

Реактивация вируса гепатита В, индуцированная сунитинибом

BEN TRAN, MARK ROSENTHAL

Реактивация вируса гепатита В (HBV) связана с резким повышением репликации вируса у пациентов с неактивной или излеченной формой инфекции. У онкологических пациентов пусковым механизмом реактивации является иммуносупрессивный эффект химиотерапии. Согласно рекомендациям, профилактическое назначение ламивудина показано пациентам с положительным тестом на поверхностный антиген HBV, получающим химиотерапию. Ингибиторы тирозин-киназы (ТКИ) блокируют сигнальные пути опухолевых клеток и обычно не вызывают тяжелую иммуносупрессию. Сунитиниб – мультитаргетный ТКИ доказал свою эффективность в терапии распространенного почечно-клеточного рака (ПКР). Тем не менее, препарат имеет широкий спектр побочных эффектов. Насколько нам известно, реактивация HBV инфекции, как побочный эффект терапии сунитинибом, описана ранее не была. Мы сообщаем впервые о реактивации HBV на фоне терапии сунитинибом у больной метастатическим ПКР.

Ключевые слова: сунитиниб, реактивация HBV, токсичность

Malign Tumours; 1:32-34. © 2010 Kalachev Publishing Group

Цитирование: Tran B, Rosenthal M. Sunitinib Induced Hepatitis B Virus Reactivation. Malign Tumours 2010;1:32-34.

Введение

Сунитиниб является мультитаргетным ингибитором тирозинкиназ (ТКИ) и доказал свою эффективность у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком (ПКР) и иматиниб-резистентными гастроинтестинальными стромальными опухолями (GIST). Препарат имеет различные побочные эффекты, включая умеренную миелосупрессию. Реактивация вируса гепатита В (HBV) инфекции хорошо известна у пациентов, получающих миелосупрессивную химиотерапию, но не была описана у пациентов, получающих препараты из группы ТКИ. Мы представляем первый случай вторичной реактивации вируса гепатита В на фоне терапии сунитинибом или препаратами ТКИ.

Место работы авторов: Department of Medical Oncology, Royal Melbourne Hospital, Melbourne, Australia

Контактная информация: Ben Tran, Department of Medical Oncology, Royal Melbourne Hospital, Grattan st, Melbourne VIC 3050, Australia. Email: ben.tran@uhn.on.ca Tel: +61 416 979-3110.

Статья получена 07 декабря 2010; утверждена в печать 12 декабря 2010; опубликована в электронном виде 31 декабря 2010

Клинический случай

Вьетнамка, 53 года, была госпитализирована в клинику с макрогематурией и потерей веса (5 кг). Компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки и брюшной полости выявила массивную опухоль левой почки, без метастазов. Пациентке была выполнена радикальная нефрэктомия. Гистологическое исследование показало наличие светлоклеточного рака.

Два года спустя у пациентки появились жалобы на боли в левом боку и потерю веса. Во всех других отношениях пациентка чувствовала себя хорошо, в частности, не было сведений об инфицировании HBV. Данные КТ подтвердили наличие опухолевой массы с локализацией в ложе удаленной почки с инвазивным ростом и левостороннюю парааортальную лимфаденопатию.

Опухоль была признана нерезектабельной, и в качестве терапии метастатического почечно-клеточного рака был назначен сунитиниб в стандартной дозе 50 мг в день на протяжении 4 недель с последующим двухнедельным перерывом в лечении.

Перед началом терапии показатели общего и биохимического анализов крови, включая уровни печеночных трансаминаз, были в норме. Две

недели после начала терапии у пациентки появилась желтуха и общая слабость. Лабораторные исследования выявили повышение показателей функции печени: АЛТ 252 МЕ/л, АСТ 215 МЕ/л, общий билирубин 60 мкмоль/л. В общем анализе крови была отмечена нейтропения ($1,6 \times 10^9/\text{л}$) и лимфопения ($0,8 \times 10^9/\text{л}$). Прием сунитиниба был временно прекращен. Серологический анализ крови подтвердил наличие поверхностного антигена вируса гепатита В и повышение титра вируса гепатита В. На КТ органов брюшной полости исключили патологию желчевыводящих путей и наличие метастазов в печени, показатель уровня АФП сыворотки крови исключил наличие гепатоцеллюлярного рака.

Сунитиниб был отменен и в течение недели у пациентки наблюдалось клиническое улучшение. Повторные лабораторные исследования выявили нормальные показатели общего и биохимического анализов крови, печеночных трансаминаз, билирубина и неопределяемые титры HBV. Тем не менее, антитела к вирусу у пациентки сохранились, что свидетельствует о хроническом гепатите. Больной был назначен ламивудин в дозе 100 мг ежедневно для лечения гепатита В и возобновлен прием сунитиниба в уменьшенной дозе 25 мг ежедневно на протяжении 4 недель с последующим двухнедельным перерывом в лечении. Дальнейший прием сунитиниба не сопровождался реактивацией HBV, несмотря на повторяющиеся нейтропению и лейкопению. К сожалению, после нескольких месяцев лечения в связи с прогрессированием основного заболевания наступил летальный исход.

Обсуждение

Хроническое инфицирование HBV является важной проблемой здравоохранения и может закончиться хронической болезнью печени, циррозом или гепатоцеллюлярным раком [1]. Тем не менее, у значительного количества больных хроническим гепатитом В встречаются незначительные, если можно так выразится, клинические осложнения. В процессе лечения HBV инфекции контроль репликации вируса и его прямого повреждающего действия на печень тесно связаны с интенсивностью противовирусного иммунного ответа [2]. Как результат, реактивация HBV инфекции может быть обусловлена факторами, снижающими иммунный ответ. При реактивации HBV отмечается резкое повторное повышение титров ДНК вируса в сыворотке крови, что свидетельствует об активации заболевания [2]. Реактивация вируса может происходить

спонтанно, но типичным пусковым механизмом является противоопухолевая иммуносупрессивная терапия, аутоиммунные заболевания или трансплантация органов [2]. Некоторые случаи реактивации являются непродолжительными и протекают субклинически. Однако, чаще наблюдается обострение вирусного гепатита, которое может завершиться печеночной недостаточностью с угрозой для жизни [2].

Хорошо описана реактивация HBV инфекции, вызванная химиотерапией. Частота реактивации вируса гепатита у пациентов, получающих химиотерапию, варьирует в зависимости от исследуемой популяции, сопутствующей опухолевой патологии и проводимого лечения. Известно, что добавление глюкокортикоидов в схему лечения значительно повышает риск реактивации вируса [3]. Считается, что это происходит из-за прямой стимуляции репликации вируса вследствие непосредственной активации некоторых генов HBV, регулируемых глюкокортикоидами [3]. Среди факторов риска выделяют высокие уровни репликации ДНК вируса до начала химиотерапии, мужской пол и молодой возраст [3]. Многие авторы указывают на реактивацию HBV инфекции на фоне химиотерапии при лимфомах, а также во время иммуносупрессивной терапии при аллогенной трансплантации гематopoэтических стволовых клеток [3]. Хотя случаи реактивации HBV на фоне химиотерапии солидных опухолей встречаются реже, они так же хорошо известны [1].

Эффективность назначения ламивудина с целью профилактики реактивации HBV инфекции у пациентов с хроническим гепатитом В, получающих химиотерапию, подтверждена в нескольких исследованиях. Мета-анализ показал снижение риска реактивации инфекции на 87% у пациентов, которые совместно с химиотерапией профилактически получали ламивудин [1]. Снижение риска происходило независимо от вида опухоли. Также на 70% было отмечено снижение смертности, связанной с реактивацией вируса, по сравнению с группой контроля [1]. Позднее многие организации, включая Американское Общество Клинической Онкологии (ASCO), рекомендовали назначение ламивудина с профилактической целью до начала химиотерапии онкологическим пациентам с хроническим гепатитом В [1, 3, 4, 5]. Однако, в связи с тем, что хроническая HBV инфекция часто имеет субклиническое течение, пациенты и врачи не подозревают о наличии вируса, как это произошло в случае с нашей пациенткой. Во избежание подобного одна исследовательская группа решила проводить рутин-

ный скрининг HBV инфекции у всех пациентов, которым планируется проведение химиотерапии [3], в то время как по рекомендациям ASCO, скрининг гепатита В следует проводить только у пациентов из группы повышенного риска хронического HBV [5].

Сунитиниб является мультитаргетным ингибитором тирозинкиназ, который обладает высокой активностью у пациентов с распространенным ПКР и иматиниб-рефрактерными GIST [6]. Препарат имеет множество мишеней, в том числе рецепторы фактора роста эндотелия сосудов, FMS-подобной тирозинкиназы-3 (FLT-3) и колониестимулирующего фактора (CSF) [7]. Вовлечение нескольких мишеней позволяет достигнуть объективных ответов на лечение. Наравне с этим отмечается и широкий диапазон побочных эффектов.

Миелосупрессивное действие считается результатом ингибирования c-kit [8]. Хотя наблюдались цитопении всех ростков кроветворения, цитопении 3 и 4 степени развиваются менее чем у 10% пациентов [8]. Наша пациентка перенесла умеренную нейтропению и лимфопению в результате терапии сунитинибом и последующую реактивацию хронической HBV инфекции. Насколько нам известно, это первый случай, описывающий вторичную реактивацию вируса гепатита В на фоне лечения сунитинибом или ТКИ.

Этот случай подчеркивает, что новейшие препараты из группы ТКИ, например, сунитиниб, могут обладать миелосупрессивными эффектами и, тем самым, потенциально обуславливать реактивацию HBV инфекции. В связи с тем, что ТКИ назначаются все чаще, клиницистам необходимо знать о любой миелосупрессивной токсичности и возможности реактивации HBV у пациентов с благоприятным прогнозом. Остает-

ся неясным, должны ли пациенты, получающие сунитиниб, подвергаться рутинному скринингу на наличие HBV инфекции. Однако, в случае выявления хронической инфекции HBV, назначение ламивудина до начала таргетной терапии может быть оправданным.

Литература

1. Martyak LA, Taqavi E and Saab S. Lamivudine prophylaxis is effective in reducing hepatitis B reactivation and reactivation-related mortality in chemotherapy patients: a meta analysis. *Liver Int* 2008;28:28-38.
2. Hoofnagle JH. Reactivation of hepatitis B. *Hepatology* 2009; 49:S156-65
3. Lubel JS, Testro AG and Angus PW. Hepatitis B virus reactivation following immunosuppressive therapy: guidelines for prevention and management. *Intern Med J* 2007;37:705-12.
4. Loomba R, Rowley A, Wesley R, Liang TJ, Hoofnagle JH, Pucino F et al. Systematic review: the effect of preventive lamivudine on hepatitis B reactivation during chemotherapy. *Ann Intern Med* 2008;148:519-28.
5. Artz AS, Somerfield MR, Feld JJ, Giusti AF, Kramer BS, Sabichi AL, et al. American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion: Chronic Hepatitis B Virus Infection Screening in Patients Receiving Cytotoxic Chemotherapy for the Treatment of Malignant Diseases. *J Clin Oncol* 2010; 28(19): 3199-3202.
6. Mena AC, Pulido EG and C Guillen-Ponce. Understanding the molecular-based mechanism of action of the tyrosine kinase inhibitor: sunitinib. *Anti-Cancer Drugs* 2010; 21(supp1): S3-S11.
7. Chow LQM and Gail Eckhardt S. Sunitinib: From Rational design to clinical efficacy. *J Clin Oncol* 2007;25:884-896.
8. Hartmann JT, Haap M, Kopp HG and Lipp HP. Tyrosine kinase inhibitors – a review on pharmacology, metabolism and side effects. *Curr Drug Metab* 2009; 10: 470-81.