

Кейс 11. Ведение пациентов при побочных эффектах апеллисиба (гипергликемия, сыпь)

Пациентка К., 43 года. Явилась к вам на прием с решением консилиума о назначении схемы апеллисиб + фулвестрант по поводу метастатического гормоночувствительного HER2-негативного рака молочной железы с поражением легких, костей и печени (мутация гена PIK3CA E542K).

В анамнезе жизни пациентки примечательно наличие гипертонической болезни 2 ст, ожирения 1 степени.

«— А еще, я когда была беременная, мне диабет ставили!»

Пациентка прочла в Интернете, что апеллисиб «провоцирует развитие диабета» и «вызывает гипергликемию». А теперь настолько опасается указанного побочного эффекта, что готова пойти на проведение химиотерапии, только бы не столкнуться с гипергликемией на фоне приема апеллисиба.

Страх усугубляется результатами анализа крови на оценку уровня гликированного гемоглобина и глюкозы плазмы крови натощак, которые пациентка сдала по рекомендации ее подруги — эндокринолога:

НbA1c — 6,0%

Глюкоза плазмы натощак (ГПН) — 6.0 ммоль/л

Она явилась к вам на консультацию для обсуждения вариантов дальнейших действий в ее «непростой ситуации».

Вопрос 1. Какие действия следует предпринять в данном случае для проведения противоопухолевой терапии?

1. Ввиду факторов риска возникновения гипергликемии: ожирения 1 ст, гестационного сахарного диабета, уровня гликированного гемоглобина 6,0%, уровня ГПН, отказаться от применения апеллисиба с фулвестрантом и рассмотреть возможность применения химиотерапии

2. Ввиду факторов риска возникновения гипергликемии: ожирения 1 ст, гестационного сахарного диабета, уровня гликированного гемоглобина 6,0%, уровня ГПН, целесообразно назначение 2000 мг метформина на ночь перед началом приема апеллисиба с последующим динамическим контролем ГПН в течение двух недель. При ГПН свыше 7.5 ммоль/л — отмена апеллисиба

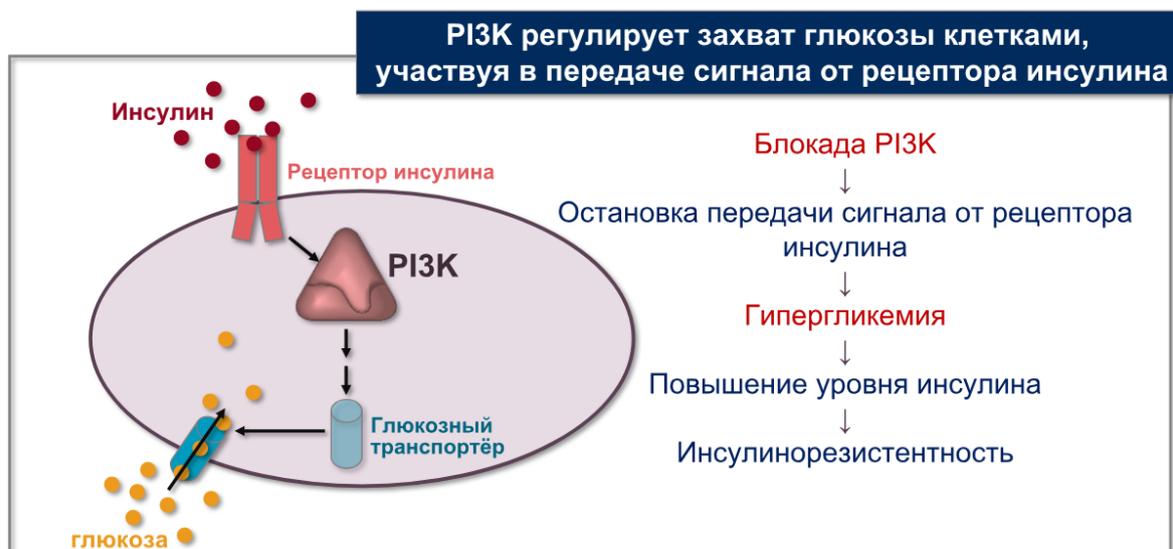
3. Ввиду факторов риска возникновения гипергликемии: ожирения 1 ст, гестационного сахарного диабета, уровня гликированного гемоглобина 6,0%, уровня ГПН,

целесообразно назначение 2000 мг метформина на ночь перед началом приема алпелисиба с последующим динамическим контролем ГПН в течение двух недель. При ГПН свыше 7.5 ммоль/л — консультация эндокринолога, рассмотрение возможности применения SGLT2-ингибиторов

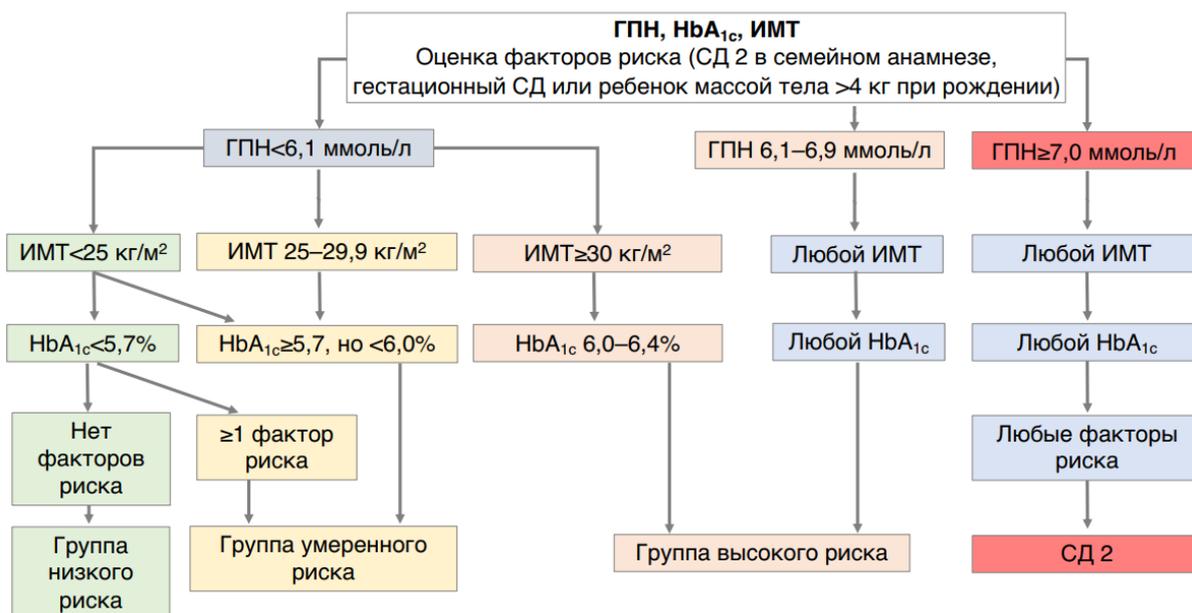
4. Ввиду факторов риска возникновения гипергликемии: ожирения 1 ст, гестационного сахарного диабета, уровня гликированного гемоглобина 6,0%, уровня ГПН, отказаться от применения алпелисиба и продолжить терапию фулвестрантом с эверолимусом.

Ответ. Гипергликемия — закономерное осложнение терапии алпелисибом, которое прослеживалось в исследовании SOLAR-1 свыше, чем у 60% пациенток. У 32,7% пациенток гипергликемия достигала Grade 3 по CTCAE 4.0.

[— ссылка на пояснение \(SOLAR-1\)](#)

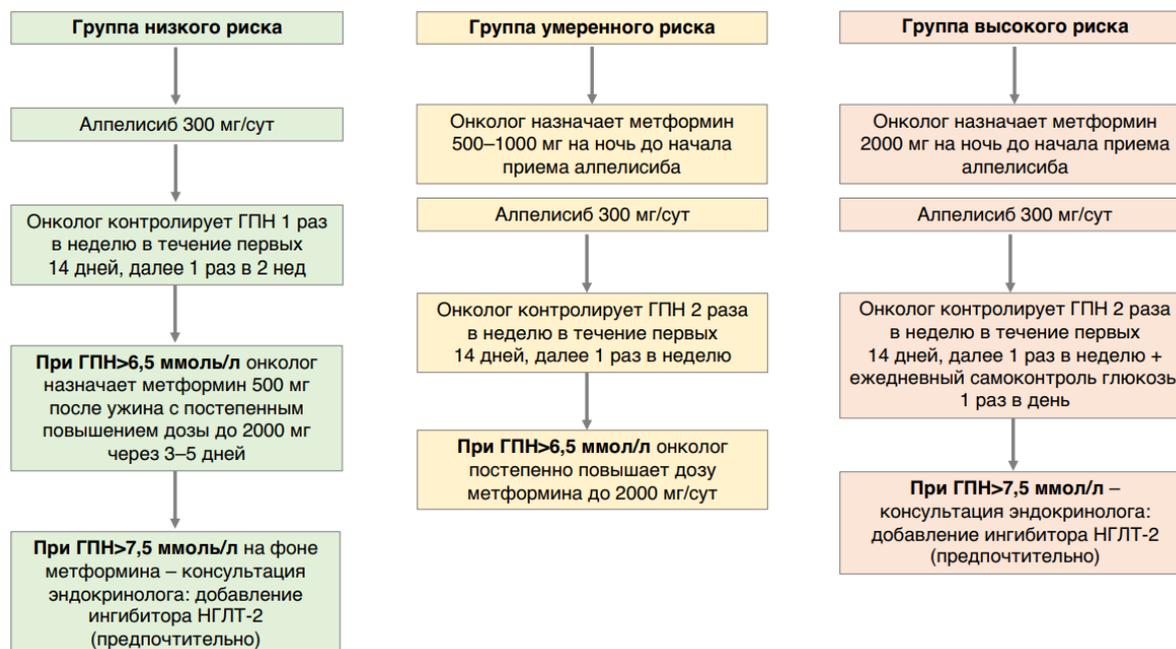


У пациентки действительно есть факторы риска развития гипергликемии в ходе терапии алпелисибом: гестационный сахарный диабет, индекс массы тела свыше 25. Их наличие делает риск гипергликемии высоким, даже несмотря на сравнительно невысокие значения гликированного гемоглобина и глюкозы плазмы натощак.



Указанная ситуация делает целесообразным проведение первичной профилактики гипергликемии применением метформина в дозировке 2000 мг в сутки **во время приема алпелисиба**. Последующими действиями должны стать:

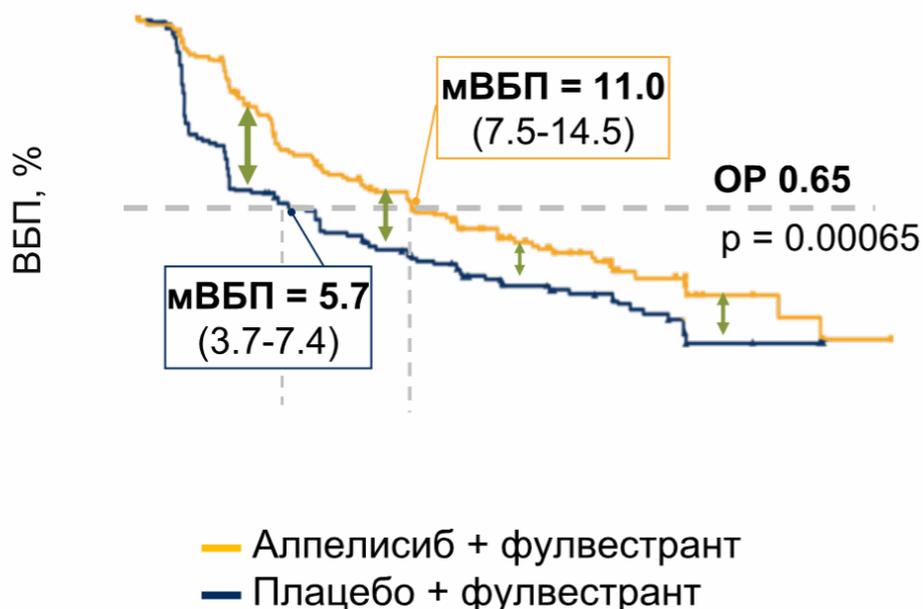
- оценка глюкозы плазмы натощак в динамике до 2-х раз в неделю в течение 14 дней, далее — 1 раз в неделю
- самостоятельный контроль пациенткой уровня глюкозы в крови хотя бы 1 раз в день
- и только если уровень глюкозы плазмы крови повышается в ходе измерений до 7,5 ммоль/л, мы обсуждаем пациентку с эндокринологом и рассматриваем возможности применения SGLT2-ингибиторов



Отказ от алпелисиба при возможности его применения в данной ситуации нецелесообразен.

– эффективность фулвестранта в моно-режиме, без алпелисиба, крайне низкая: по данным SOLAR-1, ожидаемое время без прогрессирования составляет всего 5 с лишним месяцев

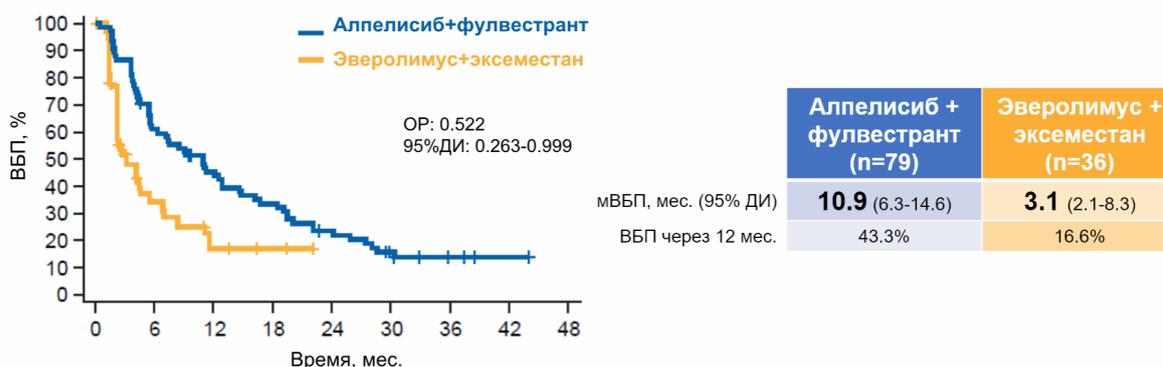
Выживаемость без прогрессирования



[– ссылка на пояснение \(SOLAR-1\)](#)

Проведение терапии эверолимусом вместо алпелисиба также оказывается менее выигрышной стратегией ввиду наличия мутации PIK3CA: эффективность эверолимуса в этой ситуации меньшая, чем у алпелисиба.

Сравнение данных SOLAR-1 и BOLERO-2



Не говоря уже о том, что терапия эверолимусом также чревата риском гипергликемии, согласно данным [мета-анализа](#), представленного [Kevin Y Xu et al](#) в 2016 году, хотя и с частотой куда меньшей, чем в SOLAR-1, с частотой всего 3,3%.

Продолжение кейса. Пациентка доверилась вам и начала прием алпелисиба и метформина, данных за гипергликемию в период лечения в ходе первого цикла терапии не получено.

Однако пациентка, все таки, пришла к вам через 20 дней с жалобами на кожную сыпь. Сыпь вызывает зуд, жжение, «мешает жить». На вопрос “- принимали ли что - то по этому поводу”, ответила “-нет, так как боялась принимать что - то без назначения врача, потому и пришла”.



Рис. 1 — сыпь в области верхней половины спины

Вы расценили выраженность осложнений как Grade 2, ввиду объема распространения сыпи — верхняя часть туловища со стороны спины (менее 30% от всей поверхности кожных покровов).

Вопрос 2. Как следует поступить дальше?

— отменить алпелисиб по причине кожной токсичности

— редуцировать дозу алпелисиба до 250 мг/сут по причине кожной токсичности

– предложить пациентке применение топических глюкокортикостероидов 3-4 класса активности на зону поражения. При неэффективности — перейти на ингибиторы кальциневрина и наносить их тонким слоем до разрешения симптомов

– предложить пациентке прием H1-гистаминоблокаторов 2-3 поколения

Ответ. Кожная сыпь — еще одно закономерное осложнение терапии алпелисибом. Она обусловлена блокадой PI3K-AKT-сигнального каскада, регулирующего процессы роста и дифференцировки кератиноцитов эпидермиса. Его блокада на фоне приема алпелисиба вызывает возникновение сыпи.

Наиболее часто она принимает характер макуло-папулезной сыпи, хотя описаны и более редкие варианты клинической манифестации с эозинофилией (DRESS-синдром) и даже синдром Стивенса - Джонсона (токсический эпидермальный некролиз).



Рис. 2 — макуло-папулезная сыпь

В этой ситуации важно оценить степень данного осложнения. Поводом для временной отмены алпелисиба выступает только дерматологическая токсичность 3 степени и выше:

– 3 степень: пятна или папулы, поражающие **более 30%** поверхности кожных **покровов** при наличии **субъективных симптомов** (зуд, жжение, др.) или без них, ограничение повседневной активности; психоэмоциональное влияние

– 4 степень: любая площадь, связанная с обширной суперинфекцией; жизнеугрожающие состояния (например, синдром Стивенса - Джонсона)

В нашем случае речь идет о кожной токсичности **второй степени**:

– пятна или папулы, **поражающие 10–30% поверхности кожных покровов** при наличии субъективных симптомов или без них (зуд, жжение, др.), ограничение повседневной активности

В этой ситуации предусмотрено проведение следующих мероприятий:



При поддержке ООО «Новартис Фарма», 771319/Onco/web/02.24/0