



¹ Многопрофильная клиника «Ревиз», г. Самара

² Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского

Спектр нежелательных явлений при терапии диссеминированных гастроинтестинальных стромальных опухолей сунитинибом

А.М. Королева¹, Л.М. Когония², И.А. Королева¹, М.В. Копп¹

Адрес для переписки: Александра Михайловна Королева, alexthelynx-uni@yandex.ru

Для цитирования: Королева А.М., Когония Л.М., Королева И.А., Копп М.В. Спектр нежелательных явлений при терапии диссеминированных гастроинтестинальных стромальных опухолей сунитинибом // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 11. С. 6–10.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-11-6-10

Проведен анализ нежелательных явлений у 26 больных, получавших лечение сунитинибом (вторая линия терапии) по поводу диссеминированных форм гастроинтестинальных стромальных опухолей. Ранее все пациенты получали иматиниб в первой линии терапии. В процессе лечения сунитинибом наблюдались следующие нежелательные явления: слабость – 26 больных, артериальная гипертензия – 17, диарея – 26, кожная токсичность – 26, ладонно-подошвенный синдром – 12 больных. 14 пациентов до начала терапии сунитинибом получали гипотензивную терапию. У 9 пациентов потребовалось изменение схемы гипотензивной терапии, 5 пациентов продолжали получать гипотензивную терапию, назначенную до начала приема сунитиниба. У 4 пациентов развилась артериальная гипертензия 3-й степени. У этих пациентов разовая доза сунитиниба была снижена до 37,5 мг.

Ключевые слова: *гастроинтестинальные стромальные опухоли, ГИСО, таргетная терапия, симптоматическая терапия, сунитиниб, нежелательные явления*

Введение

Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО) являются разновидностью сарком и составляют от 0,1 до 3% всех злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта [1]. Средний возраст больных в момент выявления опухоли – 55–60 лет.

При диагностировании ГИСО у 15–50% больных обнаруживается диссеминация процесса [2]. Важной чертой ГИСО является то, что метастатический процесс обычно поражает только органы брюшной полости. Самой частой локализацией метастазов считается печень (65%), несколько

реже ГИСО поражает брюшину (21%) [3].

Препарат для первой линии терапии диссеминированной ГИСО иматиниб относится к низкомолекулярным ингибиторам ряда рецепторных (с-KIT, PDGFR-альфа) и нерцепторных тирозинкиназ (Abl, Vcr-Abl). Этот таблетированный препарат высокоэффективен при диссеминированных формах ГИСО и обладает низкой токсичностью. Пациентам с ГИСО группы высокого риска после радикальной операции стандартно проводят адъювантную терапию иматинибом в течение трех лет [4, 5]. Длительная успешная мало-

токсичная амбулаторная терапия иматинибом приводит к тому, что в момент выявления резистентности к иматинибу и прогрессирования болезни врач не всегда подготавливает пациента к новому профилю токсичности, а пациент бессознательно ожидает малотоксичного лечения.

Препарат для терапии ГИСО второй линии сунитиниб – низкомолекулярный ингибитор тирозинкиназ, блокирующий одновременно несколько молекул: рецепторы фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR), рецепторы тромбоцитарного фактора роста (PDGFR), а также рецепторы тирозинкиназы KIT и Flt3. Сунитиниб принимают перорально по 50 мг/сут независимо от приема пищи в течение четырех недель ежедневно с интервалом две недели [5, 6]. При развитии нежелательных явлений возможна редукция дозы препарата до 37,5 и 25 мг/сут.

В отличие от иматиниба сунитиниб характеризуется более выраженной токсичностью. Это связано с тем, что мишени таргетных препаратов неспецифичны, определяются и в нормальных тканях организма. Для ингибиторов тирозинкиназ свойственны такие нежелательные явления, как артериальная гипертензия, тромбозы, микроангиопатии, мукозиты, поражение кожи.



В клиническом исследовании сунитиниба (III фаза) частыми нежелательными явлениями (НЯ) были утомляемость (47%), диарея (43%), тошнота (36%), анорексия (28%) и извращение вкуса (25%). При этом особое внимание было уделено НЯ 3–4-й степени. Наиболее часто регистрировались усталость (10%), артериальная гипертензия (7%) и ладонно-подошвенный синдром (6%). Гематологическая токсичность была в основном 1–2-й степени: выявлялись анемия, нейтропения и тромбоцитопения. Токсичность сунитиниба потребовала у 36% пациентов временной отмены препарата, а у 28% пациентов – снижения дозы [7]. Повышение артериального давления является предиктором эффективности сунитиниба, но это не означает, что коррекция артериальной гипертензии (АГ) не требуется. АГ повышает риск развития других сердечно-сосудистых НЯ. Риск развития других сердечно-сосудистых НЯ на фоне терапии сунитинибом оценивали в ретроспективном исследовании. Частота кардиальных событий у пациентов с АГ была несколько выше (5% кардиальных событий 3-й степени у пациентов с АГ против 3% у пациентов без АГ) [8–10]. Сунитиниб часто вызывает гипотиреоз. Так, в проспективном наблюдательном исследовании (n = 42) аномалии сывороточного тиреотропного гормона выявлены в 62% случаев. Механизм развития данного НЯ заключается в ингибировании протоонкогена RET, что опосредованно воздействует на рецепторы тиреоидного гормона. Определение функции щитовидной железы перед началом и в процессе терапии сунитинибом позволяет адекватно корректировать подобное НЯ [11]. Продолжительность терапии сунитинибом, по данным клинических исследований, обычно меньше года. Так, в клиническом исследовании сунитиниба в стандартной и альтернативной дозах (ежедневно по 37,5 мг) медиана числа циклов сунитини-

ба в стандартной дозе составила 5 (1–62 цикла), медиана продолжительности терапии – 7 месяцев (0,1–75,4). 32% больных получали лечение свыше года [12].

Нежелательные явления сунитиниба вынуждают врача прерывать терапию и/или редуцировать дозу. В одном из клинических исследований у 470 (42%) пациентов из-за развития нежелательных явлений терапия прерывалась, а редукция дозы сунитиниба была проведена у 484 (43%) пациентов. Всего прекратили участие в исследовании из-за НЯ 15% пациентов [12].

В последние годы возраст пациентов не рассматривают как противопоказание к проведению противоопухолевого лечения. При этом не следует забывать о проблеме коморбидности и полипрагмазии у пожилых больных. Результаты противоопухолевой терапии у них обычно хуже, чем у более молодых, а число и степень тяжести НЯ выше. У пожилых пациентов с диссеминированными ГИСО чаще имели место редукция дозы и НЯ [13].

Осложнения таргетной терапии нередко требуют коррекции дозы или отмены препарата, что значительно снижает эффектив-

ность лечения [14]. Для достижения противоопухолевого ответа необходимо соблюдение дозового и временного режимов таргетной терапии. В связи с этим становится очевидной важность готовности врача и пациента к своевременному выявлению НЯ и их коррекции. Одновременно актуальной представляется информированность терапевтов и врачей общей практики о НЯ на фоне терапии сунитинибом, ведь зачастую именно к ним обращаются больные по поводу лекарственной коррекции.

Материал и методы

В 2016–2019 гг. под нашим наблюдением находилось 26 пациентов (средний возраст – 59,4 года) с распространенными формами ГИСО, которым проводилась вторая линия терапии (табл. 1).

Все пациенты ранее получали первую линию терапии иматинибом, у них было подтверждено прогрессирование заболевания на фоне лечения этим препаратом. Пациентам была назначена вторая линия терапии по стандартной схеме: сунитиниб 50 мг/сут внутрь ежедневно в режиме 4/2 (четыре недели лечения с последующим двухнедельным

Таблица 1. Характеристика пациентов с ГИСО, получавших терапию сунитинибом (n = 26)

Характеристика	Число больных, абс. (%)
Пол:	
■ мужской	16 (62)
■ женский	10 (38)
Предшествующая терапия иматинибом	26 (100)
Локализация первичной опухоли:	
■ желудок	18 (69)
■ тонкая кишка	6 (23)
■ другое	2 (8)
Область метастазирования:	
■ печень	17 (65)
■ очаги в брюшной полости	12 (46)
■ другое	3 (12)
Наличие сопутствующей патологии:	
■ ишемическая болезнь сердца	11 (42)
■ гипертоническая болезнь, компенсированная на момент начала терапии	14 (54)
■ сахарный диабет	4 (15)



перерывом). Прием препарата прекращался при прогрессировании заболевания, развитии тяжелых НЯ или по желанию пациента. Нами собиралась информация о НЯ на фоне терапии, соблюдении режима лечения (перерывы, снижение дозы) и связи отклонений от установленного режима с развитием НЯ. Степень выраженности НЯ оценивали по шкале СТСАЕ (Common Terminology Criteria for Adverse Events), версия 4.0 [15], общий статус пациента – по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) [16]. Лабораторные исследования выполнялись перед началом каждого шестинедельного цикла терапии: общий анализ крови и мочи, биохимический анализ (билирубин общий, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаратаминотрансфераза (АСТ), мочевина, креатинин, гормоны щитовидной железы). Пациенты ежедневно измеряли артериальное давление. Нами фиксировалось первичное назначение гипотензивных препаратов и изменение (усиление) гипотензивной терапии. Назначение или изменение гипотензивной тера-

пии проводилось терапевтом или кардиологом.

Результаты

При анализе токсичности выявлено, что все больные испытывали слабость в процессе терапии (табл. 2).

Чаще имела место слабость 2-й степени, вследствие чего статус 23 пациентов по ECOG составил 2. Пациенты отмечали необходимость нахождения в постели или кресле менее 50% дневного времени. Тем не менее приверженность больных терапии была высокой: пациенты продолжали прием препарата, несмотря на явное ухудшение общего состояния. Слабость 3-й степени наблюдалась у 3 пациентов. На момент начала приема препарата у всех больных отмечались нормальное артериальное давление или артериальная гипертензия 1-й степени (систолическое артериальное давление ≤ 140 мм рт. ст., диастолическое ≤ 90 мм рт. ст.). У 14 пациентов ранее была диагностирована гипертоническая болезнь, по поводу которой они получали гипотензивную терапию. На момент начала терапии АГ была компенсирова-

на. Пациентам был рекомендован ежедневный контроль артериального давления для выявления АГ в максимально ранний срок. В среднем АГ впервые выявлялась через 14 ± 6 дней приема препарата. При выявлении АГ пациентам, которые ранее не получали гипотензивную терапию, назначали корректирующую терапию. Более сложную задачу представляла коррекция АГ у пациентов, которые на момент начала терапии уже получали гипотензивные препараты. У 9 больных потребовалось изменение схемы гипотензивной терапии, 5 пациентов продолжали получать гипотензивную терапию, назначенную до начала приема сунитиниба. Сложности с подбором корректирующей терапии возникли у 4 пациентов, у которых АГ 3-й степени развилась на фоне приема гипотензивных препаратов: у этих пациентов разовая доза сунитиниба была снижена до 37,5 мг. Гипертонический криз не развился ни у одного пациента. У одного пациента на фоне повышения артериального давления возникло кровотечение из опухоли желудка, которое было остановлено консервативно.

Таблица 2. Нежелательные явления на фоне терапии сунитинибом ($n = 26$)

Нежелательные явления	Всего	3-я степень
Слабость	26	3
Повышение артериального давления	17	4
Первичное назначение гипотензивной терапии	4	
Изменение схемы терапии	9	
Диарея	26	7
Тошнота	6	0
Рвота	2	0
Анорексия	6	0
Желудочное кровотечение (у больного с неудаленной опухолью желудка)	1	0
Отеки	9	0
Гипотиреоз	6	0
Изменение цвета волос	23	0
Кожная токсичность	26	0
Ладонно-подошвенный синдром	12	0



Развитие диареи было зафиксировано у всех 26 пациентов. Назначение диеты с пониженным содержанием клетчатки с первого дня приема препарата позволило большинству больных избежать редукации дозы сунитиниба, при этом сохранялась диарея 1-й степени (жидкий стул до двух раз в день). Диарея 3-й степени (жидкий стул более семи раз в день) потребовала временного перерыва в терапии у 7 пациентов, снижения дозы препарата у 2 пациентов. Гипотиреоз 1-й степени без клинических проявлений выявлен у 6 больных, терапия не проводилась.

Изменения кожи 1-й степени выраженности зарегистрированы у всех больных. У пациентов наблюдались эритема кожи, сухость кожи, шелушение. У 25 больных изменился цвет волос на волосистой части головы (частичная седина) и бровей. Все больные пользовались увлажняющим кремом для лица и кремом для рук с первого дня приема сунитиниба. Однако у 12 пациентов развился ладонно-подошвенный синдром, который не потребовал специального лечения.

Тошнота 1-й степени, позволяющая пациентам получать адекватное питание, развилась у 6 больных. Кроме того, эти пациенты отмечали снижение аппетита и объема съедаемой пищи. У 2 пациентов зафиксировано несколько эпизодов рвоты 1-й степени, что не повлияло на прием препаратов. Антиэметики не применялись.

Изменения лабораторных показателей выявлялись при контрольных анализах уже после первого цикла терапии (табл. 3).

Наиболее часто регистрировалась тромбоцитопения, у большинства больных 1-й степени, у 3 пациентов отмечалась тромбоцитопения 2-й степени, у одного – 3-й степени. Характерной особенностью было то, что отсутствовали клинические проявления, повышенная кровоточивость, петехии. Выявление анемии и лейкопении не выше 2-й степени выраженности не повлекло за собой ре-

Таблица 3. Изменение лабораторных показателей на фоне терапии сунитинибом (n = 26)

Лабораторные изменения	Всего	3-я степень
Анемия	14	1*
Лейкопения	13	0
Тромбоцитопения	16	1
Повышение уровня АЛТ	8	0
Повышение уровня АСТ	9	0
Повышение уровня креатинина	7	0

* Пациент с желудочным кровотечением.

дукции дозы. Всего у 7 больных имел место хотя бы один перенос начала очередного цикла в связи с гематологической токсичностью. Повышение уровней АСТ и АЛТ 1-й степени отмечалось не ранее чем после двух циклов терапии.

Обсуждение результатов

Профиль токсичности сунитиниба в настоящее время хорошо изучен, однако следует констатировать, что у пациентов в реальной клинической практике сопутствующих болезней значительно больше, чем у пациентов, включенных в рандомизированные клинические исследования. Большинство пациентов имели несколько сопутствующих заболеваний, при этом половина больных получала гипотензивную терапию в момент начала приема сунитиниба. Мониторинг артериального давления, подробное информирование пациентов о высокой вероятности его повышения позволили достаточно рано выявить данное НЯ и провести коррекцию терапии. 9 пациентам понадобилось изменение схемы гипотензивной терапии, что подтверждает необходимость включения терапевта или кардиолога в мультидисциплинарную команду при назначении терапии сунитинибом. В случае неэффективности гипотензивной терапии оправданно снижение дозы сунитиниба. Особое внимание при использовании сунитиниба следует уделять пациентам с неудаленной опухолью,

поскольку изъязвления и кровотечения, характерные для ГИСО [17], требуют тщательного мониторинга артериального давления. В целом частота развития АГ сравнима с частотой АГ, представленной в отчетах других клинических исследований [9–11].

Диарея развилась у всех больных. Назначение щадящей диеты с первого дня терапии позволило большинству из них продолжить прием препарата на фоне диареи 1-й степени. Частота и степень диареи в данной группе больных не противоречит частоте ее развития в различных клинических исследованиях [8–10].

Кожная токсичность не была лимитирующей у данной группы больных. Подготовленность пациентов к особым правилам ухода за кожей представляется нам важнейшей составляющей успеха. Ни одному пациенту не потребовалась дополнительная консультация дерматолога.

Изменения лабораторных показателей характерны для терапии сунитинибом.

Заключение

Анализ статуса коморбидности пациентов с ГИСО с учетом ожидаемых видов токсичности, информирование больных, мониторинг симптомов, назначение профилактических препаратов и своевременное лечение НЯ позволяют провести терапию второй линии ГИСО сунитинибом с соблюдением стандартного дозового и временного режимов. ☺



Литература

1. Sakurai S., Fukasawa T., Chong J. et al. C-kit gene abnormalities in gastrointestinal stromal tumors // Jpn. J. Cancer Res. 1999. Vol. 90. № 12. P. 1321–1328.
2. Мазуренко Н.Н., Цыганова И.В. Молекулярно-генетические особенности и маркеры гастроинтестинальных стромальных опухолей // Успехи молекулярной онкологии. 2015. Т. 2. № 2. С. 29–40.
3. Demetri G., Benjamin R., Blanke C. et al. NCCN Task Force report: management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST) – update of the NCCN clinical practice guidelines // J. Natl. Compr. Canc. Netw. 2007. Vol. 5. Suppl. 2. P. S1–S29.
4. Casali P.G., Abecassis N., Bauer S. et al. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO – EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // Ann. Oncol. 2018. Vol. 29. Suppl. 4. P. iv68–iv78.
5. Никулин М.П., Архири П.П., Владимиров Л.Ю. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению гастроинтестинальных стромальных опухолей // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2019. Т. 9. № 3s2. С. 477–485.
6. George S., Blay J.I., Casali P.G. et al. Clinical evaluation of continuous daily dosing of sunitinib malate in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor after imatinib failure // Eur. J. Cancer. 2009. Vol. 45. № 11. P. 1959–1968.
7. Morgan J. Patients with imatinib-mesylate-resistant GIST exhibit durable responses to sunitinib alate (SU11248). 17th ICACT, 2008. Poster session.
8. George S., Reichardt P., Lechner T. et al. Hypertension as a potential biomarker of efficacy in patients with gastrointestinal stromal tumor treated with sunitinib // Ann. Oncol. 2012. Vol. 23. № 12. P. 3180–3187.
9. Chu T.F., Rupnick M.A., Kerkela R. et al. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib // Lancet. 2007. Vol. 370. № 9604. P. 2011–2019.
10. Di Lorenzo G., Autorino R., Bruni G. et al. Cardiovascular toxicity following sunitinib therapy in metastatic renal cell carcinoma: a multicenter analysis // Ann. Oncol. 2009. Vol. 20. № 9. P. 1535–1542.
11. Wolter P., Stefan C., Decallonne B. et al. The clinical implications of sunitinib-induced hypothyroidism: a prospective evaluation // Br. J. Cancer. 2008. Vol. 99. № 3. P. 448–454.
12. Reichardt P., Kang Y.-K., Rutkowski P. Clinical outcomes of patients with advanced gastrointestinal stromal tumors: safety and efficacy in a worldwide treatment-use trial of sunitinib // Cancer. 2015. Vol. 121. № 9. P. 1405–1413.
13. Duffaud F., Ray-Coquard I., Marchal F. et al. Clinical experience with sunitinib (SU) in patients over age 65 with metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST): a retrospective study from the French Sarcoma Group (FSG) // J. Clin. Oncol. 2013. Vol. 31. Suppl. Abstr. 10546.
14. Когония Л.М., Мазурин В.С., Ильницкая О.В. и др. Ладонно-подошвенная эритродизестия – серьезное осложнение при применении капецитабина (собственный опыт) // Альманах клинической медицины. 2013. № 28. С. 37–40.
15. Oken M.M., Creech R.H., Tormey D.C. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group // Am. J. Clin. Oncol. 1982. Vol. 5. № 6. P. 649–655.
16. CTCAE 4.03 Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 // evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/About.html.
17. Богомолов Н.И., Пахольчук П.П., Томских Н.Н. и др. Стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта (ГИСО): опыт диагностики и лечения // ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA. 2017. Т. 2. № 6 (118). С. 52–58.

Spectrum of Adverse Events During Therapy Disseminated Gastrointestinal Stromal Tumors with Sunitinib

A.M. Koroleva¹, L.M. Kogonya², I.A. Koroleva¹, M.V. Kopp¹

¹ Multidisciplinary Clinic 'Reaviz', Samara

² Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI)

Contact person: Aleksandra M. Koroleva, alexthelynx-uni@yandex.ru

The authors analyzed the adverse events of 26 patients with disseminated gastrointestinal stromal tumors in the 2nd line treatment with sunitinib. All patients had previously received imatinib as first-line therapy. In the course of therapy with sunitinib patients had adverse events: fatigue – 26 patients, arterial hypertension – 17 patients, diarrhea – 26, skin toxicity – 26 patients, hand-foot syndrome in 12 patients. 14 patients before therapy with sunitinib were receiving antihypertensive therapy. 9 patients required a change in the scheme of antihypertensive therapy, 5 patients continued to receive antihypertensive therapy prescribed before sunitinib. 4 patients developed hypertension 3 gr. in these patients, a daily dose of sunitinib was reduced to 37.5 mg.

Key words: gastrointestinal stromal tumors, GIST, sunitinib, adverse events, target therapy, palliative care