

Лечение и профилактика ладонно-подошвенной кожной реакции — дерматологического нежелательного эффекта регорафениба (обзор литературы)



E. A. Шатохина

Е. А. Шатохина, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии
Л. С. Круглова, д.м.н., проф., зав. кафедрой дерматовенерологии и косметологии, проректор по учебной работе
П. Г. Носикова, ординатор кафедры дерматовенерологии и косметологии

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России, г. Москва

Treatment and prevention of hand-foot skin reaction — dermatological adverse effect of regorafenib (literature review)

E. A. Shatkhina, L. S. Kruglova, P. G. Nosikova

Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow, Russia



Л.С. Круглова

Резюме

Регорафениб является препаратом противоопухолевой таргетной терапии, который представляет собой ингибитор многочисленных протеинкиназ, подавляющий онкогенез, ангиогенез, микроокружение и иммунную систему опухоли. Благодаря уникальному механизму действия регорафениб демонстрирует высокую эффективность при лечении различных опухолей. Наиболее частым нежелательным явлением, связанным с регорафенибом и приводящим к снижению дозы или его отмене, является проявление кожной токсичности — ладонно-подошвенная кожная реакция. В обзоре собраны опубликованные данные, основанные на результатах исследований и опыте по управлению этим дерматологическим нежелательным явлением. Надлежащая осведомленность персонала и пациентов, мониторинг, профилактика и лечение необходимы для снижения частоты, продолжительности и тяжести связанной с регорафенибом ладонно-подошвенной кожной реакции. Определение оптимального алгоритма ведения пациентов с данным осложнением становится необходимой составляющей комплексного лечения пациентов, получающих противоопухолевую терапию регорафенибом, особенно учитывая тот факт, что ладонно-подошвенная кожная реакция является маркером ее эффективности.

Ключевые слова: таргетная терапия, мультикиназные ингибиторы, регорафениб, кожная токсичность, ладонно-подошвенная кожная реакция, пальмарно-плантарная эритродизестезия, поддерживающая онкодерматология.

Summary

Regorafenib is an agent of targeted cancer therapy, that is a multikinase inhibitor of angiogenesis, oncogenesis, microenvironment and tumor immune system. Due to the unique mechanism of action, regorafenib is highly effective in the treatment of various tumors. The most common adverse event associated with regorafenib, leading to a dose reduction or its cancellation, is a manifestation of skin toxicity — hand-foot skin reaction. The review compiles published data based on research and experience in managing this dermatological adverse event. Adequate staff and patient awareness, monitoring, prevention, and treatment are necessary to reduce the incidence, duration, and severity of hand-foot skin reaction associated with regorafenib. Determining the optimal management for patients with this complication becomes an essential component of the complex treatment of patients receiving regorafenib anti-tumor therapy, especially considering the fact that hand-foot skin reaction is a marker of its effectiveness.

Key words: target therapy, multikinase inhibitors, regorafenib, skin toxicity, hand-foot skin reaction, palmar-plantar erythrodysesthesia, supportive oncology.

Введение

Регорафениб (Stivarga, Bayer Health Care Pharmaceuticals) является новым пероральным противоопухолевым мультикиназным ингибитором, который блокирует клеточные сигнальные пути, участвующие в образовании и прогрессировании опухоли — протеинкиназы, связанные с ангиогенезом (VEGFR 1–3 и TIE 2), онкогенезом (c-KIT и RET) и участвующие в поддержании микроокружения опухоли (PDGFR и FGFR), а также нарушает иммунную систему опухоли, ингибируя CSFR-1 — рецептор, необходимый для дифференцировки и набора опухолевых макрофагов [1,

2, 32, 33]. Регорафениб оказывает выраженные антиангиогенное и антипролиферативное воздействие и показан для:

- лечения взрослых пациентов с метастатическим колоректальным раком (мКРР), которые ранее получали или которым не показаны стандартные опции лекарственной терапии;
- пациентов с метастатическими гастроинтестинальными стромальными опухолями (ГИСО), которые не могут быть удалены хирургическим путем и не отвечают на стандартную терапию [3–5];

- терапии печеночно-клеточного рака у пациентов, которым уже проводилась терапия сорафенибом.

Рекомендуемая доза регорафениба составляет 160 мг и принимается раз в день в течение 3 недель, после чего следует неделя перерыва. Этот 4-недельный период считается циклом лечения. Лечение следует продолжать до тех пор, пока не будет получен эффект или не возникнет неприемлемая токсичность. Следует отметить, что регорафениб метаболизируется CYP3A4 и UGT1A9, поэтому

Таблица 1

Модификации дозы регорафениба в зависимости от степени тяжести ЛПКР согласно общим терминологическим критериям неблагоприятных событий в. 4.03 Национального института рака (NCI, США) [8, 10, 12]

	I степень	II степень	III степень
ЛПКР (синдром пальмарно-плантарной эритродизестезии)	Минимальные изменения кожи или дерматит (эритема, отек или гиперкератоз) — нет боли	Кожные изменения (шелушение, пузыри, кровоточивость, отек или гиперкератоз) — боль, ограничивающая повседневную активность	Выраженные изменения кожи (шелушение, пузыри, кровоточивость, отек или гиперкератоз) — боль, ограничивающая самообслуживание
Принципы модификации дозы регорафениба	Не уменьшайте дозу и немедленно начните поддерживающее лечение	Первый эпизод: рассмотрите возможность снижения дозы на 1 уровень и примите немедленные меры по поддерживающему лечению (уровень дозы 1, 160 мг в день; уровень дозы –1, 120 мг в день; уровень дозы –2, 80 мг в день). Если улучшения нет, прервите терапию минимум на 7 дней, пока токсичность не достигнет 0–1 степени Нет улучшения в течение 7 дней или второй эпизод: прервите терапию, пока токсичность не достигнет уровня 0–1. При возобновлении лечения используйте сниженный уровень дозы Третий эпизод: прервите терапию, пока токсичность не достигнет уровня 0–1. При возобновлении лечения используйте препарат в уменьшенной дозе (минимум 80 мг в день) Четвертый эпизод: прекратите терапию	Первый эпизод: немедленное поддерживающее лечение, прервите терапию минимум на 7 дней, пока токсичность не достигнет 0–1 степени, при возобновлении лечения уменьшите дозу на 1 уровень Второй эпизод: немедленное поддерживающее лечение, прервите терапию минимум на 7 дней, пока токсичность не достигнет 0–1 степени, при возобновлении лечения уменьшите дозу на 1 уровень Третий эпизод: прекратите лечение
<ul style="list-style-type: none"> Уровень дозы 0 (стандартная доза) = 160 мг перорально раз в день (4 × 40 мг таблетки) Уровень дозы –1 = 120 мг перорально раз в день (таблетки 3 × 40 мг) Уровень дозы –2 = 80 мг перорально раз в день (2 × 40 мг в таблетках) Пациенты, требующие снижения дозы на –2 уровень (т.е. до < 80 мг), должны прекратить терапию Если токсичность возвращается к 0–1 степени после снижения дозы, повторное повышение дозы разрешается по усмотрению врача			

желательно избегать одновременно применения сильных индукторов и ингибиторов CYP3A4 [6].

Частота возникновения и клинические проявления ладонно-подошвенной кожной реакции

Эффективность регорафениба и поддерживающей терапии при его использовании основаны на данных международных рандомизированных исследований III фазы CORRECT у пациентов с мКРР, которые имели прогрессию после стандартной терапии, GRID — у пациентов с метастатическими и (или) неоперабельными ГИСО с прогрессией, несмотря на предшествующее лечение, а также исследования RESORCE у пациентов с печеночно-клеточным раком, которым уже проводилась терапия сорафенибом [7–10, 34]. Наиболее частой причиной изменения дозы были нежелательные явления (НЯ): 67% пациентов с регорафенибом испытывали различные нежелательные явления, что приводило к модификации дозы.

В исследовании CORRECT наиболее распространенными НЯ, связанными с регорафенибом, были ладонно-подошвенная кожная реакция (ЛПКР) — 47% пациентов (из которых у 17% 3-я степень), утомляемость — 47% (все степени, из них

у 9% 3-я степень; у менее 1% 4-я степень), гипертония — 28% (все степени, у 7% из них 3-я степень) [7–9].

В исследовании GRID НЯ были зарегистрированы у 98,5% пациентов, получавших регорафениб, наиболее распространенными из которых были ЛПКР — 56,1% (все степени; у 19,7% 3-я степень), гипертония — 48,5% (из них у 22,7% 3-я степень и у 0,8% — 4-я), диарея — 40,2% (все степени, из них у 5,3% 3-я степень) и утомляемость — 38,6% (все степени, из них у 2,3% 3-я степень).

В исследовании RESORCE наиболее распространенными НЯ, связанными с регорафенибом, были ЛПКР — 53% пациентов (из которых у 13% 3-я степень), диарея — 41% пациентов (из которых 3-я степень у 3%), утомляемость — 40% пациентов (из которых 3-я степень у 9%), гипертония — 31 (из них у 15% 3-й степени и у менее 1% 4-й степени тяжести) [7–9, 34].

Опыт, накопленный на сегодняшний день, показывает, что регорафениб может обеспечивать выживаемость у пациентов с мКРР, ГИСО или ГЦР, но и НЯ имеют достаточную частоту проявлений и могут потребовать изменения дозы [8–11]. В то время как другие НЯ (например, тошнота и анорексия) также возникают, они не оказывают влияния на качество жизни пациентов в той

степени, в которой на это влияют основные НЯ, ведущим из которых является ЛПКР. Развитие данной кожной реакции может потребовать пересмотра дозы препарата и даже тактики ведения, поэтому знания о данном дерматологическом побочном эффекте, профилактика, активный мониторинг и лечение ЛПКР могут помочь достичь лучшей переносимости и оптимизировать результаты лечения.

Ладонно-подошвенная кожная реакция согласно версии 4.03 общих терминологических критериев неблагоприятных событий (CTCAE) имеет три степени тяжести и определяется как синдром пальмарно-плантарной эритродизестезии (табл. 1) [12].

ЛПКР характеризуется локализованными гиперкератотическими поражениями, которые могут быть окружены эритематозными участками кожи. Наиболее часто поражены участки кожи, подвергающиеся наибольшему давлению или сгибанию, такие как ладони, кончики пальцев рук, подошвенная поверхность стоп и пальцы ног [13]. ЛПКР обычно возникает рано (в течение 4 недель после начала лечения регорафенибом, чаще всего в течение первых 2 недель) [13–15] и может негативно влиять на физическое самочувствие, психологическое состояние и социальную адаптацию [16].

Профилактика и лечение ЛПКР

Как и в случае со многими другими НЯ, раннее выявление и быстрое начало лечения могут уменьшить тяжесть и продолжительность ЛПКР [13, 14]. Тщательный мониторинг имеет решающее значение: в течение первых двух циклов лечения рекомендуется еженедельно осматривать кожные покровы и опрашивать пациентов с целью выявления даже легких проявлений ЛПКР; начиная с третьего цикла мониторинг осуществляется каждые 4 недели. Важно мотивировать самих пациентов и лиц, осуществляющих уход, следить за возможными симптомами ЛПКР и поддерживать связь между пациентом и медицинским работником, чтобы диагностировать ЛПКР на самой ранней стадии ее развития.

Профилактические меры могут снизить вероятность развития и степень тяжести ЛПКР. Перед началом лечения следует провести осмотр кожных покровов всего тела для выявления любых изменений, при наличии повреждений, мозолей раздражения должны быть по возможности заживлены и (или) смягчены [13]. Важно, чтобы пациенты понимали, какие действия предпринять дома, чтобы предотвратить ЛПКР:

- следует избегать давления на кожу и ее трения;
- избегать травматической активности, чтобы минимизировать нагрузку на кожу;
- чувствительные к давлению участки на ногах могут быть защищены хлопковыми носками, удобной, при этом хорошо облегающей обувью с амортизирующей подошвой и мягкими стельками;
- перчатки с мягкой подкладкой следует надевать при использовании инструментов, которые могут повредить кожу рук;
- эффективное использование кремов и увлажняющих средств может помочь сохранить целостность кожи;
- при наличии ороговелостей следует провести аппаратный педикюр;
- мыло, дезинфицирующие средства для рук, содержащие спирт,

	Рекомендации
Общие принципы профилактики НЯ	<ul style="list-style-type: none"> • Подчеркните важность общения между пациентами и медицинским персоналом • Обратите внимание пациента на то, что раннее выявление и терапевтическое вмешательство (где это уместно) могут уменьшить тяжесть нежелательных явлений и снизить вероятность того, что потребуются модификация дозы регорафениба • Посоветуйте пациентам вести дневник своего физического состояния, чтобы не забыть об изменениях между визитами
Профилактика ЛПКР	<p>До лечения</p> <ul style="list-style-type: none"> • Проведите обследование кожи всего тела • Смягчите и удалите пиперкератоз (в том числе мозоли) до лечения <p>Мониторинг</p> <ul style="list-style-type: none"> • Активно контролируйте каждую неделю в течение первых двух циклов, а затем каждые 4 недели после третьего цикла <p>Рекомендации пациентам</p> <p>Избегайте:</p> <ul style="list-style-type: none"> • горячей воды; • спиртосодержащих мыл и (или) дезинфицирующих средств, одежды или действий, которые могут вызвать трение; • травм <p>Уход:</p> <ul style="list-style-type: none"> • поддерживайте увлажненность кожи — используйте жирные, липидовосполняющие крем и мазь; • надевайте хлопчатобумажные носки и перчатки на ночь, чтобы избежать повреждения; • носите удобную, при этом хорошо облегающую обувь с амортизирующей подошвой и мягкими стельками; • охлаждайте кожу холодными компрессами так часто, как это необходимо, но периодически, не постоянно; • защищайте поврежденные участки кожи

горячая вода могут высушить кожу, поэтому и их следует избегать (табл. 2) [8, 10, 13, 14, 17].

Если ЛПКР не выявлена на ранних стадиях и активно прогрессирует, сопровождается болью, то может потребоваться изменение дозы, что обычно приводит к быстрому облегчению симптомов (в течение 1–2 недель) [13, 14]. Протоколы исследований регорафениба содержат подробную информацию о соответствующих модификациях дозы при необходимости (табл. 1) [8, 10]. Надо отметить, что рекомендации по лечению ЛПКР в данных крупных исследованиях (CORRECT, GRID, RESORCE), с дерматологической точки зрения, недостаточно информативны, в большей степени борьба с кожной токсичностью основана на редукации дозы регорафениба. В большинстве статей даны рекомендации по ведению ЛПКР, связанной с регорафенибом, которые получены в рамках изучения различных проявлений токсичности, не только кожной

[18–22], или рекомендации по лечению ЛПКР, связанной со всеми таргетными препаратами, используемыми при лечении колоректального рака [23, 24].

В целом существует мало качественных данных рандомизированных клинических исследований в поддержку определенных методов лечения ЛПКР, связанных с любым ингибитором, при этом большинство рекомендаций основаны на опыте и мнении экспертов и перечислены подходы, которые были исследованы на отдельных случаях или на небольших группах пациентов, получающих другие ингибиторы (наиболее часто сорафениб). Большинство из этих вариантов лечения ЛПКР включают местное применение кортикостероидов, кератолитиков, увлажняющих средств. Наиболее структурированные, в зависимости от тяжести кожных проявлений, методы лечения ЛПКР, вызванная мультикиназами ингибиторами, разрешается или эффективно контролируется.

Таблица 2
Профилактика ЛПКР [8, 10, 13, 14, 17]

Таблица 3
Лечение ЛПКР

Источник	I степень	II степень	III степень
Исследования CORRECT, GRID, RESORCE [8, 10, 34]	Частое применение смягчающих средств и кремов для поддержания увлажненности, предотвращения трещин и облегчения симптомов	Клобетазол (мазь 0,05%) для эритематозных очагов два раза в день Актуальные анальгетики для снятия боли (например, крем лидокаина или пероральные болеутоляющие средства) Салициловая кислота (6%)	Местная терапия для облегчения симптомов; сочетание крема кортизона и местного антибиотика
[25–28]	Мочевина (крем 2–10%); крем с молочной и гликолевой кислотами три раза в день Антиоксидантная гель-пленка три раза в день Салициловая мазь (2%) два раза в день Пантенол (5%, 9%) два раза в день Тиоктовая кислота 600 мг в день	Гидрокортизона-17-бутират два раза в день Клобетазона бутират (мазь 0,05% или крем 0,05%) 1–2 раза в день Флуметазона пивалат (мазь или крем; 1 г крема или мази — 0,0002 г флуметазона пивалата) Тиоктовая кислота 600 мг в день	Комбинированные составы (кортикостероиды + антибактериальный и [или] антимикотический компонент): бетаметазон + фузидовая кислота два раза в день Гидрокортизон + неомицин + натамицин два раза в день Местные антибактериальные средства — эритромициновая мазь (10000 ЕД в 1 г) два раза в день Кортикостероид в комбинациях: бетаметазон + кальципотриол два раза в день Местный анестетик — лидокаин (гель 5%, 1–2 г) два раза в день

Заключение

Мультикиназный ингибитор регорафениб доказал свою эффективность при применении у пациентов с колоректальным раком, гастроинтестинальными стромальными опухолями и гепатоцеллюлярной карциномой, что отразилось на увеличении общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования заболевания, но использование данного высокоэффективного препарата, по данным клинических исследований и практическому опыту, сопровождается высоким риском развития дерматологической токсичности в виде ладонно-подошвенной кожной реакции.

ЛПКР является основным побочным эффектом и других мультикиназных ингибиторов и значительно ухудшает качество жизни пациентов, получающих препараты из данной группы. Однако кожная токсичность имеет корреляционную связь с клиническим исходом заболевания, в том числе доказана связь между противоопухолевой эффективностью регорафениба и развитием ЛПКР. Пациенты с метастатическим колоректальным раком, получавшие регорафениб с тяжелой степенью ЛПКР, показали лучшую общую выживаемость, чем пациенты без тяжелых проявлений ЛПКР, поэтому ее тяжесть определена как возможный ранний маркер эффективности регорафениба у пациентов с mCRC [29], что также было отме-

чено в исследовании регорафениба у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой [30]. Кроме того, генетические варианты в сигнальном пути CCL5 / CCR5 могут служить прогностическими маркерами тяжелой ладонно-подошвенной кожной реакции у пациентов с метастатическим колоректальным раком, получающих терапию регорафенибом, и соответственно его клинической эффективности [31].

Таким образом, развитие ЛПКР можно рассматривать как прогностически благоприятный критерий основного лечения, а методы ее профилактики и лечения должны являться неотъемлемой частью эффективной терапии онкологических заболеваний. Как медицинский персонал, так и пациенты должны знать о риске развития ЛПКР, принимать надлежащие профилактические меры, распознавать ранние симптомы и вовремя начинать поддерживающее дерматологическое лечение, по возможности не допуская редукции дозы основного препарата. Рекомендации основаны на опыте и экспертных оценках авторов при отсутствии рандомизированных клинических испытаний специфических симптоматических методов лечения. Необходимы клинические исследования, которые предназначены для оценки лечения ЛПКР и других токсических воздействий на кожу, связанных с мультикиназными ингибиторами, к группе которых относится регорафениб.

Конфликт интересов: Публикация при поддержке АО «Байер».

Conflict of interests: Publication with the support of Bayer.

Список литературы

1. 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. DOI: 10.1002/ijc.25864.
2. Mross K., Frost A., Steinbild S., Hedbom S. et al. A phase I dose-escalation study of regorafenib (BAY73-4506), an inhibitor of oncogenic, angiogenic, and stromal kinases, in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 2658–2667. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-1900.
3. European Medicines Agency (2013) Summary of opinion (initial authorisation): Stivarga regorafenib. EMA, London.
4. US Food and Drug Administration (2012) Drugs: regorafenib. www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm321378.htm. Accessed 17 Sept 2013.
5. US Food and Drug Administration (2013) FDA news release: FDA approves Stivarga for advanced gastrointestinal stromal tumors. www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm340958.htm. Accessed 17 Sept 2013.
6. Инструкция по применению лекарственного препарата Стиварга (Stivarga) www.rlsnet.ru/tn_index_id_87761.
7. *ClinicalTrials.gov* (2013) Patients with metastatic colorectal cancer treated with regorafenib or placebo after failure of standard therapy. clinicaltrials.gov/show/NCT01103323. Accessed 17 Sept 2013.
8. 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; 381: 303–312. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61900-X.
9. *ClinicalTrials.gov* (2013) Study of regorafenib as a 3rd-line of beyond treatment for gastrointestinal stromal tumors (GIST) (GRID). clinicaltrials.gov/show/NCT01271712. Accessed 17 Sept 2013.
10. Demetri G. D., Reichardt P., Kang Y.-K. et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international,

- multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013; 381: 295–302. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61857-1.
11. ClinicalTrials.gov (2013) Regorafenib in subjects with metastatic colorectal cancer (CRC) who have progressed after standard therapy (CONSIGN). clinicaltrials.gov/show/NCT01538680. Accessed 17 Sept 2013.
 12. US Department of Health and Human Services et al. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 4.0 (2009). National Institute of Health, National Cancer Institute 4 (03).
 13. Wood L.S., Lemont H., Jatoi A. et al. Practical considerations in the management of hand-foot skin reaction caused by multikinase inhibitors. *Commun Oncol* 2010; 7: 23–29. DOI: 10.1016/S1548-5315(11)70385-0.
 14. De Wit M., Boers-Doets C.B., Saettini A. et al. Prevention and management of adverse events related to regorafenib. *Support Care Cancer* 2014; 22: 837–846. DOI: 10.1007/s00520-013-2085-z.
 15. Grothey A., Van Cutsem E., Sobrero A.F. et al. Time course of regorafenib-associated adverse events in the phase III CORRECT study. *J Clin Oncol* 2012; 30 (Suppl 34): 467. DOI: 10.1200/jco.2013.31.4_suppl.467.
 16. Aklilu M., Anderson R.T., Keating K.N., O'Leary J.J. Patient interviews on hand-foot syndrome: symptom assessment and impact on quality of life. *J Clin Oncol* 2008; 26 (Suppl 15): 20713.
 17. Шатохина Е.А., Круглова Л.С. Профилактика ладонно-подошвенного синдрома — кожной токсической реакции таргетной терапии больных онкологического профиля. *Кремлевская медицина* 2018; 1: 79–83.
 18. Grothey A., George S., Van Cutsem E. et al. Optimizing treatment outcomes with regorafenib: personalized dosing and other strategies to support patient care. *Oncologist* 2014; 19: 669–680. DOI: 10.1634/theoncologist.2013-0059.
 19. Mitchell J., Khoukatz T., McNeal D., Brent L. Adverse event management strategies: optimizing treatment with regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer. *Clin J Oncol Nurs* 2014; 18 (2): E19–E25. DOI: 10.1188/14.CJON.E19-E25.
 20. Khan G., Moss R.A., Braith F., Saltzman M. Proactive strategies for regorafenib in metastatic colorectal cancer: implications for optimal patient management. *Cancer Manag Res* 2014; 6: 93–103. DOI: 10.2147/CMAR.S52217.
 21. Chan S.L., Ma B.B. An update on the safety and efficacy of regorafenib in the treatment of solid cancers. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2014; 10: 1607–1614. DOI: 10.1517/17425255.2014.970169.
 22. Sastre J., Argiles G., Benavides M. et al. Clinical management of regorafenib in the treatment of patients with advanced colorectal cancer. *Clin Transl Oncol* 2014; 16: 942–953. DOI: 10.1007/s12094-014-1212-8.
 23. Urban C., Anadkat M.J. A review of cutaneous toxicities from targeted therapies in the treatment of colorectal cancers. *J Gastrointest Oncol* 2013; 4: 319–327. DOI: 10.3978/j.issn.2078-6891.2013.033.
 24. Belum V.R., Cercek A., Sanz-Motilva V., Lacouture M.E. Dermatologic adverse events to targeted therapies in lower GI cancers: clinical presentation and management. *Curr Treat Options Oncol* 2013; 14: 389–404. DOI: 10.1007/s11864-013-0254-4.
 25. Практические рекомендации по поддерживающей терапии rosoncology.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-40.pdf.
 26. Румянцев П.О., Волкова М.И., Подвьянников С.О. и др. Управление токсичностью ингибиторов ангиогенеза: резолюция совета экспертов. *Эндокринная хирургия* 2017; 11(3): 157–163.
 27. Шатохина Е.А., Круглова Л.С., Шушов О.А. Клиническая оценка эффективности лечения ладонно-подошвенного синдрома — токсической кожной реакции на проведение противоопухолевой таргетной терапии мульткиназными ингибиторами. *Эндокринная хирургия*. 2018; 12 (3): 140–149.
 28. Shatikhina E., Kruglova L., Shuhov O. Clinical assessment of the effectiveness of treatment for hand-foot skin reaction, caused by the targeted antitumor therapy with multikinase inhibitors of angiogenesis. *Supportive Care in Cancer*. 2019; 27 (1): 254–255.
 29. Kobayashi K., Kawakami K., Yokokawa T. et al. Association of Hand-Foot Skin Reaction with Regorafenib Efficacy in the Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. *Oncology*. 2019; 96 (4): 200–206. DOI: 10.1159/000495989.
 30. Bruix J., Merle P., Granito A. et al. Hand-foot skin reaction (HFSR) and overall survival (OS) in the phase 3 RESORCE trial of regorafenib for treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) progressing on sorafenib. *Journal of Clinical Oncology*. 2018; 36 (4): 412–412. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.4_suppl.412.
 31. Suenaga M., Schirripa M., Cao S. et al. Gene Polymorphisms in the CCL5/CCR5 Pathway as a Genetic Biomarker for Outcome and Hand-Foot Skin Reaction in Metastatic Colorectal Cancer Patients Treated With Regorafenib. *Clin Colorectal Cancer*. 2018; 17 (2): e395–414. DOI: 10.1016/j.clcc.2018.02.010.
 32. Matsushima H. et al. *Cell*. 1991; 65 (4): 701–713.
 33. Abou-Elkacem L. et al. *Mol Cancer Ther*. 2013; 12 (7): 1322–1331.
 34. Bruix J. et al. *Lancet*. 2017; 389 (10064): 56–66.

Для цитирования. Шатохина Е.А., Круглова Л.С., Носикова П.Г. Лечение и профилактика ладонно-подошвенной кожной реакции — дерматологического нежелательного эффекта регорафениба (обзор литературы) // Медицинский алфавит. Серия «Диагностика и онкотерапия». — 2019. — Т. 3. — С. 28 (403). — С. 57–61



В России зарегистрирован препарат для лечения раннего HER2-положительного рака молочной железы

Компания «Рош» сообщает о регистрации в России нового показания к применению trastuzумаба эмтанзина (Кадсила). Препарат может быть назначен в качестве адъювантной терапии пациентов с ранним HER2-положительным раком молочной железы и инвазивной остаточной опухолью после неoadъювантной терапии таксаном и trastuzумабом. Обновленная инструкция по применению trastuzумаба эмтанзина одобрена Минздравом России и опубликована на портале Госреестра лекарственных средств.

Новое показание основано на результатах исследования III фазы KATHERINE, которое показало, что trastuzумаб эмтанзин на 50% снижает риск рецидива инвазивной злокачественной опухоли молочной железы или смерти от любой причины по сравнению с адъювантной терапией trastuzумабом у пациентов с ранним HER2-положительным раком молочной железы с инвазивной остаточной опухолью после неoadъювантной терапии таксаном и trastuzумабом. По данным 3-летнего наблюдения, у 88,3% пациентов, получавших trastuzумаб эмтанзин, не было рецидива рака молочной железы по сравнению с 77,0% пациентов, получавших trastuzумаб. Абсолютное улучшение составило 11,3%. Прогноз у пациентов, имеющих остаточную опухоль после проведенной неoadъювантной терапии, хуже, чем у пациентов, достигших полного патоморфоза.

«Одобрение нового показания к применению trastuzумаба эмтанзина — это значительный прогресс в лечении HER2-положительного рака молочной железы в России, —

подчеркнула Екатерина Фадеева, медицинский директор АО «Рош-Москва». — Снижая риск рецидивов заболевания, врачи приближаются к заветной цели: добиться излечения для каждой пациентки с ранней стадией рака молочной железы».

Повышение шансов на излечение является главной задачей в терапии раннего HER2-положительного рака молочной железы, которая может включать применение лекарственной терапии до и после операционного вмешательства. Несмотря на достигнутый прогресс, у многих пациентов наблюдаются рецидивы заболевания в долгосрочной перспективе. Неoadъювантную терапию проводят перед хирургическим вмешательством с целью уменьшения опухолевой массы и улучшения отдаленных результатов лечения и оценки чувствительности опухоли к проводимому лечению. Адъювантная терапия проводится после операции и направлена на устранение оставшихся в организме опухолевых клеток, снижая тем самым риск рецидива онкологического заболевания.

Trastuzумаб эмтанзин — это конъюгат моноклонального тела trastuzумаба с химиопрепаратом эмтанзин, разработанный для доставки химиопрепарата непосредственно в HER2-положительные опухолевые клетки, потенциально ограничивая повреждение здоровых тканей. Препарат впервые зарегистрирован в России в 2015 году для применения в лечении HER2-положительного метастатического рака молочной железы.

