

# ВТОРАЯ ЛИНИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА: СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ

Колоректальный рак занимает одну из лидирующих позиций в мире в структуре онкологической заболеваемости. За последние десятилетия достигнуты значительные успехи в лечении метастатического колоректального рака. Однако расширение спектра эффективных противоопухолевых препаратов формирует и ряд сложностей при выборе оптимальных схем лекарственной терапии у больных с метастазами колоректального рака. В статье изложены современные аспекты II линии лечения метастатического колоректального рака, рекомендации по выбору режимов химиотерапии и назначению таргетных препаратов.

## Ключевые слова:

колоректальный рак  
II линия терапии  
иринотекан, оксалиплатин  
таргетная терапия  
бевацизумаб, афлиберцепт  
цетуксимаб, панитумумаб

**К**олоректальный рак (КРР) занимает одну из лидирующих позиций в структуре онкологической заболеваемости, находясь на 3-м месте в мире после рака легкого и рака молочной железы. При этом отмечается ежегодное увеличение заболеваемости КРР [1]. Показатель смертности от КРР напрямую связан с частотой отдаленного метастазирования. В России среди больных с впервые установленным диагнозом колоректального рака удельный вес пациентов с IV стадией заболевания составляет 23,7–27,6%. В различные сроки после удаления первичной опухоли метастазы выявляются почти у 50% больных [2]. Таким образом, большинство пациентов с диагнозом КРР нуждаются в проведении системного противоопухолевого лечения по поводу диссеминированного процесса.

Несмотря на значительные успехи, достигнутые на протяжении последнего десятилетия в лечении метастатического колоректального рака (мКРР), сохраняют свою значимость вопросы, касающиеся выбора режимов, последовательности назначения противоопухолевых препаратов, длительности проводимой терапии, что непосредственно влияет на показатель выживаемости.

Для определения оптимальной тактики лечения больных с метастазами колоректального рака в первой линии имеются четкие рекомендации, основанные на целях проводимой терапии. Наиболее интенсивное лечение (трехкомпонентные режимы с возможным включением таргетных препаратов) показано пациентам с условно-

резектабельными опухолями для достижения возможности проведения оперативного этапа лечения и больным с агрессивным симптомным течением болезни для максимально быстрого и выраженного уменьшения опухолевой массы. Для преобладающего большинства больных с нерезектабельными множественными метастазами, без выраженных симптомов заболевания и тяжелой сопутствующей патологии обычно показано проведение наименее токсичной терапии (монотерапия, двухкомпонентные режимы) с последовательным использованием всех доступных противоопухолевых препаратов во второй и дальнейших линиях [3].

В свою очередь у всех пациентов, которым не было проведено радикальное хирургическое лечение, в дальнейшем развивается прогрессирование заболевания, что формирует необходимость проведения II линии лечения. Назначение противоопухолевой терапии во второй линии, основной целью которой является увеличение продолжительности жизни пациента, напрямую зависит от предшествующей терапии: схемы лечения, ее эффективности, длительности эффекта, наличия поддерживающей терапии. В настоящее время для лечения мКРР в арсенале у онкологов существует 3 основные группы химиопрепаратов: иринотекан, оксалиплатин и фторпиримидины (5-ФУ, капецитабин).

**В настоящее время для лечения мКРР в арсенале у онкологов существует 3 основные группы химиопрепаратов: иринотекан, оксалиплатин и фторпиримидины (5-ФУ, капецитабин)**

В рандомизированном исследовании GERCOR (2004) было показано, что последовательность назначения комбинаций с оксалиплатином и иринотеканом не влияет на отдаленные результаты лечения. Пациентам, ранее не получавшим терапевтического лечения по поводу мКРР,

назначались режимы FOLFIRI и FOLFOX в соотношении 1:1. При прогрессировании в группе 1 иринотекан заменяли на оксалиплатин, в группе 2 – наоборот, оксалиплатин на иринотекан. Полученные данные не выявили достоверных различий в эффективности изучаемых режимов в первой линии терапии. Во второй линии большую эффективность показал режим FOLFOX. Частота объективного ответа составила 15% против 4%, медиана времени до прогрессирования – 4,5 мес. против 2,5. Впервые была достигнута медиана общей выживаемости более 20 мес. (21,5 и 20,6 в группах 1 и 2 соответственно). На основании полученных данных было показано, что последовательность назначения оксалиплатин- и иринотекан-содержащих режимов не влияет на показатели общей выживаемости. Также авторы предположили, что после режима FOLFOX во II линии возможно проведение терапии без 5-ФУ, т. е. монотерапии иринотеканом. Профили токсичности режимов не показали значимых различий в I и II линиях [4].

Неменьшая эффективность монотерапии иринотеканом в сравнении с комбинациями цитостатиков во второй линии лечения мКРП при оценке общей выживаемости была подтверждена в ряде исследований. Так, в рандомизированном исследовании III фазы при сравнении монорежима иринотекана и FOLFOX во второй линии химиотерапии в группе комбинированного лечения была выявлена более высокая частота объективных ответов (27 против 15%) и тенденция к увеличению медианы времени до прогрессирования (5,2 против 4,0 мес.). Однако достоверных различий в медианах общей выживаемости достигнуто не было: 13,5 мес. в группе FOLFOX4 и 14,7 мес. в группе терапии иринотеканом (OR = 1,04, 95% ДИ 0,9–1,3) [5–7].

Появление пероральных фторпиримидинов, в частности наиболее активно используемого в мире капецитабина, привело к попыткам замещения ими в схемах лечения мКРП внутривенных введений 5-ФУ. Во второй линии химиотерапии капецитабин в сравнении с 5-ФУ показал меньшую эффективность в комбинации с основными противоопухолевыми препаратами. При этом отмечена простота применения подобных режимов и их меньшая токсичность.

В исследовании III фазы M.L. Rothenberg et al. проведено сравнение режимов XELOX и FOLFOX4 во второй линии терапии мКРП после прогрессирования на иринотекан-содержащих режимах. Медиана времени до прогрессирования в группе больных, леченных в режиме XELOX, и в группе больных, получивших FOLFOX4 во 2-й линии химиотерапии, составили 4,7 и 4,8 мес. соответственно (OR = 0,97 95% ДИ 0,83–1,14). Медиана общей выживаемости – 11,9 мес. в группе XELOX против 12,5 мес. в группе FOLFOX4 (OR = 1,024 95% ДИ 0,86–1,21). Побочные эффекты III–IV степени отмечены в 50% случаев при применении режима XELOX и в 65% случаев в группе терапии FOLFOX4 [8].

Хорошую эффективность и переносимость показали режимы XELOX и XELIRI после прогрессирования на химиотерапии FOLFIRI и FOLFOX соответственно. Были

получены следующие результаты XELOX (25 больных)/XELIRI (18 больных): контроль над болезнью – 28/33,3%, медиана времени до прогрессирования 3,4/4,1 мес., медиана общей выживаемости 10,3/11,2 мес. Токсичность III–IV степени встречалась очень редко в обеих группах [9].

Изучение комбинаций CapOx и CapIri в 1 и 2 линиях терапии мКРП не выявило каких-либо преимуществ той или иной последовательности применения этих двух режимов. Общая выживаемость (17,7–17,8 мес.) оказалась одинаковой для обеих групп. Следует отметить, что для режима CapIri характерны эпизоды тяжелой диареи [10].

Таким образом, существующие на сегодняшний день стандартные режимы химиотерапии II линии мКРП в целом показывают равную эффективность.

***В рандомизированном исследовании III фазы при сравнении монорежима иринотекана и FOLFOX во второй линии химиотерапии в группе комбинированного лечения была выявлена более высокая частота объективных ответов (27 против 15%) и тенденция к увеличению медианы времени до прогрессирования (5,2 против 4,0 мес.)***

Особую роль в улучшении показателей эффективности противоопухолевого лечения больных мКРП сыграло развитие в последнее десятилетие таргетной (целевой) терапии. Обобщенно таргетные препараты, применяемые в настоящее время для лечения больных с мКРП, можно разделить на две основные группы: ингибиторы неоангиогенеза и моноклональные антитела к рецептору эпидермального фактора роста (МКА к EGFR).

Первым препаратом из группы ингибиторов неоангиогенеза, рекомендованным к применению при мКРП, был бевацизумаб, блокирующий сосудистый эндотелиальный фактор роста А (VEGF-A). Как в первой [12–16], так и во второй линии лечения мКРП была продемонстрирована большая эффективность стандартных режимов химиотерапии при их комбинации с бевацизумабом. При этом показана равнозначная эффективность бевацизумаба с различными группами химиотерапевтических препаратов и неэффективность его применения в монорежиме.

В исследовании III фазы (The ECOG E3200) получены данные об эффективности бевацизумаба во второй линии терапии в комбинации с режимом FOLFOX после прогрессирования на иринотекан-содержащих режимах. 822 пациента были рандомизированы в три группы: FOLFOX, бевацизумаб, FOLFOX + бевацизумаб. В последней группе были получены достоверно лучшие показатели эффективности и выживаемости. Набор в группу бевацизумаба был досрочно прекращен в связи с доказанным снижением времени до прогрессирования (2,7 мес.). Медиана времени до прогрессирования составила в группе FOLFOX + бевацизумаб 7,3 мес. (против 4,7 мес. в группе FOLFOX;  $p = 0,0001$ ), медиана общей выживаемости – 12,9 мес. (против 10,8 мес.;  $p = 0,001$ ), объективный ответ – 22,7% против 8,6% [11].

Применение бевацизумаба в комбинации с FOLFIRI во второй линии терапии мКРП изучалось в исследовании AVASIRI. 25 пациентов получали бевацизумаб 10 мг/кг + FOLFIRI каждые 2 нед. до прогрессирования заболевания. Общий эффект составил 32% (90% ДИ 17,0–50,4%), у 8 пациентов достигнут частичный ответ, у 15 – стабилизация заболевания. Медиана времени до прогрессирования составила 11,6 мес. (95% ДИ 6,9–16,4), медиана общей выживаемости – 21,4 мес. (95% ДИ 12,0–30,8). Бевацизумаб-связанной токсичностью III–IV степени была артериальная гипертензия, которая отмечалась у 12% пациентов [12].

Также была доказана эффективность длительного применения бевацизумаба и сохраняющаяся польза от терапии данным препаратом при смене стандартных режимов лечения в связи с прогрессированием заболевания. В исследованиях ML18147 и BEBYR больные после прогрессирования на первой линии лечения с включением бевацизумаба были разделены на 2 группы: бевацизумаб + химиотерапия и только химиотерапия (выбор оксалиплатин- или иринотекан-содержащего режима зависел от терапии первой линии). Медиана общей выживаемости оказалась достоверно выше в группе бевацизумаб + химиотерапия – 11,2 мес. (95% ДИ: 10,4–12,2) против 9,8 мес. (8,9–10,7);  $p = 0,0062$  [17–20].

Другим препаратом из группы ингибиторов неоангиогенеза, рекомендованным к применению в комбинированной терапии у больных с мКРП во второй линии лечения, является афлиберцепт. Этот препарат представляет собой полностью человеческий рекомбинантный белок, полученный путем слияния надмембранной части рецептора VEGF и IgG. Афлиберцепт связывает VEGF-A и VEGF-B, а также фактор роста плаценты, что приводит к подавлению ангиогенеза в опухоли [21–23]. Аналогично бевацизумабу афлиберцепт не показал достаточной эффективности в монотерапии у больных мКРП во второй линии лечения, что было проанализировано Patricia A. Tang et al. (2012) в исследовании II фазы [24].

Эффективность и безопасность афлиберцепта в сочетании с FOLFIRI были изучены в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании III фазы VELOUR с участием 1 226 больных метастатическим колоректальным раком, которые ранее получали химиотерапию с оксалиплатином. 30,4% пациентов получали в первой линии бевацизумаб. Первые результаты исследования были опубликованы при медиане наблюдения 22,28 мес. Общий эффект в группе с афлиберцептом составил 19,8 против 11,1% в группе плацебо ( $p = 0,0001$ ). Медиана времени до прогрессирования также оказалась достоверно выше в группе FOLFIRI + афлиберцепт – 6,9 мес. против 4,67 мес. (HR 0,758,  $p = 0,00007$ ). Было отмечено и увеличение медианы общей выживаемости в изучаемой группе – 13,5 мес. против 12,6 мес. [25, 26]. Дальнейшее наблюдение продемонстрировало достоверное преимущество афлиберцепта в сравнении с плацебо при оценке общей выживаемости. К 18 мес. этот показатель составил 38,5 против 30,9%, к 24 мес. – 28,0 против 18,7%, к 30 мес. – 22,3 против 12,0%. Таким образом, 30-месячная выживаемость в группе FOLFIRI + афлиберцепт оказалась в 2

раза выше, чем в группе FOLFIRI + плацебо. Токсичность III–IV степени, связанная как с афлиберцептом, так и с химиотерапией, отмечалась относительно редко, не носила кумулятивный характер и была обратимой. Следует отметить, что большинство выраженных побочных эффектов, связанных с афлиберцептом, встречались преимущественно на первых четырех курсах терапии. При дальнейшем лечении отмечалось их регрессирование [27].

***Первым препаратом из группы ингибиторов неоангиогенеза, рекомендованным к применению при мКРП, был бевацизумаб, блокирующий сосудистый эндотелиальный фактор роста A (VEGF-A)***

Также опубликованы предварительные данные анализа в рамках исследования VELOUR категории больных, получавших в первой линии терапии режимы с включением бевацизумаба. В этой группе пациентов также была показана более высокая эффективность режима FOLFIRI + афлиберцепт в сравнении с FOLFIRI + плацебо, тенденций к увеличению токсичности на фоне терапии афлиберцептом выявлено не было [28].

Таким образом, к настоящему моменту можно рекомендовать как продолженное применение бевацизумаба при смене режимов химиотерапии по причине прогрессирования заболевания, так и последовательное использование бевацизумаба и афлиберцепта.

Препараты из группы моноклональных антител к рецептору эпидермального фактора роста (МКА к EGFR) – цетуксимаб и панитумумаб – зарегистрированы к применению у пациентов с мКРП при наличии «дикого» типа гена KRAS. Следует отметить, что в отличие от ингибиторов неоангиогенеза, назначение МКА к EGFR в комбинации с различными режимами химиотерапии требует определенного подбора последней. На основании нескольких рандомизированных исследований (1-я линия терапии мКРП) и проведенного метаанализа следует избегать совместного применения МКА к EGFR и оксалиплатина, капецитабина или болюсного введения 5-ФУ [29–31].

Несмотря на то что применение комбинаций МКА к EGFR со стандартными режимами химиотерапии являются предпочтительными, монотерапия этими препаратами также демонстрирует свою эффективность, что может быть актуально, например, для больных мКРП во второй линии при непереносимости иринотекана.

Цетуксимаб представляет собой химерное моноклональное антитело класса G (IgG1), которое связывается с внеклеточным доменом рецептора эпидермального фактора роста EGFR [32]. Основным побочным эффектом при применении цетуксимаба является угреподобная пустулезная сыпь, локализующаяся преимущественно на лице и верхней половине туловища почти у 80% пациентов [33, 34]. Наличие и выраженность кожной сыпи, по данным большинства исследований, явилось важным фактором, предсказывающим эффективность лечения с включением цетуксимаба [35, 36].

При сравнении эффективности комбинации цетуксимаба и иринотекана с монотерапией иринотеканом у больных мКРП с гиперэкспрессией EGFR, получавших фторпиримидины или оксалиплатин в 1-й линии химиотерапии, было доказано значимое увеличение медианы времени до прогрессирования (4,0 против 2,6 мес., HR, 0,692; 95% CI, 0,617–0,776;  $P \leq 0,0001$ ) и значительно большая частота общих ответов (16,4 против 4,2%,  $P < 0,0001$ ). Не выявленное увеличение медианы общей выживаемости в группе комбинированного лечения (10,7 против 10,0 мес., HR 0,975; 95% CI, 0,854–1,114;  $P = 0,71$ ), по всей вероятности, объясняется тем, что около половины больных из контрольной группы (46,9%) после прогрессирования получали цетуксимаб [37].

В европейском многоцентровом исследовании BOND проведено сравнение эффективности комбинации цетуксимаб + иринотекан и монотерапии цетуксимабом (329 пациентов). Полный эффект не был достигнут ни в одной из групп. В то же время частичный эффект наблюдался в 22,9% случаев в 1-й группе против 10,8% в группе монотерапии цетуксимабом ( $p = 0,07$ ). Медиана времени до прогрессирования составила в группе цетуксимаб + иринотекан 4,1 мес., в группе цетуксимаб в монорежиме 1,5 мес. ( $p < 0,001$ ), медиана общей выживаемости – 8,6 мес. и 6,9 мес. соответственно ( $p = 0,48$ ) [35].

В 2008 г. на ESMO были представлены данные о ключевой роли влияния статуса гена KRAS на предполагаемую эффективность терапии цетуксимабом у больных мКРП. Проанализирован 281 случай из ранее опубликованных материалов по 7 проведенным исследованиям с 2005 по 2008 г. Мутации гена KRAS были выявлены у 98 пациентов. Из них у 40 (37,4%) отмечалась стабилизация болезни и у 58 (59,8%) – прогрессирование заболевания. Эффект был достигнут только у пациентов с «диким» типом гена KRAS. Медианы времени до прогрессирования и общей выживаемости были значительно ниже у пациентов с мутацией гена KRAS – 12 нед. против 24, 36 нед. против 44 соответственно [38].

В связи с тем, что ответ на лечение при наличии «дикого» типа гена KRAS составляет лишь 40%, был продолжен поиск дополнительных маркеров эффективности терапии МКА к EGFR. Известно, что мутации гена NRAS, встречающиеся в 2–2,5% случаев КРП, и мутации в 20-м экзоне гена PI3K (2,5–3% случаев) достоверно ассоциируются с плохим ответом на лечение МКА к EGFR [39]. По данным исследования De Roock et al., количество больных с объективным ответом на терапию среди пациентов с мутациями NRAS составляло 7,7 против 38,1% среди пациентов с «диким» типом генов KRAS и NRAS. Больные с мутациями в 20-м экзоне гена PI3K вовсе не ответили на лечение по сравнению с 36,8% ответивших среди пациентов с «диким» типом KRAS и PI3K [40]. В исследовании CRYSTAL из 430 пациентов с отсутствием мутации во 2-м экзоне гена KRAS у 63 больных (14,7%) выявлено наличие мутаций в других генах RAS. Показано достоверное снижение эффективности терапии цетуксимабом при наличии мутации в группе генов RAS [41].

Частота встречаемости мутации гена BRAF (V600E) при КРП составляет 5–11%. При ретроспективном анализе DiNicolantonio et al. было отмечено, что ни один из пациентов с «диким» типом гена KRAS не ответил на лечение МКА к EGFR при наличии мутации V600E в гене BRAF [42].

В отличие от цетуксимаба панитумумаб представляет собой полностью человеческое МКА к EGFR, что положительно влияет на частоту развития инфузионных реакций (III–IV степени – 2 против <0,5%). Частота развития других побочных эффектов и эффективность обоих препаратов достоверно не различаются [43]. Аналогично цетуксимабу панитумумаб демонстрирует свою эффективность при отсутствии мутации в генах RAS, BRAF, а выраженность сыпи коррелирует с эффективностью лечения [42, 44, 45, 46].

В проведенном рандомизированном исследовании во второй линии терапии мКРП панитумумаб показал свою эффективность в комбинации с режимом FOLFIRI. У пациентов с «диким» типом KRAS было достигнуто значительное увеличение времени до прогрессирования в группе FOLFIRI + панитумумаб: 6,7 мес. против 4,9 мес. (OR 0,82; 95% ДИ 0,69, 0,97;  $P = 0,023$ ). В этой группе также отмечена тенденция к увеличению медианы общей выживаемости: 14,5 мес. против 12,5 мес. (OR 0,92; 95% ДИ 0,78, 1,10;  $P = 0,37$ ). Общий эффект достиг 36% в группе FOLFIRI + панитумумаб против 10% в группе FOLFIRI ( $P < 0,0001$ ) [47].

В Голландии проведено ретроспективное исследование монотерапии панитумумабом у 31 пациента с «диким» типом KRAS, получавших ранее первую линию лечения на основе фторпиримидинов с возможным включением оксалиплатина и бевацизумаба, которым не была показана стандартная химиотерапия второй линии (иринотекан). Медиана времени до прогрессирования составила 3,4 мес., медиана общей выживаемости – 11,4 мес. от начала терапии панитумумабом. У 10 пациентов была достигнута частичная регрессия (32,3%), контроль над болезнью зафиксирован у 15 больных (48,4%) [48].

**Эффективность и безопасность афлиберцепта в сочетании с FOLFIRI были изучены в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании III фазы VELOUR с участием 1 226 больных метастатическим колоректальным раком, которые ранее получали химиотерапию с оксалиплатином**

Попытки повысить эффективность терапии мКРП посредством комбинирования существующих таргетных препаратов к настоящему моменту не привели к ожидаемым результатам, увеличив при этом токсичность проводимого лечения. При использовании бевацизумаба, панитумумаба и FOLFIRI во второй линии терапии мКРП у 173 больных частичный эффект был достигнут у 42,3% больных, контроль над болезнью составил 65,7%. Медиана времени до прогрессирования – 6,5 мес., медиана общей выживаемости – 15,4 мес. Токсичность III–IV степени отмечена в 64,5% случаев [49].

Подводя итоги, можно отметить, что к настоящему времени сформулированы основные тезисы, на основании которых может быть выбран оптимальный режим лечения мКРР во второй линии терапии.

Так, после прогрессирования на двухкомпонентных оксалиплатин-содержащих режимах (FOLFOX, CapeOx), возможно назначение во II линии иринотекана или режима FOLFIRI с возможным добавлением ингибиторов неопластогенеза (бевацизумаб, афлиберцепт) или в случае «дикого» типа генов RAS – МКА к EGFR (цетуксимаб, панитумумаб).

При назначении в I линии режима FOLFIRI в случае дальнейшего прогрессирования возможно применение как оксалиплатин-содержащих режимов (FOLFOX, CapeOx) с возможным добавлением бевацизумаба, так и МКА к EGFR в монорежиме или в комбинации с иринотеканом.

В случае прогрессирования на трехкомпонентных режимах (FOLFOXIRI) сохраняется возможность проведе-

ния II линии лечения путем назначения МКА к EGFR с возможным добавлением иринотекана или фторпиримидинов с возможным комбинированием их с бевацизумабом.

В свою очередь прогрессирование после I линии лечения с использованием фторпиримидинов в монорежиме (5-ФУ/ЛВ, капецитабин) дает возможность для дальнейшего применения различных схем химиотерапии и таргетных препаратов.

При использовании в I линии лечения МКА к EGFR при дальнейшем прогрессировании заболевания возможно применение ингибиторов неопластогенеза. В случае обратной ситуации при исходном назначении ингибиторов неопластогенеза (бевацизумаба) существует несколько возможностей использования таргетных препаратов во II линии терапии: продолжение лечения антиангиогенными препаратами (сохранение бевацизумаба либо замена его на афлиберцепт) либо начало терапии МКА к EGFR при отсутствии мутации в генах RAS.



#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.
2. Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2013 году. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2014. илл. 235 с.
3. Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. *Ann of Oncology*, 23: 2479-2516, 2012.
4. Tournigand C, Louvet C, Quinaux E et al. FOLFIRI Followed by FOLFOX6 or the Reverse Sequence in Advanced Colorectal Cancer: A Randomized GERCOR Study. *Journal of Clinical Oncology*, 22(2), 2004: 229-237.
5. Seymour MT, Maughan TS, Ledermann JA et al.; FOCUS Trial Investigators; National Cancer Research Institute Colorectal Clinical Studies Group. Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2007, 370(9582): 143-52.
6. Pitot HC, Rowland KM, Sargent DJ et al. N9841: A randomized phase III equivalence trial of irinotecan (CPT-11) versus oxaliplatin/5-fluorouracil (5FU)/leucovorin (FOLFOX4) in patients (pts) with advanced colorectal cancer (CRC) previously treated with 5FU. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*, 2005, 23(16): 3506.
7. George P Kim, Daniel J Sargent, Michelle R. Mahoney et al. Phase III Noninferiority Trial Comparing Irinotecan With Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin in Patients With Advanced Colorectal Carcinoma Previously Treated With Fluorouracil: N9841. *JCO*, 2009, 27(17): 2848-2854.
8. Rothenberg ML, Cox JV, Butts C et al. Capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus 5-fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin (FOLFOX-4) as second-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III noninferiority study. *Annals of Oncology*, 2008, 19: 1720-1726.
9. Manzano JL, Diaz N, Rolfo C et al. Phase II comparative study of capecitabine combined with oxaliplatin (XELOX) and CPT-11 (XELIRI) for advanced colorectal cancer patients (p) previously treated with 5-FU-based chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 25, No 18S (June 20 Supplement), 2007: 14544.
10. Grothey A, Jordan K, Kellner O et al. Capecitabine/irinotecan (CapIri) and capecitabine/oxaliplatin (CapOx) are active second-line protocols in patients with advanced colorectal cancer (ACRC) after failure of first-line combination therapy: Results of a randomized phase II study. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*, 2004, 22(14): 3534.
11. Giantonio B, Catalano P, Meropol N 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, 20: 1539-1544.
12. Kabbinavar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L et al. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2003, 21: 60.
13. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2004. 350: 2335.
14. Saltz L, Clarke S, Diaz Rubio E et al. Bevacizumab (Bev) in combination with XELOX or FOLFOX4: Updated efficacy results from XELOX 1/ NO16966, a randomized phase III trial in first line metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2007, 25: 4028.
15. Saltz LB, Clarke S, Diaz Rubio E et al. Bevacizumab (Bev) in combination with XELOX or FOLFOX4: Efficacy results from XELOX 1/ NO16966, a randomized phase III trial in the first line treatment of metastatic colorectal cancer (MCRQ). 2007. GI. Cancers. Symposium, 238.
16. Tebbutt N, GebSKI V, Wilson K et al. International randomised phase III study of capecitabine (Cap), bevacizumab (Bev) and mitomycin C (MMC) in first line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): final results of the AGITG MAX trial. *Europ. J. Cancer.*, 2009, 321(7(2)): 6001.
17. Bennouna Jaffar, Sastre Javier, Dirk Arnold et al., on behalf of the ML18147 Study Investigators. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *The LANCET Oncology*, 2013, 14(1): 29-37.
18. Österlund P, Alonso-Orduña V, Schlichting C et al. Bevacizumab plus chemotherapy beyond first progression in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) previously treated with first-line bevacizumab plus chemotherapy (ML18147): Efficacy and safety analyses by oxaliplatin vs irinotecan-based CT. *Ann Oncol*, 2012, 23(9): ix195.
19. Masi G, Salvatore L, Boni L et al.; on behalf of the BEBYP Study Investigators. 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, 18, pii: mdv012.
20. Masi G, Loupakis F, Salvatore L et al. A randomized study evaluating the continuation of bevacizumab beyond progression in metastatic colorectal cancer patients who received bevacizumab as a part of first-line treatment: results of the BEBYP trial by the gruppo oncologico nord Ovest (GONO). *Ann Oncol*, 2012; 23 (Suppl 9): Abstract LBA17.
21. Tzu-Fei Wang and Albert Craig Lockhart. Afibercept in the Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. *Clin Med Insights Oncol.* 2012, 6: 19-30.
22. Holash J, Davis S, Papadopoulos N et al. VEGF-Trap: a VEGF blocker with potent antitumor effects. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002 Aug 20;99(17): 11393-8. Epub 2002 Aug 12.
23. Kim ES, Serur A, Huang J et al. Potent VEGF blockade causes regression of coopted vessels in a model of neuroblastoma. *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 2002, 20; 99(17): 11399-404. Epub 2002 Aug 12.
24. Patricia A Tang, Steven J Cohen, Christian Kollmannsberger et al. Phase II Clinical and Pharmacokinetic Study of Afibercept in Patients with Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer. *Clin Cancer Res*, November 1, 2012; 6023.
25. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R. Intravenous afibercept versus placebo in combination with irinotecan/5-FU (FOLFIRI) for second-line treatment of metastatic colorectal cancer (MCRQ): results of a multinational Phase III trial (EFC10262-VELOUR). *Ann Oncol.* 2011, 22.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.