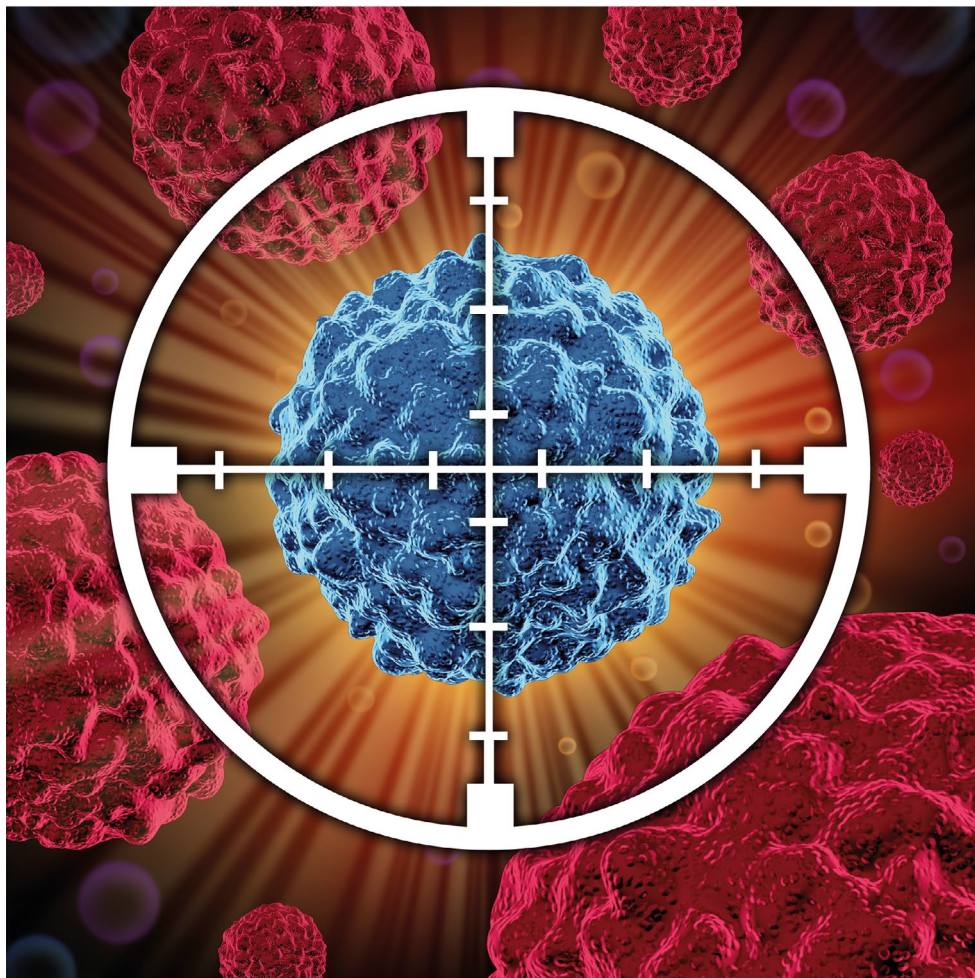


# Лекарственное противоопухолевое лечение: таргетная терапия

Памятка для пациентов



МИНИСТЕРСТВО  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



ФГБУ  
НМИЦ ОНКОЛОГИИ  
им. Н.Н. Петрова  
Минздрава России



ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ПРОЕКТ  
БОРЬБА С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ  
ЗАБОЛЕВАНИЯМИ



Введение.....	4
Что такое таргетная терапия? .....	4
Чем таргетная терапия отличается от химиотерапии? .....	7
Как работает таргетная терапия? .....	7
Какие типы таргетной терапии существуют? .....	9
<i>Моноклональные антитела.....</i>	9
<i>Малые молекулы .....</i>	9
Кому назначается таргетная терапия? .....	10
Какие недостатки/ограничения у таргетной терапии?.....	11
Какие побочные эффекты есть у таргетной терапии?.....	12
Кожная токсичность.....	12
<i>Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы .....</i>	15
<i>Почечная токсичность.....</i>	17
<i>Неврологические осложнения.....</i>	19
Если таргетная терапия работает только против опухолевой клетки, то почему у меня возникают побочные эффекты?.....	21
Как мне понять, что таргетная терапия работает? .....	21
Авторы .....	22

## Введение

Уважаемый пациент, вам назначена терапия таргетными препаратами. Мы подготовили данное руководство для того, чтобы помочь вам найти ответы на наиболее частые вопросы о данном методе противоопухолевой терапии и возможных осложнениях. Надеемся, что эта информация поможет вам пройти лечение эффективно и комфортно.



### Что такое таргетная терапия?

Таргетная терапия – это вид лекарственного лечения опухолей, специально разработанный для воздействия только на клетки опухоли без повреждения здоровых клеток

организма. Название методики произошло от английского слова «target», обозначающего «цель» или «мишень».

Злокачественные клетки отличаются от здоровых клеток из-за перестроек, которые происходят в их генетическом аппарате и делают их злокачественными. ДНК состоит из множества генов. Именно гены сообщают клетке, какие функции выполнять и как это делать. Когда в генах происходят изменения, клетка перестает себя вести как нормальная и здоровая. Например, генетические перестройки в раковой клетке могут позволить ей стремительно расти и делиться.

Существует огромное количество злокачественных опухолей, и все они отличаются друг от друга. Например, рак толстой кишки и рак молочной железы разительно отличаются по генетическим перестройкам. Более того, у двух разных людей один и тот же тип опухоли (к примеру, рак толстой кишки) имеет совершенно разные генные перестройки, что делает опухоль одного человека отличной от опухоли другого.

Исследователи также выяснили, что окружение (т.е. другие клетки, которые окружают злокачественную), в котором опухолевая клетка начинает расти, развиваться и размножаться, не всегда одинаковое. Например, некоторые опухоли имеют конкретные типы белков или протеинов, которые играют роль руководителей, сообщающих, когда клетке нужно расти, делиться и размножаться. Эти белки выделяются другими клетками, окружающими опухоль.

Пользуясь знаниями об отличии строения и работы

опухоли от здоровых тканей организма, исследователи обнаружили, что можно «целиться» в белки («мишени») и блокировать их руководящую роль. В итоге выключаются сигналы, и опухолевая клетка перестает расти, более того, можно спровоцировать сигнал к самоуничтожению.

Таргетная терапия – важный тип лекарственного лечения, и ученые пытаются разработать больше таргетных препаратов путем подробного изучения поведения опухоли. Но на сегодняшний день только лишь для небольшого количества опухолей они применяются рутинно. Более того, большинству пациентов, получающих таргетную терапию, для лучшего эффекта все равно требуются дополнительная химиотерапия, гормонотерапия, лучевая терапия и хирургическое лечение.



## **Чем таргетная терапия отличается от химиотерапии?**

Главное отличие таргетной терапии от химиотерапии лежит в ее механизме действия:

- «Прицельное» действие препарата на опухоль приводит к тому, что лекарство практически не действует на здоровые клетки. Традиционная химиотерапия является цитотоксической (т.е. она убивает клетки), что означает, что она может убивать и здоровые клетки.
- Таргетные препараты часто работают, блокируя процесс деления опухолевой клетки. Это означает, что они могут помочь остановить бесконечное деление и создание новой опухолевой клетки. Химиотерапия, в свою очередь, действует только на те клетки, которые уже существуют.

## **Как работает таргетная терапия?**

Таргетная терапия создана, чтобы атаковать специфические «мишени» в опухолевой клетке или обнаруживать и блокировать специфические сигналы к росту от других клеток, обманутых опухолью. Этими «мишенями» могут являться:

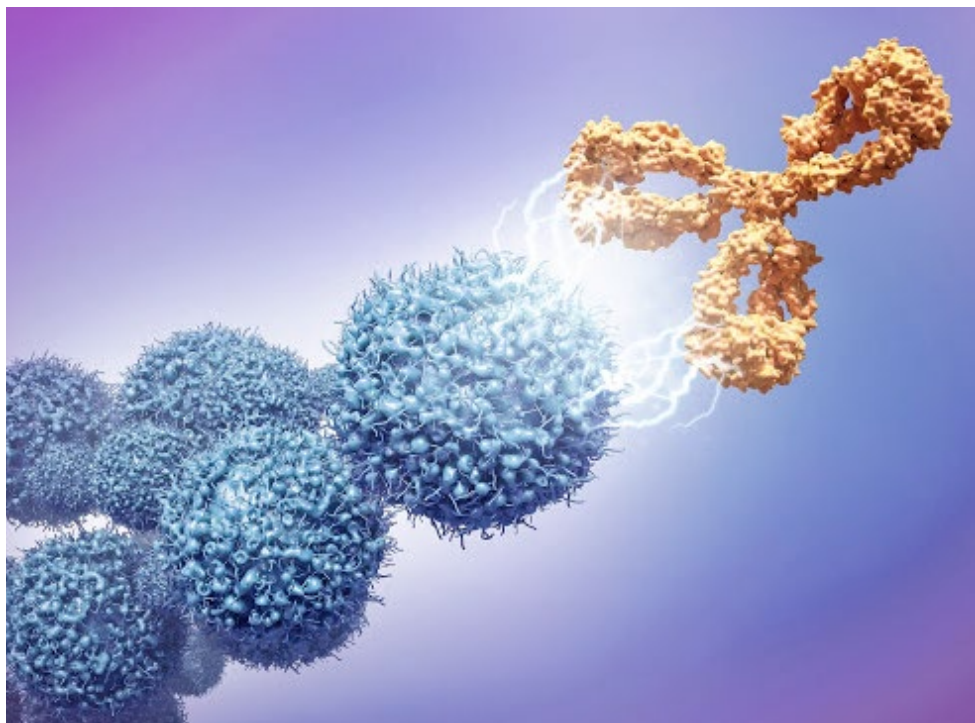
- огромное количество белков, находящихся на поверхности опухолевой клетки;
- белки, которые есть на опухолевой клетке, но их нет на здоровой;
- белки, которые подверглись изменению на опухо-

левой клетке (т.е. этот белок есть на здоровой клетке, но в опухолевой он подвергся некоторым изменениям);

- ген (часть ДНК), подвергшийся изменению в опухолевой клетке.

В итоге работа таргетного препарата может привести:

- к блоку или выключению химического сигнала, заставляющего опухолевую клетку расти и делиться;
- к изменению белков, что приведет к смерти опухолевой клетки;
- к остановке роста новых сосудов, поставляющих опухоли питательные вещества;
- к призыву иммунной системы к атаке на опухоль;
- заставить опухолевую клетку захватывать токсины.





## Какие типы таргетной терапии существуют?

Таргетные препараты подразделяются на моноклональные антитела, которые обычно вводятся внутривенно и малые молекулы, которые принимаются внутрь.

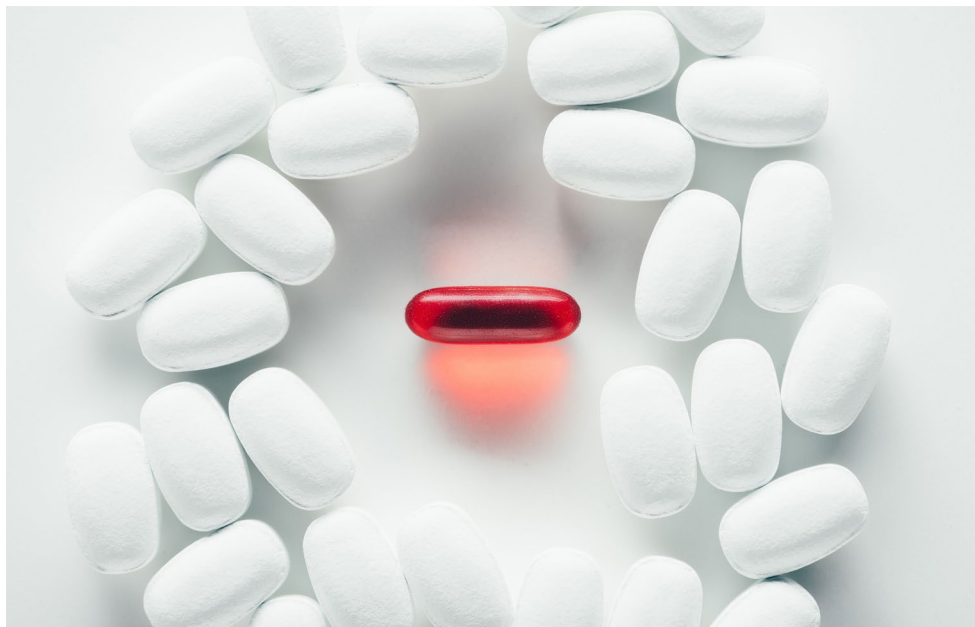
### Моноклональные антитела

Лекарственные средства, именуемые «моноклональными антителами», блокируют специфическую мишень снаружи опухолевой клетки. Мишень также может находиться и неподалеку от опухоли, в микроокружении. Моноклональные антитела могут помогать токсическим веществам проникать внутрь клетки, например, помочь химиотерапии или лучевой терапии лучше достичь опухоли.

### Малые молекулы

Лекарства, именуемые «малыми молекулами», могут блокируют процесс деления опухолевых клеток и их последующего распространения по организму.

Ингибиторы (блокаторы) ангиогенеза (роста сосудов) являются примером этого типа таргетной терапии. Ангиогенез – процесс создания новых кровеносных сосудов. Опухоли, как и здоровым тканям, требуются сосуды, чтобы получать питательные вещества для роста, развития и распространения. Ингибиторы ангиогенеза заставляют опухоль «голодать», предотвращая рост новых опухолевых сосудов.



## **Кому назначается таргетная терапия?**

Таргетная терапия действует как «ключ к замку», где таргетная терапия – это ключ, а замок находится в опухоли. При регистрации Министерством здравоохранения того или иного таргетного препарата утверждаются четкие показания к назначению данного препарата. В целом, таргетная терапия используется в лечении только тех пациентов, которым она показана. Только в этом случае лекарству получится обнаружить злокачественную клетку, вмешаться в процессы ее жизнедеятельности и нарушить или остановить их. Вот почему врачам требуется время, чтобы иммуногистохимическим и/или молекулярно-генетическими методами определить наличие в опухоли тех или иных мишеней.

## **Какие недостатки/ограничения у таргетной терапии?**

Таргетная терапия имеет некоторые ограничения. Так, опухолевая клетка может стать устойчивой к ней. Устойчивость может произойти несколькими путями: мишень, против которой направлено лекарство, просто меняет структуру, и препарат больше не может найти и заблокировать ее, и/или опухоль находит новый путь, чтобы обеспечить себе рост в обход заблокированного пути.

Например, недавние исследования показали, что использование двух таргетных препаратов для лечения больных BRAF-позитивной меланомой по эффективности превосходит однокомпонентный режим.

Другой подход – это использование таргетных препаратов с одним или несколькими традиционными химиотерапевтическими препаратами. Например, для лечения больных HER2-позитивным раком молочной железы комбинация таргетных анти-HER2 препаратов трастузумаба и пертузумаба вначале назначается с химиотерапевтическими агентами, а только потом может назначаться в монорежиме без химиотерапии.

Еще одним ограничением таргетной терапии в настоящее время является то, что лекарства для некоторых идентифицированных мишеней сложно разработать из-за структуры мишени и/или того, как ее функция регулируется в клетке. Например, мишень «Ras», сигнальный белок, который достаточно часто изменяется

в злокачественных новообразованиях. На сегодняшний день невозможно разработать ингибиторы передачи сигналов «Ras» с помощью существующих технологий разработки лекарств. Однако многообещающие новые подходы вселяют надежду на то, что это ограничение скоро будет преодолено.

## **Какие побочные эффекты есть у таргетной терапии?**

Таргетная терапия может вызывать ряд побочных эффектов, на которые необходимо обращать внимание и вовремя купировать. Поэтому важно своевременно обращаться к лечащему врачу. Тем не менее не каждый пациент испытывает их в полной мере, а некоторые проходят курс лечения без каких-либо неудобств.

### **Кожная токсичность**

Одно из наиболее часто встречающихся осложнений при проведении данного вида противоопухолевого лечения – поражение кожных покровов или кожная токсичность.

Кожные реакции могут появляться в течение нескольких дней или недель от начала таргетной терапии и сохраняться в течение нескольких месяцев либо прекращаться после окончания лечения.

Какие изменения кожи могут наблюдаться:

- кожные высыпания и зуд (эритема, крапивница,

папуло-пустулезная сыпь);

- воспалительные поражения околоногтевого валика (паронихия);
- нарушения роста волос: могут стать вьющимися, ломаться и выпадать;
- сухость кожи (ксероз): трещины рук и подошв стоп, вагинальная и перианальная сухость;
- кожа может темнеть (фотосенсибилизация).



При развитии кожной реакции врач корректирует дозу препарата в зависимости от степени токсичности. При необходимости он может назначить антибактериальные или антигистаминные препараты.

Рекомендации для профилактики кожных реакций:

- Ежедневно утром и вечером очищать кожу,

используя только мягкие моющие средства без содержания спиртов, добавок или красителей.

- Избегать контакта с агрессивными реагентами (чистящими средствами).
- Увлажнять кожу 2–3 раза в день, используя кремы с мочевиной 10 % или 5–10 % молочной кислотой.
- Носить только хлопчатобумажное белье и комфортную, свободную обувь с мягкими стельками.
- Принимать ванну с теплой водой, используя мягкое мыло и аккуратно промокать кожу полотенцем.
- Ограничить активные занятия спортом.
- По возможности исключить макияж и обрезной маникюр.
- Бритье не противопоказано, но использовать электробритвы не рекомендуется.
- Стараться избегать прямых солнечных лучей. При выходе на улицу использовать солнцезащитные средства и головные уборы, ограничить пребывание на солнце, поскольку солнечный свет может усилить любые возможные кожные реакции. Использовать солнцезащитный крем широкого спектра с SPF более 15 и оксидом цинка или диоксидом титана не менее чем за 1 час до выхода на улицу.
- Важно полноценно питаться, употреблять продукты, богатые витаминами А и Е, цинком, калием, железом и омега-3-жирными кислотами.
- Соблюдать питьевой режим для предотвращения сухости кожи: 8–12 стаканов воды в день (при отсутствии противопоказаний).

## Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы

- Сердечная недостаточность или дисфункция миокарда
- Ишемическая болезнь сердца
- Артериальная гипертензия
- Кардиоваскулярные иммуноопосредованные нежелательные явления



Такие проявления, как одышка, ощущение сердцебиения, появление отеков, быстрая утомляемость, затруднение дыхания в положении лежа и меняющееся в положении сидя (ортопноэ), боль в области сердца, головокружение, повышение артериального давления, могут помочь заподозрить нарушения в работе сердечно-сосудистой системы.

При развитии данных осложнений химиотерапевт корректирует дозу таргетного препарата или приостанавливает противоопухолевую терапию. Пациент направляется на консультацию к кардиологу для обследования, назначения или коррекции кардиотропной терапии.

Важным этапом выявления развития кардиоваскулярных осложнений является оценка сердечно-сосудистых факторов риска:

- имеющиеся болезни сердца (артериальная гипертензия, нарушения ритма, перенесенные инфаркты и др.);
- предшествующее кардиотоксичное противоопухолевое лечение (прием антрацилинов: даунорубицина, доксорубицина, идарубицина и эпирубицина, лучевая терапия на грудную клетку или средостение);
- факторы, связанные с образом жизни (курение, употребление алкоголя, ожирение).

До начала противоопухолевой терапии рекомендуется провести лабораторно-инструментальное обследование:

- ЭКГ;
- эхокардиография;
- клинический анализ крови;
- биохимический анализ крови с определением креатинина и расчетом клиренса креатинина и/или СКФ, калия, натрия, липидного спектра, глюкозы;
- нагрузочные пробы (велоэргометрия, тредмил-тест, стресс-ЭХО-ЭКГ), суточное мониторирование ЭКГ, суточное мониторирование АД – по показаниям;



- коронароангиография – по показаниям;
- ультразвуковое дуплексное сканирование сосудов (УЗДС) – по показаниям.

Для уменьшения рисков рекомендуется изменение образа жизни (отказ от курения, алкоголя, нормализация веса). Во время лечения проводить регулярный мониторинг АД, ЭКГ, анализов крови.

## Почечная токсичность

При таргетной терапии также могут возникать нарушения в работе почек за счет различных механизмов действия препаратов.



Чтобы предотвратить развитие почечной токсичности, врач до начала лечения оценивает уровень креатинина в крови, рассчитывает по формуле клиренс креатинина, уточняет, принимает ли пациент нефротоксичные препараты (например, нестероидные противовоспалительные препараты – НПВС), определяет, имеются ли уже у пациента заболевания, связанные с нарушением функции почек.

При возникновении почечной токсичности химиотерапевт по специальной формуле расчета клиренса креатина определяет степень почечной токсичности (с учетом веса, возраста, пола пациента четко называет ее степень) и редуцирует дозу (уменьшает) или заменяет на менее токсичный препарат.



## Неврологические осложнения

При возникновении неврологических осложнений или нейротоксичности таргетной терапии пациента могут беспокоить:

- головная боль, головокружение;
- нарушение зрительной функции;
- нарушение вкусовых ощущений;
- нарушение походки, равновесия;
- ощущения жжения, ползания мурашек по телу;
- нарушение памяти;
- нарушение чувствительности, онемение.

Для профилактики рекомендуется:

- предотвращать ожоги (определять температуру воды, при приготовлении пищи использовать держатели или прихватки для кастрюль и сковород);
- предотвращать падения (в ванной комнате установить резиновые коврики, препятствующие скольжению, убрать ковры, провода, предметы, которые могут послужить причиной падения, аккуратно передвигаться в зимнее и ночное время);
- приобрести обувь и одежду на липучках для облегчения самообслуживания, носить хлопковые и шерстяные носки;
- исключить алкоголь, курение.

При нарушении вкусовых ощущений:

- старайтесь не использовать металлическую посуду для приема пищи;
- не применяйте излишне сладкие или горькие приправы;
- прополаскивайте полость рта перед едой;

- старайтесь есть охлажденные мясные продукты;
- для стимуляции пищеварения пейте напитки с добавлением лимонного сока.

При нарушении чувствительности, онемении:

- рекомендуется носить свободную удобную одежду и обувь;
- держать кисти и стопы в тепле;
- делать контрастные ванночки, массаж кистей и стоп.

Чувство жжения нередко облегчают ванночки с прохладной водой и холодные примочки.

Врач при необходимости назначает нейротропные витамины (витамины группы В, тиоктовая кислота и др.), препараты, улучшающие микроциркуляцию и активирующие нейрометаболические процессы. В зависимости от степени тяжести нейротоксичности химиотерапевт корректирует дозу таргетного препарата.

Практически все симптомы нейротоксичности обратимы в той или иной степени при своевременно начатой терапии.



## **Если таргетная терапия работает только против опухолевой клетки, то почему у меня возникают побочные эффекты?**

Несмотря на то, что опухолевая клетка сильно отличается от здоровой, не стоит забывать, что она произошла из нормального предшественника. Злокачественная клетка «помнит» свое прошлое, тем самым она все равно остается в какой-то степени похожей на своих здоровых соседей. Именно с этим связано и появление побочных эффектов при лечении таргетными препаратами. Ненароком мы все равно задеваем те или иные жизненно важные механизмы в работе и здоровых клеток.

## **Как мне понять, что таргетная терапия работает?**

Пока вы получаете лекарственно сопровождение, вы будете постоянно наблюдаться у вашего лечащего врача. Он будет проводить сбор жалоб. Обязательно внимательно относитесь к своему здоровью, и будет отлично, если вы будете записывать все свои жалобы в блокнот. Вы выполните несколько контрольных исследований: контроль анализа крови, лучевые методы исследования и другие типы контроля. Регулярные визиты к доктору и эти тесты помогут врачу оценить эффективность вашего лечения.

## **Авторы – специалисты ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России:**

Ткаченко Елена Викторовна, заведующая отделением краткосрочной химиотерапии, врач-онколог, химиотерапевт, к.м.н.

Кондратьев Сергей Валерьевич, врач-онколог, химиотерапевт

Шумков Александр Владимирович – ординатор кафедры онкологии ПСПбГМУ им. Ак. И.П. Павлова

Ландо Елена Игоревна – ординатор кафедры онкологии ПСПбГМУ им. Ак. И.П. Павлова

Алексеева Юлия Владимировна, врач-онколог, химиотерапевт

Служев Максим Иванович, врач-онколог, химиотерапевт

Семенова Анна Игоревна, врач-онколог, химиотерапевт, к.м.н.

Бриш Надежда Александровна, врач-онколог, химиотерапевт

Проценко Светлана Анатольевна, заведующая отделением химиотерапии и инновационных технологий, врач-онколог, химиотерапевт, д.м.н.

Семиглазова Татьяна Юрьевна, заведующая научным отделом – ведущий научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, врач-онколог, химиотерапевт, д.м.н., доцент



