



<https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2026.769>

Клиническое значение и профиль безопасности антитело- лекарственных конъюгатов при злокачественных новообразованиях женской репродуктивной системы

Д.М. Узденова, Е.А. Тимофеева, Д.М. Исаев, З.Б. Местоева, Е.Р. Евсикова, А.А. Кузнецова,
Н.В. Забелин, Ю.В. Коваленко, Д.С. Кузнецов, А.Е. Бембеева, К.А. МониД,
А.В. Колеухо, У.М. Гиль

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации;

Россия, 344022 Ростов-на-Дону, Нахичеванский переулок, д. 29

Для контактов: Джамия Муратовна Узденова, e-mail: dzhami.uzd00@gmail.com

Резюме

Введение. Антитело-лекарственные конъюгаты (АЛК) расширяют возможности системной терапии злокачественных новообразований женской репродуктивной системы, особенно при прогрессировании заболевания после стандартной химиотерапии. Их эффективность определяется экспрессией опухолевой мишени, структурой антитела, цитотоксической нагрузкой и отношением количества лекарственного вещества к антителу. Вместе с тем повышение избирательности доставки не снижает риск системной и органоспецифической токсичности, включая нежелательные явления со стороны различных органов.

Цель: обобщить данные о клиническом значении и профиле безопасности АЛК, применяемых или изучаемых при раке яичников, эндометрия и шейки матки, с анализом частоты, клинических проявлений, механизмов развития, профилактики и коррекции нежелательных явлений.

Материалы и методы. Проведен аналитический обзор публикаций, посвященных АЛК в онкогинекологии, включая рандомизированные исследования I–III фаз, обзоры, клинические рекомендации и документы по поддерживающей терапии. Проанализированы препараты, нацеленные на фолатный рецептор альфа (англ. folate receptor alpha, FR α), тканевой фактор (англ. tissue factor, TF), рецептор эпидермального фактора роста человека 2-го типа (англ.

Мы предоставляем данную авторскую версию для обеспечения раннего доступа к статье. Эта рукопись была принята к публикации и прошла процесс рецензирования, но не прошла процесс редактирования, верстки, присвоения порядковой нумерации и корректуры, что может привести к различиям между данной версией и окончательной отредактированной версией статьи.

We are providing this an author-produced version to give early visibility of the article. This manuscript has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the final typeset and edited version of the article.

human epidermal growth factor receptor 2, HER2), трофобластический антиген клеточной поверхности 2-го типа (англ. trophoblast cell surface antigen 2, Trop-2) и кадгерин-6. В анализ включены сведения о молекулярной характеристике препаратов, противоопухолевой активности, частоте нежелательных явлений, токсичности $\geq$ 3-й степени, органоспецифических осложнениях и подходах к мониторингу безопасности.

Результаты. Наиболее клинически значимыми АЛК в онкогинекологии являются мирветуксимаб соравтанзин, тизотумаб ведотин и трастузумаб дерукстекан, перспективные данные выявлены также для Тгор-2- и кадгерин-6-направленных конъюгатов. Мирветуксимаб соравтанзин характеризуется преобладанием офтальмологических осложнений, преимущественно не связанных с экспрессией FRa в роговице. Тизотумаб ведотин ассоциирован с офтальмотоксичностью, геморрагическими осложнениями и периферической нейропатией, что связано с экспрессией тканевого фактора и микротубул-ингибирующей нагрузкой. Для трастузумаба дерукстекана наиболее значимыми являются гастроинтестинальная токсичность, миелосупрессия, кардиотоксичность и лекарственный пневмонит. Тгор-2-направленные АЛК чаще сопровождаются мукозитом, миелосупрессией, гастроинтестинальными нарушениями и алопецией. Профиль безопасности каждого препарата определяется не только мишенью, но и типом цитотоксической нагрузки и режимом дозирования.

Заключение. АЛК занимают важное место в терапии злокачественных опухолей женской репродуктивной системы, при этом их безопасное применение требует предварительной оценки индивидуального риска, информирования пациенток, междисциплинарного мониторинга и своевременной модификации дозы. Дальнейшие исследования должны быть направлены на уточнение предикторов токсичности, оптимизацию профилактических мероприятий и разработку персонализированных режимов применения АЛК.

Ключевые слова: антитело-лекарственные конъюгаты, АЛК, рак яичников, рак эндометрия, рак шейки матки, рецептор эпидермального фактора роста человека 2-го типа, HER2, трофобластический антиген клеточной поверхности 2-го типа Тгор-2, тканевой фактор, TF, лекарственный пневмонит, кардиотоксичность, побочные эффекты системной терапии

Для цитирования: Узденова Д.М., Тимофеева Е.А., Исаев Д.М., Местоева З.Б., Евсикова Е.Р., Кузнецова А.А., Забелин Н.В., Коваленко Ю.В., Кузнецов Д.С., Бембеева А.Е., Монид К.А., Колеухо А.В., Гиль У.М. Клиническое значение и профиль безопасности антитело-лекарственных конъюгатов при злокачественных новообразованиях женской репродуктивной системы. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2026;[принятая рукопись]. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2026.769>.

Clinical significance and safety profile of antibody-drug conjugates in

malignancies of the female reproductive system

Dzhamilya M. Uzdenova, Elizaveta A. Timofeeva, Dmitriy M. Isaev, Zarina B. Mestoeva,

Ekaterina R. Evsikova, Anna A. Kuznetsova, Nikita V. Zabelin, Yulia V. Kovalenko,

Danil S. Kuznetsov, Alexandra E. Bembeeva, Kirill A. Monid,

Anastasiya V. Koleukho, Ulyana M. Gil

Rostov State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation;

29 Nakhichevansky Lane, Rostov-on-Don 344022, Russia

Corresponding author: Dzhamilya M. Uzdenova, e-mail: dzhami.uzd00@gmail.com

Abstract

Introduction. Antibody-drug conjugates (ADCs) are expanding the therapeutic landscape of systemic treatment for malignancies of the female reproductive system, particularly in the setting of disease progression following standard chemotherapy. Their efficacy is determined by tumor target expression, antibody structure, cytotoxic payload, and drug-to-antibody ratio. However, increased selectivity of delivery does not reduce the risk of systemic and organ-specific toxicity, including adverse events affecting various organs.

Aim: to synthesize data on the clinical significance and safety profile of ADCs currently used or under investigation in ovarian, endometrial, and cervical cancer, with an analysis of the frequency, clinical manifestations, mechanisms, prevention, and management of adverse events.

Materials and Methods. An analytical review of publications on ADCs in gynecologic oncology was conducted, including phase I–III randomized trials, reviews, clinical guidelines, and supportive care documents. Agents targeting folate receptor alpha (FR α), tissue factor (TF), human epidermal growth factor receptor 2 (HER2), trophoblast cell surface antigen 2 (Trop-2), and cadherin-6 were analyzed. The analysis included data on molecular characteristics of the agents, antitumor activity, adverse event frequency, grade ≥ 3 toxicity, organ-specific complications, and safety monitoring approaches.

Results. The most clinically significant ADCs in gynecologic oncology are mirvetuximab soravtansine, tisotumab vedotin, and trastuzumab deruxtecan; promising data have also been identified for Trop-2- and cadherin-6-targeting conjugates. Mirvetuximab soravtansine is characterized by a predominance of ocular complications, largely unrelated to FR α expression in the cornea. Tisotumab vedotin is associated with ocular toxicity, hemorrhagic complications, and peripheral neuropathy, related to tissue factor expression and microtubule-inhibiting payload. For trastuzumab deruxtecan, the most significant toxicities are gastrointestinal toxicity, myelosuppression, cardiotoxicity, and drug-induced pneumonitis. Trop-2-directed ADCs are more frequently associated with mucositis, myelosuppression, gastrointestinal disorders, and alopecia. The safety profile of each agent is determined not only by the target but also by the type of cytotoxic

payload and dosing regimen.

Conclusion. ADCs occupy an important position in the treatment of malignancies of the female reproductive system; however, their safe use requires individualized risk assessment, patient education, multidisciplinary monitoring, and timely dose modification. Further research should focus on identifying predictors of toxicity, optimizing preventive measures, and developing personalized ADC regimens.

Keywords: antibody-drug conjugates, ADCs, ovarian cancer, endometrial cancer, cervical cancer, human epidermal growth factor receptor 2, HER2, trophoblast cell surface antigen 2, Trop-2, tissue factor, TF drug-related pneumonitis, cardiotoxicity, systemic therapy adverse events

For citation: Uzdenova D.M., Timofeeva E.A., Isaev D.M., Mestoeva Z.B., Evsikova E.R., Kuznetsova A.A., Zabelin N.V., Kovalenko Yu.V., Kuznetsov D.S., Bembeeva A.E., Monid K.A., Koleukho A.V., Gil U.M. Clinical significance and safety profile of antibody-drug conjugates in malignancies of the female reproductive system. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcia = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2026;[accepted manuscript]. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2026.769>.

Основные моменты	Highlights
Что уже известно об этой теме?	What is already known about this subject?
К наиболее изученным мишеням для антитело-лекарственных конъюгатов (АЛК) относятся фолатный рецептор альфа (FR α), тканевой фактор (TF), рецептор эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2) и Троп-2; кадгерин-6 рассматривается как самостоятельная перспективная мишень при раке яичников.	The most extensively studied antibody-drug conjugates (ADC) targets are folate receptor alpha (FR α), tissue factor (TF), human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) and Trop-2; cadherin-6 is emerging as a distinct investigational target in ovarian cancer.
Ряд АЛК демонстрируют клиническую активность при раке яичников, шейки матки и эндометрия после нескольких линий системной терапии, включая платино-резистентное и рецидивирующее заболевание.	Several ADCs provide clinically meaningful activity after multiple prior therapies in ovarian, cervical, and endometrial cancers, including platinum-resistant disease.
Профиль токсичности определяется не только цитотоксической нагрузкой, но также экспрессией антигена в нормальных тканях, свойствами линкера и отношением количества лекарственного вещества к антителу.	Toxicity depends on the payload, target expression in normal tissues, linker properties, and drug-to-antibody ratio.
Что нового дает статья?	What are the new findings?
Сопоставлены специфические профили безопасности основных АЛК и показана связь офтальмологических, неврологических, гематологических, легочных и кардиальных осложнений с конструкцией конкретного препарата.	The review compares toxicity phenotypes across major ADCs and relates adverse events to target expression, payload class, linker properties, and molecular design.
Разграничены механизмы офтальмотоксичности: нецелевое поражение роговицы при мирветуксимабе соравтансине и связанная с экспрессией тканевого фактора воспалительная токсичность при тизотумабе ведотине.	It distinguishes off-target corneal toxicity with mirvetuximab soravtansine from target-mediated ocular inflammation with tisotumab vedotin, supporting different preventive strategies.

Систематизированы практические подходы к профилактике, раннему выявлению и коррекции пневмонита, кардиотоксичности, нейропатии, кровотечений, мукозита, миелосупрессии и поражения органа зрения.	Practical monitoring and dose-modification approaches are synthesized for pneumonitis, cardiotoxicity, ocular toxicity, neuropathy, bleeding, myelosuppression, and mucositis.
Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?	How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?
Перед началом лечения целесообразно сочетать определение опухолевой мишени с оценкой исходного офтальмологического, легочного, сердечно-сосудистого, неврологического, гематологического и геморрагического риска.	Pretreatment assessment should combine tumor-target testing with drug-specific evaluation of ocular, pulmonary, cardiac, neurologic, hematologic, and bleeding risks.
Междисциплинарное наблюдение с участием онколога, офтальмолога, пульмонолога, кардиолога и специалистов поддерживающей терапии может уменьшить тяжесть осложнений и частоту необоснованного прекращения эффективного лечения.	Multidisciplinary surveillance involving oncology, ophthalmology, pulmonology, cardiology, and supportive-care specialists may reduce severe toxicity and avoid unnecessary treatment discontinuation.
Информирование пациенток о ранних симптомах и заранее определенные правила временной отмены, снижения дозы и возобновления терапии позволяют ограничить риск необратимой токсичности при сохранении противоопухолевой экспозиции.	Patient education and predefined rules for treatment interruption, dose reduction, and rechallenge may preserve exposure while limiting irreversible complications.

Введение / Introduction

Гинекологические злокачественные новообразования остаются значимой медико-социальной проблемой, занимая одно из ведущих мест в структуре онкологической заболеваемости и смертности среди женщин как в России, так и в других странах [1, 2]. Химиопрепараты платины по-прежнему являются основой системного лечения распространенных форм рака яичников, эндометрия и шейки матки, а в последние годы терапевтический арсенал существенно расширился за счет внедрения антиангиогенных препаратов, ингибиторов поли(АДФ-рибозо)полимеразы и ингибиторов иммунных контрольных точек [3]. Тем не менее у большинства пациенток со временем развивается прогрессирование заболевания на фоне терапии препаратами платины; в этих условиях возможности терапии ограничены, а монотерапия цитостатиками обычно сопровождается невысокой частотой ответов и кратковременным клиническим эффектом [4]. На этом фоне конъюгаты «антитело-лекарственное средство» (антитело-лекарственные конъюгаты, АЛК) рассматриваются как перспективное направление, позволяющее повысить избирательность доставки цитотоксических препаратов и усилить противоопухолевую активность [4, 5].

Антитело-лекарственные конъюгаты представляют собой многокомпонентные молекулы, включающие моноклональное антитело, цитотоксическую «нагрузку» и соединительный фрагмент (линкер), обеспечивающий их соединение [5]. Антитело специфически распознает антиген на поверхности опухолевых клеток. В клинической

практике преимущественно используются полностью гуманизированные антитела класса IgG, чаще всего подтипа IgG1, обладающего высокой стабильностью в сыворотке и выраженной способностью индуцировать эффекторные иммунные реакции [4, 5]. Следует учитывать, что чрезмерно высокая аффинность связывания может ограничивать проникновение препарата в опухоль за счет так называемого эффекта «барьера связывания», когда молекулы задерживаются в периваскулярной зоне [4, 5]. Дополнительным ограничением является крупный размер молекулы IgG, что стимулировало разработку антительных фрагментов меньших размеров для улучшения диффузии в солидные опухоли [5].

В онкогинекологии ключевыми мишенями для АЛК являются фолатный рецептор альфа (англ. folate receptor alpha, FR α), тканевой фактор (англ. tissue factor, TF) и рецептор эпидермального фактора роста человека 2-го типа (англ. human epidermal growth factor receptor 2, HER2), нередко гиперэкспрессируемые при опухолях яичников, эндометрия и шейки матки и открывающие возможности для адресной доставки цитотоксических агентов [5]. Цитотоксическая нагрузка в составе АЛК, как правило, представлена высокоактивными молекулами, существенно превосходящими по силе действия традиционные химиопрепараты [5]. Это позволяет достигать противоопухолевого эффекта даже при относительно низком уровне экспрессии антигена. В то же время преждевременное высвобождение нагрузки сопровождается риском выраженной системной токсичности [4]. Важным дополнительным механизмом является так называемый «эффект свидетеля», при котором высвобожденный цитотоксический агент диффундирует и повреждает соседние клетки, не экспрессирующие антиген-мишень, что объясняет эффективность АЛК в условиях гетерогенной экспрессии рецепторов [5]. Наиболее широко используются ингибиторы микротрубочек (ауристатины, майтанзиноиды, гемиастерлин) и агенты, повреждающие ДНК (ингибиторы топоизомераз, калихеамицины, дуокармицины, пирролобензодиазепины) [6].

Соединительный фрагмент (линкер) обеспечивает соединение антитела с цитотоксической нагрузкой и в значительной мере определяет стабильность АЛК в системном кровотоке и характер высвобождения препарата внутри клетки [4, 5]. Современные конструкции преимущественно используют расщепляемые линкеры – pH-чувствительные или ферментзависимые, что позволяет минимизировать выброс нагрузки в циркуляцию и обеспечить ее прицельное высвобождение в лизосомах опухолевых клеток [4, 5]. Важной характеристикой АЛК является отношение «лекарство/антитело» – среднее число молекул цитотоксического агента на одно антитело. Исторически этот показатель составлял 2–4, поскольку более высокие значения ухудшали фармакокинетику и способствовали агрегации молекул [5]. Развитие технологий конъюгации позволило повысить отношение «лекарство/антитело» без существенного ухудшения фармакокинетического профиля [7].

Несмотря на высокую селективность нацеливания на опухолевые клетки, токсичность АЛК остается клинически значимой проблемой [5]. Она в первую очередь определяется типом цитотоксической нагрузки, но существенную роль играют также структура линкера, свойства антитела и отношение «лекарство/антитело» [5, 8]. Нежелательные явления условно подразделяют на «нацеленные» (связанные с экспрессией целевого антигена в нормальных тканях) и «нецелевые» (обусловленные системным воздействием высвобожденной нагрузки независимо от экспрессии антигена) [8]. Влияние на профиль токсичности оказывает и способ дозирования, который в большинстве действующих схем базируется преимущественно на массе тела [9].

В онкогинекологии клиническое применение получили мирветуксимаб соравтанзин, направленный против FR α , тизотумаб ведотин, направленный против TF, и трастузумаб дерукстекан, направленный против HER2 [10]. Трастузумаб эмтанзин также относится к HER2-направленным АЛК, однако его зарегистрированные показания связаны преимущественно с HER2-положительным раком молочной железы. В настоящем обзоре он рассматривается как референтный представитель класса, позволяющий сопоставить молекулярную конструкцию и профиль безопасности HER2-направленных конъюгатов. В качестве перспективных мишеней при гинекологических опухолях изучаются Trop-2 и кадгерин-6 [11–14]. Эти показания не относятся непосредственно к онкогинекологическим заболеваниям, опыт применения трастузумаба эмтанзина имеет значение для понимания эффективности и классового профиля безопасности HER2-направленных АЛК. В качестве перспективных мишеней изучаются Trop-2 и кадгерин-6, характеризующиеся высокой экспрессией при ряде гинекологических опухолей [14].

С учетом растущего числа АЛК, а также многообразия токсических эффектов, связанных с особенностями мишени, цитотоксической нагрузки и конструкции линкера, перед клиницистами встает задача точной оценки профиля безопасности этих препаратов.

Цель: обобщить данные о клиническом значении и профиле безопасности АЛК, применяемых или изучаемых при раке яичников, эндометрия и шейки матки, с анализом частоты, клинических проявлений, механизмов развития, профилактики и коррекции нежелательных явлений.

Материалы и методы / Materials and Methods

Настоящая работа выполнена в формате аналитического обзор литературы, посвященного клиническому значению и профилю безопасности АЛК при злокачественных новообразованиях женской репродуктивной системы. В анализ включены публикации, отражающие применение АЛК при раке яичников, эндометрия и шейки матки, а также данные по препаратам, имеющим значение для оценки классовых и мишень-специфических профилей

токсичности. Поиск литературы проводили в PubMed/MEDLINE, Google Scholar, eLIBRARY.ru и по спискам литературы ключевых публикаций. Приоритет отдавали оригинальным клиническим исследованиям I–III фаз, регистрационным исследованиям, объединенным анализам безопасности, систематическим обзорам, клиническим рекомендациям по поддерживающей терапии пациентов с онкологией. Дополнительно анализировали публикации, посвященные молекулярной характеристике АЛК, цитотоксической нагрузке, отношению «лекарство/антитело» и механизмам органоспецифической токсичности.

В обзор включали анализы препаратов, нацеленных на фолатный рецептор альфа (англ. folate receptor alpha, FR α), тканевой фактор (англ. tissue factor, TF), рецептор эпидермального фактора роста человека 2-го типа (англ. human epidermal growth factor receptor 2, HER2), трофобластический антиген клеточной поверхности 2-го типа (англ. trophoblast cell surface antigen 2, Trop-2) и кадгерин-6. Основными параметрами анализа были противоопухолевая активность, частота нежелательных явлений любой степени, частота токсичности $\geq$ 3-й степени, органоспецифические осложнения, сроки их возникновения, обратимость, частота временной отмены, редукции дозы и окончательного прекращения терапии. Отдельно анализировали офтальмологическую токсичность, частоту развития лекарственного пневмонита, кардиотоксичности, периферической нейропатии, геморрагических осложнений, мукозита, гастроинтестинальных нарушений и миелосупрессии. При интерпретации данных учитывали различия между зарегистрированными препаратами и конъюгатами, находящимися на стадии клинического изучения. В связи с гетерогенностью исследований, различиями в популяциях пациенток, линиях терапии, критериях включения и способах регистрации нежелательных явлений количественный анализ не проводили.

Результаты / Results

Мирветуксимаб соравтанзин в терапии FR α -положительного рака яичников / Mirvetuximab soravtansine in the treatment of FR α -positive ovarian cancer

Мирветуксимаб соравтанзин (англ. mirvetuximab soravtansine, MIRV) представляет собой конъюгат «антитело-лекарственное средство», специфически нацеленный на FR α . В его структуру входит цитотоксическая нагрузка DM4 (N2'-деацетил-N2'-(4-меркапто-4-метил-1-оксопентил)-майтанин; ravytansine/DM4), который представляет собой ингибитор микротрубочек из группы мйтаниноидов, соединенная с антителом посредством расщепляемого линкера; среднее отношение «лекарство/антитело» (англ. drug-to-antibody ratio, DAR) составляет около 3,4 [15]. Препарат получил одобрение на основании результатов рандомизированного исследования III фазы MIRASOL, в котором MIRV продемонстрировал

статистически значимое увеличение выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости по сравнению со стандартной химиотерапией второй линии при распространенном раке яичников [16].

По данным ключевых исследований III фазы, профиль безопасности MIRV можно охарактеризовать как в целом удовлетворительный и управляемый. Нежелательные явления любой степени выраженности регистрировались более чем у 90 % пациенток [17], тогда как частота токсичности ≥ 3 -й степени составляла 30–50 % случаев. Коррекционные мероприятия в виде отсрочки введения, снижения дозы и полного прекращения терапии потребовались соответственно у 45, 26 и 12 % пациенток. В одном случае была зарегистрирована токсичность 5-й степени, обусловленная нейтропеническим сепсисом [18].

*Осложнения со стороны органа зрения при терапии мирветуксимабом
соравтанзином / Ocular adverse events associated with mirvetuximab soravtansine therapy*

Нарушения со стороны органа зрения – один из наиболее характерных видов токсичности MIRV. Они включают ухудшение остроты зрения, кератопатию, сухость глаз и светобоязнь. Эти реакции относятся к категории нецелевых, поскольку клетки роговицы человека не экспрессируют FR α [19, 20]. По данным исследования III фазы MIRASOL, офтальмологические нежелательные явления любой степени были зарегистрированы у 56,0 % пациенток, получавших MIRV; частота нежелательных явлений 3-й степени составила: нечёткость зрения – 7,8 %, кератопатия – 9,2 %, сухость глаз – 3,2 %. Медиана времени до появления первых офтальмологических симптомов составила 5,4 недели (диапазон 0,1–68,6). Практически все офтальмологические нежелательные явления разрешались до 0-й или 1-й степени; окончательное прекращение терапии MIRV в связи с офтальмологической токсичностью потребовалось у 4 пациенток (1,8 %) [16, 21].

Пациентки должны быть заранее информированы о возможных изменениях зрения. Перед началом терапии MIRV необходимо обсудить меры профилактики: регулярная гигиена век, ношение солнцезащитных очков при ярком освещении, отказ от контактных линз, ограничение пребывания в сухих помещениях (длительная работа за компьютером, воздействие кондиционеров и вентиляторов, низкая влажность), а также использование увлажняющих глазных капель на протяжении всего курса лечения [20]. До начала терапии проводится базовое офтальмологическое обследование, включающее осмотр в щелевой лампе и определение остроты зрения. Коррекция дозы MIRV с учетом идеальной массы тела снижает вариабельность пиковых концентраций препарата и, как следствие, уменьшает риск офтальмологических осложнений [20]. При появлении новых или прогрессирующих зрительных симптомов пациентка должна быть направлена на внеочередной осмотр к офтальмологу [22].

В исследованиях III фазы MIRV профилактическое применение кортикостероидных глазных капель было обязательным [16, 21]. Однако убедительная доказательная база отсутствует: лишь одно небольшое исследование ($n = 40$) демонстрировало тенденцию к уменьшению выраженности симптомов при их использовании [19]. Учитывая риски длительной местной кортикостероидной терапии (повышение внутриглазного давления, глаукома, катаракта, вторичные инфекции), Европейское агентство по лекарственным средствам (англ. European Medicines Agency, EMA) рекомендует применять кортикостероидные капли лишь при токсичности ≥ 2 -й степени либо по назначению офтальмолога.

При местном применении глюкокортикостероидов необходимо регулярное измерение внутриглазного давления и осмотр с использованием щелевой лампы. Увлажняющие капли следует закапывать не ранее чем через 15 минут после кортикостероидного препарата [21].

В настоящее время продолжается исследование II фазы (IMG853-0424, NCT06365853), в котором сопоставляются различные стратегии профилактики и снижения глазной токсичности MIRV – применение местных кортикостероидов и сосудосуживающих средств.

Осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта при применении мивветуксимаба соравтанзина / Gastrointestinal adverse events associated with mirvetuximab soravtansine therapy

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта при лечении MIRV относятся преимущественно к нецелевым видам токсичности. Наиболее частыми проявлениями являются тошнота (у 35–40 % пациенток), рвота (у 10–20 %) и диарея (около 20 %). Как правило, данные симптомы имеют легкую или умеренную степень выраженности; тяжелая токсичность (≥ 3 -й степени) наблюдается менее чем у 5 % пациенток [16, 21]. Согласно рекомендациям Национальной комплексной онкологической сети (англ. National Comprehensive Cancer Network, NCCN), MIRV относится к группе препаратов со средним риском индуцированной рвоты, поэтому требуется стандартная антиэметическая профилактика: дексаметазон 12 мг в сочетании с антагонистом рецепторов серотонина 3-го типа (5-гидрокситриптаминовых рецепторов 3-го типа, 5-НТ₃ – ондансетрон или гранисетрон) перед введением препарата, а также поддерживающая терапия в течение 2–3 дней – дексаметазон 8 мг или повторный прием антагониста 5-НТ₃-рецепторов [23]. Следует учитывать, что применение антагонистов 5НТ₃-рецепторов повышает риск запоров, особенно у пациенток с перенесенными ранее абдоминальными вмешательствами или перитонеальным канцероматозом. В таких случаях целесообразно рассмотреть альтернативные противорвотные средства, включая метоклопрамид, оланзапин или галоперидол, подбирая терапию индивидуально с учетом клинической ситуации.

*Периферическая невропатия на фоне применения миветуксимаба соравтанзина /
Peripheral neuropathy associated with mirvetuximab soravtansine therapy*

Периферическая невропатия при лечении MIRV относится к нецелевой токсичности, преимущественно связанной с действием тубулин-связывающей майтанзиноидной нагрузки. Частота и выраженность симптомов могут увеличиваться по мере накопления циклов терапии, особенно у пациенток с предшествующей таксан-индуцированной нейропатией. Частота и выраженность невропатии увеличиваются по мере накопления циклов терапии и могут сохраняться после ее прекращения; средний срок персистенции симптомов составляет около 6 недель [16, 21]. В клинических исследованиях периферическая невропатия отмечалась у 22 % пациенток; при этом токсичность ≥ 2 -й степени (ограничивающая повседневную активность) наблюдалась примерно у 1,0 %, что существенно реже, чем при использовании паклитаксела (29 %, в том числе ≥ 2 -й степени – около 5 %) [6]. Преобладали сенсорные нарушения; двигательная невропатия встречалась крайне редко ($< 1,0$ %). Во время терапии MIRV пациентки должны находиться под наблюдением на предмет появления парестезий, жжения, дизестезий или других нейропатических симптомов. При развитии невропатии 2 степени лечение MIRV следует приостановить до регресса симптомов до первой степени. Появление невропатии 3–4-й степени является показанием к полному прекращению терапии MIRV [22].

Данные о степени обратимости невропатии ограничены. В объединенном анализе 683 пациенток, включенном в исследования MIRASOL, FORWARD-1 и исследование фазы I (NCT01609556), полное разрешение симптомов после прекращения терапии MIRV было зарегистрировано у 23 % больных, частичное – у 12 %; у 65 % улучшения не наблюдалось [17]. У значительной части пациенток, сохранявших симптомы, имела место предшествующая невропатия, часто обусловленная предшествующей таксановой химиотерапией (в 30–50 % случаев) [17]. Специфических методов лечения невропатии, индуцированной MIRV, в настоящее время не разработано. Основой ведения остается модификация режима терапии (отсрочка, снижение дозы, отмена препарата) и реабилитационные мероприятия, направленные на поддержание двигательной активности. Для симптоматического контроля могут применяться прегабалин, габапентин, дулоксетин, а также местные средства (например, капсаицин) [24]. Доказательные данные об эффективности охлаждения или компрессионных методик при невропатии, связанной с MIRV, отсутствуют.

Пневмонит / Pneumonitis

Пневмонит относится к нежелательным явлениям, представляющим особый интерес при лечении MIRV. По данным клинических исследований, его частота составляет около 10 % [16, 21]. В исследовании PICCOLO зарегистрировано 3 случая пневмонита 3-й степени

тяжести (4 %), а в исследовании MIRASOL трое пациенток прекратили терапию MIRV вследствие развития пневмонита, степень выраженности которого не была уточнена [16]. При появлении дыхательных симптомов крайне важно исключить альтернативные причины, включая инфекционный процесс, лекарственно-индуцированное поражение легких другим препаратом или прогрессирование опухолевого поражения. Пациентки должны быть проинструктированы относительно ранних признаков заболевания – нарастающей одышки, сухого кашля, субфебрилитета, затрудненного дыхания. Рекомендуется динамическое наблюдение и своевременная оценка клинических и рентгенологических изменений.

Другие проявления токсичности / Other manifestations of toxicity

К числу иных неблагоприятных реакций, наблюдаемых при лечении MIRV, относятся повышенная утомляемость (30–35 %), снижение аппетита (до 30 %), транзиторное повышение активности печеночных ферментов (15–20 %) и умеренная гематологическая токсичность (5–15 %) [16, 21]. Как правило, данные нарушения соответствовали 1–2-й степени выраженности и лишь в единичных случаях требовали изменения дозы или временной отсрочки введения препарата. Алоpecia отмечалась у 2 % пациенток в исследовании MIRASOL, что существенно ниже по сравнению с паклитакселом, для которого частота алопеции достигала 29 % [16].

АЛК, нацеленные на тканевой фактор: тизотумаб ведотин / TF-targeted ADCs: tisotumab vedotin

Тканевой фактор является ключевым инициатором внешнего пути коагуляции, вступая в комплекс с фактором VII. Он активно экспрессируется на поверхности опухолевых клеток, а также в эпителиальных тканях с высокой степенью васкуляризации, включая эпителий глаза [25, 26]. Тизотумаб ведотин (англ. tisotumab vedotin, TV) представляет собой конъюгат «антитело-лекарственное средство», направленный против TF и несущий микротубулингибирующую цитотоксическую нагрузку [25]. Связывание с мишенью способно локально нарушать коагуляционный каскад, что формирует целевой механизм геморрагической токсичности, а экспрессия TF в эпителии глаза объясняет специфическую для этого препарата целевую офтальмотоксичность, принципиально отличающую его от MIRV [26–28].

Осложнения со стороны органа зрения при применении тизотумаба ведотина / Ocular adverse events associated with tisotumab vedotin therapy

Нарушения со стороны органа зрения при терапии тизотумабом ведотин (англ. tisotumab vedotin, TV) относятся к нацеленной офтальмотоксичности, что принципиально отличает его от MIRV: TF экспрессируется клетками глазного эпителия, поэтому токсическое действие препарата может затрагивать ткани глаза непосредственно через связывание с мишенью [20, 25]. Частота офтальмологических нежелательных явлений составляла 50–60 %, при этом тяжелая токсичность (≥ 3 -й степени) регистрировалась в 5–10 % случаев; именно

глазные осложнения были основной причиной модификации лечения, включая отсрочку, снижение дозы и отмену терапии у 16, 10 и 5,6 % пациенток соответственно [25]. Ключевым патофизиологическим механизмом является воспалительная реакция, что обосновывает более широкое, по сравнению с MIRV, применение топических кортикостероидов в профилактике и коррекции осложнений [20, 26]. В структуре проявлений офтальмотоксичности преобладали: конъюнктивит – около 35 %, сухость глаз – 20–25 %, кератит – 10–15 %, блефарит – 5–10 % [25, 29–32]. Средний срок появления симптомов был ранним – около 1,2 месяца от начала терапии [25, 29–32], при этом у 3 % больных наблюдалась отсроченная токсичность (> 30 дней после последнего введения препарата) [25]. Положительная динамика офтальмотоксичности на фоне стандартных мер коррекции отмечалась у большинства пациенток: полное разрешение симптомов достигалось у 59 %, частичный регресс – у 31 % больных [25].

Врачи онкогинекологи должны проводить обучение пациенток базовым правилам офтальмологической профилактики: ежедневная гигиена век, отказ от контактных линз, использование солнцезащитных очков при ярком освещении, регулярное применение увлажняющих («смазывающих») глазных капель, ограничение воздействия сухого воздуха и длительной зрительной нагрузки. В исследовании I/II фазы innovaTV-201 (NCT02001623) после включения 77 пациенток в протокол были внесены изменения, что позволило снизить общую частоту глазных осложнений с 80 до 60 % [32]. Скорректированный профилактический комплекс включал кортикостероидные и сосудосуживающие капли, холодные компрессы на периорбитальную область и постоянное использование увлажняющих капель [25, 32]. В исследовании innovaTV-301 профилактические меры были частью стандартной премедикации, частота окончательной отмены TV из-за глазной токсичности в нем составила 5,6 % [25, 27].

Периферическая невропатия при терапии тизотумабом ведотином / Peripheral neuropathy associated with tisotumab vedotin therapy

Периферическая невропатия при применении TV относится к нецелевым видам токсичности, обусловленным действием микротубул-ингибирующей цитотоксической нагрузки [25]. Нейропатические симптомы регистрировались у 38 % пациенток, при этом доля случаев тяжелой токсичности ($\geq$ 3-й степени) составляла 5–6 % [25, 27]. Медианный срок появления первых проявлений невропатии – около 2,4 месяца от начала лечения [25]. Клинический спектр нарушений преимущественно представлен сенсорным компонентом: периферическая сенсорная невропатия наблюдалась в 74 % от всех эпизодов, парестезии – в 10 %, сенсомоторные нарушения – в 6 %, изолированная двигательная невропатия – в 5 % случаев [25]. Обратимость нейротоксичности имеет умеренный характер: полное разрешение симптомов достигалось у 18 % пациенток, частичное улучшение – у 21 % [25].

Нейротоксичность становилась причиной модификации режима терапии: прерывание введения препарата потребовалось у 6 % пациенток, снижение дозы – у 9,6 %, окончательная отмена – у 5,6 % случаев [25]. При развитии невропатии 2-й степени противоопухолевое лечение приостанавливают до регресса токсичности до первой степени с последующей коррекцией дозы, при токсичности $\geq$ 3-й степени терапию TV прекращают полностью [27].

Как и в случае с АЛК против FRA, на сегодняшний день специфических патогенетически направленных методов коррекции нейротоксичности не разработано. Основу ведения составляют адаптация дозового режима, симптоматическая медикаментозная поддержка (антиконвульсанты для лечения нейропатической боли – прегабалин, габапентин, дулоксетин) и реабилитационные подходы при моторном дефиците [25, 27].

Геморрагические осложнения при терапии тизотумабом ведотином / Hemorrhagic complications associated with tisotumab vedotin therapy

Тканевой фактор, являясь ключевым инициатором внешнего пути коагуляции через комплекс с фактором VII, активно экспрессируется на поверхности опухолевых клеток и эпителиальных тканей с высокой степенью васкуляризации. TV – конъюгат «антитело-лекарственное средство», направленный против TF, при связывании с рецептором способен локально нарушать коагуляционный каскад, что формирует целевой механизм геморрагической токсичности [27, 28]. Ввиду того, что пациентки с клинически значимыми коагулопатиями, кровотечениями в анамнезе и нестабильной антикоагулянтной терапией преимущественно не включались в регистрационные исследования, в реальной практике запуск терапии TV должен сопровождаться персонализированной оценкой геморрагического риска, особенно при опухолях с признаками сосудистой инвазии, после облучения малого таза или при продолжающемся подборе доз антикоагулянтов [28]. При наличии лабораторных нарушений гемостаза или в процессе титрования антикоагулянтной терапии показана взвешенная междисциплинарная оценка допустимости начала TV с сопоставлением ожидаемой пользы и потенциальной угрозы кровотечения [28].

По объединенным данным клинических исследований II–III фазы, кровотечения развивались у 25–30 % больных, преимущественно поражая слизистые оболочки: носовые геморрагии регистрировались наиболее часто, что объясняется экспрессией TF в эпителиальном слое носа и его обильной сосудистой сетью, далее по частоте следовали вагинальные кровотечения и гематурия [25, 30]. Токсичность $\geq$ 3-й степени среди всех эпизодов кровотечения наблюдалась примерно у 1,0 % пациенток [25, 30]. Терапевтическая тактика определяется тяжестью и локализацией геморрагий: при кровотечениях 2-й степени, требующих медицинского вмешательства при стабильной гемодинамике, и при первом эпизоде 3-й степени (госпитализация, необходимость переливания крови, инвазивная

остановка) следует временно приостановить введение TV и далее, после регресса токсичности до первой степени, провести редукцию дозы [27], при этом повторные кровотечения ≥ 3 -й степени и, особенно, кровотечения критической локализации – центральная нервная система и легкие являются показанием к окончательной отмене препарата [27].

Для коррекции геморрагических осложнений необходим динамический клинико-лабораторный мониторинг: оценка гемодинамической стабильности, уровня гемоглобина и тромбоцитов, ключевых тестов коагуляции [25, 27]. Базовыми являются локальные гемостатические подходы – тампонада носовой полости и влагалища, ирригационная терапия и катетеризация при урологических источниках, при необходимости – наложение гемостатического шва или эндоскопическая остановка [25, 27]. Допустимо применение антифибринолитиков при слизистых кровотечениях, включая транексамовую кислоту 500–1000 мг каждые 6–12 часов, но она противопоказана при гематурии и других урологических источниках кровотечения [24]. При угрозе жизни или продолжающемся кровотечении, несмотря на консервативные меры, в индивидуальном порядке могут быть применены селективная артериальная эмболизация или хирургическая остановка кровотечения [24].

Осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта при терапии тизотумабом ведотином / Gastrointestinal adverse events associated with tisotumab vedotin therapy

При терапии TV нередко отмечаются гастроинтестинальные расстройства. В клинических наблюдениях наиболее частыми симптомами были тошнота – примерно у 30 % пациенток, диарея – у 25–30 %, запоры – около 25 %, а также боли в животе – у 10–15 % [25, 29–32]. Несмотря на частоту жалоб, тяжелые осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта встречались редко. В то же время зарегистрированы случаи непроходимости тонкой кишки – у 6 пациентов (2,4 %), тогда как перфорации кишечника отмечено не было [25, 30]. Согласно рекомендациям NCCN, TV относится к препаратам с низким риском индуцированной тошноты и рвоты. В связи с этим для предотвращения симптомов рекомендуется стандартная противорвотная премедикация – однократный прием дексаметазона, антагониста 5-HT₃-рецепторов или оланзапина перед введением препарата, при необходимости – дальнейшее поддерживающее лечение антагонистами 5-HT₃ либо метоклопрамидом [23]. В целом, гастроинтестинальная токсичность TV имеет умеренный характер, редко требует серьезных медико-хирургических вмешательств и, как правило, поддается контролю средствами симптоматической терапии и стандартной противорвотной премедикацией.

Другие проявления токсичности / Other manifestations of toxicity

Наряду с описанными ранее осложнениями, терапия TV сопровождалась и другими нежелательными явлениями. Алопеция наблюдалась у 25–35 % пациенток, что позволяет

обсуждать возможность применения холодовой терапии (охлаждения) кожи головы для профилактики выпадения волос у заинтересованных больных [25, 29–32]. При этом данный подход остается вспомогательной опцией и может быть рекомендован пациенткам индивидуально после оценки противопоказаний, коморбидного фона и ожидаемой переносимости процедуры. Гематологическая токсичность при терапии TV в целом имела менее выраженный характер по сравнению с классическими режимами химиотерапии. В структуре нарушений преобладала анемия – у 25–30 % пациенток, при этом токсичность ≥ 3 -й степени отмечалась примерно у 5 %; нейтропения развивалась у 5–10 % больных, в том числе 3 % случаев соответствовали токсичности ≥ 3 -й степени; тромбоцитопения регистрировалась у 7 % пациенток, при этом 3 % эпизодов были ≥ 3 -й степени выраженности [25, 29–32].

HER2-направленные АЛК / HER2-targeted ADCs

HER2 является одной из клинически значимых мишеней для АЛК при солидных опухолях. В онкогинекологии наибольшее значение имеет трастузумаб дерукстекан, продемонстрировавший активность при HER2-экспрессирующих опухолях эндометрия, шейки матки и яичников. Трастузумаб эмтанзин также относится к HER2-направленным АЛК, однако его зарегистрированные показания связаны преимущественно с HER2-положительным раком молочной железы. Поэтому в настоящем обзоре он рассматривается не как препарат с установленной онкогинекологической нишей, а как референтный представитель класса, полезный для сопоставления конструкции и профиля токсичности HER2-направленных конъюгатов [11–13].

Трастузумаб эмтанзин / Trastuzumab emtansine

Трастузумаб эмтанзин (англ. trastuzumab emtansine, T-DM1) представляет собой HER2-направленный АЛК, состоящий из трастузумаба, майтанзиноидного ингибитора микротрубочек DM1 и стабильного нерасщепляемого тиоэфирного линкера. Среднее отношение «лекарство/антитело» составляет приблизительно 3,5. После связывания с HER2 комплекс интернализуется, подвергается лизосомальной деградации и высвобождает активные метаболиты DM1, нарушающие сборку микротрубочек [11]. В исследованиях EMILIA и KATHERINE T-DM1 продемонстрировал клиническую эффективность при HER2-положительном раке молочной железы [12, 13]. Эти данные не следует напрямую экстраполировать на рак яичников, эндометрия или шейки матки. Значение T-DM1 для настоящего обзора состоит прежде всего в характеристике классового профиля безопасности HER2-направленных АЛК с нерасщепляемым линкером и микротубул-ингибирующей нагрузкой. К наиболее значимым нежелательным явлениям T-DM1 относятся тромбоцитопения, повышение активности печеночных трансаминаз, гепатотоксичность, утомляемость, тошнота, кровотечения и периферическая невропатия. Реже наблюдаются

снижение фракции выброса левого желудочка, инфузионные реакции и интерстициальное поражение легких. До начала и в процессе лечения необходимы оценка функции печени, общий анализ крови с определением числа тромбоцитов и динамический контроль функции левого желудочка. При выраженной тромбоцитопении, гепатотоксичности, симптомной сердечной недостаточности или интерстициальном поражении легких требуется временная приостановка, снижение дозы либо окончательная отмена препарата в соответствии с тяжестью осложнения [11].

Трастузумаб дерукстекан / Trastuzumab deruxtecan

Трастузумаб дерукстекан (англ. trastuzumab deruxtecan, T-DXd) представляет собой HER2-направленный АЛК на основе гуманизированного антитела класса IgG1 и цитотоксической нагрузки ингибитора топоизомеразы I дерукстекана. Компоненты соединены расщепляемым линкером; среднее отношение «лекарство/антитело» составляет около 8. Липофильность высвобожденного метаболита обеспечивает «эффект свидетеля», но одновременно может способствовать нецелевому воздействию на нормальные ткани [33]. В исследовании DESTINY-PanTumor02 T-DXd продемонстрировал клинически значимую активность при HER2-экспрессирующих распространенных опухолях яичников, шейки матки и эндометрия [34].

Профиль безопасности T-DXd характеризуется частыми гастроинтестинальными нежелательными явлениями, утомляемостью и дозозависимой миелосупрессией. Особого внимания требуют лекарственный пневмонит и кардиотоксичность. Безопасное применение препарата предполагает раннее выявление респираторных симптомов, динамическую визуализацию органов грудной клетки, оценку функции левого желудочка и своевременную модификацию режима лечения [33, 34].

Осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта при терапии трастузумаб дерукстеканом / Gastrointestinal complications associated with trastuzumab deruxtecan therapy

Рвота – одно из клинически значимых нежелательных явлений, ассоциированных с применением T-DxD. Согласно рекомендациям Международной ассоциации поддерживающей терапии при раке (англ. Multinational Association of Supportive Care in Cancer, MASCC) и Европейского общества медицинской онкологии (англ. European Society for Medical Oncology, ESMO), для T-DxD характерен уровень эметогенного риска «от среднего до высокого» [35]. В то же время по классификации NCCN, T-DxD относится к препаратам с высоким риском рвоты [23, 36].

В недавнем рандомизированном многоцентровом исследовании II фазы показано, что трехкомпонентная противорвотная профилактика – дексаметазон + антагонист 5-HT₃ + антагонист рецепторов нейрокина 1-го типа (англ. neurokinin-1 receptor antagonist, NK₁-RA)

статистически значимо снижает частоту и тяжесть тошноты и рвоты по сравнению со стандартной двухкомпонентной схемой. По данным этого исследования, у примерно каждой третьей пациентки, получившей тройную профилактику, фиксировалось заметное уменьшение выраженности эметических симптомов. На основании этих данных целесообразно рекомендовать противорвотную схему «высокого риска» при каждом цикле применения T-DxD. Альтернативная тактика – схема «умеренного риска» (дексаметазон + антагонист 5-HT₃) может быть обоснована в первом цикле для оценки переносимости, с дальнейшей коррекцией при необходимости. Иногда наблюдаются диарея и диспепсические явления: по данным регистрационных исследований, до 28 % пациенток испытывали гастроинтестинальные расстройства любой степени, при этом 3–4-я степень диареи отмечалась примерно у 2 % [37]. Такая токсичность, вероятно, связана с топоизомеразной нагрузкой T-DxD, аналогичной иринотекан-подобному эффекту.

В целом, несмотря на часто возникающие желудочно-кишечные расстройства, тяжелые осложнения (перфорация кишечника, стойкая кишечная непроходимость) отмечаются крайне редко, что делает возможным адекватное контролируемое применение T-DxD при условии своевременного противорвотного и симптоматического сопровождения.

Кардиотоксичность при терапии трастузумаб дерукстеканом / Cardiotoxicity during trastuzumab deruxtecan therapy

Роль HER2 в физиологии кардиомиоцитов признана критически важной, что провоцирует риск развития кардиотоксичности при терапии АЛК, нацеленных на этот рецептор [38]. При применении T-DxD наблюдалась в основном обратимая редукция фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ): по данным регистрирующих исследований, среднее снижение составляло около 7,7 % при любой степени тяжести. Помимо этого, описаны отдельные случаи развития сердечной недостаточности, острый миокардит, а также удлинение интервала QT на электрокардиограмме [39].

С учетом этих рисков, международные рекомендации по кардиологическому мониторингу при противоопухолевой терапии предусматривают комплексный подход. В документах Европейского общества кардиологии (англ. European Society of Cardiology, ESC) рекомендовано выполнение базовой эхокардиографии перед началом терапии, альтернативой может служить магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца или мультиспиральная компьютерная томография (КТ) для оценки исходной функции и структуры сердца. При этом важна стратификация индивидуального кардиоваскулярного риска с использованием признанных шкал [40, 41]. Кроме того, целесообразно периодическое исследование кардиальных биомаркеров тропонинов и натрийуретических пептидов В-типа: мозгового натрийуретического пептида (англ. brain natriuretic peptide, BNP) и N-концевого

предшественника мозгового натрийуретического пептида (англ. N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP) для раннего выявления субклинического повреждения миокарда. В ситуациях стандартного риска контроль эхокардиографических параметров можно проводить каждые 3 месяца. При повышенном риске – более часто, возможно ежемесячно. При выявлении снижения ФВ ЛЖ более чем на 20 % от исходного уровня или абсолютного снижения до значения < 40 % рекомендуется немедленно приостановить терапию T-DxD и повторить эхокардиографию через 3 недели. В случае восстановления ФВ ЛЖ до > 40 – 45 % или до уровня не менее чем на 10 % выше минимума возможно возобновление терапии в прежней дозе. Любые случаи клинически значимой сердечной недостаточности служат показанием к окончательному прекращению T-DxD [39].

У большинства пациенток, получающих T-DxD, регистрируемое при контрольном расчете QTc (корригированный интервал QT) не сопровождается клинически значимыми электрофизиологическими нарушениями и не приводит к симптомным аритмиям, что позволяет отнести эти изменения к бессимптомным и, как правило, клинически несущественным [42]. Тем не менее перед началом лечения рекомендуется выполнение исходной (базовой) электрокардиографии [40], поскольку документирование QTc необходимо для безопасного динамического наблюдения. При выявлении удлинения интервала QTcF до значений ≥ 500 мс на этапе до лечения требуется обязательная консультация кардиолога и оценка кардиориска [42]. Такой подход особенно важен, если у пациентки имеются дополнительные факторы, способные влиять на электрофизиологию миокарда (электролитные нарушения, сопутствующая терапия препаратами с аритмогенным потенциалом). Решение о старте или модификации терапии T-DxD в данной когорте должно приниматься коллегиально с учетом экспертного заключения кардиолога.

Лекарственный пневмонит при терапии трастузумаб дерукстеканом / Drug-induced pneumonitis during therapy with trastuzumab deruxtecan

Несмотря на прогресс в оптимизации дозирования и алгоритмов мониторинга T-DXd, риск развития интерстициальной болезни легких или пневмонита составляет около 10 %, при этом описаны летальные эпизоды [43–45]. Предполагается, что токсичность связана с HER2-независимым захватом конъюгата альвеолярными макрофагами и последующим высвобождением цитотоксической нагрузки [33].

С клинической точки зрения любой новый сухой кашель, одышка, боль за грудиной, лихорадка без очевидного инфекционного очага или снижение насыщения крови кислородом требуют исключения лекарственного пневмонита. Пациентки должны быть заранее проинструктированы о необходимости немедленно сообщать о новых респираторных симптомах [44, 45]. Перед началом терапии следует оценить анамнез заболеваний лёгких,

курение, хроническую обструктивную болезнь легких, бронхиальную астму и постлучевые изменения; наличие факторов риска требует междисциплинарной оценки соотношения «польза/риск» [43–45].

Большинство эпизодов пневмонита развивается в течение первого года лечения. До начала терапии рекомендуется выполнить КТ органов грудной клетки, а последующее наблюдение планировать с учетом исходного респираторного риска. К факторам повышенного риска относят хронические заболевания легких, исходное снижение сатурации, пожилой возраст, выраженное нарушение функции почек и применение более высокой дозы T-DXd [43, 45].

Тактика ведения пневмонита, связанного с T-DXd, зависит от степени тяжести. При бессимптомных рентгенологических изменениях введение препарата приостанавливают и рассматривают назначение системных кортикостероидов. Возобновление терапии возможно только после полного разрешения изменений и индивидуальной оценки риска. При симптомном пневмоните препарат отменяют окончательно и проводят лечение в соответствии с рекомендациями по лекарственно-индуцированной интерстициальной болезни легких [43–45].

Повторное назначение T-DXd после разрешения пневмонита не является стандартной практикой. Отдельные публикации описывают успешное возобновление терапии после полного регресса изменений у тщательно отобранных пациенток при отсутствии равноценных альтернатив; такое решение допустимо только междисциплинарно и после подробного обсуждения риска [46].

Утомляемость при терапии трастузумаб дерукстеканом / Fatigue associated with trastuzumab deruxtecan therapy

Утомляемость является частым нежелательным явлением при терапии T-DXd и может ограничивать повседневную активность и качество жизни. Ведение включает поиск и коррекцию анемии, болевого синдрома, нарушений сна, нутритивной недостаточности и психологического дистресса, а также индивидуальный подбор физической активности. При стойкой клинически значимой утомляемости вопрос о модификации дозы следует решать с учётом противоопухолевого эффекта и альтернатив лечения [34].

Прочие нежелательные явления при терапии трастузумаб дерукстеканом / Other adverse events associated with trastuzumab deruxtecan therapy

Реакции, связанные с инфузионным введением T-DxD, регистрируются редко (в 1–3 %), преимущественно соответствуют 1–2-й степени тяжести и в рамках регистрационных клинических программ не сопровождалась токсичностью $\geq$ 3-й степени. Периферическая невропатия в начальных циклах лечения наблюдается нечасто, при этом имеет тенденцию

проявляться по мере продолжения терапии; ее общая частота составляет около 13 %, при этом случаи 3–4-й степени выраженности носят единичный характер.

В исследовании DESTINY-PanTumor02 частота алопеции у пациенток с онкогинекологическими опухолями находилась в диапазоне 12,5–22,5 %, что требует обязательного обсуждения с больной мер поддерживающей коррекции, поскольку выпадение волос нередко приводит к снижению самооценки и ухудшению приверженности лечению. Убедительных прямых доказательств эффективности холодового охлаждения кожи головы специально при терапии АЛК не получено; тем не менее опубликованные результаты метаанализа в солидной онкологии подтверждают протективный эффект охлаждения кожи головы в снижении риска химиотерапевтической алопеции, что позволяет рассматривать данный метод как дополнительную, но не обязательную опцию сопровождения у заинтересованных пациенток при отсутствии противопоказаний [47].

Гематологическая токсичность T-DxD встречается значительно чаще, чем инфузионные или нейротоксические реакции, и представлена преимущественно нейтропенией (33 %; $\geq$ 3-й степени – 19 %), анемией (27,7 %; $\geq$ 3-й степени – 11 %) и тромбоцитопенией (17 %; $\geq$ 3-й степени – 6 %). При развитии нейтропении 3-й степени без фебрилитета допустимо продолжение лечения с возвратом к прежней дозе после восстановления показателей крови, тогда как 4-я степень или фебрильная нейтропения требуют обязательного снижения дозового уровня в последующих циклах. При тромбоцитопении $\geq$ 3-й степени введение препарата временно прекращают до стабилизации показателей: при 3-й степени – с последующей редукцией дозы, при 4-й степени – решение о модификации терапии принимают коллегиально после полного разрешения токсичности. В связи с отсутствием клинических данных о выделении T-DXd с грудным молоком и потенциальным риском серьезных нежелательных реакций у ребенка грудное вскармливание следует прекратить на период лечения и в течение 7 месяцев после введения последней дозы препарата [48].

АЛК, нацеленные на Trop-2 / Trop-2-targeted ADCs

Trop-2 – трансмембранный кальций-связывающий гликопротеин семейства белков, ассоциированных с опухолевой трансдукцией кальциевого сигнала (англ. tumor-associated calcium signal transducer, TACSTD), который часто демонстрирует гиперэкспрессию в ряде солидных опухолей, включая рак эндометрия и эпителиальный рак яичников [3]. Повышенный уровень его экспрессии ассоциируется с неблагоприятным прогнозом и агрессивным клиническим течением заболевания. Биологическая роль Trop-2 в опухолевой прогрессии многокомпонентна: он усиливает клеточную пролиферацию, подавляет апоптоз, способствует эпителиально-мезенхимальной пластичности, повышает инвазивный потенциал

и облегчает диссеминацию опухолевых клеток. Эти эффекты реализуются как за счет прямой сигнальной активности рецептора, так и через модуляцию ключевых онкогенных путей, регулирующих клеточный цикл, миграцию и метастатический каскад, что делает Trop-2 обоснованной и перспективной мишенью для лекарственного нацеливания при онкогинекологических заболеваниях.

Датопотамаб дерукстекан / Datopotamab deruxtecan

Датопотамаб дерукстекан (англ. datopotamab deruxtecan, Dato-DXd) АЛК, содержащий дерукстекан, ингибитор топоизомеразы I, соединенный с моноклональным антителом посредством стабильного в плазме крови, ферментзависимого расщепляемого линкера на основе тетрапептидов, среднее отношение «лекарство/антитело» (DAR) составляет около 4. В исследовании II фазы TROPION-PanTumor03, посвященном оценке препарата при опухолях эндометрия и яичников, сообщалось об объективных ответах на терапию: частота объективного ответа (англ. objective response rate, ORR) составляла 43 % при эпителиальном раке яичников и 27,5 % при раке эндометрия соответственно [49].

Клинический спектр нежелательных явлений Dato-DxD в целом соответствует ранее описанным профилям токсичности АЛК с топоизомеразной нагрузкой. Наиболее частыми осложнениями были мукозит слизистой оболочки полости рта, тошнота, рвота, утомляемость, анемия и алопеция. Отдельного внимания требуют осложнения, имеющие потенциальное клиническое значение: лекарственный пневмонит, инфузионные реакции и офтальмологические нарушения. По данным TROPION-PanTumor03, совокупная частота токсичности 3–4-й степени превышала 40 %; серьезные нежелательные явления регистрировались примерно у 28 % пациенток, что нередко становилось причиной отсрочки или редукции дозы. Окончательная отмена терапии вследствие токсичности потребовалась у 7,5 % больных раком эндометрия и у 5,7 % пациенток с раком яичников. Учитывая кумулятивный характер части осложнений, применение препарата требует регулярного клинического и инструментального контроля, индивидуальной корректировки дозового режима и междисциплинарного сопровождения для обеспечения безопасного продолжения противоопухолевой терапии.

Мукозит полости рта при терапии датопотамаб дерукстеканом / Oral mucositis associated with datopotamab deruxtecan therapy

Мукозит полости рта при применении Dato-DxD имеет биологическое объяснение: Trop-2 экспрессируется в эпителии слизистой оболочки и протоках слюнных желез, что определяет уязвимость этих тканей при воздействии АЛК [50]. Стоматит и мукозит относятся к частым нежелательным явлениям терапии и регистрируются у 53–63 % пациенток, при этом тяжелая токсичность ($\geq$ 3-й степени) отмечается в 3–9 % случаев. Клиническая картина

включает очаговую или диффузную гиперемию слизистой оболочки, эрозивно-язвенные дефекты, болевой синдром в ротоглотке и повышенную контактную кровоточивость; дополнительные проявления могут включать сухость во рту вследствие снижения слюноотделения, реактивное увеличение и уплотнение слюнных желез, отечность десневого края, затруднение глотания и искажение вкусового восприятия. Профилактика базируется на щадящей гигиене: бережная чистка зубов, аккуратное использование зубной нити и ежедневные полоскания растворами с нейтральным pH и противовоспалительными свойствами; допускается применение как топических кортикостероидных ополаскивателей по назначению стоматолога, так и альтернативных безопасных средств, включая слабощелочные растворы (например, бикарбонат натрия), при условии контроля переносимости. Охлаждение слизистой оболочки ротовой полости во время инфузии может рассматриваться как вспомогательная превентивная мера для снижения локального захвата препарата [51]. Пациенткам следует рекомендовать исключение механических и химических раздражителей: хрустящих и избыточно соленых закусок, алкогольных и кислых напитков. При развитии стоматита важно оптимизировать уходовые мероприятия, поддерживать расчетные целевые показатели белка и калорийности диеты преимущественно за счет мягких, термически неагрессивных продуктов, корректировать болевой синдром и мониторировать гидратацию; при стойкой токсичности 2–3-й степени на фоне адекватного сопровождения допускается обсуждение редукции дозы препарата, тогда как прогрессирование до 3–4-й степени, несмотря на коррекцию модифицируемых причин ухудшения, требует пересмотра лекарственного режима.

Тошнота и рвота при терапии дапототамаб дерукстеканом / Nausea and vomiting associated with datopotamab deruxtecan therapy

Тошнота и рвота являются частыми нежелательными явлениями при терапии Dato-DxD и отмечаются примерно у 60 % пациенток, при этом подавляющее большинство эпизодов соответствуют 1–2-й степени тяжести и носят контролируемый, обратимый характер. Опубликованные данные об оптимальном объеме антиэметической профилактики остаются неоднородными, однако в действующих рекомендациях NCCN препарат относится к группе с высоким эметогенным риском, что обосновывает применение упреждающего профилактического режима для предотвращения тошноты и рвоты в каждом цикле лечения [23].

Реакции, связанные с инфузией при терапии дапототамаб дерукстеканом / Infusion-related reactions associated with datopotamab deruxtecan therapy

При инфузии Dato-DxD возможен широкий спектр неблагоприятных реакций: от субфебрилитета и слабости до синдромов с тошнотой, рвотой, головной болью,

головокружением, одышкой, снижением артериального давления как с признаками гиперчувствительности, так и без них. Большинство таких событий не связано с IgE-медирированной аллергией, а обусловлено высвобождением цитокинов в ответ на связывание АЛК с клетками-мишенями. Для минимизации риска, включая редкие, но потенциально тяжелые осложнения (вплоть до анафилаксии), перед каждой инфузией рекомендуется премедикация: антигистаминные препараты + ацетаминофен (по необходимости, с глюкокортикоидами). В случае возникновения реакции инфузии терапия должна быть временно приостановлена, а скорость введения снижена вдвое. При легкой реакции (первая степень) последующие инфузии могут возобновляться на стандартной скорости. Если регистрируется реакция 2-й степени, вначале следует применять пониженную скорость, а при отсутствии повторных реакций постепенно вернуть исходный темп инфузии. При тяжелых реакциях (3–4-й степени) препарат Dato-DxD подлежит отмене навсегда [51]. В исследовании TROPION-PanTumor01 реакции, связанные с инфузией (все степени тяжести), отмечались примерно у 20 % пациенток [52]; из них около 2 % приходились на тяжелые (≥ 3 -й степени) события, что подчеркивает необходимость непрерывного мониторинга в течение минимум одного часа после завершения инфузии Dato-DxD.

Осложнения со стороны роговицы и конъюнктивы при терапии датопотамаб дерукстеканом / Corneal and conjunctival complications associated with datopotamab deruxtecان therapy

Поражения глазной поверхности при терапии Dato-DxD относятся к нецелевым офтальмологическим токсическим реакциям, включающим спектр нарушений от синдрома сухого глаза, транзиторного снижения остроты зрения и конъюнктивита до тяжелых форм воспалительного поражения роговицы, включая язвенный кератит. В исследовании TROPION-PanTumor03 офтальмологические нарушения регистрировались приблизительно у 40 % пациенток, при этом подавляющее большинство случаев соответствовало 1–2-й степени тяжести, а проявления 3-й степени имели единичный характер [50, 51]. Профилактика включает регулярное применение увлажняющих офтальмологических растворов (искусственные слезы без консервантов, 4 раза в сутки) и отказ от контактных линз. Важно наблюдение за симптомами кератита: сухость, слезотечение, светобоязнь и изменение остроты зрения. При необходимости частоту закапывания искусственных слез допускается увеличить до 8 раз в сутки [51]. При появлении симптомов показана консультация офтальмолога, а при токсичности ≥ 2 -й степени осмотр специалиста обязателен, при тяжелых и персистирующих поражениях глаза допускается индивидуальная коррекция дозы Dato-DxD [51].

Сацитузумаб тирумотекан / Sacituzumab tirumotecan

Сацитузумаб тирумотекан (англ. sacituzumab tirumotecan, sac-TMT, SKB264/MK-2870) – АЛК, нацеленный против Trop-2, созданный на основе инновационного ингибитора топоизомеразы (KL610023) и гидролитически расщепляемого линкера; среднее отношение «лекарство/антитело» составляет около 7,4. В настоящее время в международной кооперации проводится рандомизированное исследование III фазы ENGOT-en23/GOG-3095/MK-2870-005 [53], оценивающее монотерапию sac-TMT у пациенток с распространенным раком эндометрия после химиотерапии и/или иммунотерапии, в сопоставлении с химиотерапией по выбору врача. В исследовании II фазы KL264-I-01 препарат изучался у пациенток с рецидивами рака эндометрия и эпителиального рака яичников, прошедших многолинейное лечение; в указанных когортах ORR составила 34 % при раке эндометрия и 40 % при раке яичников, а медиана выживаемости без прогрессирования – 6 месяцев [54]. Профиль безопасности препарата преимущественно определялся гематологическими нарушениями: анемия отмечалась у 34–39 % пациенток (токсичность $\geq$ 3-й степени около 14 %), нейтропения – у 23–29 % (токсичность $\geq$ 3-й степени 12–19 %). Гастроинтестинальные осложнения регистрировались часто, но носили умеренный, управляемый характер: стоматит, тошнота и рвота отмечались преимущественно в виде нарушений 1–2-й степени; частота рвоты в исследовании составляла 16 % (все степени тяжести), тяжелых событий и летальных эпизодов не зарегистрировано. Алоpecia на фоне терапии sac-TMT наблюдалась у значительной доли больных (до 45 %), что типично для данного класса конъюгатов, содержащих топоизомеразную нагрузку, и требует обсуждения с пациенткой психоэмоциональной поддерживающей тактики. Важно отметить отсутствие зарегистрированных случаев лекарственного пневмонита и фебрильной нейтропении, а также отсутствие летальных исходов, связанных с токсичностью; случаи окончательной отмены sac-TMT из-за побочных эффектов были редкими, что в совокупности указывает на принципиальную управляемость осложнений и возможность продолжения терапии при динамическом контроле безопасности.

Сацитузумаб говитекан / Sacituzumab govitecan

Сацитузумаб говитекан (англ. sacituzumab govitecan) – АЛК против Trop-2, содержащий цитотоксическую нагрузку SN-38 (активный метаболит иринотекана) и гидролитически расщепляемый линкер CL2A, обеспечивающий плазменную стабильность; отношение «лекарство/антитело» составляет около 7,6. В корзинном исследовании II фазы TROPiCS-03 оценивались эффективность и переносимость препарата у пациенток с рецидивирующим и ранее многократно леченным раком эндометрия [55]; препарат сопровождался умеренным и предсказуемым профилем токсичности, соответствующим известному классовому спектру нежелательных явлений для данного конъюгата, при этом осложнения 3-й степени и выше регистрировались примерно у 80 % больных и включали прежде всего нарушения желудочно-

кишечной переносимости (тошнота, диарея), выраженную слабость и проявления миелотоксичности; выпадение волос наблюдалось приблизительно у 45 % пациенток, что требовало симптоматической и психологической поддержки, но не носило необратимого характера.

Крупный метаанализ по солидным опухолям указывает, что противоопухолевая активность сацитузумаба говитекана превосходит однокомпонентную химиотерапию, при этом лечение закономерно сопровождается значимо более высокой частотой специфических нежелательных явлений, преимущественно кумулятивной диареей, увеличенной более чем в 6 раз по сравнению с традиционной химиотерапией, а также повышением риска анемии и нейтропении; отмечена вероятность инфекционных осложнений на фоне нейтропении, включая фебрильные формы у отдельных пациенток, получавших другие режимы (данные по раку мочевого пузыря и молочной железе), что подчеркивает необходимость персонализированной настороженности и регулярного анализа крови перед каждым циклом лечения, особенно у больных с факторами, повышающими гематологическую уязвимость организма, исходя из анамнеза и сопутствующей терапии [56]. Важно подчеркнуть, что в онкогинекологических когортах, проходивших наблюдение по TROPiCS-03, жизнеугрожающие токсические синдромы развивались исключительно редко, а основные проявления оставались управляемыми при условии рутинного лабораторного сопровождения и своевременной дозовой адаптации.

АЛК, нацеленные на кадгерин-6 / Cadherin-6-targeted ADCs

Ралудотатуг дерукстекан / Raludotatug deruxtecan

Ралудотатуг дерукстекан (англ. raludotatug deruxtecan, R-DXd; ранее DS-6000a) представляет собой исследуемый АЛК, направленный против кадгерина-6 (CDH6). Препарат содержит гуманизированное антитело класса IgG1, расщепляемый пептидный линкер и производное ингибитора топоизомеразы I; среднее отношение «лекарство/антитело» составляет приблизительно 8 [10]. В исследовании фазы I у пациенток с ранее многократно леченным платинорезистентным раком яичников получены сигналы противоопухолевой активности, послужившие основанием для дальнейшей клинической разработки препарата [57].

Эффективность и безопасность R-DXd изучаются в международном рандомизированном исследовании II/III фазы REJOICE-Ovarian01 у пациенток с платинорезистентным раком яичников высокой степени злокачественности, первичным раком брюшины или раком маточной трубы [58]. В опубликованном анализе фазы I первых 45 пациенток нежелательные явления, связанные с лечением, наблюдались у 93 % больных, а осложнения 3-й степени и выше – у 44 %. Наиболее частыми были тошнота, рвота,

утомляемость и диарея, отмена терапии вследствие токсичности потребовалась приблизительно у 11 % пациенток [57].

Обсуждение / Discussion

Проведенный анализ показывает, что АЛК в онкогинекологии нельзя рассматривать как единую по безопасности терапевтическую группу. Несмотря на общий принцип адресной доставки цитотоксической нагрузки, профиль нежелательных явлений существенно различается между препаратами и определяется совокупностью нескольких факторов: экспрессией мишени в нормальных тканях, классом цитотоксического агента, стабильностью линкера, отношением «лекарство/антитело», режимом дозирования и предшествующей противоопухолевой терапией. Наиболее показателен контраст между мирветуксимабом соравтанзином и тизотумабом ведотином. Оба препарата часто вызывают офтальмологические осложнения, однако их патогенез различен. При мирветуксимабе соравтанзине глазная токсичность преимущественно рассматривается как нецелевая и связана с особенностями захвата или высвобождения цитотоксической нагрузки в тканях роговицы [19, 20]. При тизотумабе ведотине офтальмотоксичность в большей степени связана с экспрессией тканевого фактора в структурах глаза и воспалительным компонентом поражения [29, 31]. Это различие имеет практическое значение, поскольку профилактика и коррекция осложнений не должны быть одинаковыми для всех АЛК. HER2-направленные препараты также демонстрируют неоднородность токсичности. Трастузумаб эмтанзин важен как референтный представитель класса, но его данные в основном относятся к HER2-положительному раку молочной железы [11–13] и не должны прямо переноситься на онкогинекологические опухоли. Трастузумаб дерукстекакан имеет более непосредственное значение для рака эндометрия, шейки матки и яичников [34], однако его применение требует особого внимания к лекарственному пневмониту [43, 45], миелосупрессии [34] и кардиальной безопасности [38, 39]. Следовательно, объединение HER2-направленных АЛК без разграничения их конструкции и клинической области применения может приводить к методологически неверным выводам.

Тгор-2-направленные препараты формируют отдельный профиль токсичности, наиболее полно охарактеризованный для датопотамаба дерукстекакана, в котором важное место занимают мукозит, гастроинтестинальные нарушения, миелосупрессия и алоpecia [49, 51]. Эти осложнения нередко не являются жизнеугрожающими, но существенно влияют на качество жизни, переносимость лечения и вероятность сохранения эффективной противоопухолевой экспозиции. Поэтому в клинической практике важны не только правила временной отмены или редукции дозы, но и ранняя поддерживающая терапия: профилактика мукозита, коррекция тошноты и диареи, нутритивное сопровождение, контроль показателей

крови и информирование пациенток о симптомах, требующих немедленного обращения [51]. С практической точки зрения применение АЛК требует предварительной органоспецифической оценки риска, поскольку отдельные препараты ассоциированы с разными профилями токсичности. Для мирветуксимаба соравтанзина рекомендуется исходное офтальмологическое обследование до начала терапии [20]; для тизотумаба ведотина - офтальмологический осмотр и оценка коагуляционного статуса [29, 31]; для HER2-направленных препаратов - исходная оценка сердечно-сосудистой системы в соответствии с рекомендациями по кардио-онкологии [40, 41]; для трастузумаба дерукстекана дополнительно - оценка исходной функции легких и выявление факторов риска лекарственного пневмонита [43, 45]. Такой подход особенно важен у пациенток, ранее получавших многолинейную химиотерапию, лучевую терапию, таксаны, препараты платины или иммунные контрольные ингибиторы, что повышает риск лекарственного пневмонита при последующем применении T-DXd [43, 45].

Ограничения / Limitations

Ограничением настоящего обзора является неоднородность источников: включенные исследования различались по фазе клинической разработки, типу опухоли, числу предшествующих линий терапии, критериям включения, длительности наблюдения и способам регистрации нежелательных явлений. Часть перспективных препаратов пока представлена только ранними исследованиями или тезисами крупных онкологических конгрессов, что ограничивает точность оценки редких и отсроченных осложнений. Поэтому приведенные частоты токсичности следует интерпретировать как ориентиры для клинического наблюдения, а не как окончательные сравнительные показатели безопасности.

Заключение / Conclusion

Антитело-лекарственные конъюгаты стали одним из наиболее перспективных направлений системной терапии злокачественных новообразований женской репродуктивной системы. Их значение особенно возрастает при рецидивирующем, платино-резистентном и ранее многократно леченном заболевании, когда возможности стандартной химиотерапии ограничены. Наибольшую клиническую значимость в онкогинекологии имеют препараты, нацеленные на FR α , TF и HER2; Trop-2 и кадгерин-6 остаются важными перспективными мишенями. Профиль безопасности АЛК не является универсальным для всего класса. Мирветуксимаб соравтанзин требует активного офтальмологического наблюдения; тизотумаб ведотин ассоциирован с офтальмологическими, неврологическими и геморрагическими осложнениями; трастузумаб дерукстекан требует особого контроля лекарственного пневмонита, кардиотоксичности и миелосупрессии; Trop-2-направленные препараты чаще сопровождаются мукозитом, гастроинтестинальными нарушениями и гематологической

токсичностью. Эти различия определяются не только опухолевой мишенью, но и цитотоксической нагрузкой, свойствами линкера, отношением «лекарство/антитело» и режимом дозирования. Безопасное применение АЛК предполагает предварительную оценку индивидуального риска, информирование пациенток, междисциплинарное наблюдение и заранее определенные правила временной отмены, снижения дозы и возобновления терапии.

Практически значимым направлением является создание единых таблиц токсичности и алгоритмов мониторинга, позволяющих сопоставлять препараты между собой и своевременно выявлять осложнения, ограничивающие лечение. Дальнейшие исследования должны быть направлены на прямое сопоставление токсичности отдельных АЛК, уточнение факторов риска офтальмологических, легочных, кардиальных и гематологических осложнений, оценку профилактических вмешательств и разработку персонализированных алгоритмов модификации дозы. Для клинической практики особенно важны исследования, которые связывают биомаркеры экспрессии мишени не только с вероятностью ответа, но и с риском органоспецифической токсичности.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 09.05.2026. В доработанном виде: 14.07.2026. Принята к печати: 20.07.2026. Опубликована онлайн: 21.07.2026.	Received: 09.05.2026. Revision received: 14.07.2026. Accepted: 20.07.2026. Published online: 21.07.2026.
Вклад авторов	Author's contribution
Все авторы принимали равное участие в сборе, анализе и интерпретации данных.	All authors participated equally in the collection, analysis and interpretation of the data.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	The authors declare no conflict of interests.
Финансирование	Funding
Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки.	The authors declare no funding.
Комментарий издателя	Publisher's note
Содержащиеся в этой публикации утверждения, мнения и данные были созданы ее авторами, а не издательством ИРБИС (ООО «ИРБИС»). Издательство ИРБИС снимает с себя ответственность за любой ущерб, нанесенный людям или имуществу в результате использования любых идей, методов, инструкций или препаратов, упомянутых в публикации.	The statements, opinions, and data contained in this publication were generated by the authors and not by IRBIS Publishing (IRBIS LLC). IRBIS Publishing disclaims any responsibility for any injury to peoples or property resulting from any ideas, methods, instructions, or products referred in the content.
Права и полномочия	Rights and permissions
ООО «ИРБИС» обладает исключительными правами на эту статью по Договору с автором (авторами) или другим правообладателем (правообладателями). Использование этой статьи регулируется исключительно условиями этого Договора и действующим законодательством.	IRBIS LLC holds exclusive rights to this paper under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s). Usage of this paper is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.

Литература / References:

1. Чернобровкина А.Е. Заболеваемость злокачественными новообразованиями женской половой сферы населения Санкт-Петербурга. *Здоровье населения и среда обитания – ЗНУСО*. 2022;1(1):29–35. <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2022-30-1-29-35>.
Chernobrovkina A.E. The incidence of malignant tumors of the female reproductive system in St. Petersburg. *Public Health and Life Environment – PH&LE*. 2022;1(1):29–35. (In Russ.). <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2022-30-1-29-35>.
2. Liang Y., Dai X., Chen J. et al. Global burden and trends in pre- and post-menopausal gynecological cancer from 1990 to 2019, with projections to 2040: a cross-sectional study. *Int J Surg*. 2025;111(1):891–903. <https://doi.org/10.1097/JS9.0000000000001956>.
3. Файзуллина З.Р., Жиленко А.А., Исламгулов А.Х. и др. Роль нанотехнологий в диагностике и лечении злокачественных новообразований женской репродуктивной системы. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2025;19(4):590–607. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2025.617>.
Faizullina Z.R., Zhilenko A.A., Islamgulov A.Kh. et al. The role of nanotechnologies in diagnostics and treatment of female reproductive system cancer. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2025;19(4):590–607. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2025.617>.
4. Tolcher A., Hamilton E., Coleman R.L. The evolving landscape of antibody-drug conjugates in gynecologic cancers. *Cancer Treat Rev*. 2023;116:102546. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2023.102546>.
5. Fu Z., Li S., Han S. et al. Antibody drug conjugate: the "biological missile" for targeted cancer therapy. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7(1):93. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00947-7>.
6. Khongorzul P., Ling C.J., Khan F.U. et al. Antibody-drug conjugates: a comprehensive review. *Mol Cancer Res*. 2020;18(1):3–19. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-19-0582>.
7. Fasih S., Welch S., Lohmann A.E. Antibody-drug conjugates: a start of a new era in gynecological cancers. *Curr Oncol*. 2024;31(11):7088–106. <https://doi.org/10.3390/curroncol31110522>.
8. Nguyen T.D., Bordeau B.M., Balthasar J.P. Mechanisms of ADC toxicity and strategies to increase ADC tolerability. *Cancers (Basel)*. 2023;15(3):713. <https://doi.org/10.3390/cancers15030713>.
9. Chen L., Lucas A.T., Mansfield A.S. et al. Evaluation of innate immune system, body habitus, and sex on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of anetumab ravtansine in patients with cancer. *Clin Transl Sci*. 2025;18(3):e70178. <https://doi.org/10.1111/cts.70178>.

10. Wilson E.M., Eskander R.N., Binder P.S. Recent therapeutic advances in gynecologic oncology: a review. *Cancers (Basel)*. 2024;16(4):770. <https://doi.org/10.3390/cancers16040770>.
11. Genentech, Inc. KADCYLA® (ado-trastuzumab emtansine) for injection, for intravenous use: prescribing information [Internet]. *South San Francisco (CA): Genentech, Inc.*; revised May 2025. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/125427s121lbl.pdf. [Accessed: 30.04.2026].
12. Verma S., Miles D., Gianni L. et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;367(19):1783–91. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209124>.
13. von Minckwitz G., Huang C.S., Mano M.S. et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(7):617–28. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814017>.
14. Щербачева А.О., Сибирцев Д.М., Савин Н.Н. и др. Внеклеточные везикулы в диагностике и прогнозировании злокачественных новообразований женской репродуктивной системы: современные данные и перспективы. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2025;19(6):942–65. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2025.641>.
 Sherbacheva A.O., Sibirtsev D.M., Savin N.N. et al. Extracellular vesicles in diagnostics and prognosis of malignant neoplasms of the female reproductive system: current data and future perspectives. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2025;19(6):942–65. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2025.641>.
15. Ab O., Whiteman K.R., Bartle L.M. et al. MGN853, a folate receptor- α (FR α)-targeting antibody-drug conjugate, exhibits potent targeted antitumor activity against FR α -expressing tumors. *Mol Cancer Ther*. 2015;14(7):1605–13. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-14-1095>.
16. Moore K.N., Angelergues A., Konecny G.E. et al. Mirvetuximab soravtansine in FR α -positive, platinum-resistant ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2023;389(23):2162–74. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2309169>.
17. Moore K.N., Lorusso D., Oaknin A. et al. Safety and tolerability of mirvetuximab soravtansine monotherapy for folate receptor alpha-expressing recurrent ovarian cancer: An integrated safety summary. *Gynecol Oncol*. 2024;191:249–58. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2024.10.013>.

18. Bogani G., Coleman R.L., Vergote I. et al. Mirvetuximab soravtansine-gynx: first antibody/antigen-drug conjugate (ADC) in advanced or recurrent ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2024;34(4):469–77. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2023-004924>.
19. Matulonis U.A., Birrer M.J., O'Malley D.M. et al. Evaluation of prophylactic corticosteroid eye drop use in the management of corneal abnormalities induced by the antibody-drug conjugate mirvetuximab soravtansine. *Clin Cancer Res*. 2019;25(6):1727–36. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-2474>.
20. Hendershot A., Slabaugh M., Riaz K.M. et al. Strategies for prevention and management of ocular events occurring with mirvetuximab soravtansine. *Gynecol Oncol Rep*. 2023;47:101155. <https://doi.org/10.1016/j.gore.2023.101155>.
21. Moore K.N., Oza A.M., Colombo N. et al. Phase III, randomized trial of mirvetuximab soravtansine versus chemotherapy in patients with platinum-resistant ovarian cancer: primary analysis of FORWARD I. *Ann Oncol*. 2021;32(6):757–65. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.02.017>.
22. Агафонова Ю.А., Федяев Д.В., Омеляновский В.В., Снеговой А.В. Преемственность лекарственного обеспечения на амбулаторном и стационарном этапах терапии онкологических пациентов. Проблемы и пути решения. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2021;43(3):37–44. <https://doi.org/10.17116/medtech20214303137>.
Agafonova Yu.A., Fedyaev D.V., Omelyanovskiy V.V., Snegovoy A.V. Continuity of outpatient and inpatient drug supply of cancer patients – problems and solutions. *Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2021;43(3):37–44. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/medtech20214303137>.
23. Berger M.J., Ettinger D.S., Aston J. et al. NCCN Guidelines Insights: Antiemesis, Version 2.2017. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017;15(7):883–93. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2017.0117>.
24. Swarm R.A., Youngwerth J.M., Agne J.L. et al. Adult Cancer Pain, Version 2.2025, NCCN Clinical Practice Guidelines In Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2025;23(7):e250032. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2025.0032>.
25. Vergote I., González-Martín A., Fujiwara K. et al. Tisotumab vedotin as second- or third-line therapy for recurrent cervical cancer. *N Engl J Med*. 2024;391(1):44–55. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2313811>.
26. Kim S.K., Ursell P., Coleman R.L. et al. Mitigation and management strategies for ocular events associated with tisotumab vedotin. *Gynecol Oncol*. 2022;165(2):385–92. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2022.02.010>.

27. Luu K., Chu A., Chang B. A review of the novel tissue factor antibody-drug conjugate: Tisotumab vedotin. *J Oncol Pharm Pract.* 2023;29(2):441–9. <https://doi.org/10.1177/10781552221139775>.
28. Arn C.R., Halla K.J., Gill S. Tisotumab vedotin safety and tolerability in clinical practice: managing adverse events. *J Adv Pract Oncol.* 2023;14(2):139–52. <https://doi.org/10.6004/jadpro.2023.14.2.4>.
29. de Bono J.S., Concini N., Hong D.S. et al. Tisotumab vedotin in patients with advanced or metastatic solid tumours (InnovaTV 201): a first-in-human, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(3):383–93. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30859-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30859-3).
30. Vergote I., Van Nieuwenhuysen E., O'Cearbhaill R.E. et al. Tisotumab vedotin in combination with carboplatin, pembrolizumab, or bevacizumab in recurrent or metastatic cervical cancer: results from the innovaTV 205/GOG-3024/ENGOT-cx8 study. *J Clin Oncol.* 2023;41(36):5536–49. <https://doi.org/10.1200/JCO.23.00720>.
31. Yonemori K., Kuboki Y., Hasegawa K. et al. Tisotumab vedotin in Japanese patients with recurrent/metastatic cervical cancer: results from the innovaTV 206 study. *Cancer Sci.* 2022;113(8):2788–97. <https://doi.org/10.1111/cas.15443>.
32. Hong D.S., Concini N., Vergote I. et al. Tisotumab vedotin in previously treated recurrent or metastatic cervical cancer. *Clin Cancer Res.* 2020;26(6):1220–8. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-2962>.
33. Kumagai K., Aida T., Tsuchiya Y. et al. Interstitial pneumonitis related to trastuzumab deruxtecan, a human epidermal growth factor receptor 2-targeting Ab-drug conjugate, in monkeys. *Cancer Sci.* 2020;111(12):4636–45. <https://doi.org/10.1111/cas.14686>.
34. Meric-Bernstam F., Makker V., Oaknin A. et al. Efficacy and safety of trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-expressing solid tumors: primary results from the DESTINY-PanTumor02 phase II trial. *J Clin Oncol.* 2024;42(1):47–58. <https://doi.org/10.1200/JCO.23.02005>.
35. Herrstedt J., Clark-Snow R., Ruhlmann C.H. et al. 2023 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting. *ESMO Open.* 2024;9(2):102195. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2023.102195>.
36. Kennedy S.K.F., Goodall S., Lee S.F. et al. 2020 ASCO, 2023 NCCN, 2023 MASCC/ESMO, and 2019 CCO: a comparison of antiemetic guidelines for the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting in cancer patients. *Support Care Cancer.* 2024;32(5):280. <https://doi.org/10.1007/s00520-024-08462-x>.
37. Iihara H., Shimokawa M., Bando H. et al. Doublet or triplet antiemetic prophylaxis for nausea and vomiting induced by trastuzumab deruxtecan: an Open-Label, Randomized, and

- Multicenter Exploratory Phase 2 Study. *J Cancer*. 2023;14(14):2644–54. <https://doi.org/10.7150/jca.87169>.
38. Zalaquett Z., Rita Hachem M.C., Assi A. et al. Cardiac toxicity of HER-2 targeting antibody-drug conjugates: overview and clinical implications. *Future Oncol*. 2024;20(38):3151–67. <https://doi.org/10.1080/14796694.2024.2407756>.
39. Liu F., Li H., Yin G., Pan Y. Incidence of HER2-targeted antibody-drug conjugates-related cardiac events: a meta-analysis. *J Cancer*. 2024;15(1):90–102. <https://doi.org/10.7150/jca.90090>.
40. Lyon A.R., López-Fernández T., Couch L.S. et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2022;23(10):e333–465. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeac106>.
41. Lyon A.R., Dent S., Stanway S. et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(11):1945–60. <https://doi.org/10.1002/ehjhf.1920>.
42. Shimomura A., Takano T., Takahashi S. et al. Effect of trastuzumab deruxtecan on QT/QTc interval and pharmacokinetics in HER2-positive or HER2-low metastatic/unresectable breast cancer. *Clin Pharmacol Ther*. 2023;113(1):160–9. <https://doi.org/10.1002/cpt.2757>.
43. Powell C.A., Modi S., Iwata H. et al. Pooled analysis of drug-related interstitial lung disease and/or pneumonitis in nine trastuzumab deruxtecan monotherapy studies. *ESMO Open*. 2022;7(4):100554. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100554>.
44. Rugo H.S., Crossno C.L., Gesthalter Y.B. et al. Real-world perspectives and practices for pneumonitis/interstitial lung disease associated with trastuzumab deruxtecan use in human epidermal growth factor receptor 2-expressing metastatic breast cancer. *JCO Oncol Pract*. 2023;19(8):539–46. <https://doi.org/10.1200/OP.22.00480>.
45. Henning J.W., Brezden-Masley C., Gelmon K. et al. Managing the risk of lung toxicity with trastuzumab deruxtecan (T-DXd): a Canadian perspective. *Curr Oncol*. 2023;30(9):8019–38. <https://doi.org/10.3390/curroncol30090582>.
46. de Weger V.A., Schutte T., Konings I.R.H.M., Menke-van der Houven van Oordt C.W. Successful trastuzumab-deruxtecan rechallenge after interstitial lung disease: a case report. *J Breast Cancer*. 2023;26(5):519–23. <https://doi.org/10.4048/jbc.2023.26.e38>.

47. Rugo H.S., Voigt J. Scalp hypothermia for preventing alopecia during chemotherapy. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Breast Cancer*. 2018;18(1):19–28. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2017.07.012>.
48. Trastuzumab Deruxtecan. Drugs and Lactation Database (LactMed®) [Internet]. *Bethesda (MD): National Institute of Child Health and Human Development*, 2006. 2023 Mar 15.
49. Oaknin A., Ang J.E., Rha S.Y. et al. 714MO Datopotamab deruxtecan (Dato-DXd) in patients with endometrial (EC) or ovarian cancer (OC): results from the phase II TROPION-PanTumor03 study. *Ann Oncol*. 2024;35(Suppl 2):547–8. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.08.776>.
50. Alberti S., Miotti S., Stella M. et al. Biochemical characterization of Trop-2, a cell surface molecule expressed by human carcinomas: formal proof that the monoclonal antibodies T16 and MOv-16 recognize Trop-2. *Hybridoma*. 1992;11(5):539–45. <https://doi.org/10.1089/hyb.1992.11.539>.
51. Heist R.S., Sands J., Bardia A. et al. Clinical management, monitoring, and prophylaxis of adverse events of special interest associated with datopotamab deruxtecan. *Cancer Treat Rev*. 2024;125:102720. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2024.102720>.
52. Shimizu T., Sands J., Yoh K. et al. First-in-Human, Phase I Dose-Escalation and Dose-Expansion Study of Trophoblast Cell-Surface Antigen 2-Directed Antibody-Drug Conjugate Datopotamab Deruxtecan in Non-Small-Cell Lung Cancer: TROPION-PanTumor01. *J Clin Oncol*. 2023;41(29):4678–87. <https://doi.org/10.1200/JCO.23.00059>.
53. Lorusso D., Mirza M.R., Martin-Babau J. et al. A phase III, randomized, open-label, multicenter study of sacituzumab tirumotecan (sac-TMT) monotherapy vs treatment of physician's choice chemotherapy in patients with endometrial cancer who have received prior chemotherapy and immunotherapy: ENGOT-en23/GOG-3095/MK-2870-005. *Ann Oncol*. 2024;35(Suppl 2):592. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.08.2153>.
54. Wang D., Wang K., An R. et al. 715MO Safety and efficacy of sacituzumab tirumotecan (sac-TMT) in patients (pts) with previously treated advanced endometrial carcinoma (EC) and ovarian cancer (OC) from a phase II study. *Ann Oncol*. 2024;35(Suppl 2):548. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.08.777>.
55. Santin A.D., Corr B.R., Spira A. et al. Efficacy and Safety of Sacituzumab Govitecan in Patients With Advanced Solid Tumors (TROPiCS-03): analysis in patients with advanced endometrial cancer. *J Clin Oncol*. 2024;42(29):3421–9. <https://doi.org/10.1200/JCO.23.02767>.

56. Zhang Y., Chen J., Wang X. et al. Efficacy and safety of Sacituzumab govitecan in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Front Oncol.* 2025;15:1624386. <https://doi.org/10.3389/fonc.2025.1624386>.
57. Moore K.N., Philipovskiy A., Harano K. et al. 745MO Raludotatug deruxtecan (R-DXd; DS-6000) monotherapy in patients with previously treated ovarian cancer (OVC): subgroup analysis of a first-in-human phase I study. *Ann Oncol.* 2023;34(Suppl 2):510. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.09.1924>.
58. Ray-Coquard I.L., Richardson D.L., Hasegawa K. et al. REJOICE-Ovarian01: a phase 2/3 study of raludotatug deruxtecan (R-DXd) in patients with platinum-resistant ovarian cancer (OVC). *J Clin Oncol.* 2024;42(16 Suppl):TPS5625. https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.TPS5625.

Сведения об авторах / About the authors:

Узденова Джамиля Муратовна / Dzhamilya M. Uzdenova. E-mail: dzhami.uzd00@gmail.com.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-7021-4906>.

Тимофеева Елизавета Андреевна / Elizaveta A. Timofeeva. ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-1313-6378>.

Исаев Дмитрий Максимович / Dmitriy M. Isaev. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-8352-5081>.

Местоева Зарина Беслановна / Zarina B. Mestoeva. ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-1152-5106>.

Евсикова Екатерина Романовна / Ekaterina R. Evsikova. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-7853-9077>.

Кузнецова Анна Андреевна / Anna A. Kuznetsova. ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-3064-7549>.

Забелин Никита Витальевич / Nikita V. Zabelin. ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-8409-8005>.

Коваленко Юлия Витальевна / Yulia V. Kovalenko. ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-9559-0071>.

Кузнецов Данил Сергеевич / Danil S. Kuznetsov. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-6534-5114>.

Бембеева Александра Евгеньевна / Alexandra E. Bembeeva. ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-2308-8064>.

Монид Кирилл Андреевич / Kirill A. Monid. ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-9381-9756>.

Колехо Анастасия Витальевна / Anastasiya V. Koleukho. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-7470-8047>.

Гиль Ульяна Михайловна / Ulyana M. Gil. ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-9137-9873>.