УДК 616.351-006.6-085:33

DOI: 10.34215/1609-1175-2020-4-24-28

Показатель «затраты-эффективность» в терапии колоректального рака

Е.В. Елисеева¹, Ю.Ю. Петухова^{1, 2}, А.Г. Петухова¹¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия;² Приморский краевой онкологический диспансер, Владивосток, Россия

Представлены современные данные о различных схемах терапии колоректального рака с точки зрения показателя «затраты-эффективность», а также информация о государственных программах, направленных на ежегодное увеличение финансирования здравоохранения, связанного с предупреждением и лечением злокачественных новообразований. Обсуждается статистика ежегодного прироста заболеваемости раком ободочной и прямой кишки. Обозначена актуальная проблема увеличения количества ресурсоемких лекарственных препаратов онкологического профиля, с чем связана необходимость анализа эффективности затрат.

Ключевые слова: рак ободочной и прямой кишки, лекарственная терапия, таргетные препараты, моноклональные антитела, фармакоэкономический анализ

Поступила в редакцию 27.07.2020 г. Принята к печати 23.09.2020 г.

Для цитирования: Елисеева Е.В., Петухова Ю.Ю., Петухова А.Г. Показатель «затраты-эффективность» в терапии колоректального рака. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2020;4:24–8. doi: 10.34215/1609-1175-2020-4-24-28

Для корреспонденции: Петухова Юлия Юрьевна – заместитель главного врача по лечебной работе Приморского краевого онкологического диспансера (690105, г. Владивосток, ул. Русская, 59), аспирант Тихоокеанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-0724-9736; e-mail: juliapetukhovavl@mail.ru

Cost-effectiveness indicator for colorectal cancer therapy

E.V. Eliseeva¹, Yu.Yu. Petukhova^{1, 2}, A.G. Petukhova¹¹ Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia; ² Primorskiy Regional Oncological Dispensary, Vladivostok, Russia

Summary: Contemporary data on different therapy schemes for colorectal cancer are presented from the point of view of “cost-effectiveness” indicator. There is an information about Federal programs aimed at increasing annual healthcare financing connected with preventing and curing malignancies. The statistics of the annual growth in colon and rectum cancer rates is discussed. An actual problem of increasing number of resource-intensive medicines for oncology treatment is stated. This is the reason to analyze cost-effectiveness.

Keywords: colon and rectum cancer, drug therapy, target medicines, homogenous antibodies, pharm economical analysis

Received: 27 July 2020; Accepted: 23 September 2020

For citation: Eliseeva EV, Petukhova YuYu, Petukhova AG. Cost-effectiveness indicator for colorectal cancer therapy. *Pacific Medical Journal*. 2020;4:24–8. doi: 10.34215/1609-1175-2020-4-24-28

Corresponding author: Yulia Yu. Petukhova, MD, deputy chief physician, Primorye Regional Cancer Dispensary (59 Russian St., Vladivostok, 690105, Russian Federation), postgraduate student of the Pacific State Medical University; ORCID: 0000-0002-0724-9736; e-mail: juliapetukhovavl@mail.ru

В 2019 г. в России был запущен национальный проект «Здравоохранение», на реализацию которого из государственного бюджета выделено 1,33 трлн рублей. Большая часть расходов была направлена на борьбу с онкологическими заболеваниями, и на это был выделен триллион рублей или 63 % бюджета национального проекта. Таким образом, в соответствии с указом Президента Российской Федерации об онкологической помощи от 7 мая 2018 г. в рамках этого национального проекта предусмотрено действие федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями». Срок его действия с 1 января 2019 г. до 31 февраля 2024 г. С 2019 по 2021 годы запланирован постоянный рост финансирования этой отрасли медицины – с 117,4 до 193,4 млрд рублей в год. В последующие годы расходы составят 162 млрд рублей в год. Основные цели проекта заключаются в раннем выявлении зло-

качественных новообразований, увеличении пяти-летней выживаемости и уменьшении одногодичной летальности пациентов. Указом Президента поставлена задача до 2024 г. снизить уровень смертности от онкологических заболеваний на 6 % – не более 185 случаев на 100 тыс. человек. В 85 субъектах Российской Федерации разработаны и утверждены региональные программы «Борьба с онкологическими заболеваниями». Финансирование лекарственного обеспечения пациентов онкологического профиля в соответствии с клиническими рекомендациями в 2019 г. составило 70 млрд, а в 2020 г. – 120 млрд рублей. В последующие годы затраты на оказание лекарственной медицинской помощи при злокачественных новообразованиях увеличатся до 140 млрд рублей в год*.

* Паспорт федерального проекта на сайте: <http://zdrav.tmbreg.ru/assets/files/gosprogramm/nacionalnyy-proekt-zdravoohranenie/>

При использовании медикаментозного способа лечения среди наиболее высокочастотных нозологий онкологического профиля находится рак ободочной и прямой кишки (колоректальный рак – КРР), занимающий в России одну из лидирующих позиций в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями. По заболеваемости среди мужчин он находится на третьем месте после раков легкого и желудка, среди женщин – после раков молочной железы и кожи [1]. В 2017 г. в Российской Федерации зарегистрировано 42 087 новых случаев КРР и 23 022 летальных исхода от этого заболевания [2].

Статистические данные развитых стран мира также демонстрируют тенденцию к ежегодному увеличению количества впервые выявленного рака ободочной и прямой кишки по сравнению с опухолевыми заболеваниями других локализаций (исключение – рак легкого) [1]. Этот показатель в различных странах демонстрирует значительные колебания: от высоких в Северной Америке, Европе, Австралии, Новой Зеландии и Южной Корее, и средних в Латинской Америке до низких в Африке и Южно-Центральной Азии [3]. Такое географическое разнообразие обусловлено степенью влияния различных факторов риска: особенностей питания и экологии, наличия/отсутствия вредных привычек на фоне генетически детерминированной предрасположенности к данному виду злокачественных новообразований. Каждый год в мире диагностируется более 800 тыс. первичных случаев КРР и 440 тыс. связанных с ним летальных исходов. Заболеваемость раком ободочной кишки составляет 11,6 на 100 тыс. населения среди мужчин и 9,2 на 100 тыс. населения – среди женщин, а раком прямой кишки – 11 и 7,1 на 100 тыс., соответственно.

К факторам риска, связь которых с КРР доказана, относятся географическая зона и уровень социально-экономического развития, расовая принадлежность и наследственная отягощенность, длительно текущие воспалительные заболевания кишечника, первичный склерозирующий холангит в сочетании с язвенным колитом и болезнью Крона, а также интенсивное курение. К протективным факторам причисляют высокую физическую активность и прием салицилатов [4]. Имеются сведения о роли таких анамнестических предикторов, как избыточная масса тела и сахарный диабет 2-го типа [5].

У КРР выявлен ряд микробиологических особенностей, которые в корне изменили представление о генезе данной опухоли и открыли новые возможности ее профилактики и терапии. Исследования показали принципиальные отличия микробиома опухолевой и здоровой слизистой оболочки кишечника, как по морфотипу и грам-принадлежности, так и по антагонистической, гемолитической и рибонуклеотической активности. Микробиом КРР характеризуется высоким уровнем антогонизма, в связи с чем отсутствует возможность колонизировать опухоль бактериями с высокой рибонуклеотической

активностью и тем самым, возможно, затормозить ее прогрессирование [6].

Важной составляющей профилактики КРР считаются скрининг и неинвазивная ранняя диагностика [7]. Существуют две категории скрининговых технологий: 1) тесты на кровь, отслаивающуюся ДНК или специфические ферменты в образцах стула, 2) инструментальные обследования, включающие ректоромано- и колоноскопию. Несмотря на инвазивность, структурные исследования имеют то преимущество, что во время их выполнения подозрительные очаги (аденоматозные полипы и др.) могут быть обнаружены и удалены [8, 9].

Лечение КРР обсуждается уже не менее двух сотен лет, а колостомия, по свидетельству историков, выполнялась и около двух тысяч лет назад [10]. В начале XVIII века Королевская академия наук в Париже представила сведения о целенаправленном формировании стомы. Долгое время единственным методом лечения онкологических заболеваний считался хирургический. О возможности комплексного лечения стали говорить только с середины XX века. Современная терапия колоректального рака основывается на трех основных составляющих: хирургическое вмешательство, облучение и лекарственные препараты. Так, фторурацил использовался для монотерапии КРР вплоть до конца XX столетия. Создание этого препарата способствовало незначительному сокращению количества пациентов с прогрессированием КРР после радикальных операций и увеличению медианы общей выживаемости при метастатическом поражении с 6 до 11–14 месяцев [11]. В 1998 г. в схемы лечения был введен иринотекан, что увеличило продолжительность жизни больных КРР [12, 13]. Оксалиплатинсодержащий режим (FOLFOX), получивший распространение с 2005 г., оказался эффективнее комбинации иринотекана с лейковорином и фторурацилом [14]. Благодаря увеличению количества эффективных цитостатиков и использованию новых лечебных режимов стало возможным проведение нескольких линий терапии, что позволило существенно увеличить продолжительность жизни больных метастатическим КРР. При этом выживаемость зависит от количества препаратов, используемых в первой линии терапии: при применении двух агентов она составляет 10–15 месяцев, трех – 15–20 месяцев, а более трех – 20–25 месяцев [11, 15]. При оксалиплатинсодержащем режиме около 16 % пациентов с изначально нерезектабельными метастазами удастся радикально прооперировать, при этом побочные эффекты лечения достаточно управляемы [16].

Стремительно развивается целевая (таргетная) терапия злокачественных опухолей, в основе которой лежит точечное воздействие на определенные рецепторы или сигнальные пути, передающие информацию в ядро клетки. К важным задачам клинических исследований в этой области относится изучение безопасности, переносимости, иммуногенности и максимально толерантной дозы препаратов,

типичные профили распределения лекарственных средств, обусловленные мишенью, и другие фармакокинетические аспекты [17]. В качестве наиболее перспективных целей здесь рассматривают рецепторы ростовых факторов КРР – эпидермального и сосудистого эндотелиального факторов роста, достаточно часто гиперэкспрессирующихся в этой опухоли [18]. На сегодняшний день для 1-й линии терапии метастатического КРР используются три таких препарата – цетуксимаб, панитумумаб и бевацизумаб [19]. Критерием отбора пациентов для лечения антагонистами эпидермального фактора роста (цетуксимаб, панитумумаб) считается статус мутации генов семейства RAS [20]. При наличии резектабельных отдаленных метастазов к наиболее выигрышной тактике относится их комбинация с циторедуктивным хирургическим вмешательством. Результатом такого подхода стало достоверное увеличение общей выживаемости [21, 22]. Дополнительное использование моноклональных антител (цетуксимаб, панитумумаб и бевацизумаб) в сочетании с химиотерапией позволило увеличить общую выживаемость при метастатическом КРР до 24–30 месяцев [11]. К таргетным препаратам 2-й линии лечения рака ободочной и прямой кишки относятся регорафениб, рамуцирумаб и афлиберцепт [23, 24]. Благодаря внедрению фармакологических достижений в сферу терапии КРР стало возможным формирование индивидуальных лечебных планов [25].

Использование моноклональных антител в комбинации с лекарственным лечением больных метастатическим КРР значительно увеличивает стоимость терапии, чем обусловлена необходимость экономической оценки ее схем. Один из методов фармакоэкономического анализа – QALY (quality-adjusted life year): прибавка качественной жизни, выраженная в годах или месяцах. Например, использование бевацизумаба при КРР привело к росту QALY на 2,5 месяца, что стоило 59 361 доллар США [14, 26]. QALY для регорафениба составляет 3,2 месяца (стоимость 11 267 долларов США), для цетуксимаба – 1,9 месяца (стоимость 9 612 долларов США), для панитумумаба – 3 месяца (стоимость 18 563 доллара США) [27].

В большинстве стран, оценивающих показатели «затраты-эффективность» применения моноклональных антител в лечении больных КРР, такие режимы признаны эффективными клинически (так как каждый месяц сохраненной жизни бесценен), но неэффективными экономически. Ретроспективное обобщение упомянутых исследований указывает на значимую разнородность включенных в них популяций пациентов и видов медицинских услуг, различия в анализе стоимости препаратов, организации системы здравоохранения и финансировании. Это определяет невозможность распространения результатов исследований, выполненных в одной стране, на другие страны. Фармакоэкономический анализ необходимо проводить в условиях стандартизации групп пациентов, медицинских услуг и затрат на

лечение в целях сопоставимости результатов. Моделирование, основанное на данных клинических исследований, имеет свои минусы: выбор больных в соответствии с определенными критериями делает невозможным полное транслирование результатов на обычную популяцию пациентов с метастатическим КРР. Чаще всего после прогрессирования онкологического процесса пациенты остаются без наблюдения, что ограничивает сбор данных по дальнейшим схемам лечения, а также по степени их влияния на общую выживаемость. Совокупность данных факторов обуславливает необходимость дополнительного фармакоэкономического анализа в группе больных, получающих, как минимум две линии терапии, особенно в условиях появления биоаналогов и снижения цен на моноклональные антитела с учетом финансирования здравоохранения в России [14]. Использование рутинных схем в 1-й и 2-й линиях терапии при КРР считается фармакоэкономически наиболее обоснованным, чем применение таргетной терапии на начальном этапе. Относительно недорогие и высокоэффективные схемы FOLFOX, FOLFIRI, FOLFOXIRI в условиях ограниченного финансирования здравоохранения представляют возможность обеспечить качественной фармакотерапевтической помощью большее количество пациентов, чем дорогостоящие таргетные препараты [25, 28].

Лекарственное лечение метастатического КРР прошло путь от эмпирического применения различных режимов к четкой системе персонализированных терапевтических алгоритмов, основанных на оценке клиники заболевания и учете молекулярно-генетических особенностей опухоли [29]. Такая тактика привела к значимому увеличению медианы продолжительности жизни пациентов [19]. Исследования в области предикторных маркеров, создание новых препаратов и их комбинаций, а также увеличение продолжительности жизни пациентов с метастатическим КРР усложняют выбор не только режима первой линии лечения, но и оптимальной последовательности схем лекарственной терапии, в том числе с применением таргетных препаратов. Сегодня меняется парадигма восприятия КРР врачами и пациентами, который ранее рассматривался исключительно как фатальная болезнь, где основной целью лечения было улучшение качества жизни. Теперь же намечен путь к восприятию данного заболевания в качестве хронического процесса с возможностью специфической терапии в комбинации с локальным лечением, что позволит пациентам жить с метастазами годами [30].

В связи с увеличением количества ресурсоемких лекарственных препаратов онкологического профиля возникает необходимость уточнения эффективности затрат. С этой целью требуется детальное изучение фармакоэкономических аспектов противоопухолевой терапии наиболее дорогостоящими таргетными и иммунными препаратами в сравнении с ранее рекомендованными схемами лекарственного лечения. Такой

фармакоэкономический анализ будет способствовать корректному формированию клинико-статистических групп и более рациональному использованию регионального бюджета здравоохранения при сохранении важнейших характеристик специальной лекарственной терапии – эффективности и переносимости препаратов.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании работы из собственных средств.

Литература / References

- Идиятуллина Э.Т., Павлов В.Н. Современные аспекты эпидемиологии, диагностики и терапии колоректального рака. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2017;4:115–21. [Idiyatullina ET, Pavlov VN. Modern aspects of epidemiology, diagnosis and therapy of colorectal cancer. *Medical Bulletin of Bashkortostan*. 2017;4:115–21 (In Russ).]
- Клинические рекомендации. Злокачественные новообразования ободочной кишки и ректосигмоидного отдела. М.: МЗ РФ, 2020:57. [Klinicheskie rekomendacii. Zlokachestvennye novooobrazovaniya obodochnoi kishki i rectosigmoidnogo otdela. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2020:57 (In Russ).]
- Федоров В.Э., Поделякин К.А. Эпидемиологические аспекты колоректального рака (обзор). *Медицинский альманах*. 2017;4:145–8. [Fedorov VE, Podelyakin KA. Epidemiological aspects of colorectal cancer (review). *Medical Almanac*. 2017;4:145–8 (In Russ).]
- Прудникова Я. И., Кручинина М. В., Светлова И. О., Курилович С.А., Войццкий В.Е., Рязузов М.Е., Хадагаев И.Б. Колоректальный рак: факторы риска и протекции. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017;9:96–105. [Prudnikova YaI, Kruchina MV, Svetlova IO, Kurilovich SA, Voitsitsky VE, Ryaguzov ME, Khadagaev IB. Colorectal cancer: Risk factors and protection. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017;9:96–105 (In Russ).]
- Штыгашева О.В., Агеева Е.С., Гузарь Я.Р. Анамнестические предикторы колоректального рака. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;2:50–4. [Shtygashева OV, Ageeva ES, Guzar YaR. Anamnestic predictors of colorectal cancer. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;2:50–4 (In Russ).]
- Гатаулин И.Г., Ильинская О.Н., Гатаулин Б.И. Бактериальная микрофлора, ассоциированная с колоректальным раком. *Исследования и практика в медицине*. 2019;6(1S):97. [Gataullin IG, Ilinskaya ON, Gataullin BI. Bacterial microflora associated with colorectal cancer. *Research and Practical Medicine Journal*. 2019;6(1S):97 (In Russ).]
- Ахмалтдинова Л.Л., Авдиенко О. В., Сирота В.Б., Жумалиева В.А., Турмухамбетова А.А. Биомаркеры в диагностике колоректального рака. *Медицина и экология*. 2018;3:11–6. [Akhmaltdinova LL, Avdienko OV, Sirota VB, Zhumaliev VA, Turmukhambetova AA. Biomarkers in the diagnosis of colorectal cancer. *Medicine and Ecology*. 2018;3:11–6 (In Russ).]
- Jahn B, Sroczynski G, Bundo M, Muhlberger N, Puntcher S, Todorovic J, et al. Effectiveness, benefit harm and cost effectiveness of colorectal cancer screening in Austria. *BMC Gastroenterol*. 2019;19. doi: 10.1186/s12876-019-1121-y.
- Халин К.Д., Агапов М.Ю., Зверева Л.В. Диагностическая ценность предоперационной биопсии в дифференциальной диагностике эпителиальных образований толстой кишки. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2018;1:41–3. [Khalin KD, Agarov MYu, Zvereva LV. Diagnostic value of preoperative biopsy in differential diagnosis of epithelial colorectal tumors. *Pacific Medical Journal*. 2018;1:41–3 (In Russ).]
- Станоевич У.С., Крашихина Т.В., Колесников П.Г., Рагимов В.А., Харченко Н.В. Эволюция хирургического лечения колоректального рака. *Вестник РНЦРР*. 2017;3:4–17. [Stanoevich US, Ashikhmina TV, Kolesnikov PG, Ragimov VA, Kharchenko NV. Evolution of surgical treatment of colorectal cancer. *Bulletin of the RNCRR*. 2017;3:4–17 (In Russ).]
- Доброва Н.В., Гордеева О.О., Черноглазова Е.В., Трякин А.А. Химиотерапия в лечении локализованного и метастатического рака толстой кишки: новое и еще не забытое старое. *Медицинский совет*. 2017;14:67–76. [Dobrova NV, Gordeeva OO, Chernoglazova EV, Tryakin AA. Chemotherapy in the treatment of localized and metastatic colon cancer: New and not yet forgotten old. *Medical Council*. 2017;14:67–76 (In Russ).]
- Иванов В.А., Гордеев С.С., Байчоров А.Б., Алиев В.А., Кузмичев Д.В., Польшинский А.В., Расулов А.О. Иринотекан в лечении колоректального рака. *Онкологическая колопроктология*. 2017;1:46–56. [Ivanov VA, Gordeev SS, Baychorov AB, Aliev VA, Kuzmichev DV, Polynsky AV, Rasulov AO. Irinotecan in the treatment of colorectal cancer. *Oncological Coloproctology*. 2017;1:46–56 (In Russ).]
- Доброва Н.В., Борисова Е.И., Даренская А.Д. Результаты использования тегафура в комбинации с иринотеканом и оксалиплатином у пациентов с распространенным колоректальным раком. *Медицинский совет*. 2018;19:42–9. [Dobrova NV, Borisova EI, Darenskaya AD. Results of using tegafur in combination with irinotecan and oxaliplatin in patients with advanced colorectal cancer. *Medical Council*. 2018;19:42–9 (In Russ).]
- Федянин М.Ю., Трякин А.А., Рогов В.А., Ганичева Л.М., Фролов М.Ю., Тюлядин С.А. Фармакоэкономические особенности выбора системной терапии больных метастатическим раком толстой кишки. *Онкологическая колопроктология*. 2017;2:36–42. [Fedyanin MYu, Tryakin AA, Rogov VA, Ganicheva LM, Frolov MYu, Tyulyandin SA. Pharmacoeconomical features of the choice of systemic therapy for patients with metastatic colon cancer. *Oncological Coloproctology*. 2017;2:36–42 (In Russ).]
- Лобан В.И. Комбинированное лечение метастатического колоректального рака. *Современные инновации*. 2016;4:36–7. [Loban VI. Combined treatment of metastatic colorectal cancer. *Modern Innovation*. 2016;4:36–7 (In Russ).]
- Доброва Н.В., Аратюнян Э.А., Полушкина И.Н., Алиев В.А. Предварительные результаты использования фторафура в комбинации с иринотеканом и оксалиплатином у пациентов с распространенным колоректальным раком. *Онкологическая колопроктология*. 2017;4:44–53. [Dobrova NV, Arutyunyan EA, Polushkina IN, Aliev VA. Preliminary results of the use of fluorafur in combination with irinotecan and oxaliplatin in patients with advanced colorectal cancer. *Oncological Coloproctology*. 2017;4:44–53 (In Russ).]
- Забелин М.В., Каприн А.Д., Костин А.А., Гамеева Е.В., Варламова С.Е. Ингибиторы EGFR в лечении колоректального рака. *Исследования и практика в медицине*. 2018;3:77–84. [Zabelin MV, Kaprin AD, Kostin AA, Gamedeva EV, Varlamova SE. EGFR Inhibitors in the treatment of colorectal cancer. *Research and Practical Medicine Journal*. 2018;3:77–84 (In Russ).]
- Sigismund S, Avanzato D, Lanzetti L. Emerging functions of the EGFR in cancer. *Mol Oncol*. 2018;12:3–20.
- Мирзаев Т. Проблемы лечения колоректального рака. *International Scientific Review*. 2017;8:73–5. [Mirzaev T. The problem of treatment of colorectal cancer. *International Scientific Review*. 2017;8:73–5 (In Russ).]
- Osumi H, Shinozaki E, Suenaga M, Matsusaka S, Konishi T. RAS mutation is a prognostic biomarker in colorectal cancer patients with metastasectomy. *Int J Cancer*. 2018;139:803–11.
- Владимирова Л.Ю., Абрамова Н.А., Сторожакова А.Э. Таргетная терапия анти-EGFR моноклональными антителами в лечении колоректального рака. *Злокачественные опухоли*. 2016;4:87–91. [Vladimirova LYu, Abramova NA, Storozhakova AE. Targeted therapy with anti-EGFR monoclonal antibodies

- ies in the treatment of colorectal cancer. *Malignant Tumours*. 2016;4:87–91 (In Russ).]
22. Кит О.И., Владимирова Л.Ю., Абрамова Н.А., Сторожакова А.Э., Калабанова Е.А., Кабанов С.Н. и др. Применение моноклональных антител – блокаторов EGFR в лечении метастатического колоректального рака с хирургическим удалением метастазов и без него. *Российский онкологический журнал*. 2016;1–2:66–71. [Kit OI, Vladimirova LYu, Abramova NA, Storozhakova AE, Kalabanova EA, Kabanov SN, et al. Application of monoclonal antibody-blockers EGFR in the treatment of metastatic colorectal cancer with or without surgical removal of metastases. *Russian Journal of Oncology*. 2016;1–2:66–71 (In Russ).]
23. Забелин М.В., Гордеев С.С., Петров О.Л., Костин А.А., Варламова С.Е. Роль антиангиогенных препаратов в лечении больных метастатическим колоректальным раком. *Онкологическая колопроктология*. 2018;1:11–8. [Zabelin MV, Gordeev SS, Petrov OL, Kostin AA, Varlamova SE. The role of antiangiogenic drugs in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer. *Oncological Coloproctology*. 2018;1:11–8 (In Russ).]
24. Kimura M, Usami E, Iwai M, Go M, Teramachi H, Yoshimura T. Comparison of cost-effectiveness of regorafenib and trifluridine/tipiracil combination tablet for treating advanced and recurrent colorectal cancer. *Mol Clin Oncol*. 2016;5:635–40.
25. Болотина Л.В., Каприн А.Д. Вторая линия таргетной терапии метастатического колоректального рака. Возможности выбора. *Медицинский совет*. 2018;19:22–6. [Bolotina LV, Kaprin AD. The second line of targeted therapy for metastatic colorectal cancer. Choice. *Medical Council*. 2018;19:22–6 (In Russ).]
26. Трякин А.А., Балунов П.А. Фармакоэкономическая оценка применения таргетной терапии и химиотерапии. *Медицинский совет*. 2018;19:50–5. [Tryakin AA, Balunov PA. Pharmacoeconomical assessment of the use of targeted therapy and chemotherapy. *Medical Council*. 2018;19:50–5 (In Russ).]
27. Авксентьев Н. А., Деркач Е. В., Пядушкина Е.А., Тер-Ованесов М.Д. Стоимость лечения метастатического колоректального рака во второй и последующих линиях терапии с использованием таргетных препаратов. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2016;2:38–44. [Avksentiev NA, Derkach EV, Pyadushkina EA, Ter-Ovanesov MD. Cost of treatment of metastatic colorectal cancer in the second and subsequent lines of therapy using targeted drugs. *Pharmacoeconomics. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology*. 2016;2:38–44 (In Russ).]
28. Rivera F, Valladares M., Gea S., Lopez-Martinez N. Cost-effectiveness analysis in the Spanish setting of the peak trial of panitumumab plus mFOLFOX6 compared with bevacizumab plus mFOLFOX6 for first-line treatment of patients with wildtype RAS metastatic colorectal cancer. *J Med Econ*. 2017;20:574–84.
29. Даренская А.Д., Доброва Н.В., Медведева Б.М. Цетуксимаб в терапии метастатического колоректального рака: История вопроса и клиническое наблюдение. *Медицинский совет*. 2018;19:32–41. [Darenskaya AD, Dobrova NV, Medvedeva BM. Cetuximab in the treatment of metastatic colorectal cancer: Background and clinical observation. *Medical Council*. 2018;19:32–41 (In Russ).]
30. Федянин М.Ю., Тюляндин С.А. Выбор последовательности комбинаций химиопрепаратов и моноклональных антител в лечении больных метастатическим раком толстой кишки. *Злокачественные опухоли*. 2018;2:50–9. [Fedyanin MYu, Tyulyandin SA. Choosing the sequence of combinations of chemotherapy drugs and monoclonal antibodies in the treatment of patients with metastatic colon cancer. *Malignant Tumours*. 2018;2:50–9 (In Russ).]