

Управление токсичностью ингибиторов ангиогенеза: резолюция совета экспертов

П.О. Румянцев^{1*}, М.И. Волкова², С.О. Подвязников²,
И.С. Романов², Е.К. Шаварова³, Е.А. Шатохина⁴

¹ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

² ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

³ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

⁴ ФГБУ ДПО «ЦГМА» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия

22 июня 2017 г. в г. Санкт-Петербурге состоялся совет экспертов по теме «Управление токсичностью ингибиторов ангиогенеза», в рамках которого обсуждались актуальные вопросы системной терапии прогрессирующего дифференцированного рака щитовидной железы, резистентного к терапии радиоактивным йодом, распространенного рака почки и вопросы эффективности и безопасности новых таргетных препаратов в лечении этих заболеваний. В докладах и дискуссиях экспертов поднимались вопросы: 1. Собственный опыт применения лenvатиниба у пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы, нечувствительного к терапии радиоактивным йодом, и раком почки. 2. Профиль эффективности и безопасности современной таргетной терапии мультикиназными ингибиторами. 3. Профилактика и контроль прогнозируемой токсичности.

Ключевые слова: дифференцированный рак щитовидной железы, радиойодрезистентность, рак почки, ингибиторы ангиогенеза, лenvатиниб.

Toxicity management of angiogenesis inhibitors: resolution of expert panel

Pavel O. Rumiantsev^{1*}, Maria I. Volkova², Sergey O. Podvyaznikov²,
Iliya S. Romanov², Elena K. Shavarova³, Ekaterina A. Shatokhina⁴

¹ Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

² Oncology Research Centre named after N.N. Blokhin, Moscow, Russia

³ RUDN University, Moscow, Russia

⁴ Central State Medical Academy of the President of Russian Federation, Moscow, Russia

On 22 June 2017 in St. Petersburg the expert panel was held on the topic «Management of toxicity of angiogenesis inhibitors», which discussed current issues of systemic therapy of advanced differentiated thyroid cancer resistant to radioactive iodine therapy, advanced kidney cancer and questions of efficacy and safety of new target drugs in the treatment of these diseases. The reports and discussions of experts raised the following questions: 1. Own experience of using lenvatinib in patients with differentiated thyroid cancer refractory to therapy with radioactive iodine and kidney cancer. 2. Profile of efficacy and safety of modern targeted therapy with multikinase inhibitors. 3. Prophylaxis and management of predictable toxicity.

Key words: well-differentiated thyroid cancer, radiiodine resistance, renal cancer, angiogenesis inhibitors, lenvatinib.

Экспертный совет специалистов в лечении пациентов радиойодрезистентным дифференцированным раком щитовидной железы (ДРЩЖ) и почечно-клеточным раком (ПКР) таргетными препаратами, ингибирующими опухолевый ангиогенез, состоялся 22.06.2017 в Санкт-Петербурге. Он был посвящен анализу и обсуждению причин воз-

никновения нежелательных явлений (НЯ) на фоне терапии ингибиторами ангиогенеза у пациентов с солидными опухолями, возможностям прогнозировать и/или предотвращать проявления серьезных нежелательных явлений при приеме этих препаратов, а также обсуждению современных подходов по управлению токсичностью, возни-

кающей при применении таргетных препаратов, ингибирующих ангиогенез опухоли. Основные вопросы, поставленные перед экспертами в рамках совещания: продемонстрировать накопленный российский опыт применения ленватиниба в условиях реальной клинической практики; узнать мнение экспертов о том, какие нежелательные явления, характерные для таргетных препаратов в целом и ленватиниба в частности, требуют пристального внимания со стороны врачей и вызывают сложности в прогнозировании их появления и коррекции; получить мнение экспертов о целесообразности формирования многопрофильных команд специалистов для ведения пациентов с солидными опухолями на фоне системной терапии таргетными препаратами; выяснить отношение экспертов к идее подготовки методических рекомендаций по персонализированному прогнозированию и управлению прогнозируемой токсичности, возникающей на фоне применения таргетных препаратов, ингибирующих ангиогенез опухоли.

Основанием для заключения совета экспертов послужили представленные на заседании эпидемиологические и клинические данные, результаты исследований эффективности и безопасности препаратов, зарегистрированных на настоящий момент для лечения солидных опухолей, но преимущественно – дифференцированного рака щитовидной железы, резистентного к терапии радиоактивным йодом, и почечно-клеточного рака.

По данным международных и отечественных клинических рекомендаций, стандартом терапии прогрессирующего ДРЩЖ, резистентного к терапии радиоактивным йодом, и распространенного или метастатического ПКР является применение ингибиторов ангиогенеза [1–4]. В настоящее время для терапии указанных выше заболеваний на территории Российской Федерации одобрено к применению более 10 таргетных препаратов (для лечения ДРЩЖ одобрено два препарата – сорафениб и ленватиниб, а для терапии ПКР одобрено к применению более 9 таргетных препаратов) [2, 4]. Ленватиниб на сегодняшний день одобрен к применению

на территории Российской Федерации по показаниям:

- для терапии пациентов с прогрессирующей местнораспространенной или метастатической дифференцированной (папиллярной, фолликулярной, клеток Гюртле) карциномой щитовидной железы, резистентной к терапии радиоактивным йодом;
- в комбинации с эверолимусом для терапии пациентов с распространенной почечно-клеточной карциномой, после одного предшествующего курса таргетной терапии ингибиторами рецепторов фактора роста эндотелия сосудов [5].

Собственный опыт применения таргетных препаратов демонстрирует важность контроля нежелательных явлений для поддержания максимально переносимых доз противоопухолевой терапии в целях достижения оптимальных результатов лечения онкологических пациентов, отметил д.м.н., старший научный сотрудник отделения лечения опухолей головы и шеи ФГБУ “РОНЦ им. Н.Н. Блохина” МЗ РФ Илья Станиславович Романов в своем докладе в рамках совещания. Илья Станиславович рассказал о двух пациентах с ДРЩЖ, рефрактерным к терапии радиоактивным йодом, которые получили в анамнезе первую линию таргетной терапии сорафенибом. Оба пациента принимали сорафениб в течение 3 мес. У обоих пациентов на фоне применения сорафениба регистрировались НЯ в виде ладонно-подошвенного синдрома 2-й и 3-й степени тяжести, соответственно. Суточная доза сорафениба у обоих пациентов была редуцирована до 600 мг/сут после первого месяца терапии. Динамика таргетных очагов была незначительной. После прогрессирования на сорафенибе им было рекомендовано продолжить терапию ленватинибом. Ладонно-подошвенного синдрома у этих пациентов отмечено не было, что свидетельствует в пользу отсутствия перекрестной токсичности у сорафениба и ленватиниба. При применении ленватиниба у первого пациента была зарегистрирована протеинурия 2-й степени тяжести и артериальная гипертензия (АГ) 3-й степени тяжести, а у второго пациента – АГ 3-й степени тяжести. У обоих пациентов удалось купировать нежелательные явления

путем коррекции дозы леноватиниба до 14 и 20 мг/сут, соответственно, а также для коррекции артериальной гипертензии потребовалось провести консультацию кардиолога и добиться контроля артериального давления (АД) путем назначения трехкомпонентных схем антигипертензивной терапии. Проявление НЯ при применении леноватиниба впервые было отмечено после 2-го курса (месяца) терапии, и своевременная коррекция дозы и подбор схем сопутствующей терапии позволили пациентам продолжить терапию леноватинибом. По состоянию на 22.06.2017 оба пациента продолжают лечение, которое длится уже более двух лет. В соответствии с данными объективного контроля, динамика целевых очагов указывает на то, что оба пациента достигли частичного ответа (размеры целевых очагов опухоли уменьшились по сравнению с исходными на 45 и 60%, соответственно), согласно критериям оценки ответов солидных опухолей на лекарственную терапию (RECIST v.1.1). Динамика онкомаркера (тиреоглобулин) до начала лечения леноватинибом и в процессе лечения подтверждает положительный эффект этой терапии (изменение уровня тиреоглобулина с 20,3 до 2,6 ммоль/л у первого пациента и с 311,4 до 22,0 ммоль/л у второго пациента).

Опыт применения леноватиниба в комбинации с эверолимусом в лечении пациентов с ПКР был представлен д.м.н., старшим научным сотрудником отделения онкоурологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ Марией Игоревной Волковой. Первый российский опыт применения леноватиниба (18 мг/сут) в сочетании с эверолимусом (5 мг/сут) у 11 тяжело предлеченных больных со светлоклеточным ПКР подтвердил выраженное противоопухолевое действие комбинации, ее удовлетворительную переносимость, что сопровождалось улучшением соматического статуса пациентов. По состоянию на 22.06.2017 период наблюдения за этими больными составляет от 2 до 5 мес. Для большинства пациентов отмечена положительная динамика в виде клинического улучшения состояния (у 1 пациента разрешился плеврит без применения торакоцентеза, болевой синдром на фоне применения ком-

бинации ушел у 2 пациентов с костными метастазами), а также в 2 случаях достигнут частичный ответ в виде регресса суммы целевых очагов опухоли более 30% от исходных размеров (RECIST v. 1.1). Наблюдение продолжается, неожиданных нежелательных реакций в процессе лечения выявлено не было. Наиболее часто встречающимися НЯ, которые были связаны с приемом леноватиниба ($n = 11$), были артериальная гипертензия (1–2-й степени тяжести у двух больных, 3-й степени тяжести у 1 пациента); диарея (1–2-й степени тяжести у трех пациентов, 3-й степени тяжести у 2 пациентов); ладонно-подошвенный синдром (1–2-й степени тяжести у 1 больного); стоматит (1–2-й степени тяжести у 8 пациентов); снижение массы тела (1–2-й степени тяжести у 6 больных); анемия (1–2-й степени тяжести у 2 пациентов); гипергликемия (1–2-й степени тяжести у 2 больных); гиперхолестеринемия (1–2-й степени тяжести у 1 пациента).

Представленные доклады о собственном опыте применения леноватиниба в рутинной клинической практике в России у пациентов с ДРЩЖ, рефрактерным к терапии радиоактивным йодом, и диссеминированным ПКР подтверждают выводы рандомизированных клинических исследований в отношении спектра нежелательных явлений [6–7].

Одним из класс-специфичных НЯ для ингибиторов ангиогенеза является повышение артериального давления [8]. Ингибиторы ангиогенеза относятся к препаратам, для которых АД является класс-эффектом, возникающим с частотой до 73% пролеченных больных [6, 9–10]. Доцент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики РУДН, к.м.н. Елена Курбаналиевна Шаварова представила взгляд кардиолога на особенности купирования артериальной гипертензии, возникающей на фоне применения целевых препаратов у онкологических пациентов, рассказала о возможных механизмах патогенеза этого осложнения и способах его купирования. Блокада фактора роста эндотелия сосудов или его рецепторов сопровождается угнетением синтеза оксида азота, что считается основным патогенетическим механизмом развития АД [11–13]. Терапия инги-

биторами ангиогенеза будет максимально безопасной, если пациент до начала лечения пройдет минимальное обследование, позволяющее выявить категорию пациентов, имеющих высокий/очень высокий сердечно-сосудистый риск. Оценка риска нужна не для отказа от эффективной терапии ингибиторами ангиогенеза, а для обеспечения системного подхода к уменьшению вероятности развития кардиотоксических реакций [8]. АГ на фоне терапии ингибиторами ангиогенеза характеризуется быстрым подъемом АД после первого назначения таргетного препарата, как правило в начальном цикле лечения, варьирует от отсутствия повышения до удвоения систолического АД. Обычно ятрогенная АГ спонтанно разрешается после прекращения противоопухолевой терапии [8]. В целом ряде исследований с применением таргетной терапии для лечения солидных опухолей различной локализации выявлена взаимосвязь более высокой выживаемости пациентов с развитием у них АГ в процессе лечения ингибиторами ангиогенеза, что позволило О. Mir и соавт. высказать предположение, что АГ может рассматриваться в качестве суррогатного маркера эффективности терапии. Своевременно подобранная антигипертензивная терапия позволяет избежать снижения дозы или прерывания курса ингибиторов ангиогенеза, что значимо повышает выживаемость пациентов [14].

Доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии, к.м.н. Евгения Афанасьевна Шатохина, ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, в своем докладе на тему «Кожная токсичность ингибиторов ангиогенеза» отметила, что последовательность стадий ангиогенеза детерминирована многими проангиогенными факторами роста, и одним из основных является вазоэндотелиальный фактор роста VEGF, осуществляющий свои эффекты через рецепторы (VEGFR-1, VEGFR-2, нейтрофилин-1 и нейтрофилин-2) [15–16]. Таким образом, VEGF необходим для целостности структур организма, но в то же время он выступает как провоспалительный цитокин и является ведущим в патологическом ангиогенезе опухолей, тем более что кровеносная сеть хаотич-

на и высоко чувствительна к действию проангиогенных факторов роста [17–18]. В связи с этим таргетная терапия различных опухолевых заболеваний, направленная на подавление ангиогенеза путем ингибирования рецепторов к проангиогенным факторам роста, является актуальным направлением онкоиммунологии. Однако лекарственная блокада рецепторов к факторам роста и подавление опухолевого ангиогенеза ведут не только к нецелевому воздействию на эндотелиальные клетки сосудов кожи, но и к нарушениям в работе основных клеток дермы – фибробластов путем подавления каскадных реакций, изменению регуляторных механизмов, торможению физиологического обновления эпидермиса, подавлению ангиогенеза и репарации при повреждении кожи, что проявляется в виде различных кожных токсических реакций и зависит от рецепторов-мишеней таргетной терапии [19]. Токсический эффект терапии определяется механизмом действия и метаболизмом лекарственного средства, дозой и длительностью его применения [20]. Изучая частоту различных проявлений кожной токсичности при лечении ингибиторами ангиогенеза, можно отметить, что наиболее часто кожные побочные эффекты возникают при приеме сорафениба, нередко тяжелой степени токсичности. Самым ярко выраженным из побочных эффектов, влияющим на возможность самообслуживания, является ладонно-подошвенный синдром, и частота его появления достигает 76% при использовании сорафениба, а 3–4-й степени тяжести – до 20% случаев. Кожная сыпь достаточно часто развивается при использовании большинства ингибиторов ангиогенеза. Зуд – характерный побочный эффект для акситиниба, кабозантиниба и сорафениба. А выпадение волос (алопеция) может сопровождать лечение сорафенибом, акситинибом и ленватинибом (таблица).

Профилактические меры, рекомендуемые пациентам, принимающим мультикиназные ингибиторы ангиогенеза, направлены на предотвращение сухости кожи: использование увлажняющих кремов, щадящих средств для очищения кожи, теплой воды при приеме душа и ванны, а также избегание поврежде-

Частота проявлений кожных токсических реакций 3–4-й степени при лечении ингибиторами ангиогенеза, %

	Сунитиниб [21]	Акситиниб [22]	Ленватиниб [7]	Кабозантиниб [23]	Сорафениб [24]
Ладонно-подошвенный синдром/ ладонно-подошвенная эритродизестезия (HFS/PPE)	20 (5)	27 (5)	8 (0)	42 (8)	76 (20)
Сыпь (rash)	19 (2)	13 (<1)	18 (0)	15 (<1)	50 (5)
Зуд (pruritus)	–	–	12 (0)	8 (0)	21 (1)
Алопеция (alopecia)	–	4 (0)	–	–	67 (0)

ния кожи при трении: ношение комфортной одежды и обуви, бережное удаление огрубевшей кожи на стопах для предотвращения образования трещин. Для лечения назначаются смягчающие, увлажняющие, обезболивающие топические средства, улучшающие репарацию кремы, а также наружные кортикостероидные препараты. При неэффективности проводимой местной терапии и нарастании тяжести кожных реакций единственной возможной мерой по купированию кожной токсичности является редукция дозы противоопухолевого препарата или его полная отмена [25].

Мария Игоревна Волкова на примере применения комбинации ленватиниба с эверолимусом у пациентов с ПКР продемонстрировала характерные для ингибиторов тирозинкиназ и ингибиторов m-TOR нежелательные явления [7]. Данные группы препаратов имеют спектр токсических эффектов, который существенно отличается от такового у традиционных химиопрепаратов. По данным рандомизированного исследования 205, к НЯ любой степени тяжести, ассоциированным с приемом ленватиниба, относились такие нежелательные явления, как диарея (65%), снижение аппетита (45%), утомляемость (45%), рвота (37%), артериальная гипертензия (27%), тошнота (35%), снижение массы тела (29%), периферические отеки (27%), гипотериоз (24%), протеинурия (18%). С приемом эверолимуса ассоциировались такие нежелательные явления, как кашель (37%), гипертриглицеридемия (27%), гиперхолестеринемия (31%), стоматит (29%), одышка (22%), пирексия (20%) [7]. Особого внимания со стороны клиницистов требовали НЯ 3-й и более степени тяжести, которые встречались более чем у 10% больных: диа-

рея – 20%; слабость – 14%; артериальная гипертензия – 14%. Основная цель лечения осложнений таргетной терапии – избежать развития жизнеугрожающих состояний, редукций дозы и перерывов противоопухолевой терапии.

Подводя итоги совещания экспертов председатель, д.м.н., руководитель отдела радионуклидной диагностики и терапии, заместитель директора ФГБУ “НМИЦ эндокринологии” Минздрава России, д.м.н. Павел Олегович Румянцев отметил, что на примере накопленного опыта применения ленватиниба в рамках рандомизированных исследований и в клинической практике экспертный совет рекомендует уделять особое внимание профилактике и преодолению ожидаемой токсичности в целях повышения переносимости таргетной терапии без снижения эффективной дозы таргетного препарата. При реализации противоопухолевого эффекта и необходимости редукции дозы или временной отмены препарата из-за жизнеугрожающих осложнений необходимо использовать накопленный опыт достижения баланса эффективности/токсичности с учетом индивидуальных особенностей пациента.

Накопленный опыт свидетельствует, что осведомленность врача, информационная и лечебно-профилактическая подготовка пациента снижают риск развития тяжелой управляемой токсичности. Знание патогенеза и действенных средств профилактики/купирования нежелательных явлений позволяет повысить качество жизни и удержать пациента на терапевтической дозе препарата. Опасение осложнений и отсутствие у врача опыта их профилактики/лечения не должны быть преградой для назначения и проведения таргетной терапии.

Заключение

В целях практического воплощения вышеозначенных рекомендаций экспертный совет рекомендует приступить к разработке практического руководства для врачей и информационной брошюры для пациентов по прогнозированию, профилактике и управлению токсичностью. Для разработки информационно-методических материалов планируется привлечь многопрофильную команду опытных специалистов по прогнозируемому спектру осложнений.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Данная публикация выпущена при финансовой поддержке компании “Эйсай”. Авторы несут полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения.

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

Список литературы (References)

1. National Comprehensive Cancer Network. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Thyroid Carcinoma*. Fort Washington; 2017.
2. Болотина Л.В., Владимирова Л.Ю., Деньгина Н.В., и др. Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей головы и шеи. // Злокачественные опухоли. – 2016. – №4s2. – С. 55–63. [Bolotina LV, Vladimirova LY, Den'gina NV, et al. Prakticheskie rekomendatsii po lecheniyu zlokachestvennykh opukholey golovy i shei. *Zlokachestvennye opukholi*. 2016;(4s2):55-63. (In Russ.)] doi: 10.18027/2224-5057-2016-4s2-55-63.
3. National Comprehensive Cancer Network. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Kidney Cancer*. Fort Washington; 2017.
4. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Рак паренхимы почки у взрослых. Клинические рекомендации. 2016. [Ministry of Health of the Russian Federation. *Rak parenkhimy pochki u vzroslykh. Clinical guidelines*. 2016. (In Russ.)]
5. rlsnet.ru [интернет]. Инструкция по медицинскому применению препарата Ленвима. [доступ от 29.11.2017]. Доступ по ссылке https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_87756.htm. [rlsnet.ru [Internet]. Instructions for the medical use of Lenvima. Available from: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_87756.htm. Accessed on 29.11.2017. (In Russ.)]
6. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(7):621-630. doi: 10.1056/NEJMoa1406470.
7. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(15):1473-1482. doi: 10.1016/s1470-2045(15)00290-9.
8. 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. – Т. 7. – №2. – С. 70–80. [Kobalava ZD, Shavarova EK. Arterial hypertension during therapy of oncological diseases with angiogenesis inhibitors: serious impediment or controlled reaction? *Head and neck tumors*. 2017;7(2):70-80. (In Russ.)] doi: 10.17650/2222-1468-2017-7-2-70-80.
9. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Munoz D, 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 J*. 2016;37(36):2768-2801. doi: 10.1093/eurheartj/ehw211.
10. Maitland ML, Bakris GL, Black HR, 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. doi: 10.1093/jnci/djq091.
11. Nazer B, Humphreys BD, Moslehi J. Effects of novel angiogenesis inhibitors for the treatment of cancer on the cardiovascular system: focus on hypertension. *Circulation*. 2011; 124(15):1687-1691. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.992230.
12. Hayman SR, Leung N, Grande JP, Garovic VD. VEGF inhibition, hypertension, and renal toxicity. *Curr Oncol Rep*. 2012;14(4):285-294. doi: 10.1007/s11912-012-0242-z.
13. Zerbini G, Lorenzi M, Palini A. Tumor angiogenesis. *N Engl J Med*. 2008;359(7):763; author reply 764. doi: 10.1056/NEJMc081278.
14. Mir O, Ropert S, Alexandre J, Goldwasser F. Hypertension as a surrogate marker for the activity of anti-VEGF agents. *Ann Oncol*. 2009;20(5):967-970. doi: 10.1093/annonc/mdp206.
15. Васильева О.В. Ангиогенные факторы в коже человека в возрастном аспекте: Дис. ... канд. мед. наук. – Чебоксары; 2015. [Vasil'eva OV. *Angiogennye faktory v kozhe cheloveka v vozrastnom aspekte*. [dissertation] Cheboksary; 2015. (In Russ.)]
16. Thomas JL, Baker K, Han J, et al. Interactions between VEGFR and Notch signaling pathways in endothelial and neural cells. *Cell Mol Life Sci*. 2013;70(10):1779-1792. doi: 10.1007/s00018-013-1312-6.
17. Sorrell M, Caplan AI. Fibroblasts – a diverse population at the center of it all. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2009;276:161-214. doi: 10.1016/S1937-6448(09)76004-6.
18. Зорина А.И., Зорин В.Л., Черкасов В.Р. Дермальные фибробласты: разнообразие фенотипов и физиологических функций, роль в старении кожи. // Эстетическая медицина. – 2012. – Т. 11. – №1. – С. 15–31. [Zorina AI,

- Zorin VL, Cherkasov VR. Dermal'nye fibroblasty: raznoobrazie fenotipov i fiziologicheskikh funktsij, rol' v starenii kozhi. *Esteticheskaya meditsina*. 2012;11(1):15-31. (In Russ.)]
19. Greaves NS, Ashcroft KJ, Baguneid M, Bayat A. Current understanding of molecular and cellular mechanisms in fibroplasia and angiogenesis during acute wound healing. *J Dermatol Sci*. 2013;72(3):206-217. doi: 10.1016/j.jdermsci.2013.07.008.
20. Chen HX, Cleck JN. Adverse effects of anticancer agents that target the VEGF pathway. *Nat Rev Clin Oncol*. 2009;6(8):465-477. doi: 10.1038/nrclinonc.2009.94.
21. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007;356(2):115-124. doi: 10.1056/NEJMoa065044.
22. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2011;378(9807):1931-1939. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61613-9.
23. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2015;373(19):1814-1823. doi: 10.1056/NEJMoa1510016.
24. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2014;384(9940):319-328. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60421-9.
25. Королева И.А., Болотина Л.В., Гладков О.А., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению дерматологических осложнений противоопухолевой лекарственной терапии. // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. – 2017. – Т. 7. – №3s2. – С. 514–523. [Koroleva IA, Bolotina LV, Gladkov OA, et al. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniyu dermatologicheskikh oslozhneniy protivopukholevoy lekarstvennoy terapii. *Zlokachestvennye opukholi: Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO*. 2017;7(3s2):514-523. (In Russ.)] doi: 10.18027/2224-5057-2017-7-3s2-514-523.

Информация об авторах (Authors info)

***Румянцев Павел Олегович**, д.м.н. [Pavel O. Rumiantsev, MD, PhD]; адрес: 117036, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; телефон: + 7 (495) 500-00-98; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7721-634X>; eLibrary SPIN: 7085-7976; e-mail: pavelrum@gmail.com

Волкова Мария Игоревна, д.м.н. [Maria I. Volkova, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7754-6624>; eLibrary SPIN: 8942-0678; e-mail: mivolkova@rambler.ru

Подвязников Сергей Олегович, профессор, д.м.н., [Sergey O. Podvyaznikov, professor, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1341-0765>; eLibrary SPIN: 7353-1895; e-mail: podvs@inbox.ru

Романов Илья Станиславович, д.м.н. [Ilya S. Romanov, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5421-5985>; eLibrary SPIN: 5722-9902; e-mail: drromanov@mail.ru

Шаварова Елена Курбаналиевна, к.м.н. [Elena K. Shavarova, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9503-9236>; eLibrary SPIN: 9219-2116, e-mail: alisheva@rambler.ru

Шатохина Евгения Афанасьевна, к.м.н. [Eugenia A. Shatokhina, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0238-6563>; eLibrary.ru SPIN: 3827-0100; e-mail: e.a.shatokhina@gmail.com

Как цитировать

Румянцев П.О., Волкова М.И., Подвязников С.О., Романов И.С., Шаварова Е.К., Шатохина Е.А. Управление токсичностью ингибиторов ангиогенеза: резолюция совета экспертов. // Эндокринная хирургия. – 2017. – Т. 11. – №3. – С. 157–163. doi: 10.14341/serg20173157-163

To cite this article

Rumiantsev PO, Volkova MI, Podvyaznikov SO, Romanov IS, Shavarova EK, Shatokhina EA. Toxicity management of angiogenesis inhibitors: resolution of expert panel. *Endocrine Surgery*. 2017;11(3):157-163. doi: 10.14341/serg20173157-163

Рукопись получена: 29.11.2017. **Одобрена:** 04.12.2017. **Опубликована online:** 10.12.2017.

Received: 29.11.2017. **Accepted:** 04.12.2017. **Published online:** 10.12.2017.