

Лечение нежелательных явлений, ассоциированных с приемом лenvатиниба, у пациентов с радиоодрефрактным дифференцированным раком щитовидной железы¹

М.Е. Cabanillas¹, S. Takahashi²

¹Department of Endocrine Neoplasia & Hormonal Disorders, The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center; Houston, Texas, USA;

²Department of Medical Oncology, Cancer Institute Hospital, Japanese Foundation for Cancer Research; Tokyo, Japan

Контакты: Maria E. Cabanillas mcabani@mdanderson.org

Лenvатиниб – мультикиназный ингибитор рецепторов к фактору роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) 1–3, фактору роста фибробластов 1–4, тромбоцитарному фактору роста α , а также протоонкогенам RET и KIT. Лenvатиниб был одобрен в качестве препарата для монотерапии радиоодрефрактного дифференцированного рака щитовидной железы, а также (в комбинации с эверолимусом) как препарат 2-й линии для терапии прогрессирующего почечно-клеточного рака. Кроме того, сейчас проводятся исследования эффективности лenvатиниба в отношении нескольких типов злокачественных новообразований, включая неоперабельный гепатоцеллюлярный рак². Несмотря на то что лenvатиниб имеет высокую эффективность, при его применении могут развиваться неблагоприятные явления (НЯ), которые необходимо тщательно контролировать и активно лечить. Большинство из этих НЯ свойственны всем анти-VEGF-препаратам. Это артериальная гипертензия, диарея, повышенная утомляемость или астения, снижение аппетита и массы тела. В данном обзоре обобщены сведения о безопасности лenvатиниба и представлены рекомендации по лечению как частых, так и редких НЯ. Обсуждаются потенциальные механизмы, лежащие в основе этих НЯ, и предлагаются рекомендации по уменьшению выраженности токсических эффектов. Разработка плана лечения, включающего стратегии профилактики и терапии НЯ³, ассоциированных с приемом лenvатиниба, позволит улучшить качество жизни пациентов, повысить их приверженность к лечению, уменьшить необходимость в снижении дозы, временной или полной отмене препарата, а также обеспечить наилучшие исходы лечения.

Ключевые слова: нежелательные явления, дифференцированный рак щитовидной железы, лenvатиниб, побочные эффекты, ингибиторы тирозинкиназы

Для цитирования: Cabanillas M.E., Takahashi S. Лечение нежелательных явлений, ассоциированных с приемом лenvатиниба, у пациентов с радиоодрефрактным дифференцированным раком щитовидной железы. Опухоли головы и шеи 2019;9(4):49–61.

DOI: 10.17650/2222-1468-2019-9-4-49-61

Введение

Дифференцированный рак щитовидной железы (ДРЩЖ) – наиболее распространенная злокачественная опухоль щитовидной железы в Соединенных Штатах, составляющая более 90 % всех случаев рака щитовидной железы [1, 2]. У большинства пациентов с ДРЩЖ применяют стандартные методы лечения, включающие хирургическое вмешательство и последующее введение радиоактивного йода [3, 4]. Однако у небольшого числа пациентов (10–15 %) наблюдается первичная или приобретенная устойчивость к радиоiodтерапии, и в этих случаях говорят о радиоiodрефрактном ДРЩЖ (РР ДРЩЖ) [1, 2]. У пациентов с прогрессирующим РР ДРЩЖ прогноз, как правило, неблагоприятный; жи-

даемая продолжительность их жизни не превышает 3–6 лет, а 90 % таких пациентов умирают в течение 10 лет с момента выявления метастазов [2, 5, 6]. В связи с этим особую актуальность приобретает поиск дополнительных возможностей лечения пациентов с РР ДРЩЖ [2], и в последние годы на рынке появилось несколько новых препаратов.

Один из новейших классов препаратов, дающих хорошие результаты при РР ДРЩЖ, – ингибиторы тирозинкиназы (ИТК) [2, 7]. Первым ИТК, увеличившим выживаемость без прогрессирования (ВБП) у пациентов с РР ДРЩЖ, стал сорафениб, одобренный Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (US Food and Drug

¹ Публикуется на русском языке с разрешения авторов. Оригинал: Cabanillas M.E., Takahashi S. Managing the adverse events associated with lenvatinib therapy in radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. Seminars in Oncology 2019;46:57–64. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2018.11.004. Распространяется по лицензии открытого доступа CC BY-NC-ND.

² В настоящий момент регистрационные исследования завершены. В Российской Федерации лenvатиниб с 2018 г. одобрен для монотерапии прогрессирующего или неоперабельного гепатоцеллюлярного рака у взрослых пациентов, ранее не проходивших системную терапию. – Прим. редакции.

³ При назначении лекарственных препаратов с целью профилактики и терапии НЯ следует учитывать показания к их применению, одобренные Министерством здравоохранения Российской Федерации. – Прим. редакции.

Administration) в 2013 г. [8, 9]. Позднее для лечения местного рецидивирующего или метастатического прогрессирующего РР ДРЩЖ был одобрен ленватиниб [4, 10]. Ленватиниб – пероральный мультикиназный ингибитор, действующий на рецепторы к фактору роста эндотелия сосудов 1–3 (vascular endothelial growth factor (VEGF) receptors (VEGFR)), рецепторы к фактору роста фибробластов 1–4 (fibroblast growth factor receptors, FGFR), рецепторы к тромбоцитарному фактору роста α (platelet-derived growth factor receptor- α (PDGFR)), а также протоонкогены *RET* и *KIT* [11–15]. Доклинические испытания ленватиниба показали, что он угнетает ангиогенез, а при моделировании раковых опухолей *in vivo* с применением ксенотрансплантации опухолевых клеток ленватиниб продемонстрировал мощную противоопухолевую активность [11, 15, 16]. Помимо VEGFR, мишенью ленватиниба также является FGFR, что может предотвратить развитие устойчивости к ИТК, поскольку известно, что сигнальный путь FGFR может использоваться вместо пути VEGFR в раковых клетках, которые подвергнуты действию ингибиторов VEGFR [17]. Ленватиниб статистически значительно увеличивал ВБП по сравнению с плацебо (медиана ВБП соответственно 18,3 и 3,6 мес; отношение рисков 0,21; 99 % доверительный интервал 0,14–0,31; $p < 0,001$) в исследовании III фазы по оценке эффективности ленватиниба (E7080) в лечении ДРЩЖ (Study of (E7080) Lenvatinib in Differentiated Cancer of the Thyroid, SELECT) [18]. Частота ответа на терапию ленватинибом также была значительно выше, чем при приеме плацебо (соответственно 65 и 1,5 %; $p < 0,001$) [18].

После одобрения сорафениба и ленватиниба (в дополнение к другим ИТК, используемым по различным показаниям) ингибиторы киназ все чаще применяются в клинической практике. Поскольку ИТК назначают, как правило, на длительное время, чрезвычайно важно своевременно выявлять их токсические эффекты и минимизировать их выраженность, чтобы пациенты могли продолжать прием препаратов, пока наблюдается положительный эффект терапии [19]. В этом обзоре будут рассмотрены токсические эффекты, ассоциированные с монотерапией ленватинибом, у пациентов с РР ДРЩЖ.

Токсичность ленватиниба при терапии радиоодрефрактанного дифференцированного рака щитовидной железы

Большинство участников (97,3 %) исследования SELECT, принимавших ленватиниб, сообщили о развитии нежелательных явлений (НЯ), в то время как в группе плацебо НЯ наблюдались у 59,5 % больных [18]. У 3/4 пациентов на фоне приема ленватиниба зарегистрированы НЯ III степени тяжести (или более тяжелые), что подчеркивает необходимость тщательного контроля состояния пациентов, раннего выявления

и лечения токсических эффектов, чтобы пациенты получили максимальную пользу от лечения. В исследовании SELECT наиболее частыми НЯ, ассоциированными с приемом ленватиниба, были артериальная гипертензия (67,8 %), диарея (59,4 %), повышенная утомляемость или астения (59,0 %), снижение аппетита (50,2 %) и массы тела (46,4 %), тошнота (41,0 %), стоматит (35,6 %), ладонно-подошвенная эритродизестезия (ЛПЭ) (31,8 %) и протеинурия (31,0 %) [18]. Эти весьма распространенные НЯ характерны для большинства ИТК, применяемых для лечения рака щитовидной железы [19].

Прерывание терапии ленватинибом может поставить под угрозу ее эффективность. В исследовании SELECT при анализе общих данных установлено, что прерывание лечения вследствие развития НЯ потребовалось у 14,2 % пациентов, принимавших ленватиниб, и у 2,3 % пациентов, получавших плацебо [18]. Наиболее часто терапию отменяли при возникновении астении и артериальной гипертензии. Временная отмена препарата и снижение его дозы, как и ожидалось, более часто происходило в группе ленватиниба, чем в группе плацебо (временная отмена – у 82,4 и 18,3 % соответственно; снижение дозы – у 67,8 и 4,6 %) [18]. Дозу ленватиниба снижали в основном при развитии диареи (22,6 %), артериальной гипертензии (19,9 %), протеинурии (18,8 %) и ухудшении аппетита (18,0 %) [18].

Дальнейший анализ данных исследования SELECT показал, что у пожилых пациентов, как правило, НЯ развиваются чаще, чем у более молодых [20]. В частности, НЯ III степени тяжести и более тяжелые НЯ наблюдались чаще у пациентов старше 65 лет, чем у пациентов более молодого возраста (соответственно у 88,7 и 67,1 %); поэтому временная отмена препарата, снижение дозы, а также полная отмена терапии чаще требовались пожилым пациентам [20]. Отметим, что при анализе сроков возникновения наиболее распространенных НЯ (диареи, утомляемости/астении/недомогания, протеинурии и ЛПЭ) в исследовании SELECT установлено, что эти НЯ развивались довольно рано – в первые 2 мес от начала лечения, причем их частота снижалась по мере увеличения длительности лечения [21]. Несмотря на то что данная закономерность может объясняться системной ошибкой (вызванной тем, что пациенты сообщали о меньшей тяжести НЯ, поскольку в конечном итоге привыкали к ним), исследователи предположили, что причиной может быть и действительное снижение выраженности симптомов с течением времени, по крайней мере при некоторых из этих НЯ [21].

Лечение нежелательных явлений

Большинство токсических эффектов ленватиниба, наблюдаемых у пациентов с РР ДРЩЖ, характерны для всех мультикиназных ингибиторов [18, 19, 22, 23]. Неадекватное лечение НЯ, вызванных ИТК, может снизить

приверженность пациентов к терапии и привести к раннему ее прерыванию, что и было продемонстрировано в одном из исследований применения ИТК при распространенном раке щитовидной железы [24]. Стратегия лечения НЯ включает поддерживающую терапию, изменение дозы и, при необходимости, отмену препарата. Подробное информирование пациента о признаках и симптомах НЯ, которые могут возникнуть при терапии левлатинибом, а также незамедлительное начало лечения НЯ при их появлении могут улучшить качество жизни пациентов и повысить эффективность терапии [25]. В табл. 1 обобщены сведения о НЯ, ассоциированных с приемом левлатиниба, а также представлены унифицированные терминологические критерии для оценки тяжести НЯ и предлагаемые стратегии лечения.

Артериальная гипертензия. Ингибирование разных киназ было ассоциировано с развитием артериальной гипертензии в нескольких клинических исследованиях [26, 27]. В большинстве исследований левлатиниба зарегистрирована высокая частота развития артериальной гипертензии, в том числе у пациентов с РР ДРШЖ [18, 28] и пациентов с почечно-клеточным раком, дополнительно принимавших эверолимус [29–31]. В исследовании SELECT артериальная гипертензия была зарегистрирована примерно у 68 % пациентов, принимавших левлатиниб, а тяжелая артериальная гипертензия (\geq III степени) наблюдалась более чем у 40 % больных [18]. Медиана продолжительности терапии до развития артериальной гипертензии в данном исследовании составила 2,3 нед (варьировала от 1,4 до 5,0 нед) [32].

Таблица 1. Наиболее распространенные нежелательные явления, связанные с приемом левлатиниба, и рекомендуемые лечебные мероприятия (в том числе снижение дозы и временная или полная отмена препарата) [10, 25, 43, 81, 82]

Нежелательное явление	Степень тяжести по СТСАЕ	Описание по СТСАЕ	Лечебные мероприятия
Артериальная гипертензия	I	Бессимптомное транзиторное (длящееся менее 24 ч) повышение артериального давления: диастолического более чем на 20 мм рт. ст. или систолического и диастолического до 150/100 мм рт. ст. и более, если ранее его уровень был в пределах нормы; медицинское вмешательство не показано	<ul style="list-style-type: none"> Изменение дозы левлатиниба не требуется. Агрессивное лечение гипертензии для поддержания артериального давления на уровне \leq140/90 мм рт. ст.
	II	Повторяющееся или стойкое (длящееся 24 ч и более) повышение давления: диастолического более чем на 20 мм рт. ст. или систолического и диастолического до 150/100 мм рт. ст. и более, если ранее его уровень был в пределах нормы; может быть показана монотерапия	<ul style="list-style-type: none"> Изменение дозы левлатиниба не требуется, за исключением случаев, когда антигипертензивное лечение неэффективно. Агрессивное лечение гипертензии для поддержания артериального давления на уровне \leq140/90 мм рт. ст.
	III	Артериальная гипертензия, требующая назначения >1 препарата или более интенсивной терапии, чем ранее	<ul style="list-style-type: none"> Временно прервать прием левлатиниба до тех пор, пока степень тяжести гипертензии не снизится до 0–II. Агрессивное лечение гипертензии для поддержания артериального давления на уровне \leq140/90 мм рт. ст.
	IV	Угрожающая жизни артериальная гипертензия	<ul style="list-style-type: none"> Полностью отменить левлатиниб. Снижение артериального давления путем интенсивной внутривенной инфузионной терапии в отделении интенсивной терапии
Протеинурия	I	0,15–1,0 г/сут	<ul style="list-style-type: none"> Не требуются
	II	$>1,0$ –3,5 г/сут	<ul style="list-style-type: none"> Временно прервать прием левлатиниба до тех пор, пока содержание белка в моче не снизится до 2,0 г/сут и менее. Рассмотреть возможность направления пациента к нефрологу
	III	$>3,5$ г/сут	<ul style="list-style-type: none"> Временно прервать прием левлатиниба до тех пор, пока содержание белка в моче не снизится до 2,0 г/сут и менее. Направить пациента к нефрологу
	IV	Нефротический синдром	<ul style="list-style-type: none"> Полностью отменить левлатиниб

Продолжение таблицы 1

Нежелательное явление	Степень тяжести по СТСАЕ	Описание по СТСАЕ	Лечебные мероприятия
Повышенная утомляемость, астения	I	Легкая усталость (по сравнению с обычным состоянием)	<ul style="list-style-type: none"> • Не требуются. Обсудить с пациентом вспомогательные средства. • Проверить уровень тиреотропного гормона и гемоглобина
	II	Умеренная слабость или слабость, затрудняющая выполнение некоторых действий в повседневной жизни	<ul style="list-style-type: none"> • Обсудить с пациентом психологические средства преодоления стресса, вызванного трудной ситуацией. • Проверить уровень тиреотропного гормона и гемоглобина
	III	Сильная слабость, мешающая повседневной жизни	<ul style="list-style-type: none"> • Рассмотреть возможность временной отмены левватиниба. • Проверить уровень тиреотропного гормона и гемоглобина
	IV	Инвалидность	<ul style="list-style-type: none"> • Прекратить прием левватиниба в случае отсутствия улучшений. • Проверить уровень тиреотропного гормона и гемоглобина
Тошнота	I	Снижение аппетита; прием твердой и жидкой пищи не затруднен	<ul style="list-style-type: none"> • Изменение дозы левватиниба не требуется; симптоматическое лечение
	II	Прием твердой и жидкой пищи затруднен, но отсутствуют снижение массы тела, обезвоживание или недоедание. Внутривенное введение жидкости, длящееся <24 ч	<ul style="list-style-type: none"> • Изменение дозы левватиниба не требуется; симптоматическое лечение
	III	Дефицит получаемых перорально калорий и жидкости. Внутривенное введение жидкости, питание через зонд или полностью парентеральное питание, продолжающееся ≥24 ч	<ul style="list-style-type: none"> • Временно прервать прием левватиниба до тех пор, пока степень тяжести тошноты не снизится до 0–I
	IV	Угрожающие жизни последствия	<ul style="list-style-type: none"> • Временно прервать прием левватиниба до тех пор, пока степень тяжести тошноты не снизится до 0–I
Диарея	I	Увеличение частоты стула на 3 и менее раза в сутки; умеренное увеличение объема отделяемого по стуле	<ul style="list-style-type: none"> • Изменение дозы левватиниба не требуется. • Рекомендовать пациенту прием безрецептурных препаратов для лечения диареи (например, лоперамида)
	II	Увеличение частоты стула на 4–6 раз в сутки; умеренное увеличение объема отделяемого по стуле; отсутствие изменений повседневной жизни. Внутривенное введение жидкости, длящееся <24 ч	<ul style="list-style-type: none"> • Изменение дозы левватиниба не требуется. • Обеспечить высокую приверженность к приему безрецептурных препаратов для лечения диареи и рассмотреть возможность назначения рецептурных препаратов
	III	Увеличение частоты стула на 7 и более раз в сутки; значительное увеличение объема отделяемого по стуле; изменение повседневной активности; госпитализация. Внутривенное введение жидкости, длящееся ≥24 ч	<ul style="list-style-type: none"> • Временно прервать прием левватиниба до тех пор, пока степень тяжести диареи не снизится до 0–I. • См. выше лечение диареи II степени тяжести
	IV	Угрожающие жизни последствия	<ul style="list-style-type: none"> • Полностью отменить левватиниб

Окончание таблицы 1

Нежелательное явление	Степень тяжести по СТСАЕ	Описание по СТСАЕ	Лечебные мероприятия
Рвота	I	1 эпизод за сутки	<ul style="list-style-type: none"> Изменение дозы ленватиниба не требуется. Проводить мониторинг состояния пациента и рекомендовать пациенту принимать ленватиниб с пищей
	II	2–5 эпизодов за сутки; внутривенное введение жидкости, длящегося <24 ч	<ul style="list-style-type: none"> Изменение дозы ленватиниба не требуется. Симптоматическое лечение тошноты и рвоты. Рекомендовать пациенту принимать ленватиниб с пищей
	III	≥6 эпизодов за сутки; внутривенное введение жидкостей или парентеральное питание, длящегося ≥24 ч	<ul style="list-style-type: none"> Временно прервать прием ленватиниба до тех пор, пока степень тяжести рвоты не снизится до 0–I. Симптоматическое лечение тошноты, рвоты и возможного обезвоживания
	IV	Угрожающие жизни последствия	<ul style="list-style-type: none"> Полностью отменить ленватиниб. См. выше лечение рвоты III степени тяжести
Стоматит	I	Эритема слизистой оболочки, минимальные симптомы, нормальное питание	<ul style="list-style-type: none"> Изменение дозы ленватиниба не требуется. Рекомендовать пациенту избегать тех видов пищи и зубных паст, которые усугубляют стоматит
	II	Очаговое изъязвление; питание затруднено, но пациент может есть и глотать специально подготовленную пищу (диета)	<ul style="list-style-type: none"> Местные анальгетики и кортикостероиды. Продолжать прием ленватиниба
	III	Сливающиеся язвы; кровотечение при незначительной травме; прием пищи нарушен	<ul style="list-style-type: none"> Временно прервать прием ленватиниба до тех пор, пока степень тяжести стоматита не снизится до 0–II
	IV	Некроз тканей, серьезное спонтанное кровотечение, угрожающие жизни последствия	<ul style="list-style-type: none"> Прекратить прием ленватиниба
Ладонно-подошвенная эритродизестезия	I	Минимальные изменения кожи или дерматит (например, эритема) без боли	<ul style="list-style-type: none"> Продолжить прием ленватиниба. Наносить увлажняющий крем или местные средства по мере необходимости (см. рисунок). Возможна консультация дерматолога или подиатра для раннего начала лечения
	II	Изменения кожи (например, шелушение, волдыри, кровотечение, отек) или боль, не сопровождающаяся нарушением функций	<ul style="list-style-type: none"> Рассмотреть возможность назначения глюкокортикостероидов или кремов с мочевиной (см. рисунок). Рассмотреть возможность консультации дерматолога и/или подиатра
	III	Язвенный дерматит или изменения кожи в сочетании с болью, сопровождающейся нарушением функций	<ul style="list-style-type: none"> Временно прервать прием ленватиниба до тех пор, пока степень тяжести эритродизестезии не снизится до 0–I. См. рисунок

Примечание. СТСАЕ – Common Terminology Criteria for Adverse Events (унифицированные терминологические критерии для оценки тяжести нежелательных явлений).

В японской выборке исследования SELECT артериальная гипертензия наблюдалась еще чаще (любой степени тяжести – у 87 %; тяжелая – у 80 %) [33]. Лечение остается симптоматическим, поскольку основная причина повышения артериального давления во время терапии ИТК пока точно не известна [34]. В одной из недавних публикаций сообщается, что ассоциированная с ленватинибом артериальная гипертензия может быть результатом сниженной продукции оксида азота из-за ингибирования VEGF и нарушения функции эндотелия [35]. Предполагается, что частота развития лекарственной гипертензии у пациентов, проходящих антиангиогенную терапию, может коррелировать с таргетной активностью препарата [36]; также выявлена корреляция между частотой артериальной гипертензии, вызванной ленватинибом, и ВБП [32].

Ранняя диагностика артериальной гипертензии может помочь избежать серьезных осложнений и позволит пациентам продолжить лечение [37, 38]. Круглосуточный мониторинг артериального давления может обеспечить раннее выявление любых его изменений и точную их оценку. Он позволил выявить ранние стадии артериальной гипертензии у пациентов, получающих ИТК [38]. Пациенты, самостоятельно регулярно контролируемые артериальное давление в домашних условиях во время терапии сунитинибом, смогли определить раннее его изменение, которое вполне могло остаться невыявленным в ходе нерегулярных визитов к врачу [37]. Для оптимального исхода терапии все пациенты должны знать свои индивидуальные пороговые значения артериального давления, на которых могут отразиться любые дополнительные факторы риска и которые могут служить для лечащего врача индикатором того, что требуется более раннее медицинское вмешательство (даже если давление пациента все еще в пределах нормы).

В случае возникновения артериальной гипертензии следует назначить стандартную антигипертензивную терапию. В соответствии с опубликованными рекомендациями медикаментозную терапию артериальной гипертензии следует начать при систолическом давлении ≥ 140 мм рт. ст. или диастолическом давлении > 90 мм рт. ст. [39, 40]. Стандартная медикаментозная терапия включает применение блокаторов кальциевых каналов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов к ангиотензину II, диуретиков/тиазидов и блокаторов β -адренорецепторов [34]. Допускается назначение как одного препарата, так и нескольких; возможен подбор оптимальной дозы как одного препарата, так и нескольких одновременно [41]. Лечение артериальной гипертензии должно быть достаточно агрессивным, чтобы избежать неблагоприятных исходов.

Протеинурия. В исследовании SELECT примерно у 1/3 пациентов, принимавших ленватиниб, наблюдалась протеинурия, а у 10 % участников была диагно-

стирована тяжелая протеинурия (\geq III степени тяжести) [18]. В японской выборке исследования SELECT протеинурия зарегистрирована у большего числа пациентов (любой степени тяжести – у 63,3 %; тяжелая – у 20 %) [33]. Протеинурия – известный побочный эффект всех антиангиогенных препаратов, впервые выявленный при использовании бевацизумаба и характерный для большинства ИТК [19]. Перед назначением ленватиниба всем пациентам рекомендуется провести анализ мочи и оценить соотношение белка и креатинина, а в ходе лечения обязательно повторять исследования для контроля протеинурии [19]. Решение о прерывании терапии ленватинибом или изменении его дозы должно приниматься в индивидуальном порядке; важно, что замена ленватиниба на другой антиангиогенный ИТК может не принести никакой пользы, поскольку протеинурия является общим для всех антиангиогенных препаратов эффектом [19].

Повышенная утомляемость/астения. Повышенная утомляемость может быть не только следствием основного заболевания, но и результатом приема ленватиниба и/или симптомом гипотиреоза, анемии, депрессии, нарушений сна или боли. К примеру, слабость может быть вызвана повышением уровня тиреотропного гормона. У 57 % участников исследования SELECT, принимавших ленватиниб, уровень тиреотропного гормона был выше 0,5 МЕ/л, в то время как в группе плацебо таких пациентов было лишь 14 % [10]. Данное НЯ проявляется как постоянное мучительное чувство эмоциональной, физической и/или умственной усталости или истощения. Обусловленная онкологическим заболеванием слабость – распространенное явление, встречающееся примерно у 3/4 пациентов с метастатическим заболеванием и способное значительно ухудшить качество жизни пациента [42].

Лечение повышенной утомляемости может быть достаточно сложным. Первым шагом должно стать выявление любой поддающейся терапии причины, если она существует (например, анемии, дисфункции щитовидной железы, нарушения сна или депрессии) [43]. Функцию щитовидной железы следует оценить еще до начала лечения ленватинибом, а в ходе лечения контролировать ежемесячно и при необходимости назначить адекватную терапию. Если же основную причину выявить не удастся, то лечение этого НЯ должно включать поддерживающую терапию с адекватным питанием, физическими упражнениями и применением методов снижения стресса [19]. Однако следует помнить, что физические упражнения не рекомендованы пациентам с ЛПЭ, поскольку физические нагрузки могут усугубить это НЯ. Врач также должен рассмотреть возможность временной отмены ленватиниба, если пациент жалуется на умеренную или сильную утомляемость.

Диарея/тошнота и другие желудочно-кишечные НЯ. Диарея была очень распространенным НЯ в исследовании

SELECT: она зарегистрирована у 2/3 пациентов, принимавших ленватиниб. Тошнота и рвота также наблюдались достаточно часто (у 41 и 28 % пациентов соответственно) [18]. Желудочно-кишечные расстройства были нередки и при применении ленватиниба в клинической практике (диарея — в 45 % случаев, тошнота — в 18 % случаев) [44]. Результаты одного из недавних метаанализов данных клинических исследований II и III фазы указывают на то, что НЯ со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) характерны для всех ингибиторов VEGFR [45]. Диарея, в частности, может быть опасной для жизни, если ее не лечить должным образом [43].

В соответствии с опубликованными рекомендациями по лечению диареи, вызванной онкологическим заболеванием или химиотерапией, обучение пациентов считается очень важной составляющей терапии. Больные должны вести дневник с указанием всех эпизодов НЯ и степени их тяжести, а также любых сопутствующих симптомов. Основные методы лечения — изменение диеты (исключение из рациона продуктов, которые могут усугубить диарею или изменить консистенцию стула), устранение обезвоживания, а также назначение специальных препаратов, таких как лоперамид, и коррекция дозы у пациентов с НЯ III и IV степени тяжести. Для медикаментозного лечения данной группы НЯ чаще всего используют лоперамид или дифеноксилат/атропин; также возможно назначение будесонида или настойки опия. Направление пациента к гастроэнтерологу может быть необходимо для лечения обострений основного заболевания, ставшего причиной диареи, например язвенного колита. После стихания симптомов острой диареи возможен возврат к оптимальной дозе противоопухолевого препарата.

Стоматит/мукозит. Стоматит или мукозит часто возникает у пациентов, получающих ИТК и другие таргетные препараты [43]. Стоматит представляет собой болезненное воспаление слизистой оболочки полости рта, а мукозит — это воспаление или изъязвление слизистых оболочек, выстилающих ЖКТ; оба эти заболевания могут затруднять речь, прием пищи или даже открытие рта [43]. Стоматит был относительно распространенным НЯ среди пациентов с РР ДРЩЖ, принимающих ленватиниб; он зарегистрирован у 20–36 % участников клинических испытаний [18, 28] и примерно у каждого 4-го больного в клинической практике [44]. В большинстве случаев стоматит был легкой или средней степени тяжести (0–II) и обычно не требовал отмены противоопухолевой терапии [18, 28, 44].

Осведомленность пациента и ранняя коррекция НЯ — важные факторы, способствующие уменьшению дискомфорта пациента и повышению приверженности к лечению, что увеличивает его пользу. Следует реко-

мендовать пациентам отказаться от зубной пасты с мятым вкусом, спиртосодержащих ополаскивателей для рта, а также острой или кислой пищи, поскольку это может усугубить стоматит. Лечение стоматита у пациентов, принимающих ленватиниб, аналогично рекомендованному пациентам, принимающим другие таргетные антиангиогенные препараты [46–48]. Гигиена полости рта — первая профилактическая мера, поэтому пациентам рекомендовано чистить зубы после каждого приема пищи, а затем полоскать рот растворами соли и пищевой соды (1/2 чайной ложки пищевой соды на 8 унций¹ воды). В настоящее время проводятся клинические испытания ополаскивателя для полости рта, содержащего глюкокортикостероиды, для лечения пациентов со стоматитом. Вполне возможно, что данный ополаскиватель поможет уменьшить частоту, тяжесть и продолжительность стоматита у пациентов, принимающих ленватиниб [49, 50]. Дополнительные рекомендации по уходу за полостью рта включают посещение стоматолога до начала лечения ленватинибом, а также использование мягкой зубной щетки и фторсодержащей зубной пасты (но не содержащей ингредиентов для отбеливания или лечения зубного камня) в процессе противоопухолевого лечения. Мази, содержащие лидокаин, или стероидные препараты также могут быть полезны при болезненных язвах, хотя при более тяжелом стоматите (\geq III степень тяжести) может потребоваться снижение дозы или временная отмена ленватиниба [46–48].

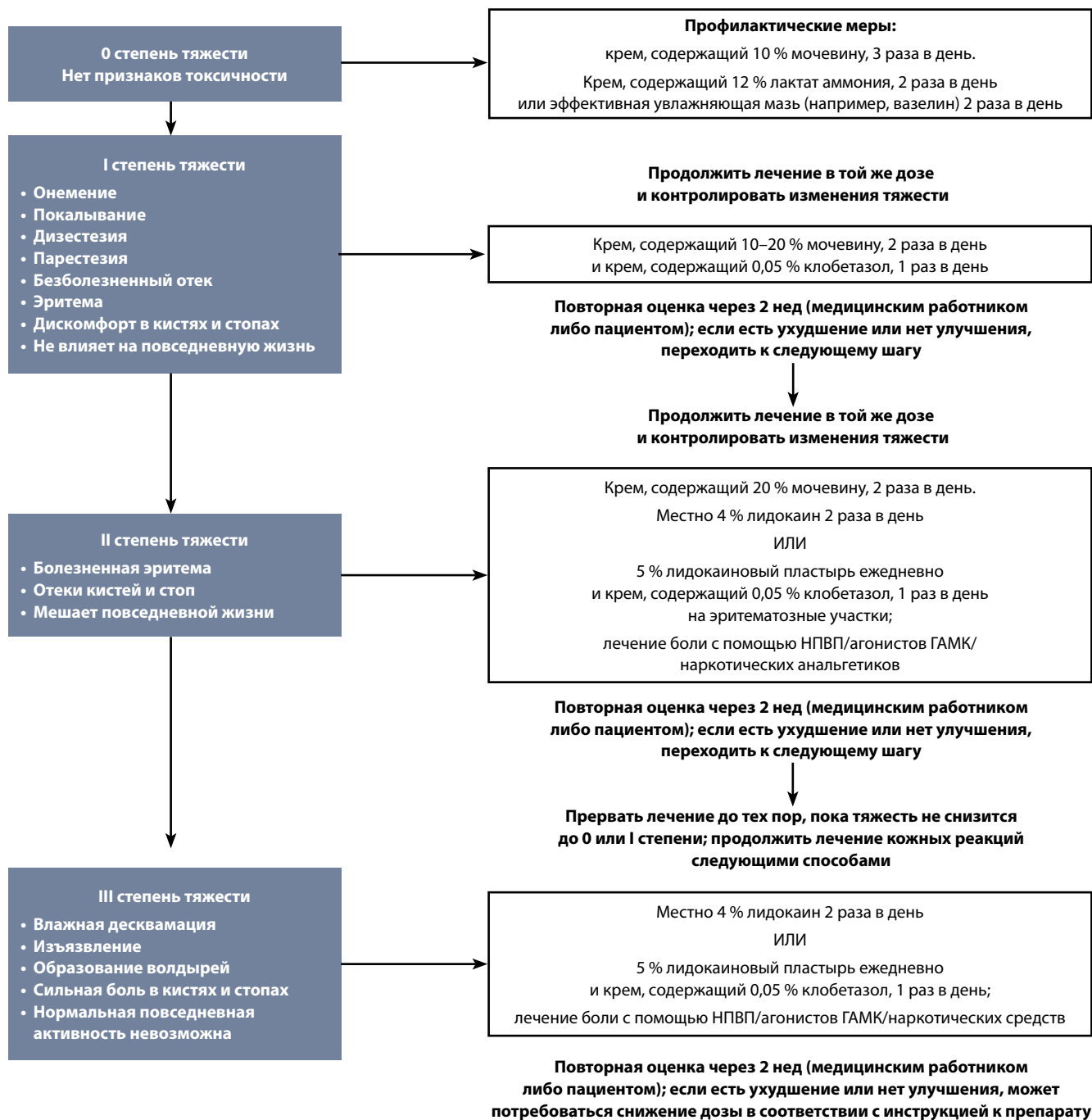
Ладонно-подошвенная эритродизестезия. Это НЯ тоже часто возникает при лечении ИТК. ЛПЭ была зарегистрирована у многих пациентов с РР ДРЩЖ в клинических испытаниях ленватиниба [18, 28]. В японской выборке исследования SELECT ЛПЭ встречалась чаще (у 70 %; \geq III степени тяжести — у 3 %), чем в общей популяции (32 %; \geq III степень тяжести — у 3 %), но тяжелые случаи были редки [33]. Способы лечения ЛПЭ у получающих ИТК пациентов с другими формами рака могут быть также использованы и для лечения ЛПЭ, вызванной приемом ленватиниба у больных с РР ДРЩЖ. Это профилактические меры и местное лечение в случае развития НЯ [51, 52]. Профилактика включает предварительное обследование стоп и ладоней и удаление любых существующих очагов гиперкератоза и мозолей, которые в последующем обрабатывают увлажняющими кремами и кератолитическими средствами, а также защищают с помощью мягких стелек [52]. Пациенты должны быть информированы о видимых признаках ЛПЭ, что важно для раннего выявления симптомов [51]. В ходе лечения пациентам следует по возможности избегать воздействия высоких температур на кисти и стопы, тесной обуви и повреждений, вызванных интенсивными физическими упражнениями.

¹Примерно равны 240 мл. — Прим. переводчика.

Тяжесть по Common Terminology Criteria for Adverse Events

(унифицированным терминологическим критериям для оценки тяжести нежелательных явлений) 4-й версии

Вмешательство



Алгоритм лечения ладонно-подошвенной эритродизестезии [51, 52]. ГАМК – гамма-аминомасляная кислота; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты¹

¹Опубликовано с разрешения Lacouture et al. Thyroid 2014;24:1329–40, ©Mary Ann Liebert, Inc. [51]; и Lacouture et al. The Oncologist 2008; 13:1001–11, ©AlphaMed Press [52].

Поскольку у большинства пациентов ЛПЭ развивается в течение 2–4 нед после начала терапии ИТК, важно избегать любой потенциально травмоопасной активности, а также обеспечить достаточный отдых в этот период [52]. Алгоритм лечения ЛПЭ представлен на рисунке. Лечение ЛПЭ может потребовать снижения дозы или временной отмены ленватиниба до тех пор, пока степень тяжести НЯ не снизится до 0–I [52]. Целесообразным может быть и направление пациента с персистирующей ЛПЭ II или III степени тяжести на консультацию к дерматологу и/или ортопеду.

Геморрагические осложнения. Прием антиангиогенных препаратов ассоциирован с повышенным риском геморрагических осложнений [53, 54]. В исследовании SELECT у 35 % пациентов, получавших ленватиниб, наблюдались геморрагические осложнения, в то время как в группе плацебо кровотечения были лишь у 18 % больных [10]. Среди возможных механизмов развития геморрагических осложнений вследствие приема ленватиниба называют дестабилизацию кровеносных сосудов из-за сниженного отложения матрикса, нарушение целостности сосудов, приводящее к их разрыву, а также тромбоцитопению [19, 54]. У пациентов, принимающих антикоагулянты, перенесших ранее операцию на кишечнике или имеющих в анамнезе воспалительные заболевания кишечника/дивертикулит, риск перфорации кишечника и желудочно-кишечного кровотечения еще выше. В случае развития кровотечений III степени тяжести следует временно отменить ленватиниб до тех пор, пока состояние пациента не нормализуется (до 0 или I степени тяжести геморрагических осложнений) [10]. После этого прием ленватиниба может быть продолжен в меньшей дозе или прекращен в зависимости от тяжести кровотечения. Ленватиниб следует отменить у пациентов с геморрагическими осложнениями IV степени тяжести [10].

Заживление ран. Прием антиангиогенных ИТК часто ассоциирован с нарушением заживления ран [19, 53–55]. Поскольку ангиогенез необходим для поддержания целостности сосудов и эпителизации раны, ингибирование этого процесса может задержать или ухудшить заживление раны, особенно после операции [19, 53, 54, 56, 57]. В клинических испытаниях антиангиогенных препаратов, соответственно, обычно требуется временно прекратить прием препарата перед серьезным хирургическим вмешательством [53]. Ленватиниб следует отменить на некоторое время до и после операции и возобновить прием только после заживления раны. До сих пор остается открытым вопрос, за какое время до планируемой операции следует отменять ленватиниб, но большинство авторов рекомендуют перерыв в приеме препарата длительностью в 3–5 периодов его полувыведения в зависимости от объема операции.

Тромбоцитопения. Тромбоцитопения — серьезное осложнение при использовании анти-VEGF-препара-

тов [53, 58]. В исследовании SELECT тромбоцитопения была зарегистрирована у 8,8 % пациентов, принимавших ленватиниб, а у 1,5 % больных была выявлена тяжелая тромбоцитопения (\geq III степень тяжести) [33]. В японской выборке исследования SELECT тромбоцитопения наблюдалась у 46,7 % участников, принимавших ленватиниб; 6,7 % пациентов страдали от тяжелой тромбоцитопении (\geq III степень тяжести) [33]. Кроме того, систематический метаанализ соответствующих клинических исследований показал, что среди тяжелых НЯ, связанных с применением ленватиниба (\geq III степень тяжести), наиболее распространенной (25,4 %) была именно тромбоцитопения [58]. Причиной тромбоцитопении, по всей вероятности, является угнетение кроветворения вследствие ингибирования PDGFR (известной мишени ленватиниба) [56, 58–60]. На протяжении всего курса лечения необходим регулярный контроль показателей крови, чтобы вовремя выявить признаки тромбоцитопении [19, 58]. Снижение дозы ленватиниба при первом или втором эпизоде НЯ рекомендовано пациентам с тромбоцитопенией III или IV степени тяжести [19].

Редкие НЯ. В следующих разделах обзора подробно описаны несколько редких, но важных НЯ, связанных с приемом антиангиогенных ИТК.

Перфорация ЖКТ и формирование свища. Перфорация ЖКТ или формирование свища — редкое, но опасное для жизни НЯ, ассоциированное с антиангиогенными ИТК [4, 19, 61, 62]. В исследовании SELECT свищи ЖКТ сформировались у 1,5 % пациентов, принимавших ленватиниб, а у 0,8 % данное НЯ было III степени тяжести или более тяжелым [18]. К факторам риска перфорации ЖКТ относят наличие опухоли в месте перфорации, абдоминальную карциному, операции на кишечнике в анамнезе, кишечную непроходимость, внутрибрюшной абсцесс, недавнюю сигмоидоскопию или колоноскопию, а также облучение органов малого таза или брюшной полости в прошлом [19, 61, 63]. Хотя причины перфорации ЖКТ у пациентов, принимающих антиангиогенные ИТК, до сих пор неизвестны, исследования показывают, что ингибирование VEGF препятствует нормальному взаимодействию между тромбоцитами и эндотелиальными клетками, что может привести к нарушению целостности сосудов и развитию воспаления в подслизистом слое [56, 63]. Антиангиогенная терапия может также способствовать развитию перфорации ЖКТ посредством других механизмов, включая обострение существующих язв или дивертикулита, некроз опухоли и ишемическую перфорацию нормальной кишки или анастомоза [54].

Пациентов, начинающих лечение ленватинибом или другими ИТК, следует обязательно предупредить, что при боли в животе или признаках желудочно-кишечного кровотечения они должны немедленно обратиться за медицинской помощью [10]. Лечение перфорации ЖКТ включает в себя полный переход

на парентеральное питание, внутривенное введение жидкостей, назначение антибиотиков широкого спектра действия, установку назогастральной трубки и чрескожное введение внутрибрюшинного катетера [54, 64, 65]. Важно, что хирургическое вмешательство у таких пациентов может осложняться нарушением заживления ран [54]. Пациенты, у которых выявлена перфорация ЖКТ или свищ, должны немедленно прекратить прием ленватиниба [10].

Формирование трахеопищеводного свища (ТПС).

Формирование ТПС – редкое осложнение антиангиогенной терапии [66, 67]. Факторами риска являются распространение опухоли в средостение, повреждение пищевода и дыхательных путей вследствие эзофагита либо при проведении медицинских манипуляций (например, эндотрахеальной интубации, бронхоскопии и эндоскопии), а также вследствие местного лечения (например, наружного облучения, хирургического вмешательства и эмболизации бронхиальной артерии) [66, 67]. Поскольку антиангиогенная терапия может ухудшать или задерживать заживление ран, назначение антиангиогенных ИТК у пациентов с уже существующими факторами риска может играть определенную роль в развитии ТПС. В исследовании SELECT не было зарегистрировано случаев формирования ТПС [18]. Тем не менее если у пациента, принимающего ленватиниб, развивается ТПС, лечение ленватинибом следует незамедлительно прекратить, поскольку данное НЯ может быть фатальным.

Синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии (СОЗЛ). Это неврологическое заболевание, характеризующееся сильной головной болью, судорогами, спутанностью сознания или нарушением зрения, часто ассоциирующееся с тяжелой артериальной гипертензией [68–70]. Строгий контроль артериального давления может помочь предотвратить это НЯ [70–72]. В исследовании SELECT СОЗЛ был диагностирован у 0,4 % пациентов, принимавших ленватиниб [18]. Основным анатомо-патологическим признаком СОЗЛ является подкорковый вазогенный отек в задних отделах головного мозга [73, 74]. Так как клинические проявления СОЗЛ недостаточно специфичны, диагноз необходимо верифицировать с помощью магнитно-резонансной томографии [10, 75]. Рекомендуется прекратить прием ленватиниба до полного исчезновения признаков СОЗЛ [10]. После этого прием ленватиниба может быть продолжен в меньшей дозе или прекращен в зависимости от тяжести неврологических нарушений [10].

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – редкое, но довольно серьезное НЯ при терапии ИТК [10, 19, 76]. Ингибирование VEGFR или PDGFR может вызвать гибель кардиомиоцитов и препятствовать ремоделированию сердца, приводя тем самым к сердечной дисфункции [77, 78]. У 7 % участников исследования SELECT, принимавших ленватиниб, наблюдалась

Таблица 2. Относительные противопоказания к применению сильнодействующих антиангиогенных препаратов. Эти относительные противопоказания следует обсудить с пациентом с акцентом на риски и возможность приема более низких стартовых доз, а также выбора другого препарата*

Относительные противопоказания
• Сердечная недостаточность или недавний инфаркт миокарда
• Неконтролируемая артериальная гипертензия
• Большие незаживающие раны
• Колит, дивертикулит, перфорация кишечника в анамнезе или недавние операции на кишечнике
• Инвазия опухоли в трахею/пищевод/крупные сосуды
• Кровохарканье или применение антикоагулянтов
• Очень низкая масса тела (индекс массы тела 18–21 кг/м ²)

*Эти рекомендации основаны на клиническом опыте авторов.

сердечная дисфункция (т. е. снижение функции левого или правого желудочка, сердечная недостаточность или отек легких), а в 2 % случаев была диагностирована тяжелая сердечная дисфункция (\geq III степень тяжести) [10]. Повышенный риск развития артериальной гипертензии вследствие лечения ленватинибом также может играть определенную роль в увеличении частоты сердечных заболеваний.

Перед началом терапии ИТК, а также периодически в течение всего курса лечения рекомендуется проводить эхокардиографическое обследование [19]. Для лечения сердечной недостаточности рекомендуется тщательный мониторинг и своевременное назначение стандартной терапии сердечной недостаточности (например, β -блокаторов и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или блокаторов рецепторов к ангиотензину II) [10, 19]. При отеках также могут быть назначены диуретики [79, 80]. Ленватиниб следует временно отменить у пациентов с сердечной дисфункцией III степени тяжести до тех пор, пока их состояние не нормализуется (до 0 или I степени тяжести). После этого прием ленватиниба может быть возобновлен в более низкой дозе или прекращен в зависимости от тяжести заболевания [10]. Если прием препарата возобновлен, то необходим ежедневный контроль артериального давления. Следует полностью отменить ленватиниб в случае развития сердечной дисфункции IV степени.

Тромботические осложнения. Прием антиангиогенных препаратов сопряжен с повышенным риском тромботических осложнений [54]. В исследовании SELECT артериальные тромбозэмболические осложнения были зарегистрированы у 5,4 % пациентов, принимавших ленватиниб, а тяжелые артериальные тромбозэмболические осложнения (\geq III степень тяжести) – у 2,7 %

[18]. Аналогично у 5,4 % участников SELECT, принимавших ленватиниб, наблюдались венозные тромбозно-эмболические осложнения, причем у 3,8 % пациентов эти осложнения были тяжелыми (\geq III степень тяжести) [18]. Один пациент скончался из-за легочной эмболии, развившейся в результате лечения ленватинибом [18]. Повышенная частота тромбозов при антиангиогенной терапии может быть обусловлена ингибированием VEGF, способным приводить к гиперпродукции эритропоэтина с последующим повышением гематокрита и вязкости крови [19]. В случае развития тромботических осложнений следует прекратить прием ленватиниба и начать подходящую антиагрегантную или антикоагулянтную терапию [10, 80].

Лечение пациентов с относительными противопоказаниями

В табл. 2 перечислены относительные противопоказания к приему сильнодействующих антиангиогенных препаратов. Пациентам с другими сопутствующими заболеваниями или недостаточной массой тела может быть сложно начать терапию ленватинибом в полной или даже в уменьшенной дозе. В таких случаях рекомендовано рассмотреть возможность лечения неантиангиогенными препаратами. Хотя хирургический гипопаратиреоз не является относительным противо-

показанием, при его наличии высок риск гипокальциемии на фоне приема ленватиниба и, следовательно, необходим частый мониторинг уровня кальция. Для пациентов с тяжелой почечной или печеночной недостаточностью и ДРЩЖ одобренная стартовая доза ленватиниба составляет 14 мг/сут вместо 24 мг/сут [10]. В одном из проводимых сейчас клинических исследований II фазы (номер NCT02702388 в базе ClinicalTrials.gov) осуществляется оценка эффективности более низкой стартовой дозы ленватиниба (18 мг) по сравнению со стандартной дозой (24 мг) у пациентов с РР ДРЩЖ (с улучшенными характеристиками безопасности).

Заключение

Спектр токсических эффектов ленватиниба у пациентов с РР ДРЩЖ весьма предсказуем и сходен с таковым у многих других мультикиназных ингибиторов. Всестороннее обучение пациентов с целью повышения их осведомленности о признаках и симптомах возможных НЯ, а также активный мониторинг обеспечивают раннее выявление НЯ и эффективное лечение в период, когда степень их тяжести невысока. Осторожное и адекватное лечение НЯ повысит вероятность повторного приема пациентами полных доз ленватиниба, что будет способствовать получению ими максимальной пользы от лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Busaidy N.L., Cabanillas M.E. Differentiated thyroid cancer: management of patients with radioiodine nonresponsive disease. *J Thyroid Res* 2012;2012:618985.
2. Pacini F., Ito Y., Luster M. et al. Radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: unmet needs and future directions. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2012;7:541–54.
3. Cooper D.S., Doherty G.M., Haugen B.R. et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19:1167–214.
4. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Thyroid carcinoma. Version 1; 2018 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf [Accessed October 3, 2018].
5. Durante C., Haddy N., Baudin E. et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2892–9.
6. Xing M., Haugen B.R., Schlumberger M. Progress in molecular-based management of differentiated thyroid cancer. *Lancet* 2013;381:1058–69.
7. Gruber J.J., Colevas A.D. Differentiated thyroid cancer: focus on emerging treatments for radioactive iodine-refractory patients. *Oncologist* 2015;20:113–26.
8. Brose M.S., Nutting C.M., Jarzab B. et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2014;384:319–28.
9. Worden F. Treatment strategies for radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Ther Adv Med Oncol* 2014;6:267–79.
10. Eisai Inc. Lenvima (lenvatinib) [prescribing information]. Eisai Inc., WoodcliffLake, NJ, 2017.
11. Matsui J., Funahashi Y., Uenaka T. et al. Multi-kinase inhibitor E7080 suppresses lymph node and lung metastases of human mammary breast tumor MDA-MB-231 via inhibition of vascular endothelial growth factor-receptor (VEGF-R) 2 and VEGF-R3 kinase. *Clin Cancer Res* 2008;14:5459–65.
12. Matsui J., Yamamoto Y., Funahashi Y. et al. E7080, a novel inhibitor that targets multiple kinases, has potent antitumor activities against stem cell factor producing human small cell lung cancer H146, based on angiogenesis inhibition. *Int J Cancer* 2008;122:664–71.
13. Okamoto K., Kodama K., Takase K. et al. Antitumor activities of the targeted multi-tyrosine kinase inhibitor lenvatinib (E7080) against RET gene fusion-driven tumor models. *Cancer Lett* 2013;340:97–103.
14. Tohyama O., Matsui J., Kodama K. et al. Antitumor activity of lenvatinib (e7080): an angiogenesis inhibitor that targets multiple receptor tyrosine kinases in preclinical human thyroid cancer models. *J Thyroid Res* 2014;2014:638747.
15. Yamamoto Y., Matsui J., Matsushima T. et al. Lenvatinib, an angiogenesis inhibitor targeting VEGFR/FGFR, shows broad antitumor activity in human tumor xenograft models associated with microvessel density and pericyte coverage. *Vasc Cell* 2014;6:18.
16. Ikuta K., Yano S., Trung V.T. et al. E7080, a multi-tyrosine kinase inhibitor, suppresses the progression of malignant pleural mesothelioma with different proangiogenic cytokine production

- profiles. *Clin Cancer Res* 2009; 15:7229–37.
17. Laursen R., Wehland M., Kopp S. et al. Effects and role of multikinase inhibitors in thyroid cancer. *Curr Pharm Des* 2016;22:5915–26.
 18. Schlumberger M., Tahara M., Wirth L.J. et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med* 2015;372:621–30.
 19. Cabanillas M.E., Hu M.I., Durand J.B., Busaidy N.L. Challenges associated with tyrosine kinase inhibitor therapy for metastatic thyroid cancer. *J Thyroid Res* 2011;2011:985780.
 20. Brose M.S., Worden F.P., Newbold K.L. et al. Effect of age on the efficacy and safety of lenvatinib in radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer in the phase III SELECT trial. *J Clin Oncol* 2017;35:2692–9.
 21. Haddad R.I., Schlumberger M., Wirth L.J. et al. Incidence and timing of common adverse events in Lenvatinib-treated patients from the SELECT trial and their association with survival outcomes. *Endocrine* 2017;56:121–8.
 22. Brose M.S., Frenette C.T., Keefe S.M., Stein S.M. Management of sorafenib-related adverse events: a clinician's perspective. *Semin Oncol* 2014;41 (suppl 2):S1–S16.
 23. Elisei R., Schlumberger M.J., Müller S.P. et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:3639–46.
 24. Chrisoulidou A., Mandanas S., Margaritidou E. et al. Treatment compliance and severe adverse events limit the use of tyrosine kinase inhibitors in refractory thyroid cancer. *Onco Targets Ther* 2015;8:2435–42.
 25. Jasim S., Iniguez-Ariza N.M., Hilger C.R. et al. Optimizing lenvatinib therapy in patients with metastatic radioactive iodine-resistant differentiated thyroid cancers. *Endocr Pract* 2017;23:1254–61.
 26. Small H.Y., Montezano A.C., Rios F.J. et al. Hypertension due to anti-angiogenic cancer therapy with vascular endothelial growth factor inhibitors: understanding and managing a new syndrome. *Can J Cardiol* 2014;30:534–43.
 27. Wasserstrum Y., Kornowski R., Raanani P. et al. Hypertension in cancer patients treated with anti-angiogenic based regimens. *Cardiooncology* 2015;1:6.
 28. Schlumberger M., Jarzab B., Cabanillas M.E. et al. A phase II trial of the multitargeted tyrosine kinase inhibitor lenvatinib (E7080) in advanced medullary thyroid cancer. *Clin Cancer Res* 2016;22:44–53.
 29. Bendtsen M.A.F., Grimm D., Bauer J. et al. Hypertension caused by lenvatinib and everolimus in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Int J Mol Sci* 2017;18:E1736. DOI: 10.3390/ijms18081736.
 30. Molina A.M., Hutson T.E., Larkin J. et al. A phase Ib clinical trial of the multi-targeted tyrosine kinase inhibitor lenvatinib (E7080) in combination with everolimus for treatment of metastatic renal cell carcinoma (RCC). *Cancer Chemother Pharmacol* 2014;73:181–9.
 31. Motzer R.J., Hutson T.E., Glen H. et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. *Lancet Oncol* 2015;16:1473–82.
 32. Wirth L.J., Tahara M., Robinson B. et al. Treatment-emergent hypertension and efficacy in the phase 3 Study of (E7080) lenvatinib in differentiated cancer of the thyroid (SELECT). *Cancer* 2018;124:2365–72.
 33. Kiyota N., Schlumberger M., Muro K. et al. Subgroup analysis of Japanese patients in a phase 3 study of lenvatinib in radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Cancer Sci* 2015;106:1714–21.
 34. Ancker O.V., Wehland M., Bauer J. et al. The adverse effect of hypertension in the treatment of thyroid cancer with multi-kinase inhibitors. *Int J Mol Sci* 2017;18:E625. DOI: 10.3390/ijms18030625.
 35. Sueta D., Suyama K., Sueta A. et al. Lenvatinib, an oral multi-kinases inhibitor, – associated hypertension: potential role of vascular endothelial dysfunction. *Atherosclerosis* 2017;260:116–20.
 36. Dienstmann R., Braña I., Rodon J., Tabernero J. Toxicity as a biomarker of efficacy of molecular targeted therapies: focus on EGFR and VEGF inhibiting anticancer drugs. *Oncologist* 2011;16:1729–40.
 37. Azizi M., Chedid A., Oudard S. Home blood-pressure monitoring in patients receiving sunitinib. *N Engl J Med* 2008;358:95–7.
 38. Bamias A., Manios E., Karadimou A. et al. The use of 24-h ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) during the first cycle of sunitinib improves the diagnostic accuracy and management of hypertension in patients with advanced renal cancer. *Eur J Cancer* 2011;47:1660–8.
 39. Maitland M.L., Bakris G.L., Black H.R. et al. Initial assessment, surveillance, and management of blood pressure in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:596–604.
 40. Takahashi S., Kiyota N., Tahara M. Optimal use of lenvatinib in the treatment of advanced thyroid cancer. *Cancers Head Neck* 2017;2:7.
 41. James P.A., Oparil S., Carter B.L. et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014;311:507–20.
 42. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Cancer-related fatigue. Version 2; 2018. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/fatigue.pdf [Accessed October 3, 2018].
 43. Eisen T., Sternberg C.N., Robert C. et al. Targeted therapies for renal cell carcinoma: review of adverse event management strategies. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:93–113.
 44. Berdelou A., Borget I., Godbert Y. et al. Lenvatinib for the treatment of radioiodine-refractory thyroid cancer in real-life practice. *Thyroid* 2017 DOI: 10.1089/thy.2017.0205.
 45. Li J., Gu J. Risk of gastrointestinal events with newly approved (after 2011) vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in cancer patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Pharmacol* 2017;73:1209–17.
 46. Aw D.C., Tan E.H., Chin T.M. et al. Management of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor-related cutaneous and gastrointestinal toxicities. *Asia Pac J Clin Oncol* 2018;14:23–31.
 47. Cohen R.B., Oudard S. Antiangiogenic therapy for advanced renal cell carcinoma: management of treatment-related toxicities. *Invest New Drugs* 2012;30:2066–79.
 48. Pilotte A.P., Hohos M.B., Polson K.M. et al. Managing stomatitis in patients treated with mammalian target of rapamycin inhibitors. *Clin J Oncol Nurs* 2011;15:E83–9.
 49. Rugo H.S., Seneviratne L., Beck J.T. et al. Prevention of everolimus-related stomatitis in women with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer using dexamethasone mouthwash (SWISH): a single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:654–62.
 50. Anderson J., Cuellar S. Updates in the use of the mTOR inhibitor everolimus in advanced breast cancer. *J Cancer Clin Trials* 2016;1:2.
 51. Lacouture M.E., Ciccolini K., Kloos R.T., Agulnik M. Overview and management of dermatologic events associated with targeted therapies for medullary thyroid cancer. *Thyroid* 2014;24:1329–40.
 52. Lacouture M.E., Wu S., Robert C. et al. Evolving strategies for the management of hand-foot skin reaction associated with the multitargeted kinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *Oncologist* 2008;13:1001–11.
 53. Chen H.X., Cleck J.N. Adverse effects of anticancer agents that target the VEGF pathway. *Nat Rev Clin Oncol* 2009;6:465–77.
 54. Armstrong T.S., Wen P.Y., Gilbert M.R., Schiff D. Management of treatment-associated toxicities of anti-angiogenic therapy in patients with brain tumors. *Neuro Oncol* 2012;14:1203–14.

55. Kitamura M., Hayashi T., Suzuki C. et al. Successful recovery from a subclavicular ulcer caused by lenvatinib for thyroid cancer: a case report. *World J Surg Oncol* 2017;15:24.
56. Verheul H.M., Pinedo H.M. Possible molecular mechanisms involved in the toxicity of angiogenesis inhibition. *Nat Rev Cancer* 2007;7:475–85.
57. Silberstein J.L., Millard F., Mehrazin R. et al. Feasibility and efficacy of neoadjuvant sunitinib before nephron-sparing surgery. *BJU Int* 2010;106:1270–6.
58. Zhu C., Ma X., Hu Y. et al. Safety and efficacy profile of lenvatinib in cancer therapy: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2016;7:44545–57.
59. Andrae J., Gallini R., Betsholtz C. Role of platelet-derived growth factors in physiology and medicine. *Genes Dev* 2008;22:1276–312.
60. Ye J.Y., Chan G.C., Qiao L. et al. Platelet-derived growth factor enhances platelet recovery in a murine model of radiation-induced thrombocytopenia and reduces apoptosis in megakaryocytes via its receptors and the PI3-k/Akt path-way. *Haematologica* 2010;95:1745–53.
61. Kamba T., McDonald D.M. Mechanisms of adverse effects of anti-VEGF therapy for cancer. *Br J Cancer* 2007;96:1788–95.
62. Colombo J.R., Wein R.O. Cabozantinib for progressive metastatic medullary thyroid cancer: a review. *Ther Clin Risk Manag* 2014;10:395–404.
63. Walraven M., Witteveen P.O., Lolkema M.P. et al. Antiangiogenic tyrosine kinase inhibition related gastrointestinal perforations: a case report and literature review. *Angiogenesis* 2011;14:135–41.
64. Stone R.L., Sood A.K., Coleman R.L. Collateral damage: toxic effects of targeted antiangiogenic therapies in ovarian cancer. *Lancet Oncol* 2010;11:465–75.
65. Qi W.X., Sun Y.J., Tang L.N. et al. Risk of gastrointestinal perforation in cancer patients treated with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2014;89:394–403.
66. Spigel D.R., Hainsworth J.D., Yardley D.A. et al. Tracheoesophageal fistula formation in patients with lung cancer treated with chemoradiation and bevacizumab. *J Clin Oncol* 2010;28:43–8.
67. Blevins D.P., Dadu R., Hu M. et al. Aerodigestive fistula formation as a rare side effect of antiangiogenic tyrosine kinase inhibitor therapy for thyroid cancer. *Thyroid* 2014;24:918–22.
68. Stott V.L., Hurrell M.A., Anderson T.J. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome: a misnomer reviewed. *Intern Med J* 2005;35:83–90.
69. Allen J.A., Adlakha A., Bergethon P.R. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome after bevacizumab/FOLFIRI regimen for metastatic colon cancer. *Arch Neurol* 2006;63:1475–8.
70. Seet R.C., Rabinstein A.A. Clinical features and outcomes of posterior reversible encephalopathy syndrome following bevacizumab treatment. *QJM* 2012;105:69–75.
71. Fugate J.E., Claassen D.O., Cloft H.J. et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome: associated clinical and radiologic findings. *Mayo Clin Proc* 2010;85:427–32.
72. Tlemsani C., Mir O. Boudou-Rouquette P. et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome induced by anti-VEGF agents. *Target Oncol* 2011;6:253–8.
73. Hobson E.V., Craven I., Blank S.C. Posterior reversible encephalopathy syndrome: a truly treatable neurologic illness. *Perit Dial Int* 2012;32:590–4.
74. Datar S., Singh T., Rabinstein A.A. et al. Long-term risk of seizures and epilepsy in patients with posterior reversible encephalopathy syndrome. *Epilepsia* 2015;56:564–8.
75. Ay H., Buonanno F.S., Schaefer P.W. et al. Posterior leukoencephalopathy without severe hypertension: utility of diffusion-weighted MRI. *Neurology* 1998;51:1369–76.
76. Orphanos G.S., Ioannidis G.N., Ardavanis A.G. Cardiotoxicity induced by tyrosine kinase inhibitors. *Acta Oncol* 2009;48:964–70.
77. Tocchetti C.G., Gallucci G., Coppola C. et al. The emerging issue of cardiac dysfunction induced by antineoplastic angiogenesis inhibitors. *Eur J Heart Fail* 2013;15:482–9.
78. Van Marcke C., Ledoux B., Petit B., Seront E. Rapid and fatal acute heart failure induced by pazopanib. *BMJ Case Rep* 2015;2015. pii: bcr2015211522. DOI: 10.1136/bcr-2015-211522.
79. Lenihan D.J., Kowey P.R. Overview and management of cardiac adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors. *Oncologist* 2013;18:900–8.
80. Mouhayar E., Durand J.B., Cortes J. Cardiovascular toxicity of tyrosine kinase inhibitors. *Expert Opin Drug Saf* 2013;12:687–96.
81. Resteghini C., Cavalieri S., Galbiati D. et al. Management of tyrosine kinase inhibitors (TKI) side effects in differentiated and medullary thyroid cancer patients. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2017;31:349–61.
82. Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE). https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf [Accessed October 3, 2018].

ORCID авторов/ORCID of authors

M.E. Cabanillas: <https://orcid.org/0000-0002-5124-1811>

S. Takahashi: <https://orcid.org/0000-0002-5031-1953>

Конфликт интересов. М.Е. Cabanillas сообщает о получении персональной финансовой поддержки от LOXO, Blueprint и Ignyta; научных грантов от Eisai, Exelixis, Genentech и Kura. S. Takahashi сообщает о получении научных грантов и персональной финансовой поддержки от Eisai, Bayer, Novartis, Taiho, MSD, Chugai, AstraZeneca и Daiichi-Sankyo.

Финансирование. Работа поддержана Eisai Inc. (Нью-Джерси, США). Oxford PharmaGenesis Inc. (Ньютаун, Пенсильвания, США) финансировала редакционную подготовку первоначального (англоязычного) варианта статьи. Русский перевод статьи подготовлен и выпущен при финансовой поддержке ООО «Эйсай».

Благодарность. Авторы благодарят за подготовку текста к печати Irene Ojini, PhD, сотрудника Oxford PharmaGenesis Inc. (Ньютаун, Пенсильвания, США).

Сопроводительные материалы. Дополнительные материалы статьи представлены в ее электронном варианте, который имеет DOI: 10.1053/j.seminoncol.2018.11.004.

Статья поступила: 22.11.2019. **Принята к публикации:** 24.12.2019.

Article received: 22.11.2019. **Accepted for publication:** 24.12.2019.