

ФГУ НИИ онкологии
им. Н.Н. Петрова
Росмедтехнологий,
г. Санкт-Петербург, РФ

ОСЛОЖНЕНИЯ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ

В.А.Чубенко

Побочные эффекты, связанные с таргетной терапией, являются результатом биологического действия этой группы препаратов. Как правило, они обратимы, но в ряде случаев могут быть жизнеугрожающими и даже приводить к смерти.

На сегодняшний день активно развивается, так называемая, таргетная или целенаправленная терапия. Она заключается в поиске и создании препаратов к определенным мишеням в опухоли (рецепторы, мутации или амплификации генов, кодирующих белки сигнальной трансдукции), которые определяют злокачественную трансформацию, пролиферацию и нарушение дифференцировки клеток, а также участвуют в патологическом ангиогенезе. С этой точки зрения, применение моноклональных антител и ингибиторов тирозинкиназ приводит к росту частоты объективного ответа опухоли на лечение и увеличению продолжительности жизни больных. В настоящее время к клиническому применению разрешены 9 ингибиторов передачи сигнала в клетки (иматиниб, сунитиниб, сорафениб, лапатиниб, гефитиниб, эрлотиниб, дазатиниб, нилотиниб, пазопаниб) и 5 моноклональных антител (трастузумаб, ритуксимаб, бевацизумаб, цетуксимаб, панитумумаб)[13]. Очевидно, что мишени таргетных препаратов неспецифичны. Они определяются в нормальных клетках и тканях организма, обеспечивая их физиологические функции (рост, дифференцировку, репарацию и т.д.). Таким образом, токсический спектр целенаправленной терапии определяется механизмом действия и распределением препарата в организме, дозой и длительностью его применения, а также временем полужизни лекарственного средства [2]. Побочные реакции наблюдаются со стороны сердечно-сосудистой системы (изменение артериального давления, тромбозы, нарушения в электрокардиограмме, аритмии, мио- или перикардиты, инфаркт миокарда, кардиомиопатия, сердечная недостаточность (чаще левожелудочковая); дыхательной системы (двусторонние инфильтраты в легких, интерстициальный пневмонит, облитерирующий бронхиолит); мочевыделительной системы (протеинурия, микроангиопатия, нефротический синдром, почечная недостаточность); желудочно-кишечного тракта (диарея, мукозиты, перфорации, фистулы); центральной нервной системы (синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии); со стороны эндокринных желез (гипопаратиреозидизм); костного мозга; кожи (ладонно-подошвенный синдром, сыпь). В обзоре будут рассмотрены некоторые аспекты патогенеза, клинической картины и лечения наиболее часто встречающихся осложнений. Особенностью таргетных препаратов, учитывая механизм их действия, является то, что они могут перевести активно растущую злокачественную опухоль в хроническое заболевание. Поэтому раннее и, особенно, отсроченное (на фоне длительного приема препарата) развитие осложнений терапии представляет огромное значение.

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ Патофизиология

Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы на фоне терапии бевацизумабом обусловлены прямым нарушением взаимодействия рецептора и лиганда сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFR/VEGF). Артериальная гипертензия среди них занимает первое место. В физиологическом состоянии сигнал от рецептора VEGFR2 обеспечивает синтез оксида азота и простагландина I₂ через Src и Akt сигнальные пути. Это приводит к дилатации артериол и венул, которые являются основным компонентом, составляющим периферическое сопротивление сосудов, необходимое в поддержании артериального давления. Блокада VEGF бевацизумабом вызывает вазоконстрикцию [2]. Кроме того, одной из гипотез развития артериальной гипертензии на фоне применения ин-

гибиторов VEGF является снижение сосудистой плотности (артериол и капилляров) в тканях. Однако механизм, на сегодняшний день, неясен [2]. Еще одной гипотезой развития гипертензии является усиление секреции альдостерона и вазопрессина за счет активации рецепторов ангиотензина I и II вследствие блокады VEGF [19].

Патогенез артериального и венозного тромбоза связан с апоптозом эндотелиальных клеток и нарушением их взаимодействия с тромбоцитами на фоне блокады VEGF через активацию субэндотелиального фактора Виллебранда. Это приводит к повышенной агрегации клеток крови [6].

Патогенез кардиомиопатии на фоне применения бевацизумаба заключается в увеличении периферической резистентности сосудов, подавлении VEGF-зависимого роста кардиомиоцитов на фоне ишемии или повышенного артериального давления, а также ишемических изменениях коронарных артериол. В преclinical исследованиях было показано, что у мышей, нокаутных в гене VEGF, развивается дилатационная кардиомиопатия [10].

Механизмы кардиотоксичности на фоне терапии трастузумабом, на сегодняшний день, до конца не изучены. Однако достоверно известно, что она является результатом прямой блокады рецептора эпидермального фактора роста 2 типа (Her2/neu) и антитело-зависимой кардиальной цитотоксичности [8]. В норме данный рецептор экспрессируется на кардиомиоцитах, обеспечивая анти-токсическую функцию и участвуя в эмбриональном развитии сердечной мышцы [9]. В исследованиях Crone et al. было показано, что супрессия Her2-гена у мышей приводила к дилатационной кардиомиопатии и повышенной чувствительности кардиомиоцитов к антрациклин-индуцированной клеточной гибели [5]. Кроме того, повышенный уровень белка Her2 отмечался в плазме больных хронической сердечной недостаточностью, и наблюдалась обратная корреляция между этим показателем и сократительной способностью левого желудочка [3,18]. Одной из гипотез, объясняющих высокую кардиотоксичность трастузумаба, является то, что он может стимулировать специфический внутриклеточный сигнал в кардиомиоцитах после блокады Her2/neu. В результате изменяется активность клеточного белка BCL-X, что приводит к нарушению целостности мембраны митохондрий. Это способствует снижению продукции АТФ и развитию контрактной дисфункции без выраженных изменений в ультраструктуре кардиомиоцитов [8]. При этом, интересно отметить, что лапатиниб может снижать эффект трастузумаба на семейство белков BCL-X в кардиомиоцитах, тем самым предотвращая развитие сердечной недостаточности [8].

В организме выделено около 500 видов различных белков, участвующих в сигнальной трансдукции, 90 из которых являются тирозинкиназами [14]. Кардиотоксичность ингибиторов подобных ферментов может быть следствием как прямого или механизм-зависимого (блокада тромбоцитарного фактора роста и эндотелиально-

го фактора роста сосудов), так и опосредованного (так называемое, collateral damage) их действия на другие мишени в нормальных клетках за счет недостаточной таргетной специфичности.

В большей степени, это относится к двум препаратам (сорафениб и сунитиниб), которые являются, по своей сути, ингибиторами большого числа регуляторных белков. В преclinical исследованиях B. Hainoff et al. на основании повышенного высвобождения из клеток лактатдегидрогеназы было показано, что недостаток селективного действия данных препаратов приводит к некрозу кардиомиоцитов у крыс [14]. Это объясняется различными константами диссоциации таргетных препаратов со своими мишенями и преимущественным влиянием на тирозинкиназу рецептора колониестимулирующего фактора 1 (колониестимулирующего фактора макрофагов, М-КСФ)[2]. Экспрессия мРНК данного рецептора определяется в 95% случаев в кардиомиоцитах по сравнению с другими тканями [2]. Он играет важную регуляторную роль в пролиферации клеток сердечной мышцы, их дифференцировки и репарации. Преclinical данные демонстрируют его повышенную экспрессию в кардиомиоцитах после инфаркта и на фоне миокардиальной гипертрофии, обусловленной артериальной гипертензией [13]. Кроме того, сорафениб активно блокирует RAF1 тирозинкиназу в кардиомиоцитах. В преclinical исследованиях делеция гена RAF1 у мышей приводила к дилатации сердца, уменьшению сократительной способности и развитию фиброза в сердечной мышце [2]. Сунитиниб, в свою очередь, может также дополнительно влиять на рибосомальную S6 киназу, проапоптотический фактор BAD и активированную киназу AMPK, вызывая нарушение сократительной способности кардиомиоцитов [8].

В преclinical исследованиях иматиниб вызывал значительное нарушение функции митохондрий с потерей мембранного потенциала, высвобождение цитохрома C, снижение количества АТФ, увеличение активности кальциевых каналов и активацию каспазы 3 [8]. Это происходит вследствие блокады тирозинкиназы ABL и активации эндоплазматического ретикула в кардиомиоцитах.

Риск сердечно-сосудистой токсичности

Факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных солидными опухолями на фоне таргетной терапии представлены в табл. 1 [9].

КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ Кардиотоксичность на фоне терапии моноклональными антителами

Для трастузумаба кардиотоксичность является основным побочным эффектом. Она наблюдается от 3 до 7% на фоне монотерапии и увеличивается до 27% в сочетании с химиотерапией [22]. Сердечная недостаточность III-IV класса (NYHA) развивается в 16% при

Таблица 1.

Факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений

Фактор риска	Повышенный риск
Возраст	>40 лет
Пол	Женский
Диагноз	Почечно-клеточный рак
Сопутствующая терапия	Лучевая терапия на область грудной клетки Использование антрациклинов, ингибиторов VEGF
Сопутствующая патология	Ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия или тромбэмболические осложнения в анамнезе, ожирение
Электролитные нарушения	Гипокальциемия, гипомagneмия
Генетические нарушения	Полиморфизм VEGF (VEGF-2578 AA, VEGF-1154 A)

комбинированном использовании с антрациклинами, по сравнению с 2-4% в монорежиме и 2% в сочетании с паклитакселом [22]. В исследовании Guarneri et al. проанализирована степень кардиотоксичности у 173 женщин с метастатическим раком молочной железы, получавших трастузумаб в течение 1 года [11]. Бессимптомное снижение функции левого желудочка ниже 50% наблюдалось у 3 (1,7%) пациенток, у 27 (15,6%) отмечалась кардиотоксичность 2 степени, а у 19 (10,9%) - 3 степени. После отмены препарата улучшение функции левого желудочка было выявлено практически у всех больных. Аналогичные результаты были получены в исследовании Ewer et al. [7]. Восстановление показателей функции сердца определялось уже через 1,5 месяца после завершения терапии. Многие из пациентов, которые принимали участие в исследовании, возобновили прием трастузумаба без признаков прогрессирования сердечной недостаточности. На сегодняшний день нет данных, устанавливающих корреляцию между степенью кардиотоксичности и кумулятивной дозой трастузумаба.

Влияние бевацизумаба на артериальное давление является дозозависимым, а продолжительность гипертензии определяется временем подавления VEGF [2]. В исследовании II фазы у больных почечно-клеточным раком артериальная гипертензия на фоне терапии бевацизумабом 10 мг/кг наблюдалась в 36% случаев, а в группе 3 мг/кг - в 3% [2]. Частота и степень артериальной гипертензии на фоне терапии бевацизумабом не зависит от локализации опухоли и составляет 2,3-26% (3-4 степень - 0,5-17,9%) [2].

Различия в частоте артериальной гипертензии связаны с использованием критериев токсичности CTCAE 2.0 в более ранних исследованиях при одной локализации опухоли (например, E2100 и AVADO).

Тромбозы на фоне терапии бевацизумабом встречаются от 0,6 до 3% по сравнению 0,4-1,4% в контрольной группе [2]. Сочетание ингибитора VEGF и химиотерапии (1745 больных) приводит к двукратному увеличению риска тромбозов по сравнению только с химиотерапией (3,8% и 1,7%, соответственно, $p=0,031$) [21]. Чаще всего, клинически они проявляются в виде сердечной или мозговой ишемии, реже возникают тромбозы периферических артерий. Развитие дисфункции левого желудочка на фоне монотерапии бевацизумабом наблюдается в 2% случаев и является редким побочным эффектом. В

комбинации с антрациклинами частота кардиотоксичности увеличивается до 14% [24].

Кардиотоксичность на фоне терапии ингибиторами тирозинкиназ

Артериальная гипертензия на фоне ингибиторов тирозинкиназ VEGFR встречается до 24% [2].

При этом данный показатель выше у больных почечно-клеточным раком (локализация опухоли является фактором риска). Острый коронарный синдром, в т.ч. инфаркт миокарда, и тромбэмболические осложнения на фоне терапии сорафенибом регистрируются в 3 раза чаще, чем в контрольной группе [2].

Применение сунитиниба в монорежиме может вызывать кардиомиопатию. В исследовании I-II фазы у 20% больных гастроинтестинальной опухолью, резистентной к иматинибу, на фоне ингибитора VEGFR было отмечено снижение фракции выброса левого желудочка и у 8% наблюдалось клиническое проявление сердечной недостаточности [2]. В III фазе клинических исследований у больных почечно-клеточным раком и гастроинтестинальной опухолью на фоне терапии сунитинибом снижение функции левого желудочка наблюдалось в 10%, а сердечная недостаточность 3 степени в 2-3% случаев [2].

Кардиотоксичность на фоне терапии иматинибом, нилотинибом, дазатинибом и лапатинибом встречается редко (до 1%).

Диагностика кардиотоксичности

Методы диагностики кардиотоксичности могут быть инвазивными (эндомиокардиальная биопсия) и неинвазивными (эхокардиография, радионуклидвентрикулография, скинтиграфия сердца)[1]. Кроме того, активно ведется поиск специфических серологических маркеров нарушения функции сердца в плазме на фоне терапии злокачественных опухолей. К ним относятся натрийуретический гормон (нормальное значение 10 pmol/l) и тропонина (в основном, тропонин I)[1].

Рекомендации по наблюдению за функцией сердца на фоне таргетной терапии представлены в таблице 2 [20].

Лечение

Для лечения артериальной гипертензии на фоне таргетной терапии могут быть использованы диуретики, бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, блокаторы кальциевых каналов с целью дости-

жения уровня артериального давления менее 140/90 мм рт. ст. в общей популяции и менее 120/80 мм рт.ст. у больных сахарным диабетом или нарушением функции почек [1]. Безусловно, для выбора лекарственного препарата необходима консультация кардиолога (табл. 3).

Тактика ведения больных и мониторинг артериального давления на фоне таргетной терапии представлены на рисунке 1.

Показанием для отмены таргетных препаратов являются клинические проявления тромбоза.

Таблица 2.

Рекомендации по наблюдению за функцией сердца на фоне адьювантной и лечебной таргетной терапии

Вид терапии	Клинические данные	ФВЛЖ	Трастузумаб	Мониторинг ФВЛЖ	Лечение		
Адьювантная	без симптомов	норма, либо снижение менее 16% по сравнению с исходным значением (но выше нормы)	продолжать	по клиническим показаниям	При ФВЛЖ менее 40% назначение иАПФ		
		снижение более 16% или несколько ниже нормы по сравнению с исходным значением	временное прекращение	повтор через 4 недели, если улучшение - возобновление терапии, если нет улучшения - отмена трастузумаба по решению кардиолога			
	наличие клинических проявлений	меньше нормального значения	отмена	повтор через 4 недели	лечение СН		
Лечебная	без симптомов	снижение, но нормальное значение	продолжать	Повтор через 2-4 недели. Если улучшение - наблюдение, если нет - отмена трастузумаба, через 2 недели повтор. При улучшении >45% возобновить трастузумаб, при отсутствии улучшения - отмена	β-блокаторы, лечение СН		
		снижение более 10%, но нормальное значение	продолжать				
		снижение от 10 до 20% и ФВЛЖ>40%	продолжать				
		снижение от 20 до 40% или ФВЛЖ<30%	временное прекращение				
	клинические данные	снижение менее 10%	продолжать			Повтор через 2-4 недели. Если без изменений или улучшение - продолжать трастузумаб, если ухудшение - отмена	поиск некардиальной патологии (анемия)
		снижение более 10% и ФВЛЖ >50%	продолжать				лечение СН
снижение более 30%		отмена					

Примечание. ФВЛЖ - фракция выброса левого желудочка, СН - сердечная недостаточность, иАПФ - ингибитор ангиотензинпревращающего фермента.

Таблица 3.

Степень артериальной гипертензии

Степень	Клиническая картина
1	Бессимптомное, временное (<24 часов) повышение артериального давления: >20 мм рт. ст. (диастолическое) или >150/100 мм рт. ст.
2	Рецидивирующее или постоянное (>24 часов) или симптоматическое повышение артериального давления: >20 мм рт. ст. (диастолическое) или >150/100 мм рт. ст. Монотерапия антигипертензивными препаратами
3	Рецидивирующее или постоянное (>24 часов) или симптоматическое повышение артериального давления: >20 мм рт. ст. (диастолическое) или >150/100 мм рт. ст. Требуется назначение более 1 антигипертензивного препарата или интенсификация предшествующей терапии
4	Гипертонический криз, жизнеугрожающее повышение артериального давления. Экстренная антигипертензивная терапия (каптоприл, нифедипин), госпитализация

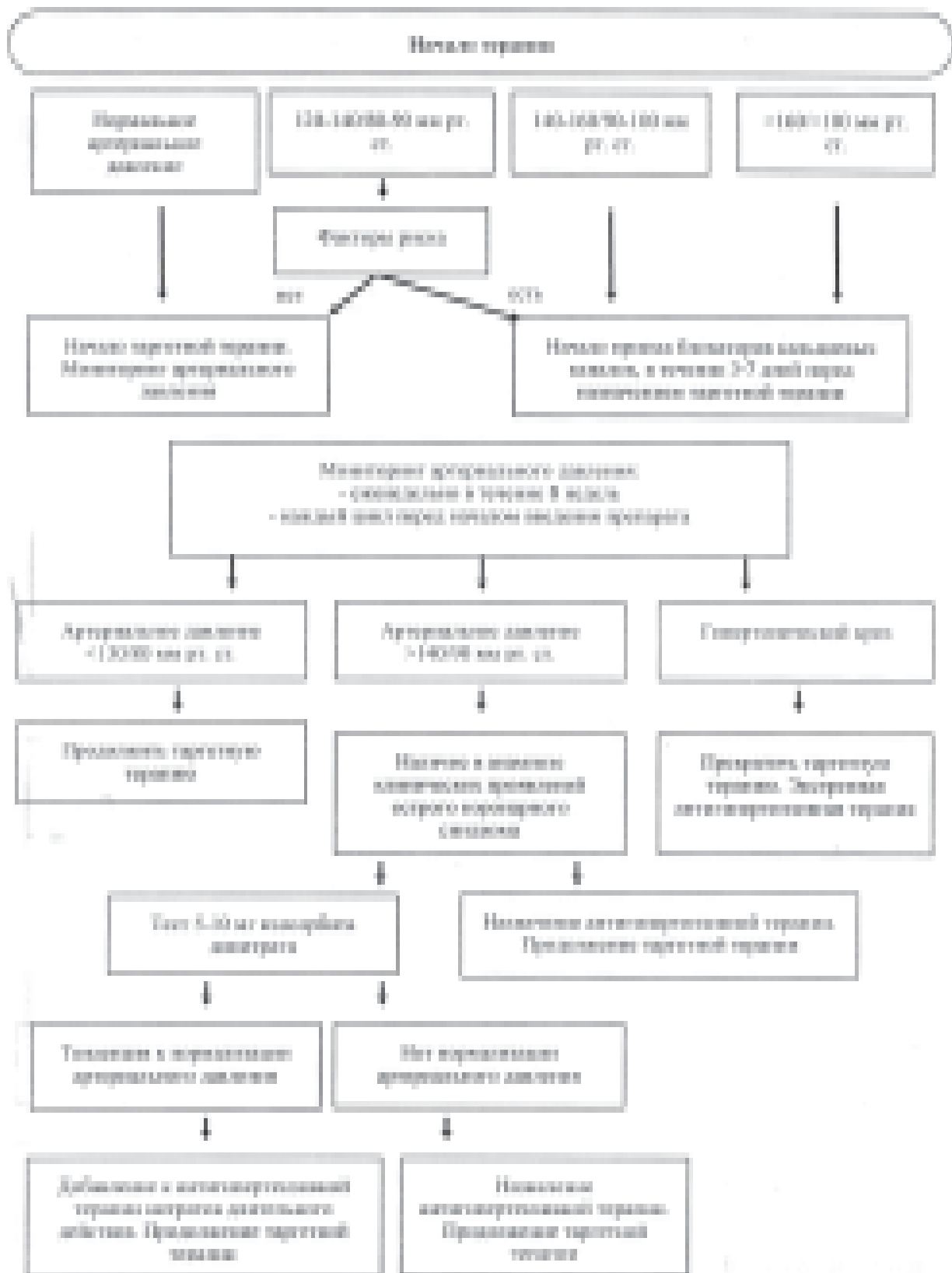


Рис. 1. Тактика ведения больных и мониторинг артериального давления на фоне таргетной терапии.

Безопасность возобновления терапии после восстановления функции левого желудочка (нормализация фракции выброса) не установлена.

Таким образом, на сегодняшний день нет доказательной базы о том, что редукция дозы или временная отмена терапии позволит уменьшить признаки сердечной недостаточности. Решение о продолжении лечения принимается в каждом конкретном случае индивидуально и зависит от тщательного мониторинга (эхокардиография) и раннего выявления дисфункции левого желудочка.

Кровотечение на фоне ингибиторов VEGF/VEGFR

Различают 2 вида кровотечения на фоне таргетной терапии: а) умеренное спонтанное кровотечение из слизистых и кожи; б) кровотечение из опухоли. На фоне терапии бевацизумабом кровотечение первого типа встречается в 20-40%, клиническим проявлением которого, чаще всего, является носовое кровотечение [2]. Безусловно, локализация опухоли определяет риск геморрагии. Во II фазе исследования комбинации бевацизумаба и химиотерапии у больных немелкоклеточным раком легкого было отмечено 6 (из 66 больных) случаев легочного кровотечения тяжелой степени, 4 из которых привели к смерти [2]. В III фазе исследования E4599 у больных аденокарциномой легкого зарегистрировано 2,3% (10 из 247 больных) легочных кровотечений 3-5 степени на фоне комбинированной терапии с ингибитором VEGF по сравнению с 0,5% (2 из 441 пациента) в контрольной группе. Сходные результаты наблюдались также на фоне терапии сунитинибом и сорафенибом [2]. У пациентов диссеминированным колоректальным раком желудочно-кишечное кровотечение было зарегистрировано в 24% случаев на фоне терапии бевацизумабом по сравнению с 6% в контрольной группе. При этом токсичность 3-4 степени наблюдалась в 3,1% и 2,5%, соответственно [2]. У 3% больных гастроинтестинальной опухолью на фоне терапии сунитинибом было кровотечение тяжелой степени по сравнению с отсутствием данного побочного эффекта в группе плацебо [2]. На фоне терапии сорафенибом у 8% больных диссеминированной меланомой отмечалось кровоизлияние в центральной нервной системе. В контрольной группе подобных осложнений не было [16].

Влияние ингибиторов VEGF/VEGFR на заживление ран

Заживление ран является комплексным процессом, включающим регуляторные взаимодействия между эндотелиоцитами, тромбоцитами и каскадом коагуляции [2]. При этом блокада VEGF приводит к нарушению неоваскуляризации и гипоксии. При этом в преклинических моделях показано дозозависимое нарушение заживления ран [2].

Ретроспективный анализ рандомизированных исследований метастатического колоректального рака продемонстрировал, что оптимальное время назначе-

ния ингибиторов VEGF/VEGFR после хирургического лечения (гемиколэктомии) составляет 28 дней. При этом нарушение заживления раны наблюдалось в 1,3% случаев. Однако для других локализаций опухоли подобное время не установлено. С другой стороны, также не определено точное время выполнения хирургического вмешательства после отмены ингибиторов VEGF/VEGFR. Безусловно, этот период определяется типом операции и временем полужизни препарата. Время полужизни бевацизумаба составляет 20 дней (в среднем 11-50 дней), остаток препарата может метаболизироваться в течение от одной недели до месяца. Время полужизни ингибиторов тирозинкиназ короткое, менее 24 часов [2]. Это определяет эмпирические рекомендации о перерыве между таргетной терапией и операцией (так называемый, «wash-out» период) 4 недели и 1 неделя, соответственно. Осложнения со стороны раны 3-4 степени после экстренной операции на фоне терапии ингибиторами ангиогенеза развиваются в 13% (10 из 75 пациентов) по сравнению с 3,4% в контрольной группе.

ТОКСИЧЕСКОЕ ВЛИЯНИЕ НА ДЫХАТЕЛЬНУЮ СИСТЕМУ Ингибиторы EGFR (рецептор эпидермального фактора роста) Патофизиология

Одним из механизмов развития интерстициального пульмонита является нарушение пролиферации эпителиальных клеток на фоне терапии ингибиторами EGFR, подобно развитию блеомицин-индуцированного легочного фиброза. Другой гипотезой является увеличение концентрации белка IP-10, который является Т-клеточным хемоаттрактантом. Он способствует активации Т-хелперов 1 типа, которые вызывают асептическое воспаление и повреждают сосудистое русло в строме легкого (аналогично патогенезу респираторного дистресс-синдрома). Еще одним возможным патогенетическим механизмом развития интерстициального пульмонита на фоне терапии ингибиторами EGFR является повышение белка TARC, который является одним из цитокинов семейства Т-хелперов 2 типа. Он увеличивает концентрацию в строме легкого CCR-4 белков, привлекающих эозинофилы из сосудистого русла. В результате формируется очаг воспаления с повышенным их содержанием, что приводит к увеличению секреторной активности макрофагов и формированию фиброзной ткани. В ряде клинических исследований было показано, что частота интерстициального пневмонита у больных азиатской расы выше в 2-3 раза по сравнению с европейцами (3,4% и 1%, соответственно). Возможно, это обусловлено полиморфизмом ABCG2 белка, который формирует в клеточной мембране канал-транспортёр, необходимый для детоксикации различных ксенобиотиков. Было показано, что он имеет большую аффинность к gefитинибу и способствует его секреции из клетки. Таким образом, различная экспрессия и этнический полиморфизм ABCG2 мо-

гут модифицировать абсорбцию, тканевое распределение и токсичность ингибиторов EGFR [13]. Особенностью интерстициального пульмонита на фоне таргетной терапии является его быстрое развитие (в среднем 15 суток). Основными факторами риска развития легочного фиброза являются курение и хроническая обструктивная болезнь легких.

Лечение

Основным методом лечения интерстициального пульмонита являются высокие дозы кортикостероидов (внутривенное введение метилпреднизолона от 2 мг/кг/сутки до 1 гр/сутки) в течение 2-3 дней (пульс-терапия) с последующим переходом на поддерживающие дозы (20-30 мг/сутки пероральный преднизолон). Пациентам с выраженной дыхательной недостаточностью необходим увлажненный кислород.

ТОКСИЧНОСТЬ СО СТОРОНЫ МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ Патофизиология

Фильтрационный барьер в почечных клубочках представлен эндотелиальными клетками, подоцитами и компонентом базальной мембраны. Взаимодействие сосудистого эндотелиального фактора роста, который секретируется подоцитами, с VEGFR2 на поверхности эндотелиальных клеток почечного клубочка является основным фактором, регулирующим функцию фильтрационного аппарата почки на фоне различных воздействий. В пре-клинических исследованиях было показано, что делеция в гене VEGF в подоцитах приводит к нарушению фенестрации эндотелиальных клеток, апоптозу подоцитов, разрушению мезангия, протеинурии и микроангиопатии [2]. Клинически токсичность со стороны мочевыделительной системы может проявляться бессимптомной протеинурией, острой почечной недостаточностью и нефротическим синдромом. В случае биопсии почки могут быть обнаружены пролиферативный гломерулонефрит, интерстициальный нефрит и тромботическая микроангиопатия [2].

Токсичность на фоне ингибиторов VEGF/VEGFR (бевацизумаб, сунитиниб, сорафениб)

Протеинурия наблюдается практически во всех исследованиях бевацизумаба, чаще всего бессимптомная или средней степени тяжести (3% - больные различными солидными опухолями, 7-8% - больные почечно-клеточным раком). Нефротический синдром или почечная недостаточность, требующая диализа, встречаются у менее 0,5% пациентов [2].

Диагностика, наблюдение и лечение

Пациенты, получающие бевацизумаб, перед каждым его введением должны выполнять дипстик-анализ мочи с целью мониторинга протеинурии. Суточную потерю белка измеряют при наличии 2+ в тест-полосках. Временное прекращение антиVEGF терапии рекомендуется

в случае суточной потери белка от 2 до 3,5 гр. Полностью прекратить таргетную терапию следует при нефротическом синдроме.

ТОКСИЧНОСТЬ СО СТОРОНЫ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА Патофизиология

Перфорация и образование фистул на фоне терапии ингибиторами VEGF развиваются вследствие ишемических изменений в кишечной стенке, нарушений неоваскуляризации и повышенной активации тромбоцитов [2]. Риск развития подобных осложнений увеличивается у больных колоректальным раком, раком желудка, яичников, поджелудочной железы.

Патогенетические механизмы развития диареи на фоне ингибиторов EGFR связаны с повышенной секрецией ионов хлора и нарушением абсорбции натрия в кишке, т.е. диарея является осмотической [13]. В нормальной слизистой кишки абсорбция натрия и секреция хлора регулируется циклической АМФ (аденозинмонофосфат) и внутриклеточным кальцием. Кроме того, в норме эпидермальный фактор роста, рецептор которого до 80% экспрессируется в слизистой кишки, снижает секрецию хлора за счет протеинкиназы С, фосфоинзитол-3-киназы и тромбоспандина А2. Таким образом, ингибиторы EGFR могут блокировать эту регуляторную петлю, повышая секрецию хлора и вызывая секреторную диарею. Интересно отметить, что ингибиторы EGFR2 (трастузумаб) не обладают токсичностью со стороны желудочно-кишечного тракта. Это связано с тем, что в патогенезе диареи имеет особое значение подавление сигналов от гомодимеров EGFR/EGFR, чем от гетеродимеров EGFR/Her2. Кроме того, одной из гипотез является прямое цитотоксическое действие на слизистую кишки, что приводит к нарушению обмена электролитами и липидами. Доказательством является повышение желудочно-кишечной токсичности с увеличением дозы ингибиторов тирозинкиназ и отсутствие корреляции между концентрацией препарата в плазме и токсичностью.

Повышение трансаминаз и гипербилирубинемия связаны с прямой блокадой эпидермального фактора роста и UGT1A1 (UD11) гепатоцитов, которая может привести к хроническому гепатиту и некрозу [13].

На фоне введения ритуксимаба возможна реактивация вируса гепатита В и С. Это связано с наличием мутаций в геноме вируса (L110R, R122K, Y/F134S, P142L, D144A) и высоким титром антиHbS-антител у больных до начала лечения [15].

Клинические данные

Несмотря на низкий уровень перфорации (до 2-4%) на фоне лечения, этот побочный эффект увеличивает показатель летальности до 21,7% [19]. При этом доза препарата и число циклов проведенного лечения не влияют на их частоту. Практически идентичные данные наблюдаются при использовании сорафениба и сунитиниба.

Таблица 4.
Лечение диареи на фоне таргетной терапии

Степень	Клиническая картина	Лечение
1	Стул <4 раз в день	Временное прекращение приема препарата. Диета. Лоперамид 4 мг внутрь и далее по 2 мг каждые 2 часа (не более 16 мг) либо после эпизода жидкого стула. После прекращения диареи возобновление таргетной терапии в прежней дозе
2	4-6 раз стул в день	Временное прекращение приема препарата. Лоперамид 4 мг внутрь и далее по 2 мг каждые 2 часа (не более 16 мг) либо после эпизода жидкого стула. Показана внутривенная гидратация <24 часов. Назначение антибактериальных препаратов - фторхинолонов. После прекращения диареи возобновление таргетной терапии в редуцированной на 20% дозе
3	>7 раз стул в день	Временное прекращение приема препарата. Лоперамид 4 мг внутрь и далее по 2 мг каждые 2 часа (не более 16 мг) либо после эпизода жидкого стула. Показана внутривенная гидратация >24 часов, госпитализация. Назначение антибактериальных препаратов - фторхинолонов. После прекращения диареи возобновление таргетной терапии в редуцированной на 20% дозе
4	жизнеугрожающие клинические проявления обезвоживания (коллапс)	Отмена таргетной терапии. Госпитализация. Экстренная терапия (гидратация, фторхинолоны, лоперамид)

Диарея на фоне лечения цетуксимабом и панитумумабом встречается до 21% случаев [23]

В клинических исследованиях на фоне терапии эрлотинибом и лапатинибом регистрируется диарея у 40-60% больных. При этом почти в 10% случаев наблюдается 3 или 4 степень токсичности.

Гепатотоксичность на фоне терапии ингибиторов EGFR регистрируется в 10% случаев (2% - 2-3 степень) [13].

Лечение

На сегодняшний день безопасность возобновления приема ингибиторов VEGF/VEGFR после перфорации кишечной стенки, как и сроки их назначения не известны. В большинстве клинических исследований данный побочный эффект является причиной отмены препарата.

Лечение диареи на фоне ингибиторов EGFR представлено в таблице 4 [13].

Октреотид для лечения диареи на фоне ингибиторов тирозинкиназ неэффективен.

Профилактическое назначение противовирусных препаратов (ламивудин) необходимо у больных гепатитом В и С перед введением ритуксимаба.

КОЖНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ

Патофизиология

Рецептор эпидермального фактора роста в норме экспрессируется в клетках фолликулярного эпителия, кератиноцитах, потовых и сальных железах, капиллярах дермы. Блокада EGFR приводит к повышенной экспрессии регулятора роста p27(Kip1), что ведет к нарушению пролиферации клеток, фолликулиту и сыпи. В повторных биопсиях отмечается истончение рогового слоя, инфильтрация лейкоцитами и гиперкератинизация [4]. Наиболее типичным проявлением кожной токсичности является угревидная сыпь. Она отличается от возрастных угрей отсутствием комедонов.

Одной из гипотез развития кожной токсичности на фоне введения ритуксимаба является повышенная секреция цитокинов (интерферон-альфа, интерлейкин-6)[15].

Ладонно-подошвенный синдром (hand-foot синдром) на фоне терапии сунитинибом и сорафенибом может развиваться вследствие того, что эти препараты могут выделяться через потовые железы, соответственно, создавая большую концентрацию на ладонях и стопах, оказывая прямое токсическое действие. Однако, на сегодняшний день обнаружено, что кератиноциты не имеют на своей поверхности VEGFR и FLT-3. Другой гипотезой является отрицательное влияние этих препаратов через рецепторы VEGFR и PDGFR на капиллярное русло дистальных отделов конечности, что приводит к нарушению трофики кожи и появлению воспалительного процесса. Еще одной теорией развития ладонно-подошвенного синдрома является прямое подавление ингибиторами тирозинкиназ белка c-Kit, который в большом количестве экспрессируется на поверхности кератиноцитов. Данный побочный эффект очень редко встречается при использовании иматиниба. Таким образом, единого патогенетического механизма развития hand-foot синдрома на сегодняшний день не обнаружено. Вероятно, это комплексный процесс нарушения пролиферации эпителия потовых желез через PDGFR/c-Kit рецепторы и изменения капилляров через VEGF сигнальный путь [4].

Клинические данные

Угревидно-подобная сыпь встречается у 85% больных на фоне терапии цетуксимабом. При этом токсичность 3 степени наблюдается до 16% [23]. Как правило, она появляется в пределах 2 недель после начала лечения. Наиболее часто сыпь располагается на лице (нос, подбородок, носогубный треугольник, лоб, периорбитальные зоны) и в зоне «декольте» (грудь, спина, плечи). У 35% больных отмечается кожный зуд, приводящий к появлению расчесов и вторичному инфицированию (Staphylococcus aureus или Herpes simplex). В клинических исследованиях наблюдается положительная корреляция между 3 степенью сыпи, объективным ответом и общей выживаемостью.

Таблица 5.
Лечение кожной токсичности

Степень	Клиническая картина	Лечение
1	Бессимптомные пятнистые или узловые высыпания или эритема	местно антибиотики (метронидазол, эритромицин, клндамицин); кортикостероиды в виде крема при воспалительном компоненте
2	Пятнистые или узловые высыпания или эритема; площадь поражения менее 50%	пероральные антибиотики (миноциклин, доксициклин); кортикостероиды в виде крема при воспалительном компоненте
3	Пятнистые или узловые высыпания или эритема; площадь поражения более 50%	пероральные антибиотики (миноциклин, доксициклин); пероральные кортикостероиды не назначаются до прекращения воспалительных изменений
4	Генерализованная сыпь, язвы, буллезный дерматит	пероральные антибиотики (миноциклин, доксициклин); пероральные кортикостероиды не назначаются до прекращения воспалительных изменений

Таблица 6.
Лечение ладонно-подошвенного синдрома

Степень	Клиническая картина	Лечение
1	Незначительные изменения кожи (эритема) без боли	Местное лечение кремами, содержащими мочевины, ланолин и антисептик (гидроксихинолин), использование теплых водных растворов сульфата магния, смягчающие кремы aloe vera
2	Кожные изменения (отек, кровотечение) или боль, не влияющая на функцию конечностей	Временное прекращение терапии (с последующей возможной редуцией дозы) на фоне местного лечения, возможно использование диметилсульфоксида, витамина В6, кортикостероидов, витамина Е, целелексоксиба
3	Язвенный дерматит или другие кожные изменения с болью, ограничивающей функцию конечности	Временное прекращение терапии на фоне местного и системного лечения, при возобновлении токсичности - отмена препарата

У 10-15% больных после 4-8 недель терапии ингибиторами EGFR наблюдается поражение ногтей, которое может прогрессировать в паронихию.

Ладонно-подошвенный синдром является одним из дозолимитирующих симптомов, характерных для этой группы препаратов. Он встречается у 20-30% больных. В 10% регистрируется hand-foot синдром 3 степени [4].

Кожная токсичность на фоне лечения ритуксимабом встречается редко (0,07%). Она может проявляться паранеопластическим пемфигусом, синдромом Стивенса-Джонсона, везикулобуллезным дерматитом либо токсическим эпидермальным некролизом. Как правило, время развития подобных осложнений составляет 1-13 недель на фоне лечения. Необходимо отметить, что в анамнезе у пациентов с кожной токсичностью были длительное введение антибиотиков, назначение химиотерапии или хронический инфекционный процесс [15].

Лечение

Лечение кожной токсичности необходимо проводить в зависимости от ее степени и после консультации дерматолога (табл. 5)[13].

Рекомендации по лечению также включают ограничение мыльной воды и душа, использование теплой воды и специфических увлажняющих и смягчающих кремов [13].

Лечение ладонно-подошвенного синдрома представлено в табл. 6 [4].

Заключение

Побочные эффекты, связанные с таргетной терапией, являются результатом биологического действия этой группы препаратов. Как правило, они обратимы, но в ряде случаев могут быть жизнеугрожающими и даже приводить к смерти.

Список литературы

1. Cbeilli M.D., Armstrong W.F., Aurigemm G.P., Belle G.A., Bierma F.Z., Davi J.L., Douglu P.S., Faxy D.P., Gillam L.D., Kimbal T.R., Kussmaul W.G., Pearlman A.S., Philbrick J.T., Rakowsk H., Thys D.M., Antman E.M., Smith S.C.J., Alpert J.S., Gregoratos G., Anderson J.L., Hiratzka L.F., Hunt S.A., Fuster V., Jacobs A.K., Gibbons R.J., Russell R.O. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography) // *Circulation*. – 2003. – Vol.108 (9). – P.1146-1162.
2. Chen H.X., Cleck J.N. Adverse effects of anticancer agents that target the VEGF pathway // *Nat. Rev. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol.6(8). – P.465-477.
3. Chien K.R. Herceptin and the heart-a molecular modifier of cardiac failure // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol.354(8)– P.789-790.
4. Chu D., Fillos T., Wu S. Risk of hand-foot skin reaction with sorafenib: A systematic review and meta-analysis // *Acta Oncologica*. – 2008. – Vol.47. – P.176-186.
5. Crone SA., Zhao Y.Y., Fan L., Gu Y., Minamisawa S., Liu Y., Peterson K.L., Chen J., Kabn R., Condorell G., Chien R., Lee K.F. ErbB2 is essential in the prevention of dilated cardiomyopathy // *Nat. Med.* – 2002. – Vol.8(5). – P.459-465.
6. Eppler S.M., Combs D.L., Henry T.D., Lopez J.J., Ellis S.G., Yi J.H., Anne B.H., McCluskey E.R. Zioncheck T.F. A target-mediated model to describe the pharmacokinetics and hemodynamic effects of recombinant human vascular endothelial growth factor in humans // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2002. – Vol.72(1). – P.20-32.
7. Ewer M., Vooletich M., Durand J.B., Woods M.L., Davis J.R., Valero V., Lenihan D.J. Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: new insights based on clinical course and response to medical treatment // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol.23 (31). – P.7820-7826.
8. Force T.K.D., Van Etten R. Molecular mechanisms of cardiotoxicity of tyrosine kinase inhibition // *Nat. Rev. Cancer*. – 2007. – Vol.7. – P.332-344.
9. Geiger S.L. V., Subl P., Heinemann V., Stemmler H.J. Anticancer therapy induced cardiotoxicity: review of the literature // *Anti-Cancer Drugs*. 2010. – Vol.21. – P.578-590.
10. Giordano F.J., Gerber H.P., Williams S.P., VanBruggen N., Bunting S., Ruiz-Lozano P., Gu Y., Nath A.K., Huang Y., Hickey R., Dalton N., Peterson K.L., Ross J.J., Chien K.R., Ferrara N. A cardiac myocyte vascular endothelial growth factor paracrine pathway is required to maintain cardiac function // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. – 2001. – Vol.10. – P.5780-5785.
11. Giordano F.J., Gerber H.P., Williams S.P., VanBruggen N., Bunting S., Ruiz-Lozano P., Gu Y., Nath A.K., Huang Y., Hickey R., Dalton N., Peterson K.L., Ross J.J., Chien K.R., Ferrara N. A cardiac myocyte vascular endothelial growth factor paracrine pathway is required to maintain cardiac function // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. – 2001. – Vol.8(10). P.5780-5785.
12. Guarneri V., Lenihan D., Valero V., Durand J.B., Broglio K., Hess K.R., Michaud L.B., Gonzalez-Angulo A.M., Hortobagyi G.N., Esteva F.J. Long-term cardiac tolerability of trastuzumab in metastatic breast cancer: the M.D. Anderson Cancer Center experience // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol.24.25. – P.4107-4115.
13. Harandi A., Zaidi A.S., Stocker A.M., Laber D.A. Clinical Efficacy and Toxicity of Anti-EGFR Therapy in Common Cancers // *J. Oncol.* – 2009.
14. Hasinoff B. The cardiotoxicity and myocyte damage caused by small molecule anticancer tyrosine kinase inhibitors is correlated with lack of target specificity // *Toxicology and Applied Pharmacology*. – 2010. – Vol.244. – P.190-195.
15. Kimby E. Tolerability and safety of rituximab (MabThera) // *Cancer Treat Rev.* – 2005. – Vol.31(6). – P.456-473.
16. McDermott D.F., Sosman J.A., Gonzalez R., Hodi F.S., Linette G.P., Richards J., Jakub J.W., Beeram M., Tarantolo S., Agarwala S., Frenette G., Puzanov I., Cranmer L., Lewis K., Kirkwood J., White J.M., Xia C., Patel K., Hersb E. Double-blind randomized phase II study of the combination of sorafenib and dacarbazine in patients with advanced melanoma: a report from the 11715 Study Group // *Clin. Oncol.* – 2008. – Vol.26(13). – P.2178-2185.
17. Perez EA., Koehler M., Byrne J., Preston A.J., Rappold E., Ewer M.S. Cardiac safety of lapatinib: pooled analysis of 3689 patients enrolled in clinical trials // *Mayo Clin. Proc.* – 2008. – Vol.83(6). – P.679-686.
18. Perik P.J., de Vries E.G., Gietema J.A., van der Graaf W.T., Smilde T.D., Sleijfer D.T., van Veldhuisen D.J. Serum HER2 levels are increased in patients with chronic heart failure // *Europ. J. Heart. Fail.* – 2007. – Vol.9(2). – P.173-177.
19. Randall L.M., Monk B.J. Bevacizumab toxicities and their management in ovarian cancer // *Gynecol. Oncol.* – 2010. – Vol.117(3). – P.497-504.
20. Saad A.A.J. Trastuzumab and cardiac toxicity: monitoring in the adjuvant setting // *Community Oncology*. – 2007. – Vol.4. – P.739.
21. Scappaticci F.A., Skillings J.R., Holden S.N., Gerber H.P., Miller K., Kabbinar F., Bergsland E., Ngai J., Holmgren E., Wang J., Hurwitz H. Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab // *J. Natl. Cancer. Inst.* – 2007. – Vol.99(16). – P.1232-1239.
22. Seidman A., Hudis C., Pierri M.K., Shak S., Paton V., Ashby M., Murphy M., Stewart S.J., Keefe D. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience // *J. Clin. Oncol.* – 2002. – Vol.20(5). – P.1215-1221.

23. Tol J, P. C. J. A. Monoclonal Antibodies in the Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: A Review // Clinical Therapeutics. – 2010. – Vol.3. – P.437-454.
24. Yeh E.T. and Bickford C.L. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management // J. Am. Coll. Cardiol. – 2009. – Vol.53(24). – P.2231-2247.