

Орлова Е.В., Грабовская О.В., Смирнова Л.М., Шестакова Л.А., Меликова Н.И., Каюмова Л.Н.

ЯЗВЕННО-НЕКРОТИЧЕСКИЙ АНГИИТ НА ФОНЕ ПРИЕМА ЛЕНВАТИНИБА ПРИ РАКЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Кафедра кожных и венерических болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), 119435, г. Москва, Россия

Представлены сведения о современных таргетных препаратах, применяемых в схемах химиотерапии при раках различной локализации. Описаны механизмы патогенеза развития нежелательных реакций со стороны кожных покровов на фоне приёма ингибиторов тирозинкиназных рецепторов. Приведён клинический случай редко встречающейся реакции на препараты – ингибиторы сосудистого фактора роста в виде язвенно-некротического поражения кожи у пациентки 63 лет.

Ключевые слова: рак щитовидной железы; блокаторы тирозинкиназных рецепторов; язвенно-некротический ангиит; сорафениб; левватиниб; кожная токсичность.

Для цитирования: Орлова Е.В., Грабовская О.В., Смирнова Л.М., Шестакова Л.А., Меликова Н.И., Каюмова Л.Н. Язвенно-некротический ангиит на фоне приема левватиниба при раке щитовидной железы. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2019; 22(1–2): 29–32.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Поступила 04.07.2019
Принята к печати 27.07.2019

Orlova E.V., Grabovskaya O.V., Smirnova L.M., Shestakova L.A., Melikova N.I., Kayumova L.N.

ULCERATIVE-NECROTIZING ANGIITIS ON A BACKGROUND OF RECEPTION OF LENVATINIB IN THYROID CANCER

Department of skin and venereal diseases of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 119435, Moscow, Russian Federation

The information about modern targeted drugs used in chemotherapy regimens for different types of cancer is presented. The mechanisms of pathogenesis of the development of undesirable skin reactions in the presence of tyrosine kinase receptor inhibitors are described. The clinical case of a rarely occurring reaction to drugs inhibitors of vascular growth factor in the form of ulcerative-necrotic skin lesions in a 63-year-old patient is presented.

Key words: thyroid cancer; tyrosine kinase inhibitor; ulcerative-necrotizing vasculitis; sorafenib lenvatinib; skin toxicity.

For citation: Orlova E.V., Grabovskaya O.V., Smirnova L.M., Shestakova L.A., Melikova N.I., Kayumova L.N. Ulcerative-necrotizing angiitis on a background of reception of lenvatinib thyroid cancer. *Russian journal of skin and venereal diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei).* 2019; 22(1–2): 29–32. (in Russian)

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Acknowledgments. The study had no sponsorship.
Received 04 July 2019
Accepted 27 July 2019

Для корреспонденции:

Орлова Екатерина Вадимовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры кожных и венерических болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет). 119435, г. Москва, Россия. E-mail: orlovaderm@yandex.ru

For correspondence:

Ekaterina V. Orlova, MD, PhD, docent of the Department of skin and venereal diseases of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, 119435, Russian Federation. E-mail: orlovaderm@yandex.ru

Information about authors:

Orlova E.V., <https://orcid.org/0000-0002-1684-87814>; Grabovskaya O.V., SPIN-код: 1843-1090, AuthorID: 302459; Smirnova L.M., SPIN-код: 8355-4040, AuthorID: 1001985; Shestakova L.A., SPIN-код: 7025-4191, AuthorID: 480852; Melikova N.I., <http://orcid.org/0000-0003-0404-779X>; Kayumova L.N. SPIN-код: 4391-9553, AuthorID: 924248.

Возможность эффективно лечить и контролировать различные варианты рака на поздних стадиях является неоспоримым достижением современной медицины. Это стало возможно благодаря появлению класса таргетных препаратов. Механизм действия данных лекарственных средств заключается в точечной блокаде тирозинкиназных рецепторов, которые являются пусковым звеном сигнального каскада, запускающего деление раковой клетки. Таким образом, происходит блокировка пролиферации опухоли в организме.

Несмотря на высокую эффективность в терапии рака, таргетные препараты блокируют тирозинкиназные рецепторы и на мембранах здоровых клеток различных тканей организма, где они осуществляют контроль естественных процессов физиологической регенерации тканей. В первую очередь страдают кожа и эндотелий сосудов, что влечёт за собой развитие характерных изменений, называемых в онкологии «кожной токсичностью».

Врачам-дерматологам необходимо учитывать тот факт, что в России отмечается неуклонный рост заболеваемости различными видами рака, в терапию которых включены таргетные препараты, вызывающие поражение кожных покровов. Например, рак щитовидной железы (РЩЖ) является одним из самых распространённых онкологических заболеваний в области головы и шеи [1]. Чаще всего РЩЖ регистрируется среди женского населения Западной Европы с частотой 5,8 на 100 000 женщин, в Российской Федерации – 9,16 на 100 000 женщин со среднегодовым приростом заболеваемости 3,03% [2, 3]. При адекватном лечении РЩЖ остаётся прогностически благоприятным заболеванием с 5-летней относительной выживаемостью до 83–98% [4]. Хотя дифференцированные формы РЩЖ в целом управляемы радиоiodтерапией, всё же от 5 до 15% больных оказываются радиоiodрезистентны [5–8]. До недавнего времени вариантов лечения пациентов с резистентным к радиоiodтерапии РЩЖ было крайне мало. Современные возможности терапии радиоiodрефрактерных форм РЩЖ сводятся к использованию группы таргетных препаратов, а именно мультикиназных ингибиторов тирозинкиназных рецепторов, таких как сорафениб, сунитиниб, акситиниб, вандетаниб, пазопаниб и ленватиниб [9–11]. Один из препаратов последнего поколения – ленватиниб – представляет собой таблетированный мультикиназный ингибитор, избирательно блокирующий рецептор фактора роста эндотелия сосудов-1–3 (VEGFR-1–3), рецептор фактора роста фибробластов-1–4 (FGFR-1–4), тирозинкиназные рецепторы (RET, c-KIT), рецептор фактора роста тромбоцитов β (PDGFR- β) [12]. Кроме лечения РЩЖ в монотерапии или в комбинации с другими химиопрепаратами, ленватиниб используют в лечении опухолей печени и почек, немелкоклеточного рака лёгкого и меланомы, глиобластомы и рака эндометрия. Учитывая тот факт, что ангиогенез является одним из основных процессов, определяющих выживаемость опухолевых клеток, местную инвазию и формирование отдалённых метастазов, способность ленватиниба регулировать

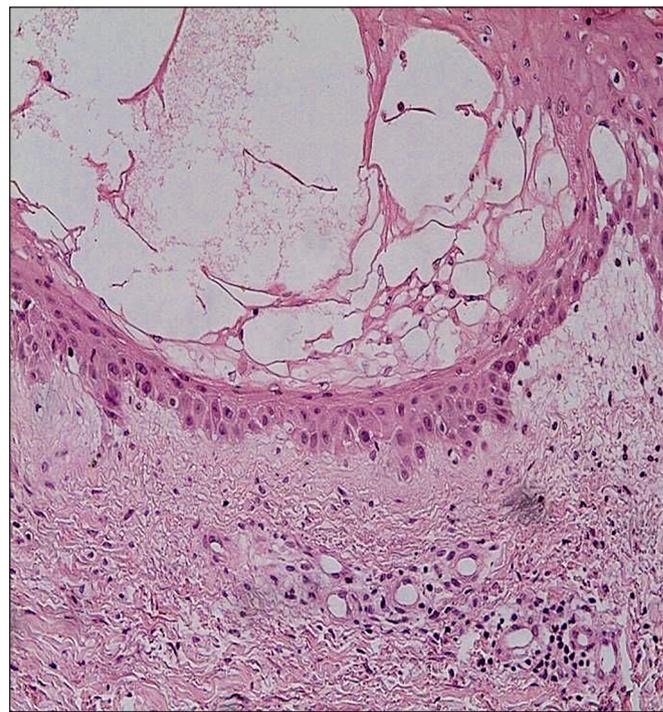
ангио- и лимфангиогенез через блокаду рецепторов VEGFR, FGFR и PDGFR- β , подавлять пролиферацию клеток путём ингибирования RET, c-KIT, PDGFR- β и микроструктурного регулирования в опухоли через блокирование FGFR и PDGFR- β [13] определяет высокоэффективное лечение РЩЖ и значительное увеличение продолжительности жизни пациентов.

До недавнего времени считалось, что данные препараты вызывают реакции со стороны сердечно-сосудистой системы в виде изменения артериального давления, тромбозов, аритмий, мио- или перикардитов, инфаркта миокарда, кардиомиопатии, сердечной недостаточности (чаще левожелудочковой). В то же время нежелательные явления (НЯ) со стороны кожных покровов описаны в виде слабовыраженных сыпей, алопеции, ладонно-подошвенной эритродизестезии, эритемы, кожного зуда; сухости и шелушения кожи; фолликулита. Такие пациенты редко попадают в поле зрения дерматологов, так как данные НЯ купируются при своевременном назначении местной терапии врачом-онкологом в рамках регулярного контроля онкологического больного.

Приводим клиническое наблюдение, особенность которого заключается в развитии тяжёлого поражения кожи в виде язвенно-некротического ангиита на фоне длительного приёма блокатора рецепторов VGF.

Больная М., 63 года, с основным диагнозом: метастазирующий йодрезистентный рак щитовидной железы, в январе 2019 г. госпитализирована с диагнозом полиморфно-дермального ангиита и жалобами на обширные, болезненные язвенные дефекты кожи в области обеих голеней с обильным серозно-гнойным отделяемым.

Из анамнеза: в 2011 г. установлен диагноз – метастазирующий рак щитовидной железы со сдавлением трахеи и прорастанием в гортань, трахею со стенозом 1-й степени и пищевод (T4aN1aM0, стадия 4A), по поводу которого проведена тиреоидэктомия с формированием трахеостомы. До 2014 г. получала лечение радиоактивным йодом 131 в суммарной дозе 3 ГБк, повторный курс в 2015 г. с суммарной дозой 5 ГБк. В октябре 2015 г. отмечено прогрессирование заболевания в виде очаговых образований в лёгких от 1 до 7 мм, проведена резекция левого лёгкого и выявлена йодрезистентность, что обусловило назначение таргетной терапии блокатором VEGFR сорафенибом (800 мг/сут). При проведении первого курса полихимиотерапии онколог отметил выраженную аллергическую реакцию в виде распространённой эритемы, что привело к редукции дозы до 400 мг/сут, однако в последующем эпизоды эритематозных высыпаний не повторялись, и дозу препарата увеличили до 600 мг/сут. Учитывая стабилизацию основного процесса и отсутствие аллергических реакций, проведено 7 курсов полихимиотерапии сорафенибом в дозе 800 мг/сут. В 2016 г. на фоне проводимой терапии появились жалобы на онемения рук и ног, появление язвенного дефекта на левой голени до 1 см в диаметре. По поводу данных жалоб больная была проконсультирована флебологом. Установлен



▲ Рис. 2. Та же больная. Патогистологическая картина кожи с признаками острого воспалительного процесса капилляров кожи.

◀ Рис. 1. Больная М., 63 лет. Язвенно-некротический ангиит. 1-е сутки госпитализации.

диагноз «трофическая язва» и проведена местная терапия лекарственными повязками гидротюль + гидросорб с последующим рубцеванием дефекта. Однако в марте 2017 г. поражения кожи рецидивировали, а при комплексном обследовании установлено прогрессирование основного заболевания. Было продолжено лечение РЦЖ препаратом ленватиниб в максимальной дозе 24 мг/сут под динамическим наблюдением 1 раз в 3 мес. В апреле 2018 г. больная получала стационарное лечение по поводу язвенных дефектов с положительной динамикой. На протяжении последующих 6 мес поражение кожи голеней прогрессировало, что привело к редукции дозы ленватиниба до 18 мг/сут. При проведении активной терапии площадь язв значительно уменьшилась, но ввиду появления новых метастазов дозу ленватиниба увеличили до 24 мг/сут. После очередного обострения на фоне ОРВИ в декабре 2018 г. была проведена редукция дозы ленватиниба до 14 мг/сут.

В январе 2019 г. в связи с прогрессированием кожного процесса в виде увеличения площади и глубины язвенных дефектов больную госпитализировали

в клинику кожных болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (рис. 1).

При обследовании в посевах обнаружен *Pseudomonas auriginosa*. По результатам гистологического исследования – острый воспалительный процесс в коже с интра- и подэпидермальными пузырьками, акантозом и лимфо-макрофагальной инфильтрацией дермы (рис. 2). Учитывая тяжесть кожного процесса и наличие метастазирующего РЦЖ, проведено следующее лечение: преднизолон 20 мг/сут (26 дней), азатиоприн 50 мг 2 раза в сутки (26 дней), ципрофлоксацин 250 мг 2 раза в сутки, метронидазол 250 мг 3 раза в сутки (26 дней), панангин по 1 таблетке (140 мг Mg/158 мг К) 3 раза в сутки, омепразол 40 мг 2 раза в сутки. Местно: асептисорб, перевязки с 2%-ной ксероформно-анестезиновой мазью, мазь мадекассол, раствор эплана 2 раза в сутки; коллагеновые губки (дигестол).

На фоне проведенной терапии состояние улучшилось, и больную перевели в хирургическое отделение для решения вопроса оперативного лечения язвенного дефекта.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Durante C., Haddy N., Baudin E., Leboulleux S., Hartl D., Travagli J.P., 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(8): 2892–9.
- Sgouros G., Kolbert K.S., Sheikh A., Pentlow K.S., Mun E.F., Barth A., et al. Patient-specific dosimetry for I131 thyroid cancer therapy using I124 PET and 3-dimensional-internal dosimetry (3D-ID) software. *J. Nucl. Med.* 2004; 45(8): 1366–72.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петров Г.В., ред. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ НМИЦ радиологии Минздрава России; 2018. <http://www.oncology.ru/service/statistics>; https://www.rakfond.org/2018/10/19/cancer-statistics-incidence-and-mortality_ru/
- Hundahl S.A., Fleming I.D., Fremgen A.M., Menck H.R. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985–1995 [see comments]. *Cancer.* 1998; 83(12): 2638–48.
- Sciuto R., Romano L., Rea S., Marandino F., Sperduti I., Maini C.L. Natural history and clinical outcome of differentiated thyroid carcinoma: a retrospective analysis of 1503 patients treated at a single institution. *Ann. Oncol.* 2009; 20(10): 1728–35.
- Pacini F., Castagna M.G. Approach to and treatment of differentiated thyroid carcinoma. *Med. Clin. North Am.* 2012; 96(2): 369–83.
- Xing M., Haugen B., Schlumberger M. Progress in molecular-based management of differentiated thyroid cancer. *Lancet.* 2013; 381(9871): 1058–69.
- Amin A., Badwey A., El-Fatah S. Differentiated thyroid carcinoma: an analysis of 249 patients undergoing therapy and aftercare at a single institution. *Clin. Nucl. Med.* 2014; 39(2): 142–6.
- Kroll T.G., Sarraf P., Pecciarini L., Chen C.J., Mueller E., Spiegelman B.M., Fletcher J.A. PAX8-PPARgamma1 fusion oncogene in human thyroid carcinoma [corrected]. *Science.* 2000; 289(5483): 1357–60.
- Saji M., Ringel M.D. The PI3K-Akt-mTOR pathway in initiation and progression of thyroid tumors. *Mol. Cell Endocrinol.* 2010; 321(1): 20–8.
- Holbro T., Civenni G., Hynes N.E. The ErbB receptors and their role in cancer progression. *Exp. Cell Res.* 2003; 284(1): 99–110.
- Matsui J., Funahashi Y., Uenaka T., Watanabe T., Tsuruoka A., Asada M. 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(17): 5459–65.
- Grande E., Diez J.J., Zafon C., Capdevila J. Thyroid cancer: molecular aspects and new therapeutic strategies. *J. Thyroid. Res.* 2012; 2012: 847108.
- Durante C., Haddy N., Baudin E., Leboulleux S., Hartl D., Travagli J.P., 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(8): 2892–9.
- Sgouros G., Kolbert K.S., Sheikh A., Pentlow K.S., Mun E.F., Barth A., et al. Patient-specific dosimetry for I131 thyroid cancer therapy using I124 PET and 3-dimensional-internal dosimetry (3D-ID) software. *J. Nucl. Med.* 2004; 45(8): 1366–72.
- Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrov G.V., ed. *Malignant neoplasms in Russian Federation in 2017 (morbidity and mortality)*. Moscow: P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute – Branch of Federal State Budgetary Institution National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2018. <http://www.oncology.ru/service/statistics>; https://www.rakfond.org/2018/10/19/cancer-statistics-incidence-and-mortality_ru/
- Hundahl S.A., Fleming I.D., Fremgen A.M., Menck H.R. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985–1995 [see comments]. *Cancer.* 1998; 83(12): 2638–48.
- Sciuto R., Romano L., Rea S., Marandino F., Sperduti I., Maini C.L. Natural history and clinical outcome of differentiated thyroid carcinoma: a retrospective analysis of 1503 patients treated at a single institution. *Ann. Oncol.* 2009; 20(10): 1728–35.
- Pacini F., Castagna M.G. Approach to and treatment of differentiated thyroid carcinoma. *Med. Clin. North Am.* 2012; 96(2): 369–83.
- Xing M., Haugen B., Schlumberger M. Progress in molecular-based management of differentiated thyroid cancer. *Lancet.* 2013; 381(9871): 1058–69.
- Amin A., Badwey A., El-Fatah S. Differentiated thyroid carcinoma: an analysis of 249 patients undergoing therapy and aftercare at a single institution. *Clin. Nucl. Med.* 2014; 39(2): 142–6.
- Kroll T.G., Sarraf P., Pecciarini L., Chen C.J., Mueller E., Spiegelman B.M., Fletcher J.A. PAX8-PPARgamma1 fusion oncogene in human thyroid carcinoma [corrected]. *Science.* 2000; 289(5483): 1357–60.
- Saji M., Ringel M.D. The PI3K-Akt-mTOR pathway in initiation and progression of thyroid tumors. *Mol. Cell Endocrinol.* 2010; 321(1): 20–8.
- Holbro T., Civenni G., Hynes N.E. The ErbB receptors and their role in cancer progression. *Exp. Cell Res.* 2003; 284(1): 99–110.
- Matsui J., Funahashi Y., Uenaka T., Watanabe T., Tsuruoka A., Asada M. 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(17): 5459–65.
- Grande E., Diez J.J., Zafon C., Capdevila J. Thyroid cancer: molecular aspects and new therapeutic strategies. *J. Thyroid. Res.* 2012; 2012: 847108.