

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 616.24-006.04-085.277.3:577.21

Реутова Е.В., Лактионов К.П., Ардзинба М.С.

ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЁГКОГО: НАИБОЛЕЕ ЧАСТЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ И ПРИНЦИПЫ ИХ КОРРЕКЦИИ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, г. Москва, Россия

Основные успехи в лекарственном лечении больных немелкоклеточным раком лёгкого (НМРЛ) связаны с таргетной терапией. Она высокоэффективна при наличии активирующих мутаций в опухоли и в целом хорошо переносится. Серьёзные нежелательные явления регистрируются значительно реже, чем при проведении химиотерапии. Есть существенные отличия и в профиле токсичности. Раннее распознавание, правильная и своевременная коррекция осложнений таргетной терапии необходимы для успешного длительного лечения пациентов с диссеминированным НМРЛ.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак лёгкого; мутации *EGFR*; транслокации *ALK* и *ROS1*; ингибиторы *EGFR/ALK* и *ROS1*.

Для цитирования: Реутова Е.В., Лактионов К.П., Ардзинба М.С. Таргетная терапия больных немелкоклеточным раком лёгкого: наиболее частые осложнения и принципы их коррекции. *Российский онкологический журнал*. 2017; 22 (6): 300–306. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2017-22-6-300-306>
Для корреспонденции: Реутова Елена Валерьевна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения клинических биотехнологий; 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23. E-mail: evreutova@rambler.ru.

Reutova E.V., Laktionov K.P., Ardzinba M.S.

TARGETED THERAPY OF NON-SMALL-CELL LUNG CANCER PATIENTS: MOST COMMON ADVERSE EVENTS AND METHODS OF THEIR CORRECTIONS

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, 115478, Russian Federation

Major advances in the treatment of non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients are associated with the targeted therapy. It is both highly effective in the presence of activating mutations in the tumor and generally well-tolerated. Serious adverse events are recorded much less than with chemotherapy. There are significant differences in the toxicity profile. Both early detection and proper and timely correction of complications of targeted therapies are necessary for the successful long-term treatment of metastatic NSCLC patients.

Keywords: non-small cell lung cancer; *EGFR* mutation; *ALK* and *ROS1* translocation; inhibitors of *EGFR/ALK* and *ROS1*.

For citation: Reutova E.V., Laktionov K.P., Ardzinba M.S. Targeted therapy of non-small-cell lung cancer patients: most common adverse events and methods of their corrections. *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal*. (Russian Journal of Oncology). 2017; 22 (6): 300–306. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2017-22-6-300-306>

For correspondence: Elena V. Reutova, MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Clinical Biotechnology; Moscow, 115478, Russian Federation. E-mail: evreutova@rambler.ru.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 13 September 2017

Accepted 28 September 2017

Развитие таргетной терапии стало настоящим прорывом в лечении онкологических больных, в частности с метастатическим или местнораспространённым неоперабельным немелкоклеточным раком лёгкого (НМРЛ). Почти у трети больных с неплоскоклеточным РЛ в опухоли определяются генетические нарушения – мутации в гене *EGFR*, транслокации *ALK* и *ROS1*, которые являются мишенями для таргетной или молекулярно-направленной терапии. Очевидно, со временем будут разработаны препараты с другими точками приложения, поскольку оказалось, что НМРЛ – генетически гетерогенная опухоль. Известные в настоящее время варианты генетических нарушений в опухолевой ткани лёгкого и частота, с которой они встре-

чаются при различных гистологических подтипах РЛ, представлены в табл. 1 [1].

Проведение молекулярно-генетического тестирования с целью выявления мутаций генов *EGFR*, транслокации *ALK* и *ROS1* для больных неплоскоклеточным РЛ является обязательным этапом диагностики, чрезвычайно важным для выбора лечебной тактики. Внедрение методики жидкостной биопсии для определения мутации *EGFR* в циркулирующей в плазме опухолевой ДНК ещё больше расширит охват пациентов.

Таргетная терапия оказалась не только более эффективной по сравнению со стандартной химиотерапией, но и менее токсичной. Однако клиницистам пришлось столкнуться с новыми видами осложнений, об-

Таблица 1

Генетические нарушения в опухоли лёгкого в зависимости от гистотипа

Генетические нарушения	Локализация в гене	Плоскоклеточный рак	Аденокарцинома
<i>TP53</i>	17p13,1	51%	36%
<i>PI3KCA</i> амплификация	3q26,3	33%	6%
<i>SOX2</i> амплификация	3й26,3-q27	23%	Очень редко
<i>FGFR1</i> амплификация	8p12	22%	1%
<i>PTEN</i> мутация	10q23,3	10%	2%
<i>MET</i> амплификация	7q31,1	3–21%	3–21%
<i>PTEN</i> потеря	10q23,3	8–20%	8–20%
<i>KRAS</i> мутация	12p12,1	6%	21%
Вариант III мутации	7p12	5%	Очень редко
<i>LKB1</i> мутация	19p13,3	5%	23%
<i>DDR2</i> мутация	1q23,3	4%	1%
<i>HER2</i> гиперэкспрессия	17q11,2-q12,17q21	3–5%	5–9%
<i>PI3KCA</i> мутация	3q26,3	3%	3%
<i>BRAF</i> мутация	7p34	2%	1–3%
<i>EGFR</i> мутация	7p12	< 5%	10–15%
<i>AKT</i> мутация	14q32,32	1%	Очень редко
<i>HER2</i> мутация	17q11,2-q12,17q21	1%	2%
<i>EML4-ALK</i> транслокация	2p21,2p23	1%	2–7%
<i>MET</i> мутация	7q31,1	1%	2%

условленными специфическим механизмом действия таргетных препаратов. Хорошо известные побочные эффекты стандартных цитостатиков развиваются вследствие неизбежного подавления быстроделющихся клеток, поэтому, помимо опухолевых, под удар попадают клетки костного мозга, эпителия желудочно-кишечного тракта, волосные фолликулы, и, назначая химиотерапию, мы чаще всего сталкиваемся с гематологической, гастроинтестинальной токсичностью, алопецией и др. Побочные эффекты таргетной терапии развиваются из-за блокады сигнальных путей или мишеней, которые определяют противоопухолевый эффект («ontarget»), например, сыпь при терапии ингибиторами тирозинкиназ EGFR; также нежелательные явления могут быть связаны с действием препаратов на другие мишени («offtarget»), как, например, синдром задержки жидкости при терапии кризотинибом. Иметь представление о возможных осложнениях таргетной терапии чрезвычайно важно. Как правило, лечение продолжается длительное время – 10 мес и более, в отдельных случаях пациенты принимают препараты годами, что повышает риск кумулятивной токсичности, персистирующие месяцами осложнения могут негативным образом влиять на качество жизни пациентов. Понимание патофизиологии осложнений, раннее распознавание, адекватная сопроводительная терапия у подавляющего большинства больных позволяют избежать тяжёлых осложне-

ний, продолжить потенциально эффективное лечение и добиться хороших результатов. Остановимся на основных группах таргетных препаратов, применяющихся в клинической практике у больных распространённым НМРЛ.

Ингибиторы тирозинкиназ рецептора эпидермального фактора роста (ИТК-EGFR) (эрлотиниб, gefитиниб, афатиниб, осимертиниб)

Активирующие мутации гена рецептора эпидермального фактора роста (*EGFR*) являются наиболее значимыми предикторами ответа на ингибиторы тирозинкиназ EGFR – gefитиниб, эрлотиниб, афатиниб. Эти мутации выявляются у 15% пациентов с НМРЛ, как правило, при аденокарциноме у некурящих, чаще у женщин, и пациентов восточно-азиатского происхождения. Gefитиниб и эрлотиниб – препараты первого поколения, которые уже в течение 10 лет активно назначаются больным с мутациями в 19-м и 21-м экзонах гена *EGFR*, афатиниб – необратимый селективный ингибитор рецепторов семейства *ERBB*, представитель второго поколения ингибиторов тирозинкиназ рецептора эпидермального фактора роста (ИТК-EGFR), также уверенно входит в арсенал клиницистов. Несколько рандомизированных исследований III фазы последовательно показали, что эти препараты превосходят стандартную двухкомпонентную химиотерапию по частоте объективного ответа и выживаемости без прогрессирования у больных НМРЛ с мутациями в гене *EGFR* в первой линии лечения. Кроме того, после 3-летнего наблюдения, предварительно запланированный анализ исследований LUX-Lung 3 и LUX-Lung 6 показал преимущество афатиниба по сравнению с химиотерапией по критерию общей выживаемости у пациентов с делецией 19-го экзона [2].

Наиболее частыми осложнениями ингибиторов тирозинкиназ EGFR являются кожные и желудочно-кишечные. В большинстве случаев они бывают лёгкой и умеренной степени выраженности и поддаются коррекции. Профилактика, адекватное лечение, а при необходимости – временная отмена и редукция дозы препарата имеют важное значение.

Кожная токсичность

EGFR участвует во многих физиологических процессах кожи, включая стимуляцию роста эпидермиса и ускорение заживления ран [3, 4]. Вследствие блокады рецепторов эпидермального фактора роста активируются клеточные реакции, результатом которых является сыпь, сухость кожи, зуд и воспаление вокруг околонугтевого ложа. По оценке исследователей, кожные реакции различной степени выраженности развиваются у 54–89% пациентов, в 16% случаев – это осложнения III и IV степени (табл. 2) [5–16].

Начинать следует с профилактики – предупреждать пациентов о необходимости тщательно увлажнять кожу и защищать её от чрезмерного солнечного воздействия. Больным рекомендуется использовать смягчающие средства несколько раз в день. Для сухой раздражённой кожи с сыпью предпочтительны мази. Поскольку есть данные о фотосенсибилизирующем действии ИТК-EGFR, пациентам следует применять солнцезащитные средства SPF 30 UVA/UVB. В качестве средств личной гигиены предпочтительно использовать водные смягчающие средства и заменить мыла, например, кетоконазол, бетадин.

Таблица 2

Частота кожных нежелательных явлений вследствие приёма ИТК-EGFR в первой линии терапии больных EGFR + HNPЛ (результаты рандомизированных клинических исследований III фазы)

Исследование	Препарат	Нежелательное явление	Всего, %	III–IV степени, %
IPASS [5]	Гефитиниб	Сыпь/акне	66,2	3,1
First-SIGNAL [6]	Гефитиниб	Сыпь	72,4	13,3
NEJ002 [7]	Гефитиниб	Сыпь	71,1	0,5
WJTOG3405 [9]	Гефитиниб	Сухость кожи	54	0
OPTIMAL [10]	Эрлотиниб	Сыпь	73	2
EURTAC [11]	Эрлотиниб	Сыпь	80	13
LUX-Lung 3 [12]	Афатиниб	Сыпь/акне	89,1	16,2
LUX-Lung 6 [13]	Афатиниб	Сыпь/акне	80,8	14,6

Рекомендации по лечению кожных нежелательных явлений

Можно выделить четыре основных вида кожных реакций, ассоциированных с ИТК- EGFR – это папуло-пустулёзная (угревая) сыпь, сухость кожи, зуд и паронихии (воспаление мягких тканей вокруг ногтевой пластины). Лечение назначается в зависимости от вида и степени выраженности осложнений, которая определяется согласно общепринятым критериям NCI-CTCAE. В табл. 3 представлены рекомендуемые лечебные мероприятия.

Консультация дерматолога проводится по показаниям.

Опубликовано несколько работ, подтверждающих корреляцию выраженных кожных реакций с противоопухолевой активностью ИТК-EGFR [17].

Диарея

Согласно одной из гипотез, механизм развития диареи связан с избыточной секрецией хлоридов [18]. Однако и другие факторы – изменение моторики кишечника, повреждение толстокишечных крипт, изменение микрофлоры кишечника – могут иметь значение в её патогенезе [19]. Частота диареи в различных исследованиях III фазы колеблется и может составлять 25–95%, в 1–14% случаев она была выраженной. Данные о частоте и степени тяжести диареи в рандомизированных клинических исследованиях III фазы приведены в табл. 4.

Полученная при сборе анамнеза информация об исходной функции кишечника, наличии сопутствующих заболеваний и проводимой терапии, оценка питания позволят адекватно оценить степень осложнения со стороны ЖКТ.

Нет специфических рекомендаций по профилактике диареи. Важной составляющей в лечении диареи является диета с ограничением жира, пищевых волокон, алкоголя, острой пищи и кофеина. При возникновении диареи на фоне терапии ИТК-EGFR следует определить, связана ли она с основным лечением или имеет инфекционную природу. Если инфекция подтверждена, пациент должен получить адекватное противомикробное лечение. Если же диарея является осложнением противоопухолевой терапии, необходимо как мож-

Таблица 3

Лечение кожных нежелательных явлений

Выраженность осложнений	Мероприятия
I степень	Продолжить приём ИТК-EGFR в прежней дозе
	Увлажняющие средства
	Местные антибиотики (клиндамицин/эритромицин/метронидазол)
II степень	При зуде – антигистаминные препараты, местные стероиды.
	Продолжить прием ИТК-EGFR в прежней дозе (если сыпь сохраняется < 14 дн и отсутствуют другие осложнения).
	Добавить системные пероральные антибиотики (доксициклин 100 мг 2 раза в день/ окситетрациклин 500 мг 2 раза в день).
III степень	Кратковременное использование местных стероидов возможно.
	Прекратить приём ИТК-EGFR и возобновить в сниженных дозах после регресса кожных реакций до ≤ II степени.
	Лечение как при II степени токсичности

Таблица 4

Частота желудочно-кишечных нежелательных явлений вследствие приёма ИТК-EGFR в первой линии терапии больных EGFR + HNPЛ (результаты рандомизированных клинических исследований III фазы) [5–16, 20]

Исследование	Препарат	Всего, %	III–IV степени, %
IPASS [5]	Гефитиниб	46,6	3,8
First-SIGNAL [6]	Гефитиниб	49,7	2,5
NEJ002 [7]	Гефитиниб	34,2	0,9
WJTOG3405 [9]	Гефитиниб	54	1
OPTIMAL [10]	Эрлотиниб	25	1
EURTAC [11]	Эрлотиниб	57	5
LUX-Lung 3 [12]	Афатиниб	95	14,4
LUX-Lung 6 [13]	Афатиниб	88,3	5,4

но раньше начать приём лоперамида – начальная доза 4 мг, затем по 2 мг после каждого эпизода диареи (максимальная суточная доза 16 мг), обеспечить обильный (не менее 1,5 л в день) питьевой режим, предпочтительно изотонические пероральные регидратационные соли. Не следует выпивать более 0,5 л гипотонических жидкостей (вода, чай, фруктовый сок), они могут усугубить диарею. В большинстве случаев диарея регрессирует быстро, отмены ИТК-EGFR не требуется. Однако если диарея I–II степени, несмотря на проводимую терапию, сохраняется более 48 ч или усугубляется до III–IV степени, приём таргетных препаратов следует прекратить и срочно сообщить лечащему врачу о симптомах. Эффективной может быть дополнительная терапия октреотидом (100–150 мкг подкожно 3 раза в сутки). При обезвоживании больному показана госпитализация для проведения инфузионной гидратационной внутривенной терапии и коррекции электролитных нарушений. Обязательно следует выполнить посев кала. Возобновление терапии и ИТК возможно

после купирования симптомов до I степени и менее. Для эрлотиниба и афатиниба рекомендуется редукция дозы, поскольку препараты имеются в различных дозировках.

По результатам клинических исследований с ИТК-EGFR, у 13–72% пациентов наблюдались стоматиты/мукозиты. Профилактика подобных осложнений заключается в щадящей диете с исключением солёной, острой и грубой пищи, полоскании рта после еды.

При токсичности I ст. (эритема слизистой оболочки) можно продолжить приём таргетных препаратов при условии обязательной обработки полости рта антисептическими растворами, не содержащими спирт, в качестве своевременной профилактики грибковых, вирусных или бактериальных инфекций. Токсичность II ст. (эрозии) может потребовать временного прекращения приёма препарата, лечение – местные анестетики, антимикробные препараты. При купировании симптомов до I ст. и менее, противоопухолевое лечение возобновляется. При стоматитах III–IV ст. (сливные язвы, кровотечение) следует прекратить таргетную терапию, показана госпитализация, адекватное обезболивание, инфузионная терапия. Возобновление приёма препарата возможно только после полной регрессии симптомов.

Иногда у больных развиваются конъюнктивиты, в этих случаях лечение неспецифическое и, как правило, проводится офтальмологом.

Другие виды осложнений ИТК-EGFR – тошнота/рвота, астения, повышение уровня печёночных ферментов преимущественно I–II степени – регистрируются реже [21, 22].

В целом, токсичность препаратов первого и второго поколений ИТК-EGFR сопоставима – частота выраженных побочных эффектов практически одинакова [23]. Однако некоторые отличия все же есть. В частности, гепатотоксичность чаще регистрируется на фоне терапии гефитинибом (согласно данным, полученным в клиническом исследовании LUX-Lung 7 при прямом сравнении гефитиниба и афатиниба), а диарея и кожная токсичность – при назначении афатиниба [24]. В нашей практике был случай, когда у пациентки после 2 мес приёма гефитиниба отмечалось бессимптомное повышение уровня печёночных ферментов III ст. (более 10 N), что потребовало отмены препарата, несмотря на выраженный клинический эффект. Больная была проконсультирована гепатологом, ей проводилась дезинтоксикационная терапия, назначены гепатопротекторы (фосфоглив), однако для нормализации печёночных ферментов потребовалось более 1 мес. Попытка возобновить терапию гефитинибом привела к быстрому подъёму уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ). Больной назначили афатиниб в дозе 40 мг/сут, уровень печёночных ферментов нормализовался и сохраняется в пределах I степени, клинический эффект нарастает. Следует также отметить, что у пациентки усилилась сухость кожи, появились паронихии.

Знание подобных особенностей терапии таргетными препаратами позволяет более гибко выстраивать лечебную тактику.

Совсем недавно был одобрен к применению препарат III поколения ИТК-EGFR – осимертиниб. Он показан больным с приобретённой резистентностью к препаратам I и II поколений, развившейся вследствие мутации T790M. Его эффективность дости-

гает 51%, длительность ответа составляет 12,4 мес. Опубликованы данные по безопасности применения осимертиниба у 411 больных, получавших препарат в дозе 80 мг/сут. Характерными осложнениями были диарея (42%), сыпь (41%), сухость кожи (31%), изменения ногтей (25%) [25]. Все описанные выше мероприятия по профилактике и лечению диареи и кожной токсичности применимы и к осимертинибу.

Ингибиторы ALK (кризотиниб, алектиниб, церитиниб, бригатиниб)

Транслокация гена ALK определяет особенный клинико-морфологический портрет пациента – как правило, это молодой человек, некурящий, с аденокарциномой, часто с метастазами в головном мозге.

В качестве первой линии терапии при выявленной транслокации ALK рекомендован кризотиниб, который демонстрирует преимущество перед химиотерапией по непосредственной эффективности – 74% против 45%, и времени до прогрессирования – 10,9 мес против 7,0 мес [26]. Два препарата второго поколения – церитиниб и алектиниб и ещё один препарат третьего поколения – бригатиниб одобрены к клиническому применению при резистентности к кризотинибу, обусловленной другими мутациями киназного домена ALK, а также в случае его непереносимости [27].

Для препаратов этой группы наиболее характерна желудочно-кишечная токсичность в виде диареи, тошноты/рвоты и гепатотоксичности. Данные по частоте этих осложнений представлены в табл. 5. На фоне терапии алектинибом эти побочные эффекты регистрировались значительно реже [28].

Тошнота и рвота I–II степени регистрируются более чем у половины больных, получающих кризотиниб и церитиниб. Рвота чаще появляется по утрам, приём кризотиниба во время еды или сразу после приёма пищи, возможно, с антиэметиком, улучшает переносимость препарата [29].

Для лечения тошноты и рвоты рекомендуется метоклопрамид. К назначению ондансетрона (и других антагонистов 5-HT₃-рецепторов) следует подходить с осторожностью из-за возможного потенцирования побочных эффектов – удлинения интервала Q–Tc на кардиограмме.

Коррекция диареи осуществляется в соответствии с вышеописанным алгоритмом для ИТК-EGFR.

Довольно часто на фоне приёма ингибиторов ALK (прежде всего церитиниба) регистрируется подъём

Таблица 5

Нежелательные явления при терапии кризотинибом и церитинибом

Нежелательные явления	Кризотиниб, всего (III–IV ст.), %	Церитиниб, всего (III–IV ст.), %	Бригатиниб 180 мг, всего (III–IV ст.), %
Диарея	61 (2)	86 (6)	38 (0)
Тошнота	56 (1)	80 (4)	40 (1)
Рвота	46 (2)	60 (4)	23 (0)
Слабость	29 (3)	52 (5)	27 (0)
Повышение АЛТ/АСТ	36 (14)	80 (27)/ 75 (13)	НД*/15 (0)

Примечание. * – нет данных.

уровня печёночных ферментов – аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), в 13–27% случаев – это осложнения III–IV степени. У большинства пациентов отклонение лабораторных показателей наблюдается уже в первые 2 мес приёма препарата, однако оно может развиваться и в более поздние сроки. Следует регулярно контролировать биохимию крови (желательно 1 раз в месяц). При повышении уровня ферментов более чем в 3 раза (II ст.) приём ингибиторов *ALK* приостанавливается и может быть возобновлён только после снижения показателей до I ст. Это осложнение является причиной редукции дозы у 5% больных. Если повышение уровня ферментов сопровождается гипербилирубинемией (более 2 N), таргетную терапию прекращают из-за высокого риска развития печёночной недостаточности. Лечебные мероприятия включают в себя назначение гепатопротекторов и инфузионную дезинтоксикационную терапию по показаниям.

Для препаратов этой группы, в частности кризотиниба и церитиниба, характерна кардиотоксичность, которая проявляется брадикардией и удлинением интервала $Q-T$. До начала терапии необходимо всем больным пройти физикальный осмотр с измерением артериального давления и пульса, выполнить электрокардиографию (ЭКГ) и определить концентрацию электролитов в сыворотке (натрий, калий, магний, кальций). Оценка этих показателей должна проводиться регулярно, частота обследований определяется степенью риска развития этих осложнений. Брадикардия I–II ст. отмечена у 5% больных, получающих кризотиниб, она, как правило, не сопровождается клиническими симптомами и не требует лечения, именно поэтому её не всегда расценивают как осложнение таргетной терапии. Интервал $Q-T$ на электрокардиограмме отражает сумму процессов деполяризации и последующей реполяризации миокарда желудочков. Длительность интервала $Q-T$ непостоянна и зависит от ряда биологических факторов, наиболее важный из них – частота сердечных сокращений. Для оценки применяется так называемый скорректированный интервал $Q-Tc$. Причины, вызывающие удлинение интервала $Q-Tc$, разнообразны – это сердечные заболевания, сопровождающиеся снижением фракции выброса, гипертрофией левого желудочка, ишемией миокарда, атриовентрикулярной блокадой, дисфункцией синусного узла, метаболические нарушения (гипокалиемия, гипомагниемия, гипокальциемия), в том числе, как следствие, рвота и диарея, гипотиреоз, но чаще связаны с применением лекарственных препаратов – антиаритмических, психотропных, антибактериальных, ингибиторов *ALK*.

Удлинение интервала $Q-Tc$ I ст. (450–480 мс) и II ст. (480–500 мс) не требует перерыва в приёме препарата, $Q-Tc$ более 500 мс – показание для временной отмены таргетной терапии из-за высокого риска развития желудочковой аритмии (*Torsade de pointes*). Возобновление терапии с редукцией дозы возможно при укорочении интервала $Q-Tc$ менее 480 мс. В случае развития аритмий, других угрожающих жизни состояний (шока, гипотензии, сердечной недостаточности, остановки сердца), а также повторной регистрации удлинения интервала $Q-Tc$ более 500 мс (IV ст.) требуется окончательная отмена препарата. Лечебные мероприятия включают в себя коррекцию электролитного баланса, антиаритмическую и другие виды кардиальной терапии. Одному из наших пациентов был установлен

кардиостимулятор в связи с развившейся у него симптомной брадикардией и удлинением интервала $Q-Tc$ более 500 мс. Это осложнение развилось на фоне длительного приёма блокаторов кальциевых каналов и, вероятно, имело смешанный генез.

Существуют определённые различия в спектре токсических реакций ингибиторов *ALK*, и обусловлено это может быть их механизмом действия – кризотиниб, помимо *ALK*, блокирует рецепторы *cMET* и *ROS1*, церитиниб не обладает *MET*-киназной активностью, но блокирует рецептор инсулиноподобного фактора роста 1 (*IGFR1*), инсулиновые рецепторы.

У 71% пациентов, принимающих кризотиниб, отмечены специфические зрительные нарушения [26]. Эти симптомы (кратковременные вспышки, светящиеся полосы, тени) проявляются уже в течение первых двух недель после назначения препарата, как правило, они клинически незначимы, не требуют специального лечения, модификации дозы или отмены кризотиниба. Детальное офтальмологическое обследование 200 больных не выявило никаких органических изменений [30]. В клинической практике перед назначением кризотиниба осмотр офтальмолога не обязателен, однако в случае нарастания симптомов его консультация должна быть рекомендована. Особое внимание следует обратить на зрительную функцию пациентам, деятельность которых связана с вождением транспорта, работой за компьютером.

Специфическим побочным эффектом кризотиниба является гипогонадизм [31]. Результаты исследований подтвердили, что уровень тестостерона существенно ниже в когорте больных, получающих кризотиниб, по сравнению с теми, кто его не получает – 32% против 84% [32]. Точный механизм развития этого осложнения неизвестен. Есть данные, что снижение концентрации тестостерона сопровождается снижением уровня фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего гормонов (ЛГ). Клинически это может проявляться слабостью, снижением сексуальной активности, ухудшением качества жизни. Принимая во внимание, что большинство пациентов, получающих кризотиниб, достаточно молодые люди и лечение планируется длительное, этот аспект нельзя недооценивать. В некоторых случаях показана консультация эндокринолога для решения вопроса о заместительной терапии. Целесообразно перед началом и в процессе таргетной терапии кризотинибом контролировать уровень тестостерона.

Почти у трети больных на фоне приёма кризотиниба отмечается синдром задержки жидкости I–II ст, осложнение носит кумулятивный характер и предполагает его связь с *MET*-активностью препарата, чуть реже – в 23% случаев отёки регистрировались на фоне лечения алектинибом [33]. С целью коррекции этого осложнения можно рекомендовать ношение компрессионного белья, бессолевую диету, по показаниям могут быть назначены диуретики.

Также сообщалось о появлении поликистоза почек во время терапии кризотинибом у 4% пациентов [34]. Обяснения этому феномену пока нет, описан случай самопроизвольного регресса кист после отмены кризотиниба [35].

Хотя гематологическая токсичность нехарактерна для таргетных препаратов, у 21% больных, получавших кризотиниб, была отмечена нейтропения, причём у 11% – III–IV ст. Выраженная нейтропения зарегистрирована и у больных, принимающих алектиниб,

приём церитиниба сопровождался развитием анемии у 84% пациентов (III–IV ст. – 5%). Также на фоне церитиниба довольно часто наблюдаются метаболические нарушения – повышение уровня липазы, гипергликемия.

Следует также помнить, что метаболизм ингибиторов *ALK* осуществляется с участием СУРЗА, и одновременное назначение ингибиторов СУРЗА (некоторые противогрибковые, противовирусные препараты) может привести к повышению концентрации таргетных препаратов в плазме, а следовательно, усилить их токсичность. Если невозможно отменить сопутствующую терапию, целесообразно снизить дозу ингибиторов *ALK* на один уровень.

Лекарственные пульмониты

Редким, но очень грозным осложнением ИТК-EGFR и *ALK* являются пульмониты. Приблизительно у 1% пациентов на фоне таргетной терапии гефитинибом, эрлотинибом и афатинибом развивается лёгочная токсичность – интерстициальная болезнь лёгких (ИБЛ). Проявления могут быть весьма разнообразными – от бессимптомных рентгенологических находок (неспецифические воспалительные инфильтраты) до фульминантной лёгочной недостаточности. Обычно симптомы проявляются в течение первых 2–3 мес приёма таргетного препарата. Точный механизм этого осложнения неизвестен. Данные предклинических исследований *in vivo* дают основания предполагать, что причина развития ИБЛ в снижении экспрессии сурфактанта А в лёгочной ткани вследствие блокады EGFR [36]. К группе риска относятся курильщики, а также пациенты с сопутствующими хроническими заболеваниями лёгких, пожилые люди. Опубликованы данные, что из 813 больных, принимавших осимертиниб, у 27 развилась ИБЛ, из них в 4 случаях заболевание оказалось фатальным [37].

Для кризотиниба и церитиниба частота пульмонитов колеблется в пределах 1–4%. Лечение эмпирическое, прежде всего применяют кортикостероиды и антибактериальную терапию, в случае выраженной дыхательной недостаточности проводится искусственная вентиляция лёгких.

Ранние (медиана времени до их реализации – 2 дня) лёгочные осложнения в виде одышки, гипоксии, кашля, пневмонии или пневмонита описаны у 6% больных, получавших бригатиниб, причём у половины из них – III–IV степени. У 6 из 14 пациентов, после временной отмены препарата и нормализации состояния, таргетная терапия была продолжена, у одного больного доза была редуцирована и перерыв в лечении не потребовался. Проведённый анализ позволил выявить факторы риска развития лёгочной токсичности – это пожилой возраст и небольшой перерыв (менее 7 дн) после окончания приёма кризотиниба [38].

Ингибиторы ангиогенеза

Препараты с антиангиогенным действием способны повысить эффективность стандартной химиотерапии. Наиболее изученный из них – бевацизумаб, представляющий собой моноклональное антитело, блокирующее связывание VEGF (фактора роста эндотелия сосудов) с его высокоаффинными рецепторами, был первым препаратом, внедрённым в клиническую практику. Однако добавление бевацизумаба повышает риск побочных эффектов, к которым относятся тромбозэмболические осложнения, гипертензия, протеинурия, геморрагический синдром.

Тромбозэмболические осложнения

Артериальные тромбозы (инфаркты мозга и миокарда, транзиторные ишемические атаки, стенокардия) чаще регистрируются у больных группы риска – с инсультами и инфарктами миокарда в анамнезе, страдающих гипертонической болезнью, и у пациентов старше 65 лет. Возникновение подобных осложнений требует прекращения терапии бевацизумабом. Венозные тромбозы глубоких вен нижних конечностей, тромбозы мелких ветвей лёгочной артерии (ТЭЛА), тромбозы III–IV степени – показания для временной отмены бевацизумаба до нормализации основных параметров коагуляции. Пациенты с симптомной ТЭЛА прекращают лечение бевацизумабом.

Артериальная гипертензия

Артериальная гипертензия (АГ) отмечается у 22% больных (III–IV ст. – у 11%), получающих бевацизумаб. Механизм её развития многокомпонентный. Анти-VEGF-препараты снижают уровень вазодилататора – эндогенной азотной кислоты в стенках кровеносных сосудов, что приводит к вазоконстрикции и повышению артериального давления (АД), кроме того, они действуют на барорецепторы, повышая сосудистый тонус. К профилактическим мерам АГ можно отнести соблюдение бессолевой диеты; следует по возможности избегать назначения большим лекарственных препаратов, повышающих АД (нестероидные противовоспалительные средства, стероиды, агонисты эритропоэтина, симпатомиметики). Лечение заключается в назначении гипотензивной терапии (предпочтительно ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента), диуретиков. Если АД у больного превышает 160/100 мм рт. ст., бевацизумаб применять нельзя.

Протеинурия

Протеинурия достаточно часто развивается на фоне анти-VEGF-терапии. Основная причина – повреждение капиллярной сети и дисфункция клубочков. Перед каждым введением бевацизумаба следует определять креатинин сыворотки крови, уровень белка в моче (тест-полоска). Если количество белка определяется как 2+, показано его определение в суточной моче, если протеинурия превышает 2 г/сут, препарат отменяют.

Существуют относительные противопоказания к назначению бевацизумаба – плоскоклеточный РЛ, прилегание или инвазия опухоли в крупные сосуды, сопутствующие клинически значимые сердечно-сосудистые заболевания, эпизоды кровохарканья в анамнезе. Таким образом, применение данной комбинации одобрено у ограниченной категории больных.

Еще один препарат – нинтеданиб, тройной ингибитор ангиокиназ, – рекомендован к применению в комбинации с доцетакселом во второй линии у больных с аденокарциномой. Он блокирует рецептор фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR), рецептор фактора роста фибробластов (FGFR) и рецептор тромбоцитарного фактора роста (PDGFR). Нинтеданиб хорошо переносится – частота побочных эффектов, в том числе серьёзных, в группах, получавших доцетаксел плюс нинтеданиб и доцетаксел, отличалась незначительно, в первом случае несколько чаще отмечена диарея и обратимое повышение АЛТ и АСТ [39].

Заклучение

Получив новое мощное оружие для борьбы с опухолевыми заболеваниями, мы должны уметь правильно с ним обращаться, суметь извлечь максимальную пользу, минимизировать возможные осложнения. Для этого нужны знания, тесный контакт с пациентом, его близкими, помощь среднего медицинского персонала, а также привлечение коллег – дерматологов, пульмонологов, кардиологов, гастроэнтерологов, эндокринологов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Perez-Moreno P, Brambilla E, Thomas R, Soria J.-C. Squamous cell carcinoma of the lung: molecular subtypes and therapeutic opportunities. *Clin. Cancer Res.* 2012; 18(9): 1–9.
- Yang J.C.-H., Wu Y.-L., Schuler M. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncology.* 2015; 16(2): 141–51.
- Lu P.H., Kuo T.C., Chang K.C., Chang C.H., Chu C.Y. Gefitinib-induced epidermal growth factor receptor-independent keratinocyte apoptosis is mediated by the JNK activation pathway. *Br. J. Dermatol.* 2011; 164(1), 38–46.
- Boone S.L., Rademaker A., Liu D., Pfeiffer C., Mauro D.J., Lacouture M.E. Impact and management of skin toxicity associated with anti-epidermal growth factor receptor therapy: survey results. *Oncology.* 2007; 72(3–4): 152–9.
- Mok T.S., Wu Y.L., Thongprasert S., Yang C.H., Chu D.T., Saijo N. et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361(10): 947–57.
- Han J.Y., Park K., Kim S.W., Lee D.H., Kim H.Y. et al. First-SIGNAL: first-line single-agent iveres versus gemcitabine and cisplatin trial in never-smokers with adenocarcinoma of the lung. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30(10): 1122–8.
- Inoue A., Kobayashi K., Maemondo M., Sugawara S., Oizumi S., Isobe H. et al. Updated overall survival results from a randomized phase III trial comparing gefitinib with carboplatin-paclitaxel for chemo-naïve non-small cell lung cancer with sensitive EGFR gene mutations (NEJ002). *Ann. Oncol.* 2013; 24(1): 54–9.
- Maemondo M., Inoue A., Kobayashi K., Sugawara S., Oizumi S., Isobe H. et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362(25): 2380–8.
- Mitsudomi T., Morita S., Yatabe Y., Negoro S., Okamoto I., Tsurutani J. et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients Management of Adverse Events from EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors 1347 with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncology.* 2010; 11(2): 121–8.
- Zhou C., Wu Y.L., Chen G., Feng J., Liu X.Q., Wang C. et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncology.* 2011; 12(8):735–42.
- Rosell R., Carcereny E., Gervais R., Vergnenegre A., Massuti B., Felip E. et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EORTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncology.* 2012; 13(3): 239–46.
- Sequist L.V., Yang J.C., Yamamoto N., O’Byrne K., Hirsh V., Mok T. et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31(27): 3327–34.
- Wu Y.L., Zhou C., Hu C.P., Feng J., Lu S., Huang Y. et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncology.* 2014; 15(2): 213–22.
- European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics-Tarceva (erlotinib). 2005 (2014 version accessed). cited. Available at: <http://www.ema.europa.eu>.
- European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics-Iressa (gefitinib). 2009 (2014 version accessed). cited; Available at: <http://www.ema.europa.eu7>.
- European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics-Giotrif (afatinib). 2014. cited; Available at: <http://www.ema.europa.eu>.
- Pomerantz R.G., Mirvish E.D., Geskin L.J. Cutaneous reactions to epidermal growth factor receptor inhibitors. *J. Drugs Dermatol.* 2010; 9(10): 1229–34.
- Uribe J.M., Gelbmann C.M., Traynor-Kaplan A.E., Barret K.E. Epidermal growth factor inhibits Ca(2+)-dependent Cl-transport in T84 human colonic epithelial cells. *Am. J. Physiol.* 1996; 271(3 Pt 1): 914–22.
- Al-Dasooqi N., Gibson R., Bowen J., Keefe D. HER2 targeted therapies for cancer and the gastrointestinal tract. *Curr. Drug Targets.* 2009; 10(6): 537–42.
- Yang J.C., Reguart N., Barinoff J. et al. Diarrhea associated with afatinib: an oral ErbB family blocker. *Expert. Rev. Anticancer Ther.* 2013; 13(6): 729–36.
- Rosell R., Carcereny E., Gervais R. et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EORTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncology.* 2012; 13(3): 239–46. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70393-X
- Gridelli C., De Marinis F., Di Maio M. Gefitinib as first-line treatment for patients with advanced non-small-cell lung cancer with activating epidermal growth factor receptor mutation: Review of the evidence. *Lung Cancer.* 2011; 71(3): 249–57.
- Passaro A., Di Maio M., Del Signore E. et al. Management of Non-hematologic Toxicities Associated With Different EGFR-TKIs in Advanced NSCLC: A Comparison Analysis. *Clinical Lung Cancer.* 2014; 15(4): 307–12.
- Park K., Tan E.H., Zhang L. et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer harboring activating EGFR mutations: LUX-Lung 7. *ESMO Asia.* 2015: LBA2.5.
- Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ucm472565.htm>
- Solomon B.J., Mok T., Kim D.W., Wu Y.L., Nakagawa K. et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371(23): 2167–77.
- Available at: <http://hcp.novartis.com/products/zykadia/alk-nscl/safety-profile/>
- Kuznar W. Upfront Alectinib Bests Crizotinib for ALK-Positive NSCLC. *Targeted Oncology.* Published Online: 3:28 PM, Mon June 13, 2016.
- Cappuzzo F., Moro-Sibilot D., Gautschi O., Boleti E., Felip E., Groen H.J. et al. Management of crizotinib therapy for ALK-rearranged non-small cell lung carcinoma: An expert consensus. *Lung Cancer.* 2015; 87(2): 89–95.
- Salgia R., Bolomon B. et al. Visual disturbances in patients (PTS) with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with crizotinib (abstract 1268P). *European Society Medical Oncology*; 2012.
- Ramalingam S.S., Shaw A.T. Hypogonadism related to crizotinib therapy: implications for patient care. *Cancer.* 2012; 118(2): E1–2. DOI: 10.1002/cncr.27561
- Weickhardt A.J., Doebele R.C., Purcell W.T. et al. Symptomatic reduction in free testosterone levels secondary to crizotinib use in male cancer patients. *Cancer.* 2013; 119(13): 2383–90. doi: 10.1002/cncr.28089
- Shaw A.T., Gandhi L., Gadgeel S., Bunn P.A., Oton A.B. et al. Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17(2): 234–42. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00488-X.
- Food and drug administration. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/202570s0001bl.pdf
- Lin Y.T., Wang Y.F., Yang J.C., Yu C.J., Wu S.G. et al. Development of renal cysts after crizotinib treatment in advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer. *J. Thorac. Oncol.* 2014; 9(11): 1720–5.
- Inoue A., Xin H., Suzuki T. et al. Suppression of surfactant protein A by an epidermal growth factor receptor tyrosinekinase inhibitor exacerbates lung inflammation. *Cancer Sci.* 2008; 99(8): 1679–84.
- Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/208065s0001bl.pdf (Accessed November 20, 2015).
- Kim D.-W., Tiseo M., Ahn M.-J., Reckamp K.L., Hansen K.H., Kim S.-W. et al. Brigatinib in patients with crizotinib-refractory anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer: a randomized, multicenter phase II trial. *J. Clin. Oncol.* 2017; 35 (22): 2490–8.
- Reck M., Kaiser R., Mellemaard A. et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncology.* 2014; 15 (2): 143–55.

Поступила 13.09.17

Принята к печати 28.09.17