopoulos G.P., Batziou C., Trafalis D., Koutantos J., Batziou S., Stathopoulos J. et al. Treatment of colorectal cancer with and without bevacizumab: a phase III study. *Oncology*. 2010;78(5–6):376–381. <https://doi.org/10.1159/000320520>.
- Masi G., Salvatore L., Boni L., Loupakis F., Cremolini C., Fornaro L. et al. Continuation or reintroduction of bevacizumab beyond progression to first-line therapy in metastatic colorectal cancer: final results of the randomized BEBYP trial. *Ann Oncol*. 2015;26(4):724–730. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv012>.
- Mendelsohn J., Baselga J. Epidermal growth factor receptor targeting in cancer. *Semin Oncol*. 2006;33(4):369–385. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2006.04.005>.
- Hynes N.E., Lane H.A. ERBB receptors and cancer: the complexity of targeted inhibitors. *Nat Rev Cancer*. 2005;5(5):341–354. <https://doi.org/10.1038/nrc1609>.
- Zhao B., Wang L., Qiu H., Zhang M., Sun L., Peng P. et al. Mechanisms of resistance to anti-EGFR therapy in colorectal cancer. *Oncotarget*. 2017;8(3):3980–4000. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.14012>.

14. Douillard J.Y., Siena S., Cassidy J., Tabernero J., Burkes R., Barugel M. et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol.* 2010;28(31):4697–4705. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.4860>.
15. Peeters M., Price T.J., Cervantes A., Sobrero A.F., Ducreux M., Hotko Y. et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(31):4706–4713. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.6055>.
16. Qin S., Li J., Wang L., Xu J., Cheng Y., Bai Y. et al. Efficacy and Tolerability of First-Line Cetuximab Plus Leucovorin, Fluorouracil, and Oxaliplatin (FOLFOX-4) Versus FOLFOX-4 in Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The Open-Label, Randomized, Phase III TAILOR Trial. *J Clin Oncol.* 2018;36(30):3031–3039. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.3183>.
17. Douillard J.Y., Oliner K.S., Siena S., Tabernero J., Burkes R., Barugel M. et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2013;369(11):1023–1034. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1305275>.
18. Karapetis C.S., Khambata-Ford S., Jonker D.J., O'Callaghan C.J., Tu D., Tebbutt N.C. et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2008;359(17):1757–1765. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0804385>.
19. Rudge J.S., Holash J., Hylton D., Russell M., Jiang S., Leidich R. et al. VEGF Trap complex formation measures production rates of VEGF, providing a biomarker for predicting efficacious angiogenic blockade. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(47):18363–18370. <https://doi.org/10.1073/pnas.0708865104>.
20. Cutsem E.V., Tabernero J., Lakomy R., Prenen H., Prausová J., Macarulla T. et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol.* 2012;30(28):3499–3506. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.42.8201>.
21. Cutsem E.V., Peeters M., Siena S., Humblet Y., Hendlisz A., Neyns B. et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(13):1658–1664. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.08.1620>.
22. André T., Shiu K.K., Kim T.W., Jensen B.V., Jensen L.H., Punt C. et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 2020;383(23):2207–2218. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2017699>.
23. Ganesh K., Stadler Z.K., Cercek A., Mendelsohn R.B., Shia J., Segal N.H., Diaz Jr L.A. Immunotherapy in colorectal cancer: rationale, challenges and potential. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;16(6):361–375. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0126-x>.
24. Sanz-Garcia E., Argiles G., Elez E., Tabernero J. BRAF mutant colorectal cancer: prognosis, treatment, and new perspectives. *Ann Oncol.* 2017;28(11):2648–2657. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx401>.
25. Cohen R., Cervera P., Svrcek M., Pellat A., Dreyer C., de Gramont A., André T. BRAF-Mutated Colorectal Cancer: What Is the Optimal Strategy for Treatment? *Curr Treat Options Oncol.* 2017;18(2):9. <https://doi.org/10.1007/s11864-017-0453-5>.
26. Bernabe-Ramirez C., Patel R., Chahal J., Saif M.W. Treatment options in BRAF-mutant metastatic colorectal cancer. *Anticancer Drugs.* 2020;31(6):545–557. <https://doi.org/10.1097/CAD.0000000000000940>.
27. Lochhead P., Kuchiba A., Imamura Y., Liao X., Yamauchi M., Nishihara R. et al. Microsatellite instability and BRAF mutation testing in colorectal cancer prognostication. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(15):1151–1156. <https://doi.org/10.1093/jnci/djt173>.
28. Wilhelm S.M., Dumas J., Adnane L., Lynch M., Carter C.A., Schütz G. et al. Regorafenib (BAY 73-4506): a new oral multikinase inhibitor of angiogenic, stromal and oncogenic receptor tyrosine kinases with potent preclinical antitumor activity. *Int J Cancer.* 2011;129(1):245–255. <https://doi.org/10.1002/ijc.25864>.
29. Abou-Elkacem L., Arns S., Brix G., Gremse F., Zopf D., Kiessling F., Lederle W. Regorafenib inhibits growth, angiogenesis, and metastasis in a highly aggressive, orthotopic colon cancer model. *Mol Cancer Ther.* 2013;12(7):1322–1331. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-12-1162>.
30. Zopf D., Fichtner I., Bhargava A., Steinke W., Thierauch K.H., Diefenbach K. et al. Pharmacologic activity and pharmacokinetics of metabolites of regorafenib in preclinical models. *Cancer Med.* 2016;5(11):3176–3185. <https://doi.org/10.1002/cam4.883>.
31. Schmieder R., Hoffmann J., Becker M., Bhargava A., Müller T., Kahmann N. et al. Regorafenib (BAY 73-4506): antitumor and antimetastatic activities in preclinical models of colorectal cancer. *Int J Cancer.* 2014;135(6):1487–1496. <https://doi.org/10.1002/ijc.28669>.
32. Grothey A., Van Cutsem E., Sobrero A., Siena S., Falcone A., Ychou M. et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2013;381(9863):303–312. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61900-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61900-X).
33. Li J., Qin S., Xu R., Yau T.C., Ma B., Pan H. 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. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)70156-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70156-7).
34. Van Cutsem E., Martinelli E., Cascinu S., Sobrero A., Banzi M., Seitz J.F. 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. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0072>.
35. Grothey A., George S., van Cutsem E., Blay J.Y., Sobrero A., Demetri G.D. Optimizing treatment outcomes with regorafenib: personalized dosing and other strategies to support patient care. *Oncologist.* 2014;19(6):669–680. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24821824/>.
36. Cremolini C., Rossini D., Dell'Aquila E., Lonardi S., Conca E., Del Re M. 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 Oncology.* 2019;5(3):343–350. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.5080>.
37. Bennouna J., Hirt S., Bertaut A., Bouché O., Deplanque G., Borel C. et al. Continuation of Bevacizumab vs Cetuximab Plus Chemotherapy After First Progression in KRAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The UNICANCER PRODIGE18 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2019;5(1):83–90. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.4465>.
38. Derangère V., Fumet J.D., Boidot R., Bengrine L., Limagne E., Chevriaux A. et al. Does bevacizumab impact anti-EGFR therapy efficacy in metastatic colorectal cancer? *Oncotarget.* 2016;7(8):9309–9321. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.7008>.

Информация об авторах:

Аюпов Рустем Талгатович, к.м.н., заместитель главного врача по медицинской части, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0002-6769-7194>; ru2003@bk.ru

Измайлов Адель Альбертович, д.м.н., главный врач, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; профессор кафедры урологии, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-8461-9243>; UFA.RKOD@doctorrb.ru

Меньшиков Константин Викторович, к.м.н., врач-онколог, отдел химиотерапии, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; доцент кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0003-3734-2779>; kmenshikov80@bk.ru

Султанбаев Александр Валерьевич, к.м.н., заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0003-0996-5995>; rkodrb@yandex.ru

Насретдинов Айнура Фанутович, врач-онколог, заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0001-8340-7962>; rkodrb@yandex.ru

Рахимов Радмир Радимович, к.м.н., врач-онколог отдела противоопухолевой лекарственной терапии, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0002-2488-597X>; radmir-rr@mail.ru

Мусин Шамиль Исмагилович, к.м.н., заведующий хирургическим отделением №6, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; доцент кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0003-1185-977X>; musin_shamil@mail.ru

Султанбаева Надежда Ивановна, врач-онколог, отделение противоопухолевой лекарственной терапии №1, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0001-5926-0446>; nd.sultan@rambler.ru

Information about the authors:

Rustam T. Ayupov, Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Medical Affairs, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6769-7194>; ru2003@bk.ru

Adel A. Izmailov, Dr. Sci. (Med.), Chief Medical Officer, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia; Professor of the Department of Urology, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450000, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8461-9243>; ufa.rkod@doctorrb.ru

Konstantin V. Menshikov, Cand. Sci. (Med.), Oncologist at the Chemotherapy Department, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia; Associate Professor of the Department of Oncology with Oncology and Pathology Courses, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450000, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3734-2779>; kmenshikov80@bk.ru

Aleksandr V. Sultanbaev, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Anticancer Drug Therapy, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0996-5995>; rkodrb@yandex.ru

Ainur F. Nasretdinov, Oncologist, Head of the Department of Anticancer Drug Therapy, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8340-7962>; rkodrb@yandex.ru

Radmir R. Rakhimov, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Department of Anticancer Drug Therapy, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2488-597X>; radmir-rr@mail.ru

Shamil I. Musin, Cand. Sci. (Med.), Head of the Surgery Department No.6, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia; Associate Professor of the Department of Oncology with courses oncology and pathological anatomy, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450000, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1185-977X>; musin_shamil@mail.ru

Nadezda I. Sultanbaeva, Oncologist, Department of Anticancer Drug Therapy No.1, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5926-0446>; nd.sultan@rambler.ru