



Предназначено для специалистов здравоохранения

# ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТОМ РЕГОРАФЕНИБ

ПРАКТИЧЕСКИЕ  
СОВЕТЫ ВРАЧАМ

ЧАСТЬ **1**

ЛАДОННО-ПОДОШВЕННАЯ  
КОЖНАЯ РЕАКЦИЯ

Научный редактор  
д.м.н., проф. Титов К.С.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ТКИ – ингибиторы тирозинкиназы	ТТГ – тиреотропный гормон	БКК – блокаторы кальциевых каналов
ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома	ОХС – общий холестерин	БРА – блокаторы рецептора ангиотензина
ОВ – общая выживаемость	ХС – холестерин	ЩФ – щелочная фосфатаза
НЯ – нежелательные явления	ЛПНП – липопротеины низкой плотности	ВГН – верхняя граница нормы
ЛПКР – ладонно-подошвенная кожная реакция	ЛПВП – липопротеины высокой плотности	МНО – международное нормализованное отношение
ЛПЭ – ладонно-подошвенная эритродизестезия	ИМТ – индекс массы тела	РКП – реальная клиническая практика
АСТ – аспаратаминотрансфераза	АГ – артериальная гипертензия	КРР – колоректальный рак
АЛТ – аланинаминотрансфераза	ЭКГ – электрокардиография	ГГТ – гамма-глутамил-транспептидаза
АД – артериальное давление	иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	ЛП – лекарственный препарат
ЧСС – частота сердечных сокращений	СН – сердечная недостаточность	ВРВП – варикозное расширение вен пищевода
	ЛПП – лекарственное поражение печени	

## ВВЕДЕНИЕ

Заболеваемость злокачественными новообразованиями в России и во многих странах мира неуклонно растет. Опухоли являются серьезной причиной смертности людей от неинфекционных болезней. Установлено, что основные факторы риска связаны со старением населения, образом жизни, особенностями питания, хронической инфекцией и наследственностью.

Современные научные знания об этиологии, механизмах канцерогенеза и системах противоопухолевой защиты организма находятся в постоянном совершенствовании. За последние 20 лет произошел существенный прорыв в лекарственном лечении пациентов с онкологическими заболеваниями.

Перспективным направлением лечения рака является его персонализация с помощью детального и индивидуального изучения молекулярно-генетического портрета опухоли и ее микроокружения. Понимание механизмов канцерогенеза привело к возникновению нового вида лекарственного противоопухолевого лечения — таргетной терапии, которая приобретает все более важную роль в лечении онкологических заболеваний. В клиническую практику онколога в последние годы пришли таргетные препараты, подавляющие гиперэкспрессированные ростовые факторы или блокирующие внутриклеточные киназы патологических сигнальных путей при драйверных мутациях протоонкогенов. Данный лечебный подход оказался эффективным для усиления контроля за злокачественной опухолью и увеличения общей и безрецидивной выживаемости пациентов.

С одной стороны, применение таргетных препаратов способствовало снижению частоты побочных эффектов, которые традиционно встречаются при цитотоксической химиотерапии. С другой стороны, вызвало появление новых форм нежелательных явлений (НЯ) и расширение спектра патогенеза уже известных токсических реакций. Результаты клинических исследований, показали, что кожная (дерматологическая) токсичность, гепатотоксичность, астения, диарея на фоне таргетной терапии отрицательно

вливали на качество жизни пациентов и являлись причиной отмены терапии или изменения схемы лечения. При этом, наиболее распространенным НЯ была кожная (дерматологическая) токсичность.

На сегодняшний день, наиболее изученными в плане безопасности являются ингибиторы тирозинкиназы (ТКИ), нацеленные на проангиогенные молекулы, такие как рецепторы фактора роста эндотелия сосудов. Они индуцируют апоптоз в микроокружении опухоли путем ингибирования ангиогенеза и пролиферации опухолевых клеток.

Таблица 1. Нежелательные явления

Подробности испытания	НЯ, возникающие у ≥15% пациентов	Частота НЯ ≥3-й степени (%)
Регорафениб:	Любое НЯ	66
Исследование III фазы применения сорафениба у пациентов с метастатическим колоректальным раком  (N = 760)  Регорафениб по 160 мг ежедневно в течение 1-3 недель каждого месяца	ЛПКР	13
	Диарея	3
	Усталость	9
	Гипертония	15
	Снижение аппетита	3
	Повышенный уровень билирубина в крови	11
	Боль в животе	3
	Повышение активности АСТ	11
	Тошнота	1
	Констипация	<1
	Асцит	4
	Анемия	5
	Отек конечностей	1
	Повышение активности АЛТ	4

Для обеспечения оптимальной эффективности лечения большое значение имеет поддержание интенсивности дозы, рекомендованной в инструкции. Снижение дозы или прерывание лечения следует рассматривать в каждом конкретном случае в зависимости от тяжести и характера НЯ.

Перед началом лечения ТКИ необходимо проинформировать пациента о потенциальных побочных эффектах, о необходимости ставить в известность лечащего врача о развитии симптомов НЯ, объяснить, что они поддаются контролю и лечению. Следует помнить, что НЯ стоит трактовать, в большинстве случаев, как эффективность работы препарата. Также необходимо обучить пациентов мерам предотвращения и контроля НЯ или минимизации вероятности их возникновения. Проведение регулярного контроля НЯ может помочь формированию приверженности пациентов приему препарата до первой оценки результатов лечения.

Стоит отметить, что решение по коррекции или отмене препарата принимается каждым врачом в отдельных конкретных случаях. Таким образом, не стоит экстраполировать приведенные подходы по коррекции дозы.

Согласно инструкции по применению индивидуальная переносимость и безопасность лечения может потребовать временного прекращения терапии и/или уменьшения дозы препарата Стиварга. Коррекция дозы на каждом этапе снижения дозы составляет 40 мг (1 таблетка). Наименьшая рекомендуемая доза препарата Стиварга составляет 80 мг в сутки. Максимальная суточная доза 160 мг.

Возможности гибкого дозирования препарата Регорафениб включены в актуальные рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной и прямой кишки Ассоциации Онкологов России (АОР) и Российского общества клинической онкологии (RUSSCO).

## ЛАДОННО-ПОДОШВЕННАЯ КОЖНАЯ РЕАКЦИЯ (ЛПКР, ЛПЭ)

При проведении клинических исследований кожная токсичность, такая как ладонно-подошвенная эритродизестезия (ЛПЭ), была одной из наиболее клинически значимых. Возникновение данного нежелательного явления обусловлено попаданием препарата в ткани кистей и подошв с последующим их повреждением.

В метаанализе исследований регорафениба частота встречаемости ЛПЭ составила 61%. ЛПЭ 3-й степени выявлена у 20% пациентов, причем общие показатели были выше у пациентов с почечно-клеточной карциномой (71%) и гастроинтестинальной опухолью (60%), чем у пациентов с колоректальным раком (47%). Ладонно-подошвенная эритродизестезия также наблюдается с различной частотой у пациентов, получающих и другие ингибиторы ТКИ (сунитиниб, сорафениб), и может коррелировать с терапевтическим ответом.

ЛПКР (ЛПЭ) – токсическая реакция с проявлением на коже ладоней и подошв, возникающая вследствие применения цитостатических препаратов.

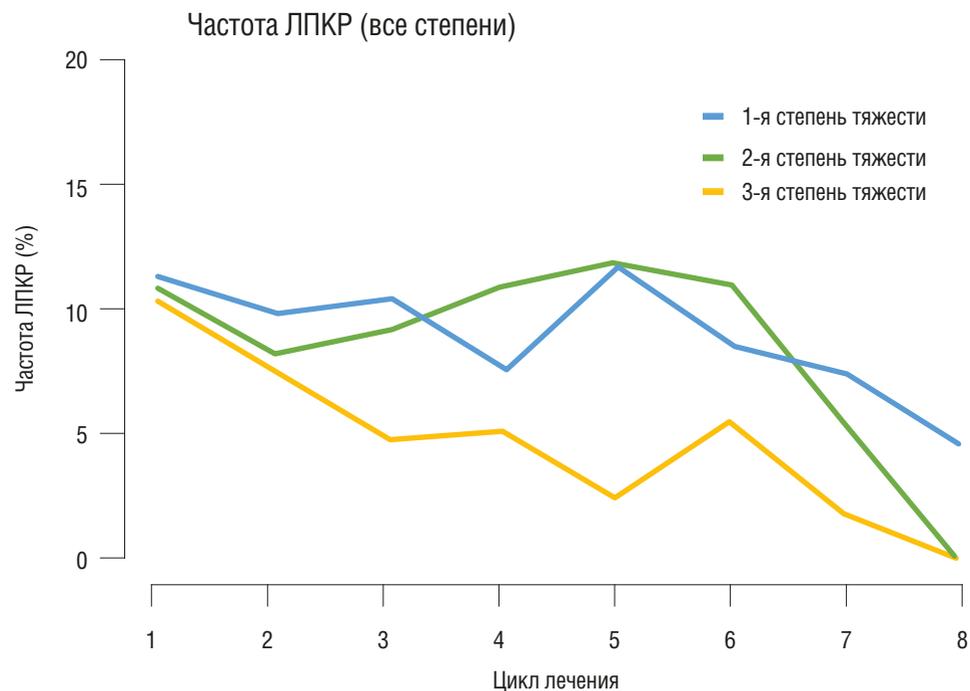
ЛПКР обычно развивается вскоре после начала лечения препаратом регорафениб (через 2–4 недели). Она проявляется в местах, подверженных наибольшему давлению. Может начинаться с минимальных безболезненных изменений кожи в виде эритемы, отека, гиперестезий. Если не лечить ЛПКР на данном этапе, то она может прогрессировать в более тяжелую степень течения в виде образования пузырных элементов, тотальной десквамации, глубоких трещин, кровоточивости и гиперкератоза на ладонях и подошвах, что может приводить к ограничениям при ходьбе, а также выполнению любых действий руками.

ЛПЭ не считается опасным для жизни событием (хотя потенциальный риск суперинфекции поврежденной кожи не следует игнорировать), расположение поражений может оказать существенное влияние на жизнь пациентов, мешая им выполнять повседневные задачи.

В целом кожная токсичность и ЛПКР в частности снижают качество жизни и ухудшают социальное функционирование пациентов, получающих ТКИ. В некоторых случаях, особенно если пациент не сообщает о симптомах достаточно рано или нет соответствующего и эффективного плана лечения, существует риск того, что ЛПЭ может быть настолько серьезной, что пациент не сможет или не захочет продолжать противоопухолевую терапию. Напротив, было показано, что надлежащее и эффективное вмешательство для борьбы с кожной токсичностью может улучшить качество жизни.

При этом частота ЛПКР любой степени тяжести может уменьшаться с течением времени, что было показано в исследовании CORRECT, не подтвердившем наличие кумулятивной токсичности у препарата регорафениб.

## Результаты исследования CORRECT:



### На сегодняшний день выделяют следующие факторы риска развития ЛПКР:

- применение противоопухолевых препаратов, дозы, длительность инфузии, комбинация двух и более препаратов;
- возраст <65 лет;
- женский пол;
- нарушения почечной функции;
- нарушения печеночной функции;
- сопутствующие кожные заболевания (себорея, гипергидроз, дерматиты);
- алкоголизм;
- перегревание тела (горячие водные процедуры, активная физическая нагрузка, климат);
- повышенная кровоточивость;
- ожирение (повышенное давление на подошвы).

Предвестники ЛПКР – дизестезия или парестезия (покалывание, онемение).

Любые выявленные факторы риска следует лечить и корректировать до начала терапии ТКИ.

Поэтому перед началом лечения ТКИ важно установить исходные данные, с которыми можно сравнивать любые начинающиеся симптомы, и выполнить необходимый объем исследований. Рекомендованный минимум:

- анамнез (лекарственный анамнез, аллергические реакции);
- осмотр кистей и стоп пациента до начала терапии; при выявлении факторов риска (гиперкератоз, экзема, грибковые заболевания и др.) пациент должен быть проконсультирован дерматологом для определения сопутствующей терапии;
- биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, креатинин, коагулограмма).

### Также врачу следует рекомендовать пациенту до начала терапии:

- удалить загрубевшие участки кожи, мозоли (желательно аппаратным методом);
- носить хлопчатобумажное белье (толстые носки, перчатки) и комфортную обувь, исключающую чрезмерное сжатие стопы;
- рекомендовать пациенту ограничить или по возможности исключить занятия спортом, длительные пешие прогулки;
- по возможности ограничить активные виды деятельности с использованием пальцев рук (клавиатура компьютера, клавишные инструменты, оборудование, требующее плотного захвата (музыкальные инструменты, теннисная ракетка и т.д.));
- ежедневно самостоятельно осматривать кожу ладоней и стоп, незамедлительно обращаться к врачу при появлении первых признаков ЛПКР. Ведение пациентом дневника наблюдений с фиксацией состояния по определенным шкалам (выработанными вместе с врачом), могут помочь в купировании НЯ и оптимизации подходов терапии;
- за 3–5 дней до начала противоопухолевой терапии начать профилактическую медикаментозную терапию.

### 1-я степень

характеризуется минимальными изменениями кожи или дерматитом (например, эритемой, отеком или гиперкератозом) и не сопровождается болевым синдромом и изменениями в повседневной активности.



### 2-я степень

проявляется болезненными изменениями кожи (например, шелушением, волдырями, кровотечением, отеком или гиперкератозом) и ограничивает «инструментальную» повседневную активность (приготовление еды, обращение с предметами, работа по дому).



### 3-я степень

проявляется выраженными изменениями кожи (шелушение, буллезное поражение, кровоточивость, отек или гиперкератоз), сопровождается болевым синдромом, а также ограничением повседневной активности, связанной с самообслуживанием (умывание, туалет, одевание, раздевание, прием лекарств), физической активности (ходьба).



## Лечение

Немедикаментозная профилактика во время приема ТКИ:

- осмотр кожи ладоней и подошв на каждом визите пациента;
- пациенту самостоятельно использовать только мягкие пилинги для обработки кожи стоп, ванночки с морской солью, натуральную неабразивную мочалку (не чаще одного раза в неделю). Ежедневно мыть ноги теплой водой (утром и вечером). При принятии водных процедур использовать теплую воду, мягкое (жидкое) мыло, промокать (не растирать!) кожу мягким полотенцем;
- рекомендовать пациенту стараться часто изменять позицию стопы;
- выполнять повседневную работу сидя или лежа (чтобы избежать давления на стопу);
- рекомендовать пациенту полноценное питание, богатое нутриентами, витаминами и минералами (особенно важно потреблять продукты, богатые кальцием, железом, цинком, витаминами А, Е и омега-3 жирными кислотами); обеспечить адекватную гидратацию для предотвращения сухости кожи: 8–12 стаканов воды в день (если нет противопоказаний).

### Средства для профилактической медикаментозной терапии до и во время терапии ТКИ

Категория средств	Препарат	Способ применения
Увлажняющий крем	-	Наносить на кожу ладоней и стоп 2 раза в день (после ванны, перед сном)
Другие средства	Пантенол 5%, 9%	Наносить на кожу ладоней и стоп 2 раза в день (после ванны, перед сном)
	Антиоксидантная гель-пленка для профилактики ЛПКР	Наносить на кожу ладоней и стоп 3 раза в день
Кератолитический крем	Мочевина, крем 10%; мочевина, крем 2–5%	Наносить на кожу ладоней и стоп 2 раза в день

\*Фотографии: The hand-foot-syndrome associated with medical tumor therapy – classification and management Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, May 2010 DOI 10.1111/j.1610-0387.2010.07449.x Pubmed ID 20482685 Authors Annette Degen and etc.

### Медикаментозная терапия ЛПКР 1-й степени

Категория средств	Препарат	Способ применения
Кератолитический крем	Мочевина, крем 10%, мочевина, крем 2–5%. Крем с мочевиной, молочной и гликолевой кислотами	Наносить на кожу ладоней и стоп 3 раза в день
<b>или</b>		
Другие средства	Антиоксидантная гель-пленка	Наносить на кожу ладоней и стоп 3 раза в день
<b>или</b>		
Местные антисептические средства	Салициловая мазь 2%	2 раза в день в виде компрессов
	Пантенол 5%, 9%	2 раза в день

К коррекции дозы препарата при 1-й степени не прибегают.

### Медикаментозная терапия ЛПКР 2-й степени

Категория средств	Препарат	Способ применения
<b>Глюкокортикоиды, применяемые в дерматологии</b>	Гидрокортизона 17-бутират	Применять 2 раза в день на воспаленные участки
	Клобетазона бутират, мазь 0,05% или крем 0,05%	Применять 1–2 раза в день на воспаленные участки (не более 14 дней)
	Флуметазона пивалат, мазь или крем (1 г крема или мази — 0,0002 г флуметазона пивалата)	Применять 1–2 раза в день на воспаленные участки (не более 14 дней)

При 2-й степени тяжести редуцируют дозу препарата.

### Медикаментозная терапия ЛПКР 3-й степени

Категория средств	Препарат	Способ применения
Кортикостероид в комбинациях	Кортикостероид+ антибактериальный и/или антимикотический компонент	2 раза в день (не более 14 дней)
Кортикостероид в комбинациях	Фиксированная комбинация (бетаметазон+кальципотриол)	2 раза в день на воспаленные участки
Местные комбинированные антибактериальные средства	Бетаметазон+ фузидовая кислота. Гидрокортизон+ неомицин+на- тамицин.	2 раза в день (не более 14 дней)

При 3-й степени также прибегают к редукации дозы или отмене препарата.

### Схема коррекции дозы препарата регорафениб у пациентов с ЛПКР

Степень кожной токсичности	Эпизоды кожной токсичности	Рекомендации по коррекции дозы препарата регорафениб
1-я степень	Любой эпизод	Лечение препаратом регорафениб продолжить в той же дозе и немедленно начать поддерживающую симптоматическую терапию
2-я степень	Первый эпизод	Снизить дозу препарата регорафениб на 40 мг (1 таблетка) и немедленно начать поддерживающую терапию. В случае отсутствия улучшения в течение 7 дней приостановить терапию препаратом регорафениб до тех пор, пока кожная токсичность не снизится до степени 0–1. Повторное повышение дозы препарата производят по рекомендации врача
	Отсутствие уменьшения интенсивности кожной симптоматики в течение 7 дней или 2-й эпизод	Приостановить терапию препаратом регорафениб до тех пор, пока кожная токсичность не снизится до степени 0–1. При возобновлении терапии снизить дозу препарата регорафениб на 40 мг (1 таблетка). Повторное повышение дозы препарата производят по рекомендации врача
	3-й эпизод	Приостановить терапию препаратом регорафениб до тех пор, пока кожная токсичность не снизится до степени 0–1. При возобновлении терапии снизить дозу препарата регорафениб на 40 мг (1 таблетка). Повторное повышение дозы препарата производят по рекомендации врача
	4-й эпизод	Терапию препаратом регорафениб следует прекратить

3-я степень	1-й эпизод	Немедленно начать поддерживающую терапию. Приостановить терапию препаратом регорафениб минимум на 7 дней и до тех пор, пока кожная токсичность не снизится до степени 0–1. При возобновлении терапии снизить дозу препарата регорафениб на 40 мг (1 таблетка). Повторное повышение дозы препарата производят по рекомендации врача
	2-й эпизод	Немедленно начать поддерживающую терапию. Приостановить терапию препаратом регорафениб минимум на 7 дней и до тех пор, пока кожная токсичность не снизится до степени 0–1. При возобновлении терапии снизить дозу препарата регорафениб на 40 мг (1 таблетка)
	3-й эпизод	Терапию препаратом регорафениб следует прекратить

## Заключение

ТКИ демонстрируют значимую эффективность в лечении ряда злокачественных новообразований и создают дополнительные лекарственные опции для врачей. На сегодняшний день, накоплен достаточно обширный опыт применения ТКИ как в монорежиме, так и в комбинациях с другими препаратами. Общность НЯ развивающихся в данной группе препаратов, позволила создать протоколы профилактики и коррекции в процессе лечения.

В данном учебном пособии мы рассмотрели существующие эффективные стратегии коррекции НЯ, включающие в себя фармакологические и немедикаментозные подходы. При рассмотрении вопроса о фармакологическом лечении НЯ и сопутствующей патологии крайне важно учитывать потенциальное взаимодействие сопутствующих препаратов с ТКИ, поскольку это может повлиять на их переносимость. Используя соответствующие протоколы профилактики и ведения пациентов с НЯ, можно смягчить многие трудности лечения, связанные с применением ТКИ. Данный подход позволит уменьшить частоту прекращения лечения ТКИ, повысить приверженность пациентов к данной терапии и улучшит результаты лечения.

## Список литературы

1. Rimassa L, et al. Management of adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors: Improving outcomes for patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer Treatment Reviews*. 2019;77:20–28.
2. Grothey 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.
3. Злокачественные опухоли. Российское общество клинической онкологии. Malignant tumors. Russian Society of Clinical Oncology. 2019;9(№3s2).
4. Общие терминологические критерии нежелательных явлений (CTCAE). ред. 4.03.
5. Zamorano JL, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart Journal*. 2016;37(36):2768–2801.
6. Телетаев Г.М. и др. Профилактика и лечение желудочно-кишечных осложнений лекарственной терапии (тошнота и рвота, мукозиты, диарея). *Практическая онкология*. 2009;10(3).
7. Pelemans W, Vantrappen F. A double blind crossover comparison of loperamide with diphenoxylate in the symptomatic treatment of chronic diarrhea. *Gastroenterology*. 1976;70:10301034.
8. Общая характеристика лекарственного препарата Лоперамид и листок-вкладыш (информация для пациента). Регистрационный номер: P N000336/01 Изм. №7 к ФСП 42-0521-0432-06 2020
9. Yavuz MN, et al. The efficacy of octreotide in the therapy of acute radiation induced diarrhea: a randomized controlled study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* 2002;54(1):195–202.
10. De Wit M, et al. Prevention and management of adverse events related to regorafenib. *Support Care Cancer*. 2014;22(3):837–846.
11. Общая психопатология. Глава 4. Патология чувственного познания. РОП (Российское общество психиатров), 2014.
12. Sastre J, et al. Clinical management of regorafenib in the treatment of patients with advanced colorectal cancer. *Clin Transl Oncol*. 2014;16(11):942–953.
13. Hofheinz RD, et al. Improving patient outcomes with regorafenib for metastatic colorectal cancer – patient selection, dosing, patient education, prophylaxis, and management of adverse events. *Oncol Res Treat*. 2015;38:300–308.
14. NCCN Guidelines. Cancer-related fatigue. v1.2016.
15. Lacouture ME, et al. Evolving strategies for the management of hand-foot skin reaction associated with the multitargeted kinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *Oncologist*. 2008;13(9):1001–1011.
16. Практические рекомендации по поддерживающей терапии в онкологии RUSSCO, 2015. С. 444–462.
17. Tanioka H, et al. Prophylactic Effect of Dexamethasone on Regorafenib-Related Fatigue and/or Malaise: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Clinical Study in Patients With Unresectable Metastatic Colorectal Cancer. *C. Oncology*. 2018;94:289–296. (KSCC1402/HGCSG1402).

18. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v. 5.0. (November, 27, 2017).
19. Maitland ML, et al. Initial assessment, surveillance, and management of blood pressure in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(9):596–604.
20. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2013;34(28):2159–2219.
21. Кобалава Ж.Д., Шаварова Е.К. Артериальная гипертония на фоне терапии онкологических заболеваний ингибиторами ангиогенеза: серьезное препятствие или управляемая реакция? *Опухоли головы и шеи*. 2017;7(2):70–80. <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2017-7-2-70-80>
22. Виценя М.В., Агеев Ф.Т., и соавт. Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности противоопухолевой лекарственной терапии. Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO #3s2. 2019;9: 609–627.
23. Клинические рекомендации артериальная гипертония у взрослых, 2020.
24. Ткаченко П.Е., Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Клинические рекомендации по коррекции гепатотоксичности, индуцированной противоопухолевой терапией. Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO #3s2. 2019;9:122–130.
25. Общая характеристика лекарственного препарата Стиварга и листок-вкладыш (информация для пациента) от 02.08.2021; Регистрационный номер: ЛП-№(000334)-(ПГ-RU)
26. Федянин М.Ю., Гладков О.А., Гордеев С.С., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки, ректосигмоидного соединения и прямой кишки. Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO #3s2. 2022;12:401–454.
27. Клинические рекомендации по лечению рака прямой кишки Ассоциации Онкологов России (АОР), 2022.

Колоректальный рак (КРР) продолжает оставаться и по настоящее время важной проблемой здравоохранения, это – третий по распространенности вид рака в России у мужчин и у женщин. В России в 2020 году заболеваемость КРР составила более 68 000 пациентов. При этом по удельному весу в структуре смертности населения России от злокачественных новообразований (ЗНО), КРР занимает 2-е место (в России в 2020 году от ЗНО ободочной кишки, прямой кишки и ректосигмоидного соединения умерло более 39 500 человек)<sup>1</sup>

## КРР – ПРИЧИНА СМЕРТИ №2 ОТ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ СРЕДИ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ РОССИИ<sup>1</sup>

Колоректальный рак (КРР) продолжает оставаться и по настоящее время важной проблемой здравоохранения



это **3-й** по распространенности вид рака в России у мужчин и у женщин

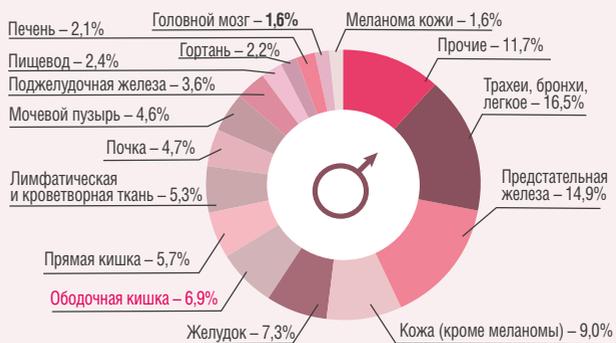


В России в 2020 году заболеваемость КРР составила более

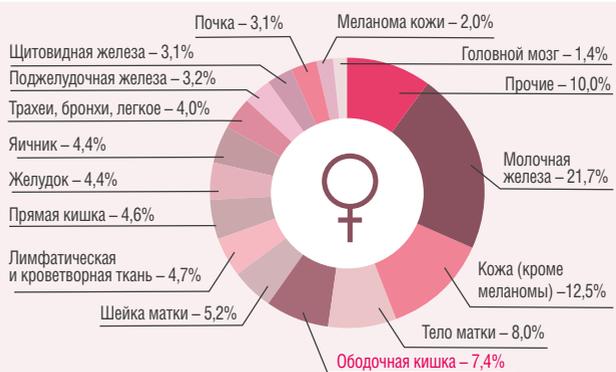
**68 000** пациентов

При этом по удельному весу в структуре смертности населения России от злокачественных новообразований (ЗНО), КРР занимает 2-е место<sup>1</sup>

Структура заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения России в 2020 г.



Структура заболеваемости злокачественными новообразованиями женского населения России в 2020 г.

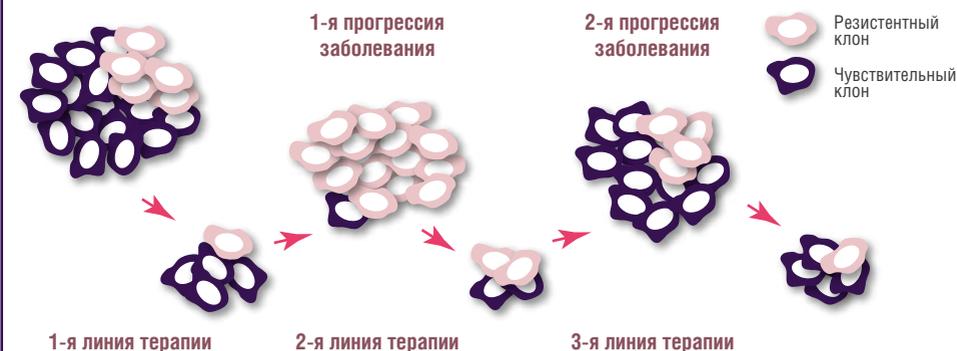


Примерно у 25% пациентов в момент установления диагноза уже имеются отдаленные метастазы, а из числа радикально прооперированных больных еще у 40–60% в дальнейшем происходит диссеминация процесса. Таким образом, отдаленные метастазы выявляются не менее чем в половине случаев КРР<sup>2</sup>

Значительная доля пациентов с мКРР – не менее 30% – могут и должны получать терапию 3-ей линии. Согласно проведенным исследованиям, своевременное назначение ТКИ в 3-ей и последующих линиях терапии может увеличивать медиану общей выживаемости, частоту контроля заболевания, а также позволяет существенно снизить риск смерти у предлеченных пациентов с мКРР. Современные российские и международные клинические рекомендации по лечению колоректального рака также подтверждают возможность применения ТКИ в 3-ей и последующих линиях терапии мКРР.

**Своевременное назначение ТКИ в 3-ей и последующих линиях терапии может существенно увеличить продолжительность жизни пациентов с мКРР<sup>3-12</sup>**

## СМЕНА МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТА – ВОЗМОЖНОСТЬ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ ПОЛУЧИТЬ МАКСИМАЛЬНУЮ ПОЛЬЗУ ОТ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ<sup>13-24</sup>



С каждой последующей линией стандартной химиотерапии мКРР эффективность лечения пациента в отношении ОВ снижается. Зачастую пациенты с мКРР могут перестать отвечать на лечение – например на химиотерапию (ХТ), – заболевание начинает прогрессировать. Кроме того, продолжительная ХТ может привести к накоплению нежелательных явлений, например, миелосупрессии и нейротоксического действия, что может стать причиной снижения качества жизни пациента. Несмотря на то, что существует множество стандартных подходов для определения последовательности применения препаратов при лечении мКРР, использование препаратов с разным механизмом действия в лечебной последовательности может оптимизировать результаты терапии пациентов с мКРР.<sup>25-33</sup>

мКРР – метастатический колоректальный рак, ОВ – общая выживаемость, ТКИ – тирозинкиназные ингибиторы  
 1. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахазаровой. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, – 2021. – явл. – 252 с. ISBN 978-5-85502-258-1. 2. Артамонова Е.В. Новые возможности терапии интеновено-предлеченных пациентов с метастатическим колоректальным раком, стр. 3. Медицинский совет. №10. Ремедиум 2016. 3. Grothey A, Van Cutsem E, et al. Lancet 2013; 381: 303–312. 4. Li J, et al. Lancet Oncol 2015; 16: 619–29. 5. Reed Skårderud M, et al. Cancer Treat Rev 2018;62:61–73. 6. Grothey A, et al. J Clin Oncol 2015; 33(3, Suppl): 710. 7. Grothey A, et al. ESMO 2016: Poster 516P. 8. Eng C, et al. Lancet Oncol 2019; 20: 849–861. 9. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), Colon Cancer, Version 1.2022. 02/25/2022 © 2022. National Cancer Comprehensive Network, nccn.org. 10. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), Rectal Cancer, Version 1.2022. 02/25/2022 © 2022. National Cancer Comprehensive Network, nccn.org. 11. Федянин М.Ю., Мамедли З.З., Гордеев С.С., Ачкасов С.И., Болотина Л.В. и соавт. Клинические рекомендации Ассоциации Онкологов России «Злокачественные ободочной кишки и ректосигмоидного соединения». 2020. ID:396. 12. Мамедли З.З., Гордеев С.С., Федянин М.Ю., Артамонова Е.В. и соавт. Клинические рекомендации Ассоциации Онкологов России «Рак прямой кишки». 2020. ID: KP554/1. 13. Teoh F and Pavelka N. Pathogens 2016; 5: 6. 14. Clinical Roundtable Monograph The Mechanism of Action of Regorafenib in Colorectal Cancer: A Guide for the Community Physician. 15. NCI Dictionary of Cancer Terms. Available at <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/induction-therapy> (Accessed September, 2019). 16. Van Cutsem E, et al. Ann Oncol 2016; 27: 1386–1422. 17. Moriwaki T et al. Oncologist 2018; 23: 7–15. 18. Cremolini C et al. Oncologist 2018; 23: 1180–1187. 19. Mayer RJ, et al. N Engl J Med 2015; 372: 1909–1919. 20. Grothey A, et al. Lancet 2013; 381: 303–312. Supplementary material. 21. Riechelmann RP et al. Oncologist 2019; 24: 1180–1187. 22. Li J et al. Lancet Oncol 2015; 16: 619–629. Supplementary appendix. 23. Falcone A, et al. Ann Oncol 2018;29(Suppl 6): 0-013. 24. Kidd MT et al. J Clin Oncol 2015; 33 (3, suppl): 678. 25. Tonin G, Imperatori M, Vincenzi B, et al. J Exp Clin Cancer Res. 2013; 32(1):1–8. 26. Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, et al. J Clin Oncol. 2004; 22(7): 1209–1214. 27. Grothey A, Marshall JL, Seery TE. Clin Adv Hematol Oncol. 2016; 14(3) (suppl 3): 1–15. 28. Bekaii-Saab T, Kim R, Kim TW, et al. Clin Colorectal Cancer. 2019; 18(1): e117–e119. 29. Santini D, Vincenzi B, Addio R, et al. Ann Oncol. 2012; 23(9): 2313–2318. 30. Tournigand C, Andre T, Achille E, et al. J Clin Oncol. 2004; 22(2): 229–237. 31. Fortunato C. Clin Adv Hematol Oncol. 2020; 18(10) (suppl 16): 3–5. 32. Unselm M, Drimmel M, Siebenhüner A, et al. Clin Colorectal Cancer. 2018; 17(4): 274–279. 33. Kawakami T, Masuishi T, Kawamoto Y, et al. Ann Oncol. 2019; 30 (suppl 5): v222.

Предназначено для специалистов здравоохранения

АО «БАЙЕР», 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д.18, стр.2; Тел.: + 7 (495) 231 12 00

PP-STI-RU-0146-1

