

А.А. ТРЯКИН¹, П.А. БАЛУНОВ²¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России² ООО «ГРУППА КОМПАНИЙ «РЕМЕДИУМ»

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПРИМЕНЕНИЯ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ И ХИМИОТЕРАПИИ

В ПЕРВОЙ И ВТОРОЙ ЛИНИЯХ ЛЕЧЕНИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

Колоректальный рак (КРР) – генетически гетерогенное заболевание, при котором прогноз и эффективность лечения определяются локализацией первичной опухоли (лево- и правосторонняя). КРР занимает верхние строчки по распространенности в РФ, четверть диагнозов ставится на IV стадии. Выбор наиболее оптимальной схемы терапии – актуальный вопрос для современного онколога, имеющего в арсенале проверенные временем эффективные комбинации химиотерапии и современные таргетные препараты. Цель данной работы – фармакоэкономический обзор с учетом как клинических, так и экономических параметров того или иного варианта фармакотерапии КРР. В итоге установлено, что применение химиотерапевтических схем в первой и второй линиях терапии пациентов с КРР является наиболее фармакоэкономически обоснованным по сравнению с применением таргетной терапии на начальном этапе.

Ключевые слова: колоректальный рак, фармакоэкономика, химиотерапия, таргетная терапия.

А.А. TRYAKIN¹, P.A. BALUNOV²¹ Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of Russia² REMEDIUM GROUP Ltd.

PHARMACOECONOMIC EVALUATION OF THE USE OF TARGETED THERAPY AND CHEMOTHERAPY IN THE FIRST- AND SECOND-LINE THERAPIES FOR METASTATIC COLORECTAL CANCER

Colorectal cancer (CRC) is a genetically heterogeneous disease, which prognosis and efficacy of treatment are determined by the localization of the primary tumour (left- and right-sided tumours). CRC ranks high in prevalence in the Russian Federation, a quarter of cases are diagnosed at stage IV. The choice of the most optimal therapy regimen is a topical issue for a modern oncologist, who has time-proven combinations of chemotherapy and modern targeted drugs in the arsenal. The aim of this article is to provide a pharmacoeconomic review, taking into account both clinical and economic parameters of one or another CRC pharmacotherapy regimen. As a result, it was found that the use of chemotherapeutic regimens in the first- and second-line therapies of patients with CRC is the most pharmacoeconomically justified as compared with the use of targeted therapy at the initial stage.

Keywords: colorectal cancer, pharmacoeconomics, chemotherapy, targeted therapy.

В мире ежегодно диагностируется около 14 млн новых случаев злокачественных новообразований. По прогнозам экспертов, к 2030 г. этот показатель составит 21,7 млн случаев. При этом в год от рака будет умирать около 13 млн человек [1]. В России за 2016 г. впервые в жизни выявлены практически 600 тыс. злокачественных новообразований. Прирост к предыдущему году составил 1,7%. Всего на учете к концу 2016 г. было 3,5 млн пациентов, а совокупный показатель распространенности составил 2400 на 100 тыс. населения России [2].

Колоректальный рак (КРР) является третьим по распространенности раком во всем мире, и в 2012 г. было диагностировано около 1 400 000 новых случаев этого заболевания [1]. В России КРР занимает 2-е место по распространенности у мужчин после рака легких и 3-е место у женщин после рака молочной железы и рака матки. В 2017 г. в России было диагностировано 39 200 случаев рака ободочной кишки и 28 681 случай рака прямой кишки, ануса и ректосигмоидного соединения, из них соответственно 27,2% и 22,4% диагностировано на IV стадии заболевания [2].

КРР – генетически гетерогенное заболевание [3]. Прогноз больных и эффективность анти-EGFR антител определяются локализацией первичной опухоли – лево- или правосторонней [4].

Химиотерапевтические схемы лечения КРР состоят из различных комбинаций оксалиплатина, иринотекана и фторпиримидина. Все они показали высокую эффективность с точки зрения продолжительности жизни при использовании в первой и второй линиях терапии [5].

В России за 2016 г. впервые в жизни выявлены практически 600 тыс. злокачественных новообразований. Прирост к предыдущему году составил 1,7%

Следующий этап развития терапии КРР – внедрение таргетных агентов, воздействующих на определенные молекулярные мишени, принимающие важное участие в жизнедеятельности опухолевых клеток. Применение таргетных препаратов различных классов (антиангиогенные

препараты, моноклональные антитела к EGFR) в комбинации с лучшими схемами химиотерапии (ХТ) значительно улучшили показатели выживаемости пациентов с КРР [6]. Важно отметить, что ингибиторы EGFR достаточно эффективны только у пациентов, не имеющих мутацию в генах RAS и BRAF [7, 8].

С учетом негативной динамики, связанной с ежегодным ростом количества онкобольных как во всем мире, так и в России, постоянных ограничений финансового характера, налагаемых системой здравоохранения (ЗО) из-за дефицита финансовых бюджетов, а также высокой стоимости современных таргетных препаратов, крайне важными становятся выбор и оптимизация фармакотерапии онкозаболеваний. Фармацевтический рынок предлагает максимально широкий ассортимент лекарственных терапии – около сотни молекул разных классов и механизмов действия, разных по стоимости и нагрузке на бюджет ЗО. И вопрос выбора оптимальной последовательности таргетной терапии и ХТ у больных метастатическим раком толстой кишки крайне актуален, особенно с учетом высокой цены новых препаратов [9].

Насколько эффективно расходуются финансы на борьбу с различными формами рака при использовании классических схем ХТ и новых таргетных препаратов? Для ответа на этот вопрос оптимальным вариантом действий является проведение фармакоэкономического обзора с учетом как клинических, так и экономических параметров того или иного варианта фармакотерапии.

ОБЗОР КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В ходе информационного поиска был обнаружен ряд исследований, предметом изучения которых являлся анализ эффективности применения ряда таргетных лекарственных препаратов (ЛП) в комплексе с ХТ у пациентов с КРР в первой или второй линии терапии.

По первой линии терапии были отобраны три исследования, которые сравнивали применение эффективных схем ХТ и применение данных схем ХТ с таргетными препаратами:

- FOLFOX4 и панитумумаб – исследование PRIME;
- FOLFIRI и цетуксимаб – исследование CRYSTAL;
- FOLFOX и бевацизумаб – исследование NO16966.

По второй линии терапии были отобраны два исследования, в которых применение высокоэффективных схем ХТ при КРР сравнивали с добавлением к последней бевацизумаба или афлиберцепта:

- FOLFOX и бевацизумаб – исследование ECOG E3200;
- FOLFIRI и афлиберцепт – исследование VELOUR.

В 2017 г. Воеckx et al. опубликовали ретроспективный анализ двух

исследований по применению панитумумаба в первой линии терапии КРР. В ходе данной работы ученые подтвердили предположение, что при левосторонней форме КРР имеется лучший прогноз заболевания, чем при правосторонней локализации. В исследовании PRIME в подгруппе «RAS/BRAF дикого типа» 148 пациентов с левосторонней формой получали только ХТ по схеме FOLFOX4, а 156 пациентов дополнительно с ХТ получали панитумумаб в дозировке 6 мг/кг каждые 2 нед. Результаты анализа показали, что выживаемость без прогрессирования (ВБП) составила 9,3 мес. в группе «ХТ» и 12,9 мес. – в группе «ХТ+Pan» (табл. 1) [10, 11].

В ходе информационного поиска был обнаружен ряд исследований, предметом изучения которых являлся анализ эффективности применения ряда таргетных лекарственных препаратов в комплексе с ХТ у пациентов с КРР в первой или второй линии терапии

В начале 2017 г. в журнале JAMA Oncology был опубликован ретроспективный анализ S. Tejpar et al. [12], в котором также поднимался вопрос о влиянии локализации опухоли на эффективность таргетной терапии первой линии при метастатическом КРР RAS дикого типа. Нас интересовал анализ исследования CRYSTAL [13], в котором комбинацию цетуксимаба с ХТ сравнивали с применением только ХТ (FOLFIRI) у пациентов с левосторонней локализацией опухоли RAS дикого типа. Было показано, что применение цетуксимаба в первой линии терапии позволяет мВБП достигнуть значения в 12,0 мес. В группе пациентов, принимавших только ХТ, данный показатель составил 8,9 мес. (табл. 2).

В 2015 г. F. Loupakis et al. опубликовали данные своей работы, посвященной изучению прогностического воздействия первичного нахождения опухоли при метастатическом КРР. Ученые изучили три независимые когорты на основании трех исследований – PROVETTA, AVF2107 и NO16966. В исследовании NO16966 приняло участие

Таблица 1. Исследование PRIME

Левосторонняя локализация опухоли; RAS/BRAF дикого типа

Схема	ЛП	Дозировка	Кратность	Среднее число курсов	мВБП, мес.
FOLFOX4 (n = 148)	O	85 мг/м ²	в 1 день каждые 2 нед.	11	9,3
	F	400 + 600 мг/м ²	в 1 и 2 день каждые 2 нед.	12	
	L	200 мг/м ²	в 1 день каждые 2 нед.	12	
FOLFOX4 + P (n = 156)	O	85 мг/м ²	в 1 день каждые 2 нед.	11	12,9
	F	400 + 600 мг/м ²	в 1 и 2 день каждые 2 нед.	12	
	L	200 мг/м ²	в 1 день каждые 2 нед.	12	
	P	6 мг/кг	в 1 день каждые 2 нед.	11	

O – оксалиплатин; F – 5-фторурацил; L – лейковорин; P – панитумумаб; мВБП – медиана выживаемости без прогрессирования.

Таблица 2. Исследование CRYSTAL

Левосторонняя локализация опухоли; RAS дикого типа

Схема	ЛП	Дозировка	Кратность	Среднее число курсов	мВБП, мес.
FOLFIRI (n = 138)	I	180 мг/м ²	каждые 2 нед.	13	8,9
	F	400 + 2400 мг/м ²	каждые 2 нед.	13	
	L	200 мг/м ²	каждые 2 нед.	13	
FOLFIRI + C (n = 142)	I	180 мг/м ²	каждые 2 нед.	13	12,0
	F	400 + 2400 мг/м ²	каждые 2 нед.	13	
	L	200 мг/м ²	каждые 2 нед.	13	
	C	400 мг/м ² , затем 250 мг/м ²	1 раз в неделю	25	

I – иринотекан; F – 5-фторурацил; L – лейковорин; C – цетуксимаб; мВБП – медиана выживаемости без прогрессирования.

Таблица 3. Исследование NO16966

Левосторонняя и правосторонняя локализация опухоли

Схема	ЛП	Дозировка	Кратность	Среднее число курсов	мВБП, мес.	
					Left-side	Right-side
FOLFOX4 (n = 351)	O	85 мг/м ²	в 1 день каждые 2 нед.	11	8,3	7,0
	F	400 + 600 мг/м ²	в 1 и 2 день каждые 2 нед.	11		
	L	200 мг/м ²	в 1 и 2 день каждые 2 нед.	11		
FOLFOX4 + B (n = 349)	O	85 мг/м ²	в 1 день каждые 2 нед.	12	10,0	8,6
	F	400 + 600 мг/м ²	в 1 и 2 день каждые 2 нед.	12		
	L	200 мг/м ²	в 1 и 2 день каждые 2 нед.	12		
	B	5 мг/кг	в 1 день каждые 2 нед.	12		

O – оксалиплатин; F – 5-фторурацил; L – лейковорин; B – бевацизумаб; мВБП – медиана выживаемости без прогрессирования; left-side – левосторонняя локализация опухоли; right-side – правосторонняя локализация опухоли.

Таблица 4. Исследование ECOG E3200

Вторая линия терапии

Схема	ЛП	Дозировка	Кратность	Среднее число курсов	мВБП, мес.
FOLFOX4 (n = 285)	O	85 мг/м ²	в 1 день каждые 2 нед.	7	4,7
	F	400 + 600 мг/м ²	в 1 и 2 день каждые 2 нед.	7	
	L	200 мг/м ²	в 1 и 2 день каждые 2 нед.	7	
FOLFOX4 + B (n = 287)	O	85 мг/м ²	в 1 день каждые 2 нед.	10	7,3
	F	400 + 600 мг/м ²	в 1 и 2 день каждые 2 нед.	10	
	L	200 мг/м ²	в 1 и 2 день каждые 2 нед.	10	
	B	10 мг/кг	в 1 день каждые 2 нед.	10	

O – оксалиплатин; F – 5-фторурацил; L – лейковорин; B – бевацизумаб; мВБП – медиана выживаемости без прогрессирования.

1268 пациентов с различной локализацией опухоли. Медиана ВБП при правосторонней локализации составила 7,0 и 8,6 мес. в группах «ХТ» и «ХТ + ТТ» соответственно. Аналогичные показатели при левосторонней локализации составили 8,3 и 10,0 мес. соответственно (табл. 3) [14, 15].

Для анализа второй линии терапии КРР нами были использованы результаты исследования ECOG E3200, опубликованные в 2007 г. В работе изучалось влияние добавления бевацизумаба к режиму FOLFOX на продолжительность жизни 829 пациентов, ранее получавших ХТ с иринотеканом и фторурацилом (режим IFL). Медиана ВБП составила 4,7 мес. в группе FOLFOX4 и 7,3 мес. – в группе FOLFOX4 + бевацизумаб (табл. 4) [16].

В 2012 г. было опубликовано исследование профессора E. Van Cutsem, в котором у пациентов, ранее получавших терапию на основе фторпиримидинов и оксалиплатина, сравнивали схему FOLFIRI со схемой FOLFIRI в комплексе с афлиберцептом. В исследование было включено 1226 пациентов с метастатическим КРР. Первичной конечной точкой исследования была ОВ. Параметры и результаты исследования представлены в таблице 5 [17].

Как мы видим, использование таргетного агента в комплексе с ХТ позволяет в большинстве случаев добиться определенного прогресса с точки зрения основных показателей эффективности терапии у пациентов с КРР. Для того чтобы оценить эффективность применения данных схем, проведем анализ оценки увеличения стоимости терапии за счет добавления относительно дорогостоящих таргетных препаратов.

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПРИМЕНЕНИЯ ХТ В КОМПЛЕКСЕ С ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИЕЙ ИЛИ ОТДЕЛЬНО

Для расчетов были использованы цены на ЛП компаний – производителей оригинальных таргетных лекарственных средств (ЛС). Затраты на комплексную ХТ были рассчитаны, исходя из стоимости ЛП компании

Таблица 5. Исследование VELOUR

Вторая линия терапии

Схема	ЛП	Дозировка	Кратность	Длительность, нед.	мВБП, мес.
FOLFIRI (n = 614)	I	180 мг/м ²	каждые 2 нед.	18,1	4,67
	F	400 + 2400 мг/м ²	каждые 2 нед.	18,1	
	L	400 мг/м ²	каждые 2 нед.	18,1	
FOLFIRI + A (n = 612)	I	180 мг/м ²	каждые 2 нед.	21	6,9
	F	400 + 2400 мг/м ²	каждые 2 нед.	21	
	L	400 мг/м ²	каждые 2 нед.	21	
	A	4 мг/кг	в 1 день каждые 2 нед.	19	

I – иринотекан; F – 5-фторурацил; L – лейковорин; A – афлиберцепт; мВБП – медиана выживаемости без прогрессирования.

«Верофарм», а таргетных – учитывая стоимость ЛП компаний «Санофи» (афлиберцепт), «Рош» (бевацизумаб), «Амджен» (панитумумаб) и «Мерк» (цетуксимаб). В *таблице 6* представлена стоимость 1 мг действующего вещества ЛС, анализируемых в контексте рассматриваемых исследований (источник – IQVIA; весь рынок).

За средний вес и площадь поверхности тела пациента были приняты 70 кг и 1,73 м² соответственно. Учитывая данные цены, а также схемы и среднюю продолжительность терапии, мы провели оценку стоимости курса терапии одного пациента с КРР, используя различные комбинации химиотерапевтических агентов и таргетных препаратов (*табл. 7*).

Использование таргетного агента в комплексе с ХТ позволяет в большинстве случаев добиться определенного прогресса с точки зрения основных показателей эффективности терапии у пациентов с КРР

Стоимость терапии одного пациента при применении каждой из представленных альтернативных схем складывалась из стоимости каждого препарата, включенного в ту или иную альтернативную схему. Затраты на терапию каждым ЛП высчитывались, исходя из стоимости 1 мг действующего вещества и общего количества ЛП (в мг), необходимого на весь курс терапии. За общее количество ЛП брали произведение суточной дозировки на кратность и на среднее число курсов терапии.

На основании полученных данных по затратам мы провели оценку «затраты – эффективность», используя один из основных параметров эффективности терапии – медиану ВБП (*табл. 8*).

Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что применение классических высокоэффективных схем ХТ является более выгодным с точки зрения показателя «затраты – эффективность», более высокие показатели

клинической эффективности таргетных препаратов не позволили последней стать оптимальным вариантом с фармакоэкономической точки зрения.

Для наглядности проведем оценку влияния на бюджет терапии 1000 пациентов с КРР. Бюджет на терапию данной популяции примем равным стоимости курса ХТ на 1000 пациентов.

Используя данные из *таблицы 9*, можно сделать следующие выводы – при ограниченности бюджета на терапию:

■ при левостороннем КРР можно пролечить либо 100% пациентов с использованием схемы FOLFOX4, либо всего 5,2% пациентов с использованием

Таблица 6. Стоимость 1 мг действующего вещества

ЛС	ТН	Средняя стоимость 1 мг в 2017 г., руб.
Химиотерапия		
Иринотекан	Иритен	31,94
Лейковорин	Лейковорин ЛЭНС	6,98
Оксалиплатин	Экзорум	48,15
Фторурацил	Фторурацил ЛЭНС	0,15
Таргетные препараты		
Афлиберцепт	Залтрап	319,76
Бевацизумаб	Авастин	54,89
Панитумумаб	Вектибикс	438,01
Цетуксимаб	Эрбитукс	178,75

Таблица 7. Стоимость курса терапии одного пациента

Линия терапии	Исследование Автор/год	Альтернативные схемы	Стоимость терапии, руб.
I	PRIME (Boeckx, 2017)	FOLFOX4	109 927
		P + FOLFOX4	2 133 542
	CRYSTAL (Tejpar, 2017)	FOLFIRI	169 965
		C + FOLFIRI	2 149 121
	NO16966 (Loupakis, 2015)	FOLFOX4	136 630
		B + FOLFOX4	379 591
II	ECOG 3200 (Giantonio, 2007)	FOLFOX4	86 947
		B + FOLFOX4	508 443
	VELOUR (Cutsem, 2012)	FOLFIRI	130 742
		A + FOLFIRI	1 065 722

Таблица 8. Показатели анализа «затраты – эффективность»

Линия терапии	Автор	Альтернативные схемы	CER _{мВБП}	Минимальный показатель CER
I	PRIME (Douillard)	При левосторонней локализации опухоли		
		FOLFOX4	11 820	у схемы FOLFOX4
		Panit + FOLFOX4	165 391	
	CRYSTAL (Van Cutsem)	При левосторонней локализации опухоли		
		FOLFIRI	19 097	у схемы FOLFIRI
		Cet + FOLFIRI	179 093	
	NO16966 (Loupakis)	При левосторонней локализации опухоли		
		FOLFOX4	16 461	у схемы FOLFOX4
		B + FOLFOX4	37 959	
		При правосторонней локализации опухоли		
		FOLFOX4	19 519	у схемы FOLFOX4
		B + FOLFOX4	44 139	
II	ECOG 3200 (Giantonio)			
		FOLFOX	18 499	у схемы FOLFOX
		B + FOLFOX	69 650	
	VELOUR (Cutsem)	2-летняя выживаемость		
		FOLFIRI	27 996	у схемы FOLFIRI
		A + FOLFIRI	154 452	

таргетного препарата панитумумаб (в комплексе со схемой FOLFOX4);

■ при левостороннем KPP можно пролечить либо 100% пациентов с использованием схемы FOLFIRI, либо всего 8% пациентов с использованием таргетного препарата цетуксимаб (в комплексе со схемой FOLFIRI);

■ при право- или левостороннем KPP можно пролечить либо 100% пациентов с использованием схемы FOLFOX4, либо всего 36% пациентов с использованием таргетного препарата бевацизумаб (в комплексе со схемой FOLFOX4);

■ при KPP можно пролечить либо 100% пациентов с использованием схемы FOLFOX, либо всего 17% пациентов с использованием таргетного препарата бевацизумаб (в комплексе со схемой FOLFOX);

■ при KPP можно пролечить либо 100% пациентов с использованием схемы FOLFIRI, либо всего 12% пациентов с использованием таргетного препарата афлиберцепт (в комплексе со схемой FOLFIRI).

Применение классических высокоэффективных схем ХТ является более выгодным с точки зрения показателя «затраты – эффективность», более высокие показатели клинической эффективности таргетных препаратов не позволили последним стать оптимальным вариантом с фармако-экономической точки зрения

Применение ХТ-схем терапии KPP позволяет в каждом конкретном случае экономить от 242 тыс. до 2 млн руб. по сравнению с применением схем, включающих таргетные препараты. Колоссальные объемы экономии финансовых средств за счет применения ХТ-препаратов имеют место при незначительной разнице в клинической эффективности по сравнению с новыми таргетными молекулами.

По данным М.Ю. Федянина, проанализировавшего реальную клиническую практику в 14 регионах России в 2013 г., лечение KPP представляло собой удручающее зрелище: частота применения ХТ первой линии варьировала от 30% до 100%, а второй линии – от 0 до 77%. 39% пациентов начинали лечение с монотерапии фторпиридинами, а венозные порты имплантировались лишь

Таблица 9. Оценка влияния на бюджет терапии пациентов с KPP

Линия терапии	Исследование	Схемы	«Теоретический» бюджет на лечение 1000 пациентов с KPP, млн руб.	Доля пациентов, которая сможет получить необходимое лечение, %
I	PRIME	FOLFOX4	110	100
		P + FOLFOX4		5,2
	CRYSTAL	FOLFIRI	170	100
		C + FOLFIRI		8
	NO16966	FOLFOX4	137	100
		B + FOLFOX4		36
II	ECOG 3200	FOLFOX4	87	100
		B + FOLFOX4		17,1
	VELOUR	FOLFIRI	131	100
		A + FOLFIRI		12,3

14% больным [18]. Таким образом, мы видим, что значительная часть пациентов не получала адекватное базисное ХТ-лечение, обеспечивающее наибольший эффект.

Используя относительно недорогие и высокоэффективные схемы FOLFOX, FOLFIRI, FOLFOXIRI и имея ограниченный бюджет 30, можно обеспечить качественной фармакотерапевтической помощью большее количество пациентов с КРР, чем при использовании дорогостоящих таргетных препаратов на начальном этапе

Правильная стратегия поэтапного назначения той или иной схемы терапии позволит добиться наибольших результатов в борьбе со злокачественными новообразованиями в России. Применение ХТ позволит существенно увеличить аудиторию больных, которые смогут получить эффективную фармакотерапевтическую помощь. При этом назначение дорогостоящих таргетных препаратов рекомендовано проводить на втором и последую-

щем этапе финансирования, когда классическую ХТ получил максимально широкий круг пациентов. В масштабах страны применение данного принципа позволит вывести показатели оказания эффективной медицинской помощи онкобольным на максимально высокий уровень.

ВЫВОД

Применение ХТ-схем в первой и второй линиях терапии пациентов с КРР является наиболее фармакоэкономически обоснованным по сравнению с применением таргетной терапии на начальном этапе. Используя относительно недорогие и высокоэффективные схемы FOLFOX, FOLFIRI, FOLFOXIRI и имея ограниченный бюджет 30, можно обеспечить качественной фармакотерапевтической помощью большее количество пациентов с КРР, чем при использовании дорогостоящих таргетных препаратов на начальном этапе.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Lindsey A. Torre MSPH. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*, 2015 March/April, 65(2): 87–108.
- Каприн А.Д., Старинский В.В. Злокачественные новообразования в России в 2017 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. /Kaprin AD, Starinsky VV. Malignant neoplasms in Russia in 2017. M.: Hertsen Moscow Oncology Research Center – a branch of the Federal Research Center of Radiology of the Ministry of Health of Russia, 2018.
- Федоров В.Э., Поделякин К.А. Эпидемиологические аспекты колоректального рака (обзор). *Медицинский альманах*, 2017 сентябрь, 4(49):145–148. /Fedorov VE, Podelyakin KA. Epidemiological aspects of colorectal cancer (review). *Meditinskiy Almanakh*, 2017 September, 4 (49): 145–148.
- Arnold D, Lueza B, Douillard J-Y, et al. Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomised trials. *Annals of Oncology*. Published online 12 April 2017.
- Grothey A, Sargent D, Goldberg RM et al. 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: 1209–1214.
- Venook AP, Niedzwiecki D, Innocenti F et al. Impact of primary (1°) tumor location on overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mcr): Analysis of CALGB/SWOG 80405 (Alliance). *J Clin Oncol*, 2016, 34(suppl.): abstr. 3504.
- Lievre A, Bachet JB, Boige V et al. KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. *J Clin Oncol*, 2008, 26: 374–379.
- Douillard JY, Oliner KS, Siena S et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med*, 2013, 369: 1023–1034.
- Федянин М.Ю. Современная клиническая и молекулярно-биологическая платформа лечения больных раком толстой кишки. Диссертация. М., 2017. /Fedyanin MYu. Modern clinical and molecular biological platform for the treatment of patients with colon cancer. Dissertation. M., 2017.
- Douillard JY. 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 Nov 1, 28(31): 4697–4705.
- Boeckx N, Koukakis R, Op de Beeck K, Rolfo C, Van Camp G, Siena S, Tabernero J, Douillard J-Y, André T, Peeters M. Primary tumor sidedness has an impact on prognosis and treatment outcome in metastatic colorectal cancer: results from two randomized first-line panitumumab studies. *Annals of Oncology*, 2017 August 1, 28(Issue 8): 1862–1868.
- Tejpar S. Prognostic and Predictive Relevance of Primary Tumor Location in Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: Retrospective Analyses of the CRYSTAL and FIRE-3 Trials. *JAMA Oncol*, 2016 Oct 10.
- Van Cutsem E, Kohne CH, Lang I et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol*, 2011, 29: 2011–2019.
- Loupakis F, Yang D, Yau L et al. Primary Tumor Location as a Prognostic Factor in Metastatic Colorectal Cancer. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*, 2015, 107(3): dju427. Doi:10.1093/jnci/dju427.
- Cassidy J. XELOX vs FOLFOX-4 as first-line therapy for metastatic colorectal cancer: NO16966 updated results. *Br J Cancer*, 2011 Jun 28, 105(1): 58–64.
- Giantonio BJ. Bevacizumab in Combination With Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin (FOLFOX4) for Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: Results From the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *Journal of Clinical Oncology*, 2007, 25(12): 1539–1544.
- Van Cutsem E. 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. *Journal of Clinical Oncology*, 2012, 30(28): 3499–3506.
- Федянин М.Ю., Алиева Ш.А., Владимирова Л.Ю., Иванов А.Н., Катков А.А. и др. Качество оказания противоопухолевого лечения в популяции больных метастатическим раком толстой кишки в рутинной клинической практике. *Злокачественные опухоли. Спецвыпуск 1*, 2017, 7(3): 4–11. /Fedyanin MYu, Aliyeva ShA, Vladimirova LYu, Ivanov AN, Katkov AA, et al. The quality of antitumor treatment in patients with metastatic colon cancer in routine clinical practice. *Zlokachestvennye Opukholi. Special Issue 1*, 2017, 7 (3): 4–11.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Трякин Алексей Александрович – д.м.н., отделение клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Научно-исследовательский институт онкологии Башкирского государственного медицинского университета

Балунов Павел Андреевич – медицинский редактор, ООО «ГРУППА КОМПАНИЙ «РЕМЕДИУМ»