

АФЛИБЕРЦЕПТ:

В ФОКУСЕ ВНИМАНИЯ ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

В качестве второй линии терапии больных метастатическим раком толстой кишки зарегистрирован новый антиангиогенный препарат афлиберцепт, применение которого с режимом FOLFIRI значительно уменьшает риск прогрессирования болезни (OR = 0,758, $p = 0,00007$). В то же время добавление афлиберцепта в исследовании VELOUR привело к развитию у 83,5% пациентов нежелательных явлений 3–4-й степени тяжести, включая не только осложнения, характерные для антиангиогенных препаратов, но и случаи диареи и нейтропении. В связи с этим онкологу необходимо разбираться в патогенезе, способах профилактики и лечения осложнений, связанных с применением афлиберцепта. Именно этим аспектам и посвящен данный обзор.

Ключевые слова: рак толстой кишки, афлиберцепт, побочные явления.

M.Yu. FEDYANIN, MD, N.N.Blokhin National Medical Research Cancer Centre of Oncology, Federal State Budgetary Institution of the Ministry of Health of Russia, Moscow
AFLIBERCEPT: SIDE EFFECTS IN FOCUS

A new anti-angiogenic drug aflibercept has been authorized as a second-line therapy in patients with metastatic colon cancer. The use of this drug as part of FOLFIRI regimen significantly reduces the risk of disease progression (RR = 0.758, $p = 0.00007$). At the same time, the additional use of aflibercept in the VELOUR study led to the development of side effects of 3-4 degrees of severity in 83.5% of patients. In this case, the use of aflibercept in combination with FOLFIRI is not only associated with complications that are typical for anti-angiogenic drugs, but also with a high percentage of cases of diarrhea and neutropenia. In this regard, the oncologist should understand the pathogenesis, the methods for prevention and treatment of complications associated with the use of aflibercept. These particular aspects are highlighted in this review.

Keywords: colon cancer, aflibercept, side effects.

Афлиберцепт – рекомбинантный гибридный белок, состоящий из связывающихся с VEGF (эндотелиальными факторами роста сосудов) частей внеклеточных доменов рецептора VEGF 1 и рецептора VEGF 2, соединенных между собой доменом Fc (фрагмента, способного к кристаллизации) иммуноглобулина G1 (IgG1) человека. Препарат обладает противоопухолевой и антиангиогенной активностью. По результатам рандомизированного исследования III фазы препарат зарегистрирован в РФ только в сочетании с режимом FOLFIRI для лечения больных метастатическим раком толстой кишки [1]. Следует отметить, что комбинация афлиберцепта с FOLFOX оказалась не лучше режима FOLFOX в первой линии терапии, причем не только при раке толстой кишки [2], но и при раке пищевода-желудочного перехода [3]. Это объясняют результаты предклинических экспериментов, в которых синергизм действия отмечен при сочетании афлиберцепта с иринотеканом, но не с оксалиплатином [4].

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ, ЭФФЕКТИВНОСТЬ, ТОКСИЧНОСТЬ

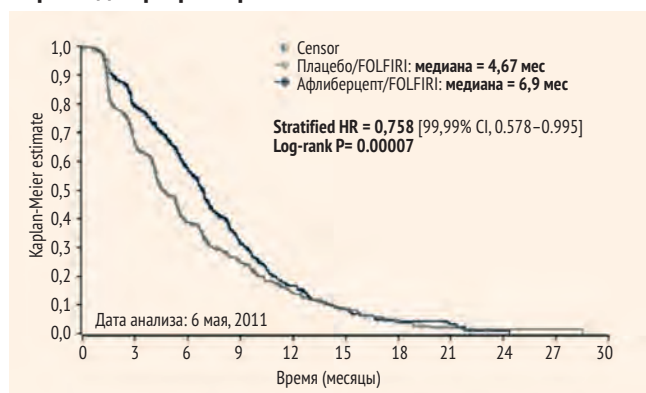
Среди препаратов с антиангиогенным действием при раке толстой кишки эффективны следующие: моноклональное антитело, связывающее VEGFA, – бевацизумаб, рекомбинантный белок для нескольких ростовых факторов – афлиберцепт (связывает все изоформы VEGF – A и B, а также PlGF), моноклональное антитело к экстрацеллюлярному домену VEGFR2 – рамуцирумаб, ингибитор

тирозинкиназ VEGFR1-3 – регорафениб. Молекула афлиберцепта обладает большей связывающей способностью в сравнении с бевацизумабом в отношении VEGFA [5-11].

В 2011 г. были представлены результаты рандомизированного исследования эффективности афлиберцепта в комбинации с FOLFIRI во второй линии терапии больных метастатическим раком толстой кишки при прогрессировании болезни на фоне оксалиплатин-содержащей химиотерапии (VELOUR). Было показано, что добавление антиангиогенного препарата улучшает показатели продолжительности жизни (OR = 0,817, $p = 0,0032$) времени до прогрессирования (OR = 0,758, $p = 0,00007$) и повышает частоту объективного эффекта (19,8% против 11,1%, $p = 0,0001$) (рис. 1, 2) [1].

Интересен поданализ исследования VELOUR в группе пациентов, получавших бевацизумаб в первой линии лечения (это практически треть пациентов, включенных в исследование). Так как сам фактор применения бевацизумаба в первой линии статистически значимо не оказывал влияния на эффект афлиберцепта, то добавление последнего во второй линии обеспечило прибавку в медиане продолжительности жизни (OR 0,862, 95ДИ 0,673–1,104) (рис. 3, 4). Следует отметить, что в исследовании VELOUR не была заложена достаточная статистическая база для демонстрации преимуществ афлиберцепта над плацебо в запланированных подгрупповых анализах. Чтобы выделить подгруппу пациентов с выраженным ответом на терапию афлиберцептом, исследователи изучили, чем клинически отличаются пациенты, ответившие и не ответившие на терапию этим препаратом. К неблагоприятным

Рисунок 1. Исследование VELOUR (ITT популяция): время до прогрессирования



предикторам относились прогрессирование болезни в течение 6 месяцев с момента окончания адъювантной химиотерапии, низкий функциональный статус пациента (ECOG 2), поражение метастазами 2 и более областей. При исключении из анализа пациентов с данными факторами значительно улучшились показатели выживаемости на режиме FOLFIRI + афлиберцепт (OR 0,71) [12]. Таким образом, учитывая данные факторы, можно отбирать пациентов на терапию режимом FOLFIRI + афлиберцепт.

Добавление афлиберцепта в исследовании VELOUR приводит к развитию нежелательных явлений 3–4-й степени у 83,5% пациентов (табл. 1). При этом применение афлиберцепта в комбинации с FOLFIRI ассоциировано не только с осложнениями, характерными для антиангиогенных препаратов, но и с большим процентом случаев диареи и нейтропении [1].

РЕЖИМ НАЗНАЧЕНИЯ АФЛИБЕРЦЕПТА

Афлиберцепт назначается в дозе 4 мг/кг, разводится в 250 мл физиологического раствора, вводится в/в капельно в течение 1 часа. Не требует премедикации. Последо-

Рисунок 2. Исследование VELOUR (ITT популяция): продолжительность жизни

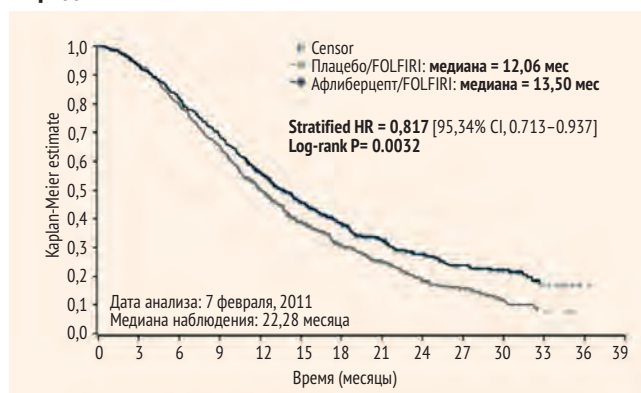


Таблица 1. Частота токсичности 3–4-й степени в исследовании с афлиберцептом

Побочные явления 3–4-й степени	VELOUR (афлиберцепт, все пациенты) [1]	VELOUR (афлиберцепт, пациенты после бевацизумаба) [1]
Нейтропения	36,7%	19,9%
Диарея	19,3%	18,7%
Слабость	16,9%	14,6%
Венозные тромбозы, эмболические осложнения и ТЭЛА	7,9%	9,3%
Мукозиты	13,7%	10,5%
Протеинурия	7,9%	9,4%
Артериальная гипертензия	19,3%	16,4%
Кровотечения	2,9%	3,5%

Рисунок 3. Исследование VELOUR. Популяция пациентов, получавших бевацизумаб в первой линии: продолжительность жизни

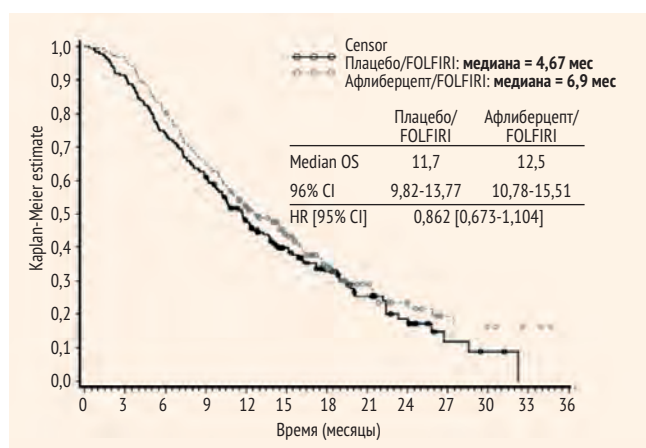


Рисунок 4. Исследование VELOUR. Популяция пациентов, не получавших бевацизумаб в первой линии: продолжительность жизни

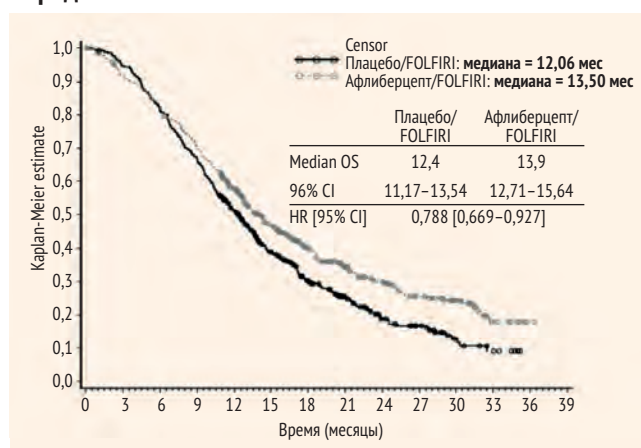


Таблица 2. Режим FOLFIRI + афлиберцепт

Препарат	Доза	Время инфузии
Афлиберцепт	4 мг/кг	1 час
Иринотекан	180 мг/м ²	1,5 часа
Лейковорин*	400 мг/м ²	2 часа
5-фторурацил	400 мг/м ²	Болюс (<5 минут)
5-фторурацил	2400 мг/м ²	46 часов

Примечание. *При левовращающем изомере лейковорина доза снижается до 200 мг/м².
 **Возможно проведение параллельной инфузии иринотекана и лейковорина длительностью 2 часа – это сократит общее время инфузии.

вательность введения препарата с режимом FOLFIRI 1 раз в 2 недели представлена в *таблице 2*. Лечение проводят до прогрессирования заболевания или появления непереносимой токсичности [1].

ПРОФИЛАКТИКА ТОКСИЧНОСТИ ХИМИОТЕРАПИИ

Тошнота и рвота

Режим FOLFIRI относится к схемам с умеренной эметогенностью. В соответствии с последними рекомендациями ASCO 2017 года, данный режим требует назначения комбинации антагонистов серотониновых рецепторов 5-HT₃ (ондансетрон 16 мг, гранисетрон 1 мг, трописетрон 5 мг или полонсетрон 0,25 мг в/в или эквивалентные дозы для приема внутрь) в комбинации с 8 мг дексаметазона в 1-й день. При отсроченной тошноте может быть предложена терапия дексаметазоном 8 мг во 2-й и 3-й день [13].

Диарея

При синдромах Жильбера, Криглера – Найяра и других состояниях, обусловленных наличием определенных полиморфизмов гена UGT1A1, снижается гликозилирование метаболита иринотекана, что приводит к аккумуляции последнего и повышению токсичности (диарея и миелосупрессия). Полиморфизм гена UGT1A1*28 или вариант 7/7 встречается у 6–12% больных от всей популяции. При наличии данного полиморфизма или при повышении билирубина (синдром Жильбера) до 1,5–3 норм рекомендуется уже с 1-го курса снизить дозу иринотекана на 25% [14, 15].

У пациентов старше 65 лет применение иринотекана ассоциировано с повышением частоты гастроинтестинальной токсичности. Среди пациентов старше 70 лет доза иринотекана с 1-го курса должна быть редуцирована на 20% [16].

Острая диарея (в первые 24 часа) как проявление холинергического синдрома, вызванного иринотеканом, купируется назначением атропина сульфата 0,5–1 мл п/к. При возникновении данного синдрома со следующего курса возможна его профилактика п/к введением 0,5–1 мл раствора атропина сульфата перед иринотеканом [17].

Ладонно-подошвенный синдром

На начальном этапе данный тип осложнений характеризуется развитием явлений дизестезии. Пациенты описывают различные ощущения – от покалывания до жжения, которые длятся в течение нескольких дней. В дальнейшем развиваются двусторонняя, болезненная, асимметричная эритема с хорошо демаркированным краем и напряженные волдыри, переходящие в гиперкератоз. Иногда боль несоизмерима с изменениями на коже.

При терапии фторпиримидинами медиана времени возникновения данного типа осложнения приходится на 72–79-й дни лечения. Это говорит о необходимости оценки состояния кожных покровов в процессе всего лечения.

Пациентам необходимо советовать носить свободную обувь во время лечения фторпиримидинами, обрабатывать кожу безалкогольными увлажняющими кремами, избегать контакта с горячей водой и выраженной физической активности (длительных прогулок, подъема сумок и т. п.). Рекомендуется вкладывать мягкие стельки в обувь, использовать толстые хлопчатобумажные перчатки и носки [17]. Для профилактики с 1-го дня приема противоопухолевого препарата наносить 10%-ный увлажняющий крем с мочевиной (Eucerin, Atrix, Clarena Urea Foot и т. п.) на ладони и подошвы 3 раза в день. При болезненных ощущениях несколько раз в день местно наносить кремы и мази с кортикостероидами (clobetasol, betamethasone) и анестетиками (lidocaine, prilocaine/lidocaine).

При возникновении токсических реакций активно применяют возможность редукции доз химиопрепаратов в схеме FOLFIRI + афлиберцепт. Ниже в *таблице 3* и *4* представлены дозовые уровни препаратов режима FOLFIRI + афлиберцепт, а также рекомендации редукции доз химиопрепаратов при различных видах токсичности (*табл. 3–5*).

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ТЕРАПИИ АФЛИБЕРЦЕПТОМ

Артериальная гипертензия

Патогенетической основой данного осложнения является обратимое снижение уровня такого вазодилатора, как оксид азота (NO), и активация выработки такого вазоконстриктора, как эндотелин-1 (ET-1) [18]. Перед началом терапии афлиберцептом необходимо изучить кардиологический анамнез пациента, измерить АД. При наличии

Таблица 3. Дозовые уровни редукции для режима FOLFIRI + афлиберцепт

Препарат	Уровень 1	Уровень 2	Уровень 3
афлиберцепт	2 мг/кг	-	-
иринотекан	150 мг/м ²	120 мг/м ²	-
5-фторурацил (болюс)	320 мг/м ²	270 мг/м ²	230 мг/м ²
5-фторурацил (инфузия)	1920 мг/м ²	1600 мг/м ²	1360 мг/м ²

артериальной гипертензии – назначить или скорректировать дозы антигипертензивных препаратов. Объяснить пациенту важность ежедневного мониторинга АД на фоне терапии афлиберцептом. В 1-й день каждого курса необходимо измерять АД в положении сидя после как минимум 5 минут отдыха. При АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. необходимо повторное измерение АД для верификации.

Частота возникновения артериальной гипертензии при применении афлиберцепта составляет 41,4% (все степени),

из них 19,3% – случаи гипертонии 3–4-й степени. Наиболее часто все случаи токсичности, а также 3–4-я степень артериальной гипертензии развиваются на первых 2 курсах лечения [1]. Для адекватного ведения пациента необходимо провести правильное стадирование повышения АД.

1-я степень артериальной гипертензии по NCI CTCAE 4.03 представляет собой повышение АД: систолического до 120–139 или диастолического до 80–89 мм рт. ст. Никаких действий не требуется [19].

Таблица 4. Изменения доз режима FOLFIRI при гематологической токсичности

Гематологическая токсичность	5-фторурацил (болюс)	5-фторурацил (инфузия)	Иринотекан
Нейтропения/тромбоцитопения 2-й степени	Снизить на 1 дозовый уровень	Снизить на 1 дозовый уровень	Не изменять
	При последующих курсах, при условии что нейтрофилы более 1500 кл/мкл, тромбоциты более 100 тыс. кл/мкл, возможно вернуться к изначальным дозам		
Нейтропения/тромбоцитопения 3–4-й степени	Временно прекратить или пропустить введение препаратов. При восстановлении показателей нейтрофилы более 1000 кл/мкл, тромбоциты более 75 тыс. кл/мкл возобновить введения в дозах на 1 уровень ниже. Последующие курсы проводить в пониженных дозах. При задержке начала следующего курса терапии в связи с нейтропенией возможно на следующих курсах назначать профилактически Г-КСФ		
Фебрильная нейтропения	Временно прекратить или пропустить введение препаратов. При восстановлении показателей и нормализации температуры (нейтрофилы более 1000 кл/мкл, тромбоциты более 75 тыс. кл/мкл) возобновить введения в дозах на 1 уровень ниже. Последующие курсы проводить в пониженных дозах. Желательна профилактика фебрильной нейтропении на последующих курсах лечения препаратами Г-КСФ		

Таблица 5. Изменения доз режима FOLFIRI при негематологической токсичности

Негематологическая токсичность	5-фторурацил (болюс)	5-фторурацил (инфузия)	Иринотекан
Диарея			
2-я степень	Снизить на 1 дозовый уровень	Снизить на 1 дозовый уровень	Не изменять
	При нормализации стула – последующие курсы возможно проводить в полных дозах		
3–4-я степень	Прекратить введения 5-фторурацила и иринотекана, при снижении уровня диареи ≤ 2 степени в ходе следующего курса лечения применение 5-фторурацила и иринотекана можно возобновить в дозе на 1 уровень ниже. Последующие курсы проводить в пониженных дозах		
Стоматит			
2-я степень	Снизить на 1 дозовый уровень	Снизить на 1 дозовый уровень	Не изменять
3–4-я степень	При разрешении мукозита возможно последующие курсы проводить в полных дозах. Прекратить введения 5-фторурацила, при снижении уровня стоматита ≤ 2 степени в ходе следующего курса лечения применение 5-фторурацила и иринотекана можно возобновить в дозе на 1 уровень ниже. В последующие курсы при полном разрешении мукозита проводить введения 5-фторурацила в сниженных дозах, введения оксалиплатина/ иринотекана проводить в прежней дозе		
Рвота			
3-я степень	Не изменять	Не изменять	Не изменять
4-я степень	Снизить на 1 дозовый уровень	Снизить на 1 дозовый уровень	Снизить на 1 дозовый уровень
	Последующие курсы проводить в пониженных дозах		
Ладонно-подошвенный синдром			
2-я степень	Не изменять	Не изменять	Не изменять
3-я степень	Снизить на 1 дозовый уровень	Снизить на 1 дозовый уровень	Не изменять
4-я степень	Снизить на 2 дозовых уровня	Снизить на 2 дозовых уровня	Не изменять

2-я степень – повышение АД: систолического до 140–159 или диастолического до 90–99 мм рт. ст.; симптомное повышение диастолического АД > 20 мм рт. ст. или более 140 и 90 мм рт. ст., если ранее АД было в пределах нормы. Требуется назначения антигипертензивных препаратов, таких как блокаторы Са-каналов, β-блокаторы, ингибиторы АПФ или антагонисты рецепторов ангиотензина II. Доза афлиберцепта не меняется, перерыв в лечении не проводится. Четких указаний, какие выбирать антигипертензивные препараты, нет. Ряд исследователей отдают предпочтение ингибиторам АПФ или антагонистам рецепторов ангиотензина II, так как они параллельно снижают риск развития протеинурии. В других работах, исходя из патогенеза развития гипертензии, рекомендуют применять ингибиторы Са-каналов. Следует с осторожностью относиться к назначению диуретиков, так как последние могут увеличить риск диареи, дегидратации и, соответ-

ственно, гиповолемии, особенно у пожилых пациентов на фоне терапии режимом FOLFIRI + афлиберцепт.

3-я степень – повышение систолического давления ≥160 мм рт. ст. или диастолического ≥100 мм рт. ст., требуется назначение или коррекция антигипертензивной терапии (назначение более 1 антигипертензивного препарата или интенсификация предшествующей схемы антигипертензивной терапии). Необходимо приостановить применение афлиберцепта до достижения контроля над АД (снижение до ≤140/90 мм рт. ст. или систолического АД до <160 мм рт. ст. при диастолическом АД <90 мм рт. ст.). Следует добиться контроля АД в течение 2 недель. Если удалось за 2 недели к началу очередного курса добиться указанных целевых значений АД, то дозу афлиберцепта не пропускают и не снижают. Если не удастся к началу очередного курса снизить АД до соответствующих показателей, то введение афлибер-

Рисунок 5. Тактика ведения пациента с артериальной гипертензией

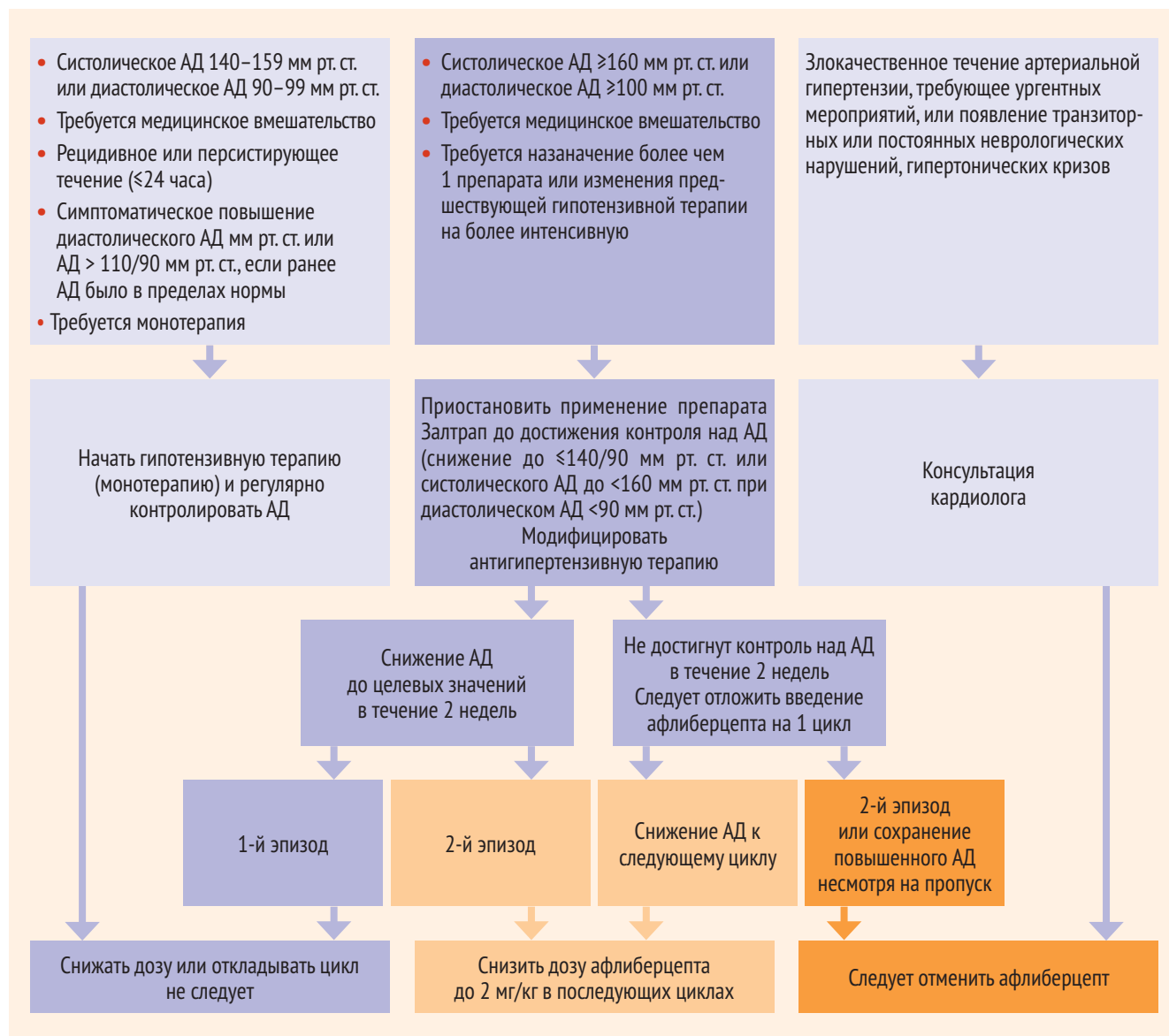
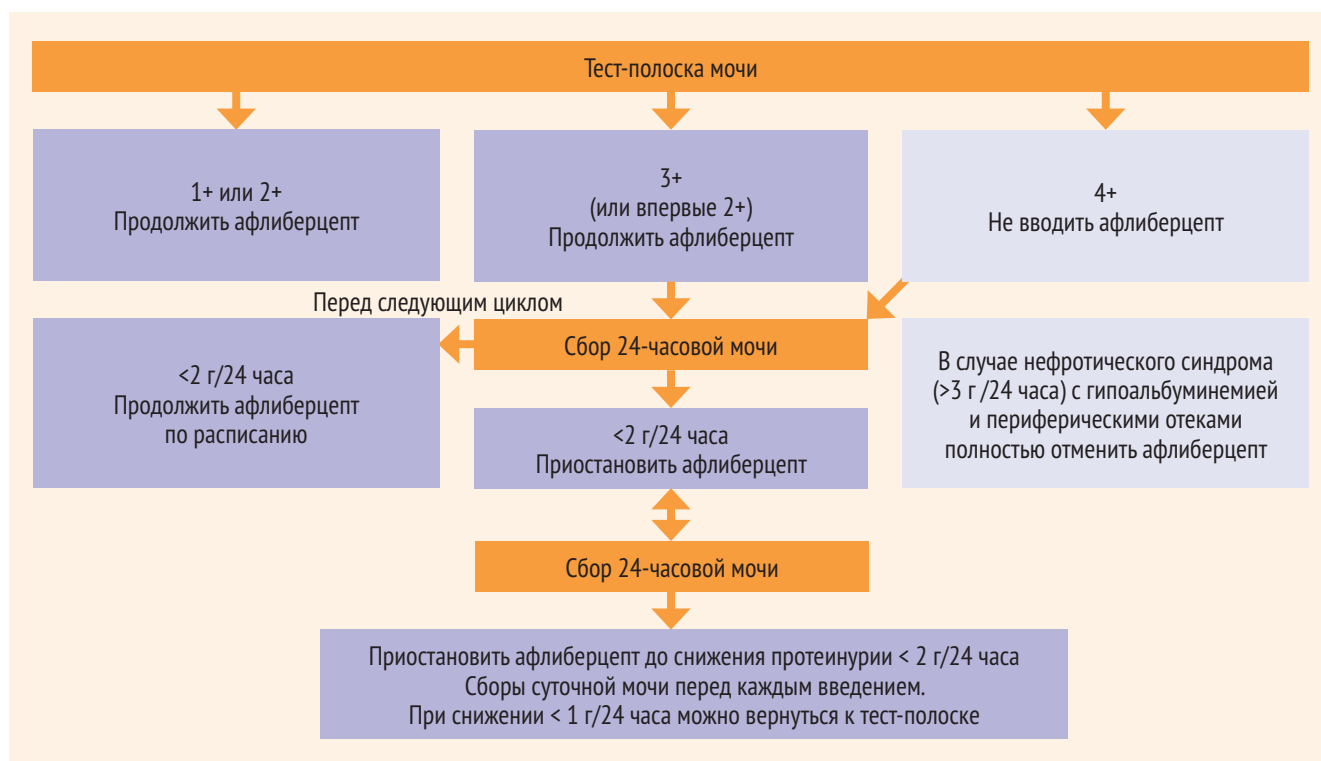


Рисунок 6. Алгоритм наблюдения и ведения больных с протеинурией

цепта пропускают с последующей редукцией дозы афлиберцепта до 2 мг/кг. Аналогично и при повторном эпизоде артериальной гипертензии 3-й степени, после достижения целевых значений АД дозу афлиберцепта снижают до 2 мг/кг [19].

4-я степень – злокачественное течение артериальной гипертензии, требующее urgentных мероприятий, или появление транзиторных или постоянных неврологических нарушений. Афлиберцепт отменяется полностью (рис. 5) [19].

Протеинурия

В основе появления белка в моче на фоне терапии антиангиогенными препаратами лежит нарушение работы гломерулярной и перитубулярной капиллярной сети почек, так как VEGF (мишень для бевацизумаба и афлиберцепта) поддерживает нормальную функцию капиллярной сети [20]. В исследовании VELOUR протеинурия (любой степени) была зарегистрирована у 62,2% пациентов, получавших афлиберцепт. Следует отметить, что в обеих терапевтических группах при исходной оценке протеинурия 1–2-й степени отмечалась со схожей частотой (афлиберцепт – 13,6% и плацебо – 14,6%). Протеинурия 3–4-й степени наблюдалась у 7,9% пациентов из группы афлиберцепта, при этом только у 2 (0,3%) участников была зарегистрирована протеинурия 4-й степени или нефротический синдром. Протеинурия была наиболее частой причиной досрочной отмены афлиберцепта. У 29 (4,7%) пациентов, получавших афлиберцепт, исследователи прекратили лечение этим препаратом в среднем после 7 циклов, при этом они продолжали тера-

пию только FOLFIRI в среднем на протяжении 8 дополнительных циклов [1].

Перечисленное подчеркивает необходимость определения белка в моче с помощью тест-полоски перед каждым введением афлиберцепта. Терапию афлиберцептом следует приостановить в случае протеинурии ≥ 2 г/сут и возобновить, когда протеинурия будет составлять < 2 г/24 ч. В случае рецидива терапию следует приостановить до тех пор, пока протеинурия не будет составлять < 2 г/24 ч, после чего дозу снижают до 2 мг/кг. Пациентам с нефротическим синдромом или тромботической микроангиопатией (заподозрить последнюю можно при сочетании протеинурии и гематурии) афлиберцепт следует отменить (рис. 6) [19].

Диарея

В исследовании VELOUR диарея ≥ 3 степени была отмечена у 19,3% пациентов, получавших афлиберцепт, однако она регистрировалась только в 2,8% курсах афлиберцепта. У большинства пациентов (76,3%) диарея возникла лишь однократно. Только у 2 (0,3%) пациентов в группе афлиберцепта была диарея 4-й степени. Большинство явлений в обеих терапевтических группах наблюдались во время первых 4 циклов. У большинства пациентов отмечался только один эпизод тяжелой диареи. Диарея привела к преждевременной отмене FOLFIRI у 8 (1,3%) больных в группе афлиберцепта [1]. В том случае если приходится отменять режим FOLFIRI в связи с диареей, пациента можно оставить на монотерапии афлиберцептом до прогрессирования. У пациентов пожилого возраста требуется более тщательное наблюдение

(в связи с риском обезвоживания). Тактика ведения пациента с диареей представлена на *рисунках 7 и 8*. При 1-й степени (жидкий стул до 4 раз в день или небольшое увеличение отделяемого по стуле в сравнении с началом лечения) необходимо оценить диету пациента:

- адекватное употребление жидкости (пить 8–10 стаканов жидкости в день),
- избегать употребления нерастворимых волокон, кофеина, лактозы, жареной пищи,
- добавить растворимые волокна: рис, хлопья, тосты из белого хлеба, бананы,
- частое питание небольшими порциями.

Начать прием лоперамида: 4 мг р.о., затем 2 мг р.о. после каждого эпизода до разрешения (не более 16 мг/сут) или за 30 минут до приема пищи. При частой диарее эпизодом следует считать период времени в 40 минут. Не требует отсрочки или изменения схемы химиотерапии и доз афлиберцепта [21, 22, 19].

При 2-й степени диареи (стул 4–6 раз в день или умеренное увеличение отделяемого по стуле) тактика аналогична той, что применяется при 1-й степени, только требуется отсрочка в противоопухолевом лечении и коррекция доз химиопрепаратов на следующем курсе

после нормализации стула до 0–1-й степени (*табл. 5*). Если после 12–24 часов лечения улучшения не наступает, то назначаются пероральные формы фторхинолонов. Лоперамид не следует применять более 2 суток. При усугублении диареи необходимо пригласить больного в клинику. В некоторых клиниках рекомендуют прием Смекты, препаратов для восстановления микрофлоры – Энтерола (по 2 капсулы x 2 раза в день) либо Бактисубтила (по 2 x 3 раза в день), Эуфлорина L и Эуфлорина B по 20 мл в день либо Линекса по 1 капсуле 3 раза в день [21, 21].

Осложненная форма диареи, сопровождающаяся судорогами, тошнотой и рвотой ≥ 2 степени, ухудшением соматического статуса, лихорадкой, сепсисом, нейтропенией, дегидратацией, кровотечением, требует экстренной госпитализации [21, 22].

При 3-й степени диареи (≥ 7 эпизодов в сутки или выраженное увеличение отделяемого по стуле, недержание стула или состояние, ограничивающее повседневную активность) или 4-й степени (жизнеугрожающее состояние, требующее urgentных мероприятий) пациента госпитализируют, выполняют анализы крови, включая определение уровня электролитов, общий анализ крови, анализ

Рисунок 7. Тактика ведения пациента с диареей 1–2-й степени

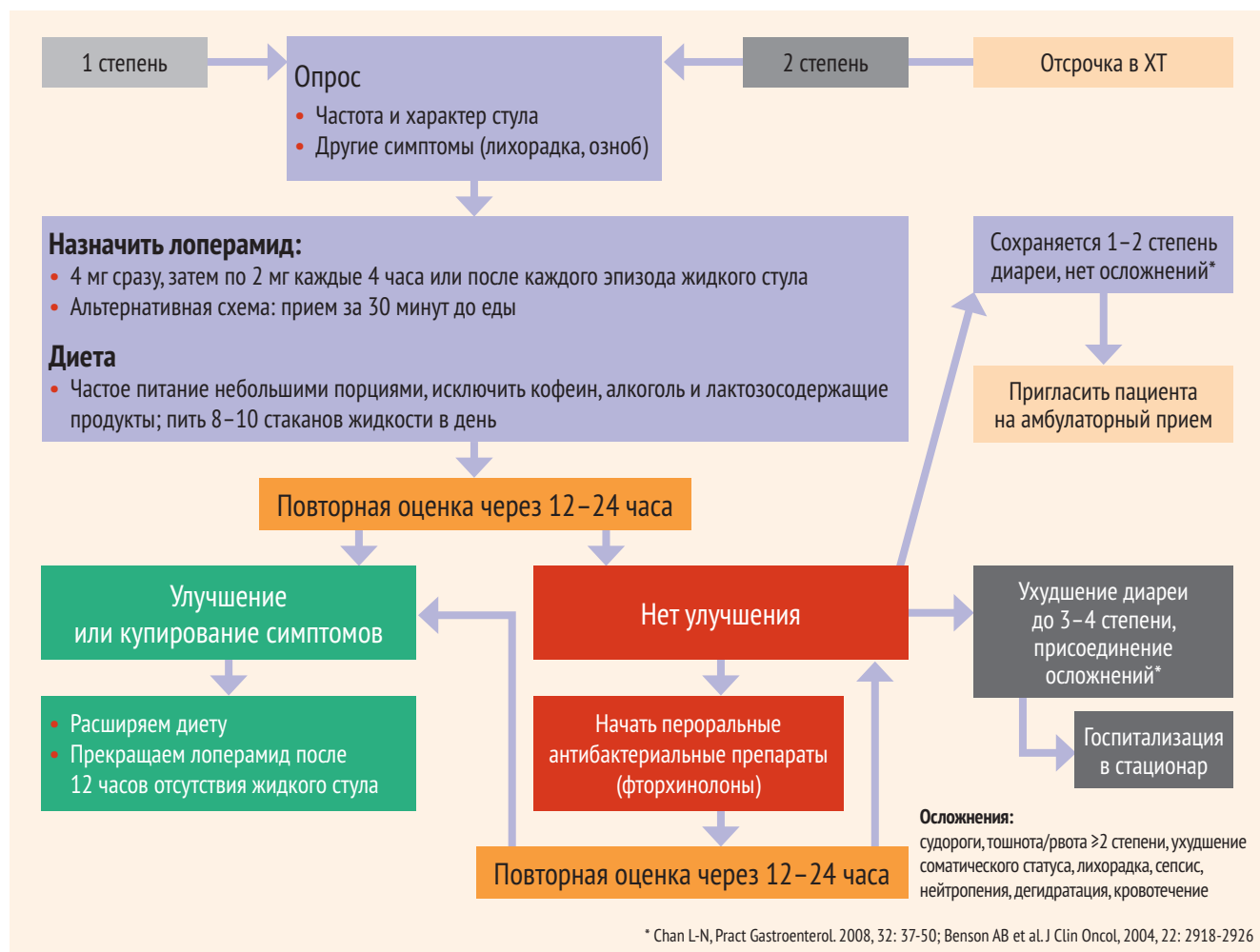
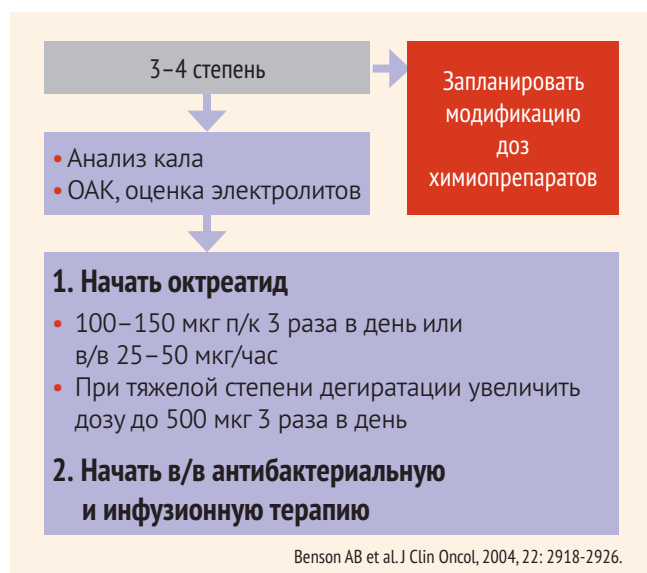


Рисунок 8. Тактика ведения пациента с диарей 3–4-й степени



кала, тест на токсин *Cl. Difficile*. Переходят на внутривенное введение антибактериальных препаратов. Проводится адекватная инфузионная терапия, назначается октреатид по 100–150 мкг 3 раза в день подкожно или 0,25 мкг/ч внутривенно. При рефрактерном течении диареи дозу октреатида можно увеличивать до 500 мкг 3 раза в день подкожно. После нормализации стула до 0–1-й степени требуется коррекция доз препаратов на следующем курсе [21, 22].

Дисфония

Среди пациентов, получавших афлиберцепт, порядка 23–37% больных отмечают дисфонию различной степени выраженности, которая может проявляться охриплостью, слабостью голоса или грубым голосом. Причина данного типа осложнения пока точно не известна, возможно, в основе токсичности лежит снижение васкуляризации и гидратации слизистой оболочки, выстилающей голосовые складки, что приводит к их ригидности [23]. Данный тип осложнений проходит после отмены препарата, однако сама по себе дисфония не может являться причиной отмены или редукции доз афлиберцепта [19].

Осложнение заживления ран

При применении афлиберцепта, как и других антиангиогенных препаратов, отмечаются проблемы с заживлением послеоперационных ран и повышается риск хирургических осложнений. В связи с этим рекомендуется выдерживать сроки: должно пройти минимум 4 недели (желательно 1–2 месяца) с момента хирургического вмешательства до начала терапии афлиберцептом или с момента последнего введения афлиберцепта до хирургического вмешательства [19]. Напомним, что период полувыведения препарата, связанного с альбумином, составляет 19–21 день [24]. При выполнении малоинвазивных процедур (экстракция зуба, установка венозного порта и т.п.) при-

станавливают или не начинают терапию афлиберцептом до тех пор, пока не произойдет заживления раны [19]. Также не следует применять афлиберцепт при свищах.

Тромбоз

У пациентов с онкологическими заболеваниями высок риск тромбообразования. В то же время применение антиангиогенных таргетных препаратов увеличивает вероятность развития тромбоза [1]. При 1-й (тромбоз поверхностных вен) или 2-й (неосложненный тромбоз глубоких вен, требующий лечения) степени тромбоза не требуется приостановки или редукции дозы афлиберцепта [19]. При 3-й (неосложненная тромбоземболия легочной артерии или неэмболический тромбоз коронарных артерий) или 4-й (жизнеугрожающие состояния, связанные с тромбозом, требующие urgentных мероприятий) степени тромбоза лечение афлиберцептом прекращается [19].

Кровотечения

Кровотечения $\geq$ 3-й степени наблюдались только у 2,9% пациентов в группе афлиберцепта в исследовании VELOUR [1]. Тяжелые ЖКТ-кровотечения были зарегистрированы у 2%. В группе афлиберцепта только у 1 пациента наблюдалось кровотечение 4-й степени. Только один летальный исход был связан с кровотечением на фоне терапии афлиберцептом + FOLFIRI. Частота кровотечений степени 3–4 при терапии афлиберцептом в исследовании VELOUR была ниже, чем при терапии бевацизумабом в исследовании E3200 (применение бевацизумаба во второй линии терапии при мКРП) [1, 25]. Наиболее часто все случаи токсичности, а также 3–4-я степень кровотечения развиваются на первых 3 курсах лечения [19]. При 1-й (небольшое кровотечение, не требующее лечения) или 2-й (умеренные кровотечения, требующие незначительного лечения) степени не требуется приостановки или редукции дозы афлиберцепта. При 3-й (кровотечения, требующие гемотрансфузии, эндоскопических, радиологических или хирургических мероприятий) или 4-й (жизнеугрожающие состояния, требующие urgentных мероприятий) степени тромбоза лечение афлиберцептом прекращается [19]. Следует отметить, что пациенты с метастазами в головном мозге не включались в исследования с афлиберцептом, поэтому не следует назначать данный препарат в таких ситуациях.

Слабость

К частым осложнениям терапии афлиберцептом относится слабость, которая, по данным исследования VELOUR, была зарегистрирована у 16,9% пациентов [1]. Рекомендуется проводить оценку выраженности слабости пациента в ходе каждого визита. Перед началом терапии афлиберцептом необходимо исключить любые факторы, ассоциированные с возникновением слабости: анемию, болевой синдром, нарушения сна, электролитные и метаболические нарушения, гипотиреоз. При легкой степени слабости показано немедикаментозное лечение – физические упражнения, гипноз, релаксация и консультация психолога. Слабость умеренной и тяжелой степени требу-

ет назначения лекарственной терапии в дополнение к немедикаментозным методам лечения. В некоторых случаях для уменьшения выраженности слабости необходимо прерывание лечения или модификация доз химиопрепаратов [20].

Редкие осложнения

Химиотерапевт должен помнить и о возможности развития редких нежелательных явлений, возникающих на фоне терапии антиангиогенными препаратами, например синдрома обратимой задней лейкоэнцефалопатии. Данный синдром включает неспецифические симптомы в виде головных болей, головокружений, нарушений сознания, дезориентации, нарушений походки, ментальных расстройств, нарушения или исчезновения зрения. Как правило, он возникает на фоне артериальной гипертензии, связанной с препаратом, и имеет специфические нейровизуальные признаки в виде отека белого вещества головного мозга в задней черепной ямке. Иногда выявляется случайно при исследовании головного мозга, без клинической картины. Симптомы регрессируют в течение нескольких недель после отмены препарата [26].

Также в литературе описано несколько наблюдений перфорации кишки на фоне афлиберцепта, что требовало отмены препарата. Напомним, что при применении бевацизумаба частота данного типа осложнений также невелика и составляет 0,9% [27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Афлиберцепт в сочетании с режимом FOLFIRI доказал свою эффективность при раке толстой кишки, и все больше специалистов используют его в своей практике. Разрабатываются алгоритмы по профилактике и лечению токсических реакций, связанных с препаратом. Правильная профилактика, раннее выявление и максимальная терапия нежелательных реакций улучшают переносимость противоопухолевой терапии, дают возможность соблюдения интенсивности дозовых режимов препаратов и, следовательно, позволяют максимально продлить жизнь пациентов при сохранении ее качества. 

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol*, 2012 Oct 1, 30(28): 3499-506.
2. Folprecht G, Pericay C, Saunders MP, et al. Oxaliplatin and 5-FU/folinic acid (modified FOLFOX6) with or without aflibercept in first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: the AFFIRM study. *Ann Oncol*, 2016 Apr 18. pii: mdw176. [Epub ahead of print].
3. Enzinger PC, McCleary NJ, Zheng H, et al. Multicenter double-blind randomized phase II: FOLFOX + ziv-aflibercept/placebo for patients (pts) with chemo-naïve metastatic esophagogastric adenocarcinoma (MEGA). *J Clin Oncol*, 2016, 34(suppl 4S, abstr 4).
4. Chiron MVP, Lejeune P, Demers B, et al. Synergistic activity of aflibercept (VEGF Trap) in combination with 5-fluorouracil and irinotecan in preclinical tumor models. Proceeding from AACR-NCI-EORTC: Molecular Targets and Cancer Therapeutics, Abstract A13, 2007, San Francisco, Calif, USA.
5. Presta LG, Chen H, O'Connor SJ, et al. Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. *Cancer Res*, 1997, 57: 4593-9.
6. Dikov MM, Ohm JE, Ray N, et al. Differential roles of vascular endothelial growth factor receptors 1 and 2 in dendritic cell differentiation. *J Immunol*, 2005, 174: 215-22.
7. Papadopoulos N, Martin J, Ruan Q, et al. Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab. *Angiogenesis*, 2012, 15: 171-85.
8. Chiron M, Bagley RG, Pollard J, et al. Differential antitumor activity of aflibercept and bevacizumab in patient-derived xenograft models of colorectal cancer. *Mol Cancer Ther*, 2014, 13(6): 1636-44.
9. Lu D, Shen J, Vil MD et al. Tailoring in vitro selection for a picomolar affinity human antibody directed against vascular endothelial growth factor receptor 2 for enhanced neutralizing activity. *J Biol Chem*, 2003, 278: 43496-507.
10. Miao HQ, Hu K, Jimenez X, et al. Potent neutralization of VEGF biological activities with a fully human antibody Fab fragment directed against VEGF receptor 2. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 345: 438-45.
11. Wilhelm SM, Dumas J, Adnane L, et al. Regorafenib (BAY 73-4506): a new oral multikinase inhibitor of angiogenic, stromal and oncogenic receptor tyrosine kinases with potent preclinical antitumor activity. *Int J Cancer*, 2011, 129: 245-55.
12. Chau I, Joulain F, Iqbal SU and Bridgewater J. A VELOUR post hoc subset analysis: prognostic groups and treatment outcomes in patients with metastatic colorectal cancer treated with aflibercept and FOLFIRI. *BMC Cancer*, 2014, 14: 605 doi: 10.1186/1471-2407-14-605.
13. Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update summary. *Journal of Clinical Oncology*, 2017 October 1, 35(28): 3240-3261.
14. Strimpakos, A.S., Syrigos, K.N., and Saif, M.W. Pharmacogenetics and biomarkers in colorectal cancer. *Pharmacogenomics J*, 2009, 9: 147-160.
15. Scripture CD, Figg WD. Drug interactions in cancer therapy. *Nature Reviews Cancer*, 2006, 6: 546-558.
16. FDA instruction of irinotecan (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/020571s048lbl.pdf).
17. Olver IN. The MASCC Textbook of Cancer Supportive Care and Survivorship. New York: Springer, 2011.
18. Mourad JJ, des Guetz G, Debbabi H, Levy BI. Blood pressure rise following angiogenesis inhibition by bevacizumab. A crucial role for microcirculation. *Ann Oncol*, 2008, 19: 927-934.
19. Краткая характеристика лекарственного средства Залтрап. Пер. № ЛП-002534./ Summary of Zaltrap characteristics. Reg. No. LP-002534
20. Eremina V, Jefferson JA, Kowalewska J. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N Eng J Med*, 2008, 358: 1129-1136.
21. Kumpf VJ. Pharmacologic management of diarrhea in patients with short bowel syndrome. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2014 May, 38(1 Suppl): 38S-44S.
22. Benson AB 3rd, Ajani JA, Catalano RB, et al. Recommended guidelines for the treatment of cancer treatment-induced diarrhea. *J Clin Oncol*, 2004 Jul 15, 22(14): 2918-26.
23. Saavedra E, Hollebecque A, Soria JC, Hartl DM. Dysphonia induced by anti-angiogenic compounds. *Invest New Drugs*, 2014 Aug, 32(4): 774-82
24. Lockhart AC, Rothenberg ML, Dupont J, Cooper W, Chevalier P, Sternas L, et al. Phase I study of intravenous vascular endothelial growth factor trap, aflibercept, in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol*, 2010, 28: 207-14.
25. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol*, 2007, 25(12): 1539-44.
26. Lam JYC, Ng MCH. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome and Anti-Angiogenic Therapy. *Proceedings of Singapore Healthcare*, 2014, 23(3): 241-245.
27. Qi WX, Shen F, Qing Z, Xiao-Mao G. Risk of gastrointestinal perforation in cancer patients treated with aflibercept: a systematic review and meta-analysis. *Tumour Biol*, 2014 Nov, 35(11): 10715-22.