

Регорафениб: новый препарат для лечения метастатического колоректального рака

Regorafenib: a novel drug for metastatic colorectal cancer treatment

Цитирование: SEKACHEVA M. I. Regorafenib: a novel drug for metastatic colorectal cancer treatment. *Malignant Tumours* 2016; 2: 72–80.

DOI: 10.18027/2224–5057–2016–2–72–80

Резюме

Метастатический колоректальный рак – огромная, социально значимая проблема здравоохранения. Разработка новых подходов к лечению, внедрение новейших препаратов, особенно таргетного действия позволяет увеличить продолжительность жизни таких пациентов. Недавно появившийся в арсенале онкологов препарат регорафениб достоверно улучшает результаты лечения в этой сложной группе больных, обладая приемлемым профилем токсичности. В статье представлены данные крупных исследований, проведенных для изучения свойств и эффектов регорафениба. Всесторонне рассмотрены полученные результаты по изменению показателей общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования, объективного ответа, спектр нежелательных явлений.

Abstract

Metastatic colorectal cancer is a serious medical and social problem. Development of new treatment approaches, drugs, especially targeted drugs, leads to the instantly increasing of survival in this disease. Regorafenib is recently approved for use in advanced metastatic colorectal cancer. This drug significantly improves treatment results with acceptable safety profile. In this review results of large controlled studies of regorafenib in colorectal cancer are discussed. Data on overall survival, progression-free survival, objective response rate and safety profile are consecutively evaluated.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

метастатический колоректальный рак, регорафениб, противоопухолевый препарат, таргетная терапия

KEY WORDS

metastatic colorectal cancer, regorafenib, anticancer agent, targeted therapy

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Секачева Марина Игоревна – д.м.н., онколог, ученый секретарь Российского научного центра хирургии им. акад. Б. В. Петровского, e-mail: sekach_rab@mail.ru

CONTACT INFORMATION

Sekacheva Marina Igorevna – MD, PhD, DSc, oncologist, academic secretary, Petrovsky National Research Centre of Surgery, e-mail: sekach_rab@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Колоректальный рак (КРР) – одна из важнейших проблем здравоохранения сегодняшнего дня. По данным регистра GLOBOCAN за 2012 год в Российской Федерации коло-

ректальный рак занял первое место по заболеваемости и второе место по смертности среди онкологических заболеваний [1]. Приблизительно у 50% пациентов либо в момент диагностики заболевания, либо в ходе наблюдения после удаления первичной опухоли возникают метастазы.

У ограниченной части пациентов с метастазами удается выполнить резекционное вмешательство на пораженном органе, что дает таким пациентам надежду на полное выздоровление. Однако у подавляющей доли больных при метастатическом поражении ситуация расценивается как нерезектабельная, и их дальнейшая жизнь становится целиком и полностью зависимой от проведения лекарственной терапии. Основу лечения метастатической фазы колоректального рака составляют цитотоксические препараты (5-фторурацил и его производные, оксалиплатин и иринотекан). В последние десятилетия возможности расширились за счет внедрения таргетных биологических препаратов, таких как бевацизумаб, цетуксимаб, панитумумаб, афлиберцепт. Тем не менее результаты терапии все еще оставляют желать лучшего, что способствует дальнейшему увеличению числа исследований, направленных на поиск новых препаратов для лечения КРР. Одним из последних открытий в этой области стал новый препарат регорафениб (производитель Байер, Германия).

СТРОЕНИЕ И БИОХИМИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ РЕГОРАФЕНИБА

Регорафениб представляет собой противоопухолевый препарат, относящийся к классу ингибиторов протеинкиназ. По своему строению он очень похож на другой противоопухолевый препарат сорафениб, успешно используемый для лечения рака почки, гепатоцеллюлярного рака и рака щитовидной железы. В отличие от сорафениба регорафениб имеет в центре фенилового кольца атом фтора, что, как предполагается, увеличивает его потенциал (Рис. 1). Сказать определенно, как это небольшое изменение в строении молекулы вызывает значимое изменение в биохимических свойствах молекулы, пока сложно. При изучении *in vitro* регорафениб продемонстрировал мощное ингибирующее действие в отношении ангиогенных

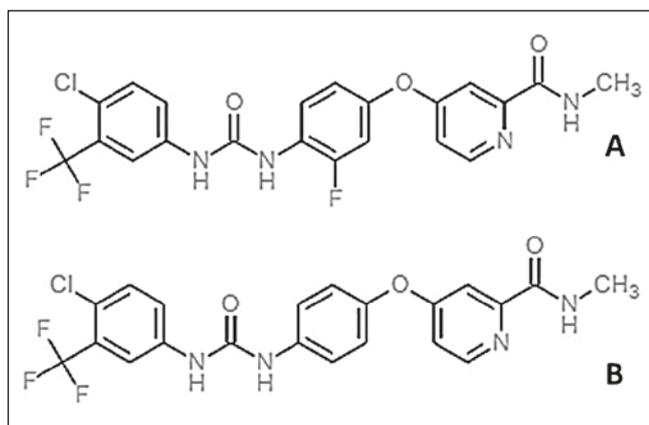


Рис. 1. Строение молекулы регорафениба (А) и сорафениба (В)

и стромальных тирозинкиназ 1–3 типов, рецепторов фибробластного фактора роста 1 типа, рецептора тромбоцитарного фактора роста – бета, онкогенных тирозинкиназ RET и KIT, а также внутриклеточных сигнальных киназ c-RAF/RAF1 и BRAF. Некоторые из этих молекул играют ключевую роль в создании и стабилизации новых сосудов в опухоли, а также в формировании лимфатических сосудов, регуляции опухолевого микроокружения, что крайне важно для роста и метастазирования опухоли [2]. В моделях КРР регорафениб подавлял рост имеющихся метастаз и предотвращал возникновение новых очагов в других органах [3], что создало предпосылки для его изучения в клинических условиях.

ФАРМАКОДИНАМИКА И ФАРМАКОКИНЕТИКА РЕГОРАФЕНИБА

В соответствии со своей биохимической структурой регорафениб в дозозависимой манере приводит к снижению концентрации в плазме свободного рецептора фактора роста эндотелия сосудов-2 [4]. Подобное изменение концентрации плазменного маркера находит свое отражение в снижении опухолевой перфузии по данным динамической МРТ с контрастированием на 40% через 21 день при применении в дозе 120 мг и выше [5].

В таблетированной форме биодоступность регорафениба составляет 69%, при использовании раствора биодоступность повышается до 83%. Концентрация регорафениба и его метаболитов в плазме достигает своего первого максимума через 1–6 часов после приема, второго максимума – через 6–8 часов и третьего – через 24 часа. Метаболизм препарата происходит в печени системами ферментов CYP3A4 и UGT1A9 с формированием двух метаболитов, показавших в доклинических условиях сходную с регорафенибом фармакологическую активность. В связи с этим механизмом метаболизма следует избегать сочетанного приема регорафениба с препаратами, индуцирующими или ингибирующими CYP3A4. Время полувыведения составляет около 28 часов. Выведение осуществляется преимущественно с калом, приблизительно 50% экскретируется в виде неизменной молекулы, 19% выделяется почками [6].

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ РЕГОРАФЕНИБА В КЛИНИКЕ

В исследовании I фазы с повышением дозы, проведенном для оценки безопасности, переносимости и изучения фармакокинетики регорафениба в монотерапии у пациентов с солидными опухолями, был продемонстрирован

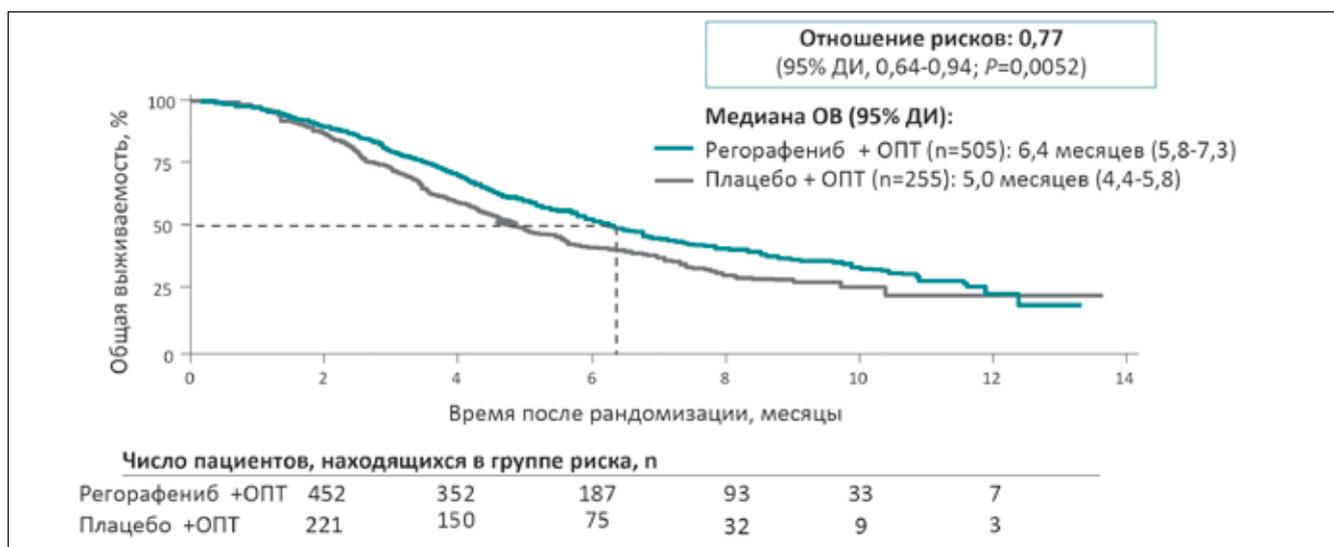


Рис. 2. Результаты исследования CORRECT: общая выживаемость

приемлемый уровень токсичности препарата, сходный с другими препаратами этого класса [4]. На основании результатов этого исследования была отобрана доза регорафениба 160 мг в течение 21 дня с последующим перерывом в 7 дней (цикл 28 дней). Кроме того, это исследование дало предварительные результаты по противоопухолевой активности регорафениба, что позволило выделить больных с метастатическим КРР. Например, в этом исследовании у 70% пациентов с метастатическим КРР была достигнута стабилизация заболевания на фоне приема регорафениба, а у 4% получен частичный ответ в соответствии с RECIST1.1 (частичный ответ – уменьшение минимум на 30% суммы диаметров таргетных очагов).

Исследование CORRECT [7] стало рандомизированным, двойным-слепым, плацебо-контролируемым исследованием регорафениба III фазы, в котором оценивались его эффективность и безопасность у пациентов с метастатическим КРР, резистентным ко всем вариантам стандартного лечения (то есть после прогрессирования на фоне использования фторпиримидинов, оксалиплатина, иринотекана, бевацизумаба и цетуксимаба или панитумумаба при диком типе KRAS). Первичной конечной точкой был показатель общей выживаемости. Вторичными конечными точками были выживаемость без прогрессирования, частота объективного ответа (оценка через каждые 8 недель), частота контроля над заболеванием, безопасность и анализ качества жизни. Важно подчеркнуть, что пациенты, принимавшие участие в исследовании CORRECT, получили все варианты лечения, почти половина получили более 3 линий терапии.

В исследовании участвовали 760 пациентов, которые были разделены на две группы в соотношении 2 (регорафениб)

к 1. Пациенты принимали препарат по схеме 160 мг в начальной дозе 3 недели, затем 1 неделя перерыв. Прием продолжался до регистрации прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности. Пациенты были стратифицированы по предшествующему приему бевацизумаба, времени от момента постановки диагноза (\geq или < 18 месяцев) и географическому региону. Переход из группы в группу не допускался. Исследование имело 90% мощность для определения 33,3% повышения медианы общей выживаемости (первичная конечная точка), исходя из медианы общей выживаемости 4,5 месяца в группе плацебо. Исходно запланированные критерии прекращения исследования были достигнуты при проведении второго запланированного промежуточного анализа общей выживаемости (432 события). Применение регорафениба повысило медиану общей выживаемости до 6,4 месяцев по сравнению с 5 месяцами в группе плацебо (рис. 2). Эффективность регорафениба была подтверждена и при окончательном анализе данных по общей выживаемости. По результатам окончательного анализа регорафениб снижал риск смерти на 21% по сравнению с плацебо (95% ДИ: 0,66–0,94; P=0,0038). В группе регорафениба через 6 месяцев были живы 52,5% пациентов по сравнению с 43,5 в группе плацебо. При подгрупповом анализе общей выживаемости эффективность регорафениба была подтверждена во всех подгруппах, за исключением подгруппы с первичным поражением и ободочной, и прямой кишки (рис. 3). Однако необходимо отметить, что эта подгруппа была очень мала для определения статистической значимости. Кроме того, риск смерти больше снижился на фоне регорафениба в группе с первичной локализацией опухоли в ободочной кишке (HR=0,70) по сравнению

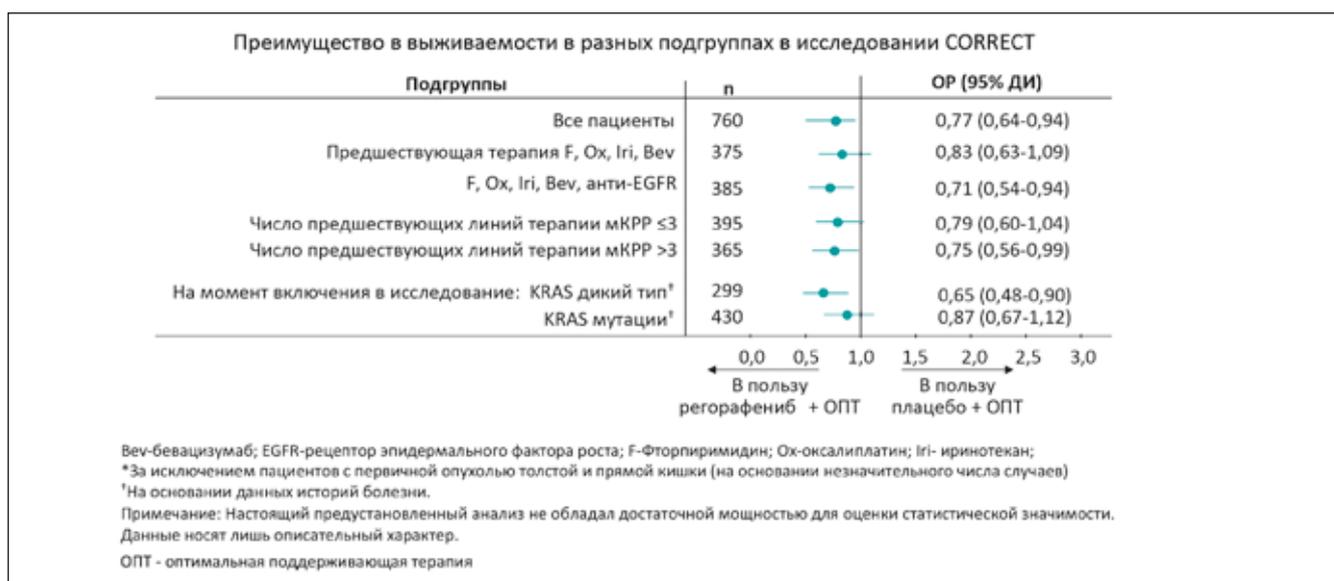


Рис. 3. Результаты исследования CORRECT: анализ подгрупп по общей выживаемости

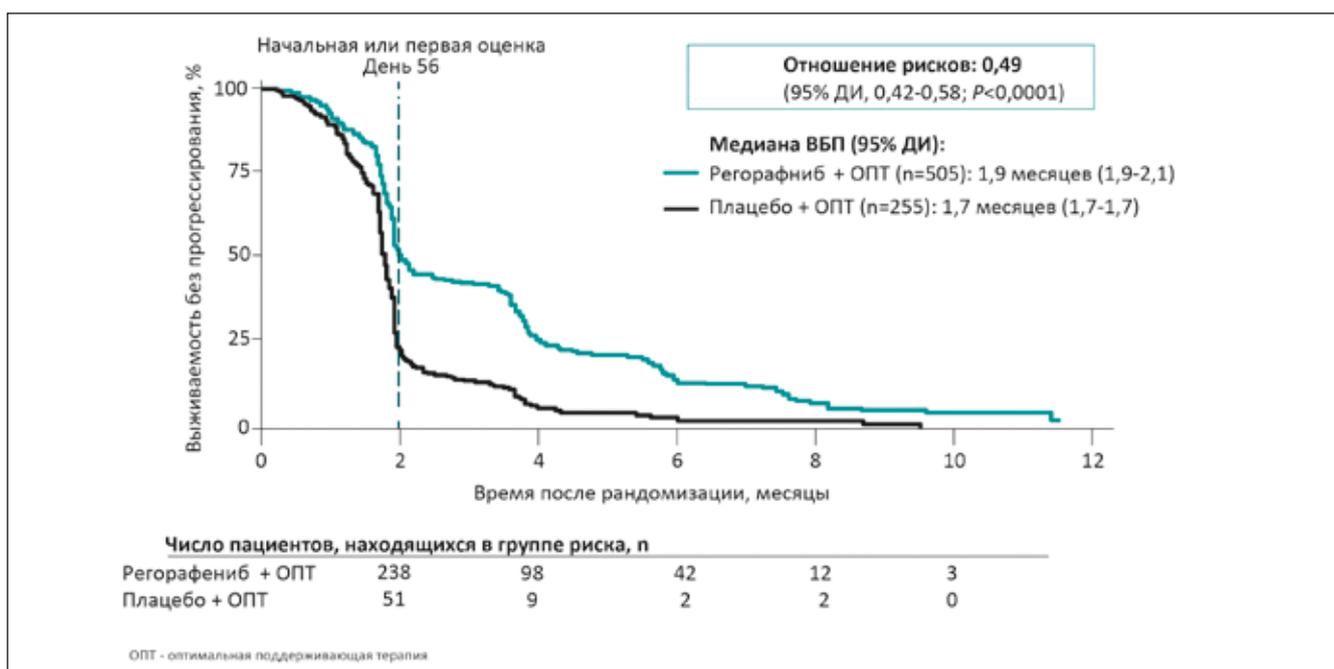


Рис. 4. Результаты исследования CORRECT: выживаемость без прогрессирования заболевания

с подгруппой прямой кишки (HR=0,95). Но нужно заметить, что пациенты с первичным раком прямой кишки, получившие плацебо, после прогрессирования чаще получали какой-либо другой вариант лечения по сравнению с общей популяцией; а пациенты с этой же первичной локализацией, но попавшие в группу регорафениба, реже после прогрессирования получали какое-либо лечение. В целом регорафениб продемонстрировал преимущество

по сравнению с плацебо вне зависимости от времени с момента диагностики первичной опухоли, предшествующего противоопухолевого лечения и количества линий терапии. Также не было существенного различия в зависимости от генетического статуса KRAS. Регорафениб статистически значимо увеличивал и выживаемость без прогрессирования, эффект сохранялся на протяжении всего периода наблюдения (рис. 4).

Табл. 1. Нежелательные явления, связанные с приемом препарата и зарегистрированные у $\geq 10\%$ пациентов в исследовании CORRECT

Нежелательное явление (НЯ)	Регорафениб (160 мг) + ОПТ (n=500)			Плацебо + ОПТ (n=253)		
	Все степени тяжести	3 степень	4 степень	Все степени тяжести	3 степень	4 степень
Слабость	47%	9%	<1%	28%	5%	<1%
Ладонно-подошвенный синдром	47%	17%	0	8%	<1%	0
Диарея	34%	7%	<1%	8%	1%	0
Анорексия	30%	3%	0	15%	3%	0
Изменения голоса	29%	<1%	0	6%	0	0
Повышение артериального давления	28%	7%	0	6%	1%	0
Воспаление слизистых полости рта	27%	3%	0	4%	0	0
Сыпь или шелушение	26%	6%	0	4%	0	0
Тошнота	14%	<1%	0	11%	0%	0
Снижение веса	14%	0	0	2%	0	0
Лихорадка	10%	1%	0	3%	0	0

ОБЪЕКТИВНЫЙ ОТВЕТ

В исследовании CORRECT производилась оценка ответа опухоли в соответствии с критериями RECIST. Не было зафиксировано ни одного случая полного ответа, однако частичный ответ наблюдался у 1% больных в группе регорафениба и 0,4% в группе плацебо. Самым важным достижением в группе регорафениба явилось повышение частоты контроля над заболеванием (частичный ответ+стабилизация через минимум 6 недель после рандомизации) до 41% по сравнению с 15% в группе плацебо ($p < 0,0001$). Эти результаты сходны с полученными при использовании бевацизумаба и еще раз подчеркивают тот факт, что стандартные ориентированные на изменение размера критерии оценки эффективности по данным визуализационных методик (RECIST) недостаточны для оценки ответа на биологические препараты. Критерии RECIST, разработанные для оценки уменьшения размеров опухоли на фоне цитотоксической химиотерапии, не вполне отвечают на запросы при применении новых препаратов, как правило, демонстрирующих цитостатический механизм действия.

При ретроспективном анализе группы пациентов, включенных в исследование в одном из центров, отмечалось снижение рентгенологической плотности опухоли и образование полостей в метастазах в легких на фоне приема регорафениба [8]. И хотя в данный анализ были включены только 22 пациента, исследователи обнаружили значимую связь между уменьшением размера опухоли, образованием полостей в метастазах и изначально низкой плотностью опухоли и лучшими результатами лечения (повышение общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования).

БЕЗОПАСНОСТЬ

В целом регорафениб имеет предсказуемый и благоприятный профиль безопасности. К наиболее частым побочным эффектам любой степени выраженности относятся утомляемость, снижение аппетита, ладонно-подошвенный синдром, диарея, мукозит, потеря веса, артериальная гипертензия, инфекционные процессы (табл. 1). Кроме того, у некоторых больных фиксировалось повышение АЛТ, АСТ и билирубина (табл. 2). В большинстве случаев подъем АСТ, АЛТ и билирубина были 1 и 2 степени и клинически незначимыми. Крайне важно, что частота прекращения лечения из-за нежелательных явлений, связанных с препаратом, была достаточно низкой при использовании регорафениба (8,2% по сравнению с 1,2% на фоне плацебо), что говорит об управляемости побочных эффектов в ходе терапии [7].

Обращает на себя внимание, что большинство нежелательных явлений развивалось на ранних этапах лечения, преимущественно в течение первых двух месяцев, и их частота снижалась при продолжении терапии (рис. 5). Средняя доза регорафениба оставалась относительно постоянной в течение первых трех циклов и отсутствовала кумулятивная токсичность. Данные этого исследования показали, что частота вызванных регорафенибом нежелательных явлений снижается с течением времени, и раннее их выявление позволяет уменьшить их степень выраженности.

Результаты исследования CORRECT позднее были подтверждены в сходном по дизайну, но меньшим по числу участников исследовании CONCUR, выполненном в Азии

Табл. 2. Частота повышения трансаминаз и билирубина в исследовании CORRECT

Нежелательное явление (НЯ)	Регорафениб (160 мг) + ОПТ (n=500)			Плацебо + ОПТ (n=253)		
	Все степени тяжести (%)	3 степень (%)	4 степень (%)	Все степени тяжести (%)	3 степень (%)	4 степень (%)
Повышение уровня билирубина	45	10	3	17	5	3
Повышение уровня аспаратаминотрансферазы (АСТ)	65	5	1	46	4	3
Повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ)	45	5	1	30	3	<1

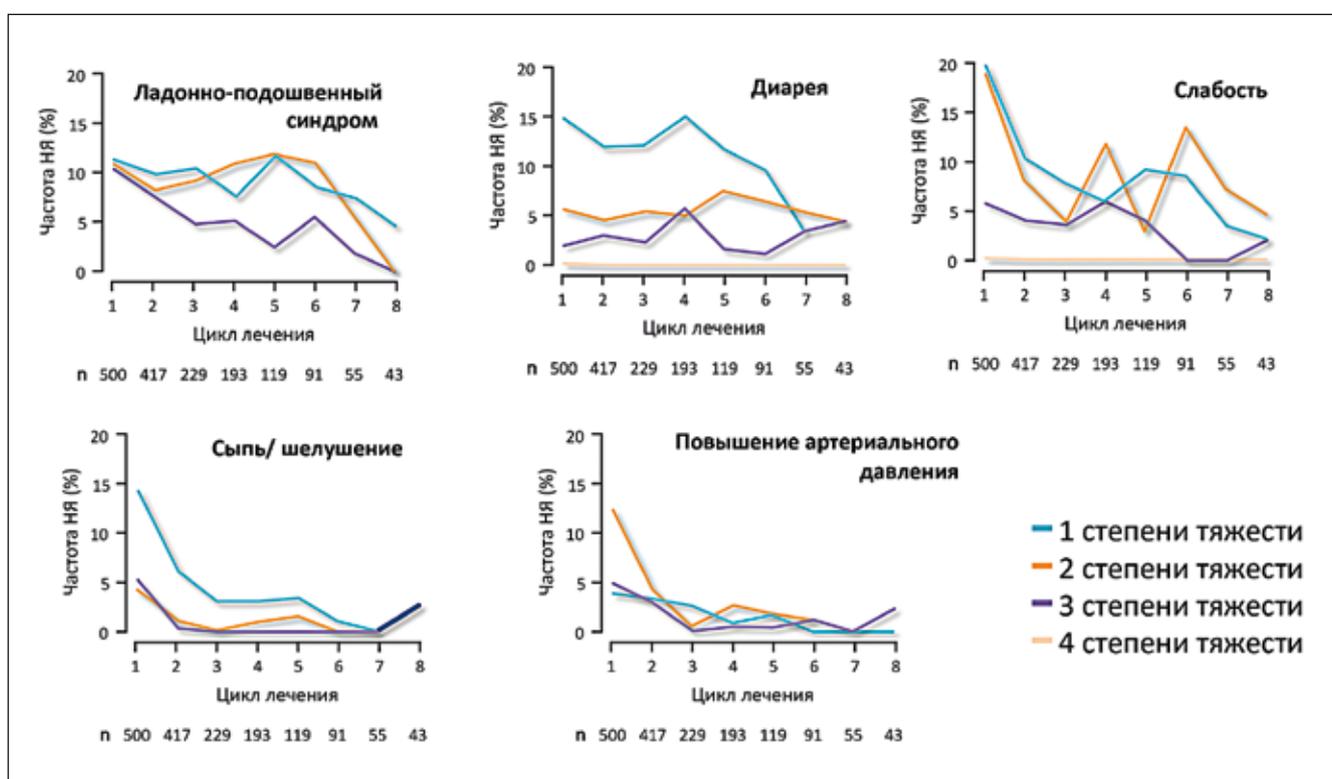


Рис. 5. Результаты исследования CORRECT: зависимость нежелательных явлений от времени с момента начала терапии

[9]. В исследовании участвовало 204 пациента с метастатическим КРР, у которых прогрессирование было зарегистрировано минимум на двух линиях терапии. Важным отличием была возможность включения пациентов, которые не получали в анамнезе антиангиогенную терапию. Медиана общей выживаемости в группе регорафениба составила 8,8 месяцев по сравнению с 6,3 месяцами в группе плацебо (HR0,55; 95% ДИ 0,40–0,77; $p = 0,00016$), также было отмечено улучшение выживаемости без прогрессирования и частоты контроля над заболеванием. При подгрупповом анализе у пациентов, не получавших ранее таргетную терапию, риск

смерти, благодаря применению регорафениба, уменьшался более чем в два раза по сравнению с подгруппой, получавшей ранее биологические препараты. Причина этого феномена не совсем понятна. Предполагается, что предшествующее воздействие таргетных препаратов, ингибирующих аналогичные пути, может способствовать отбору резистентных клеток, делая менее эффективным последующее лечение регорафенибом. Эффективность и безопасность регорафениба были подтверждены и в открытых крупномасштабных исследованиях, охватывавших больных с метастатическим колоректальным раком в условиях реальной клиниче-

Табл. 3. Обзор данных по эффективности регорафениба

	Исследование CORRECT (N=760)		Исследование CONCUR (N=204)		Исследование REBECCA (N=500)	Исследование CONSIGN (N=2872)
	Регорафениб (n=505)	Плацебо (n=255)	Регорафениб (n=136)	Плацебо (n=68)	Регорафениб	Регорафениб
Показатель объективного ответа [n (%)]	5 (1)	1 (0,4)	6 (4)	0 (0)	-	-
p	0,19		0,045			
Показатель контроля заболевания [n (%)]	207 (41)	38 (15)	70 (51)	5 (7)	-	-
p	< 0.0001		< 0.0001			
ВВП (мес)	1,9	1,7	3,2	1,7	2,7	2,7
ОР (95% ДИ)	0,48 (0,42-0,58)		0,31 (0,22-0,44)			
ОВ (мес)	6,4	5,0	8,8	6,3	5,5	-
ОР (95% ДИ)	0,77 (0,64-0,94)		0,55 (0,40-0,77)			

ской практики. Исследование REBECCA [10] стало самым крупным когортным исследованием регорафениба, в которое вошло 654 пациента из 108 центров. Несмотря на то, что в данное исследование можно было включить больше пациентов с оценкой общего состояния >1 и начинать терапию с дозы меньше 160 мг, результаты не отличались существенно от рандомизированных исследований: медиана выживаемости без прогрессирования составила 2,7 месяца, а медиана общей выживаемости – 5,5 месяцев.

Последние данные на большой группе пациентов были получены в ходе открытого исследования IIIb фазы CONSIGN [11], целью которого было изучение профиля безопасности регорафениба. В исследовании приняли участие почти 3000 пациентов, в том числе 45 пациентов из России. При средней продолжительности терапии 2,5 месяца у 80% пациентов были зарегистрированы нежелательные явления 3 и более степени токсичности по СТCAE4.0, из них 57% рассматривались исследователями как требующие лечения и связанные с регорафенибом. Самыми частыми нежелательными явлениями были артериальная гипертензия (15%), ладонно-подошвенный синдром (14%) и утомляемость (13%). Только в 9% случаев нежелательные явления привели к прекращению терапии. Самыми частыми отклонениями в лабораторных показателях были повышение печеночных ферментов и реже цитопении. В целом профиль безопасности не отличался существенно от результатов предшествующих исследований. Показатель медианы выживаемости без

прогрессирования составил 2,7 месяцев, что также совпадало с предыдущими данными (табл. 3).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение регорафениба в клинических условиях перевернуло подход к планированию исследований для такого рода препаратов. Предшествующие исследования ингибиторов киназ были построены на оценке данных препаратов в сочетании с цитотоксической терапией, преимущественно в первых линиях терапии. Исследование CORRECT включало пациентов с резистентным ко всем вариантам химиотерапии метастатическим колоректальным раком, и препарат назначался в качестве монотерапии. Подобный дизайн вызывал много вопросов, однако очень быстрый набор в исследование продемонстрировал потребность в новых препаратах для поздних этапов терапии.

Крупные исследования регорафениба, выполненные в соответствии с требованиями медицины, основанной на доказательствах, расширили возможности лекарственного лечения при метастатическом колоректальном раке. Эффективность и приемлемый профиль токсичности регорафениба позволяет использовать его у длительно получавших терапию пациентов с метастатическим колоректальным раком, давая шанс на продолжение активной жизни.



ПОЧКИ



ПЕЧЕНЬ



ЩИТОВИДНАЯ
ЖЕЛЕЗА

Нексавар: эффективность и надежность в трех показаниях¹⁻⁴

- Нексавар одобрен для лечения трех видов солидных опухолей¹:

- местно-распространенный или метастатический дифференцированный рак щитовидной железы, резистентный к радиоактивному йоду
- метастатический почечно-клеточный рак
- печеночно-клеточный рак

- Нексавар применяется в клинической практике в России более 8 лет¹

 **Нексавар**

Нексавар (Nexavar). Международное непатентованное название: сорафениб (sorafenib). Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка содержит: сорафениба тозилат – 274 мг (эквивалентно 200 мг сорафениба основания). Показания: метастатический почечно-клеточный рак, печеночно-клеточный рак, местно-распространенный или метастатический дифференцированный рак щитовидной железы, резистентный к радиоактивному йоду. Противопоказания: повышенная чувствительность к сорафенибу или к любому другому компоненту препарата, беременность и период кормления грудью, детский возраст (эффективность и безопасность применения не установлены). С осторожностью: при кожных заболеваниях, при артериальной гипертензии, при повышенной кровоточивости или кровотечениях в анамнезе, при нестабильной стенокардии, перенесенном инфаркте миокарда, при терапии совместно с иринотеканом и доцетакселом. Способ применения и дозы: рекомендуемая суточная доза сорафениба составляет 800 мг (4 таблетки по 200 мг). Суточная доза назначается в два приема (2 таблетки 2 раза в сутки), либо в промежутках между приемами пищи, либо вместе с пищей, содержащей низкое или умеренное количество жира. Таблетки проглатывают, заливая стаканом воды. Лечение продолжают до тех пор, пока сохраняется клиническая эффективность препарата или до появления его непереносимого токсического действия. Побочное действие: очень часто (≥1/10): лимфопения, кровотечения (включая кровотечения из желудочно-кишечного тракта, дыхательных путей и кровоизлияния в головной мозг), повышение артериального давления, сухость кожи, кожная сыпь, алопеция, ладонно-подошвенная эритема, зуд, кожный зуд, диарея, тошнота, рвота, запор, анорексия, артралгия, гипофосфатемия, увеличение активности липазы и амилазы, повышенная утомляемость, болевой синдром различной локализации (в том числе боль в ротовой полости, боль в животе, боль в костях, боль в области опухоли, головная боль), снижение массы тела, инфекции, повышение температуры тела. Часто (от ≥1/100 до <1/10): лейкопения, нейтропения, анемия, тромбоцитопения, хроническая сердечная недостаточность, ишемия миокарда и/или инфаркт миокарда, приливы, ринорея, дисфония, кератоакантома/плоскоклеточный рак кожи, эксфолиативный дерматит, акне, шелушение кожи, гиперкератоз, фолликулит, стоматит (включая сухость слизистой ротовой полости и глосситидию), диспепсия, дисфагия, гастроэзофагеальный рефлюкс, периферическая сенсорная нейропатия, дисгевзия, депрессия, звон в ушах, миалгия, мышечные спазмы, почечная недостаточность, протениурия, эректильная дисфункция, гипотиреоз, транзиторное повышение активности трансаминаз (АСТ, АЛТ), гипокальциемия, гипонатриемия, астения, трилоповидный синдром, воспаление слизистых. Регистрационный номер: № ЛСР-000093, актуальная версия инструкции от 01.06.2015. Производитель: Байер Фарма АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата.

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения НЕКСАВАР № ЛСР-000093 от 01.06.2015. 2. Escudier B. et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2007; 356:125–134. 3. Bruix J., Raoul JL., Sherman M. et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: subanalyses of a phase III trial. J Hepatol. 2012 Oct; 57(4): 821–9. 4. Brose M. et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2014; 384(9940): 319–28.

Для специалистов здравоохранения.

АО «БАЙЕР». 107113 Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2. Тел.: +7 (495) 231 1200, факс: +7 (495) 231 1202. www.pharma.bayer.ru

LE01/MS/SM/03/2016/0227

ЛИТЕРАТУРА • REFERENCES

1. http://globocan.iarc.fr/old/bar_pop.asp?selection=163643&title=Russian+Federation&sex=0&statistic=0&window=1&grid=1&color1=5&color1e=&color2=4&color2e=&orientation=1&submit=%C2%A0Execute
2. Wilhelm S. M., Dumas J., Adnane L., et al. Regorafenib (BAY73–4506): a new oral multikinase inhibitor of angiogenic, stromal and oncogenic receptor tyrosine kinases with potent preclinical antitumor activity. *Int J Cancer*. 2011;129:245–255.
3. Schmieder R., Hoffmann J., Becker M., et al. Regorafenib (BAY73–4506): antitumor and antimetastatic activities in preclinical models of colorectal cancer. *Int J Cancer*. 2014;135:1487–1496.
4. Strumberg D., Scheulen M. E., Schultheis B., et al. Regorafenib (BAY73–4506) in advanced colorectal cancer: a phase I study. *Br J Cancer*. 2012;106:1722–1727.
5. Solimando Jr. D. A., Waddell J. A. Drug monographs: bosutinib and regorafenib. *Hosp Pharm*. 2013;48:190–194.
6. Zopf D., Heinig R., Thierauch K-H., et al. Abstract 1666: Regorafenib (BAY73–4506): preclinical pharmacology and clinical identification and quantification of its major metabolites. *Cancer Res*. 2010;70 (8 Supplement):1666.
7. Grothey A., Van Cutsem E., Sobrero A., et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013;38:303–312.
8. Ricotta R., Sartore-Bianchi A., Verrioli A., Vanzulli A., Siena S. Regorafenib for metastatic colorectal cancer. *Lancet*. 2013;381(9877):1537.
9. Li J., Qin S., Xu R. 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;16:619–629.
10. Tougeron D., Desseigne F., Etienne P. L., Dourthe L. M., Mineur L., Paule B. et al. REBECCA: a large cohort study of regorafenib (REG) in the real-life setting in patients (pts) previously treated for metastatic colorectal cancer (mCRC). *Ann Oncol*. 2014;25(4): iv167–209.
11. Van Cutsem E., Ciardiello F., Seitz J-F. et al. Results from the large, open-label phase 3b CONSIGN study of regorafenib in patients with previously treated metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2015;26(4 Supplement): iv118.