

Neželeni učinki zdravljenja z zaviralcem EGFR – cetuksimabom

Janja Ocvirk

Povzetek

Cetuksimab je himerno humano mišje protitelo proti receptorju za epidermalni rastni dejavnik (EGFR). Zdravilo je bilo v kliničnih raziskavah učinkovito pri različnih malignih obolenjih. Že nekaj let je v klinični uporabi za zdravljenje metastatskega kolorektalnega karcinoma ter tumorjev glave in vratu. Pri uporabi zaviralcev EGFR je pogosto izražena kožna toksičnost, med njimi najpogosteje akniformni izpuščaji. Pri nekaterih bolnikih opažamo kserozo, ekceme, pike kože, teleangiektazije, spremembe nohtov in paronihijo, hiperpigmentacije kože pa so redkeje. Obvladovanje kožnih sprememb pomaga bolnikom prebroditi neželene učinke, ki jih povzroča cetuksimab, vendar je pri tem izredno pomembno sodelovanje bolnikov. Kožna toksičnost je navadno obvladljiva s topično ali sistemsko uporabo antibiotikov in protivnetnih zdravil. Za uspeh pa je ključno, da so bolniki pred začetkom zdravljenja poučeni o tem in da ob prvih znakih kožne toksičnosti hitro ukrepamo.

Tarčna zdravila so tista, ki delujejo na točno določeno mesto v/na celici. Ideja o usmerjenem zdravljenju sega desetletja v preteklost. Z odkritjem človeškega genoma je bila dana podlaga za določanje bioloških lastnosti tumorja in za razvoj bioloških zdravil. Rakave celice so spremenjene lastne celice, ki so ušle normalnemu uravnavanju delitve, rasti in programirane celične smrti. Snovi, ki so odgovorne za rast in razvoj rakastih celic, so postale možne tarče za nova zdravila. Večina tarčnih zdravil učinkuje na snovi, ki jih je več v/na rakastih celicah kot zdravih, ali pa se vpletajo v procese, ki so veliko pomembnejši za rast in razvoj rakavih celic kot normalnih. Za nastanek rakastih celic so zelo pomembni protoonkogeni (celični onkogeni), ker so bistveni kontrolni proteini (beljakovine) razmnoževanja in celične rasti. V zdravih celicah je izražanje teh proteinov in njihovih receptorjev skrbno uravnano. Včasih pa se pojavijo celice, ki se ne odzovejo na normalni regulacijski mehanizem, kar pripelje do razvoja raka. Zdravila, ki delujejo na točno določeno mesto okvare v/na celici, imenujemo tarčna zdravila.

Vloga receptorjev EGFR v razvoju raka

Receptorji EGFR so prisotni na površini nekaterih normalno delujočih celic (na primer na koži in laseh), v povečanem številu pa na površini mnogih rakavih celic. Ko se rastni dejavniki vežejo na receptor EGFR rakave celice, sprožijo v njej procese, katerih rezultat so povečana celična delitev, nastanek tumorske mase, tvorba krvnih žilic (angiogeneza) in metastaziranje oziroma nastajanje oddaljenih zasevkov. Zaviranje delovanja receptorjev EGFR je pomemben cilj zdravljenja, kajti njihovo povečano število ni prisotno samo na rakavih celicah bolnikov s kolorektalnim rakom, ampak tudi pri bolnikih z rakom glave in vratu, pljučnim rakom,

rakom na ledvicah in pri mnogih drugih.

V laboratorijih so zato izdelali monoklonsko protitelesa. To so beljakovine, ki delujejo tako, da se specifično vežejo na svoje receptorje in zavirajo njihovo premočno izraženo delovanje. Uporabljamo jih pri zdravljenju raka. Eno izmed njih je tudi zdravilo cetuksimab (Erbix).

Cetuksimab je monoklonsko protitelo IgG1, ki se veže na receptor za epidermalni rastni dejavnik (EGFR). Zaradi te vezave tumorska celica ne more več sprejemati sporočil, ki jih potrebuje za rast, napredovanje procesa in metastaziranje. Posledica delovanja cetuksimaba je torej zmanjšana razrast rakavih celic, povečana smrt rakavih celic (apoptoza), zmanjšana tvorba oddaljenih zasevkov in zmanjšana tvorba novih krvnih žilic (antiangiogenezni učinek). Cetuksimab je prvo biološko zdravilo za zdravljenje napredovelega raka debelega črevesa in danke, ki deluje prek vezave na zunajcelični del receptorja EGFR.

Receptorji za epidermalni rastni dejavnik so v povečanem številu prisotni na površini mnogih rakavih celic. Na receptor EGFR se vežejo rastni dejavniki. Pri tem se sprožijo procesi, katerih rezultat sta delitev in rast celic. Monoklonsko protitelo, torej zdravilo, se namesto rasti dejavnikov veže na receptor EGFR, s čimer prekine delitev celic in rast tumorja.

Cetuksimab uporabljamo za zdravljenje napredovelega raka debelega črevesa in danke v kombinaciji s kemoterapijo, za zdravljenje raka glave in vratu pa skupaj z radioterapijo. Ker deluje drugače kot kemoterapija, se lahko kombinirata, kar poveča učinkovitost zdravljenja.

Kot vsa zdravila ima tudi cetuksimab lahko neželene učinke. Najpogostejše so alergijske reakcije in spremembe na koži. Pri približno 5 od 100 bolnikov obstaja verjetnost, da se bo pojavila alergična reakcija. Za blago do zmerno alergično reakcijo so značilni zvišana telesna temperatura, mrzlica, slabost, izpuščaji in težave z dihanjem. Huda alergična reakcija je redka in se navadno pojavi med prvo infuzijo in največ eno uro po koncu infuzije.

Kožne spremembe

Tarčna zdravila, ki delujejo proti receptorju EGFR, pogosto povzročijo neželene učinke na koži: kožne izpuščaje, suho kožo, spremembe na nohtih in ob njih ter spremembe las. Pred pojavom izpuščajev se navadno pojavi rdečica z občutkom pečenja. Večinoma se izpuščaji pojavijo na obrazu, temenu, prsih in na hrbtu. Ker so kožni izpuščaji na prvi pogled podobni aknam, jih imenujemo tudi aknam podobni izpuščaji. Včasih se naknadno ognojijo in/ali postanejo srbeči. Pojavijo se pri 80 do 86 % bolnikov, zdravljenih s cetuksimabom, navadno v prvih tednih prejemanja zdravila. Sčasoma izginejo oziroma se njihova intenzivnost zmanjša.

Raziskave so potrdile, da so izpuščaji na koži pogosto dober napovedni dejavnik oziroma pokazatelj uspešnosti zdravljenja (sliki 1 in 2).



Slika 1. Akniformni izpuščaj na obrazu.



Slika 2. Akniformni izpuščaj na trupu v značilni obliki črke V.

Za zdravljenje kožnih izpuščajev uporabljamo topične antibiotike, na primer eritromicin in klindamicin. Ta zdravila lahko kožo dražijo ali jo osušijo. Če lokalna uporaba antibiotikov ne zadošča, uporabimo sistemsko zdravilo. Pri uporabi teh zdravil moramo vedeti, da se učinki ne pojavijo takoj, zato je navadno potrebno nekajtedensko zdravljenje. Nekateri antibiotiki (tetraciklinski antibiotiki) povečajo občutljivost kože za sonce, pa tudi spremenjena koža je mnogo občutljivejša. Zato je zelo pomembna zaščita pred soncem, predvsem pa izogibanje soncu čez opoldne (od 11h do 16h).

Po večmesečnem zdravljenju bolniki opažajo zelo suho kožo, ki se lušči. Koža lahko postane zelo srbeča in se brez ustreznega zdravljenja lahko vname. Da zmanjšamo možnosti za nastanek vnetja, priporočamo kratko prhanje z mlačno vodo in uporabo neodišavljenih gelov ali olj za prhanje. Priporočamo, da se po umivanju voda le popivna z mehko brisačo. Vlažilni losjon ali kremo pa je treba nanesti vsaj dvakrat na dan.

V 16 do 20 % se lahko pojavijo tudi spremembe kože okoli nohtov, ki se kažejo z bolečino, oteklino, rdečino in razpo-



Slika 3. Paronihija.

kami (sliki 3 in 6). Koža okoli nohtov postane zelo suha in razpokana ter se s konca prstov lahko celo začne lupiti. Poleg tega lahko oteče obnohtna kožica, nekateri nohti se lahko tudi vrastejo.

Spremembe nohtov se navadno pojavijo tedne ali mesece po začetku zdravljenja z zaviralci receptorjev EGFR in pogosto vztrajajo nekaj tednov ali mesecev po koncu jemanja zdravila. Pogosteje so prizadeti prsti na nogah in palci na rokah. Tako kot kožni izpuščaji se lahko bolezen nohtov med zdravljenjem izboljša ali poslabša. Včasih težava izgine brez zdravljenja. Vendar v nasprotju z izpuščaji, ki nakazujejo uspešnost ciljnega zdravljenja raka, težave z nohti nimajo take povezave.

Včasih na predelih, kjer je koža zelo suha, nastanejo razpoke, predvsem na rokah in nogah. Za zdravljenje uporabljamo topične antibiotike in kortikosteroide.

Približno dva do tri mesece po začetku zdravljenja z zaviralci receptorjev EGFR se lahko pojavijo spremembe na lasih. Postanejo tanki, lomljivi ali kodrasti. Včasih pride do povečane rasti dlak na obrazu. Zgornja ustnica in brada lahko postaneta bolj poraščeni, trepalnice in obrvi se lahko podaljšajo (sliki 4 in 5). Če so dlake na obrazu moteče, se lahko odstranijo z elektrolizo, laserjem ali voskom. Po dolgotrajni uporabi cetuximaba lahko nastajajo tudi teleangiektazije.



Slika 4. Trihomegalija.



Slika 5. Povečana poraščenost zaradi uporabe zaviralcev EGFR.



Slika 6. Ragade kože.

Neželeni učinki na koži, ki nastajajo ob uporabi zaviralcev EGFR, so raznoliki in se pojavljajo v različnih časovnih obdobjih. Če jih hitro prepoznamo in ukrepamo, so obvladljivi; njihovo intenziteto močno zmanjšamo ali pa jih odpravimo.

To zelo pomembno za dobro kakovost življenja bolnikov, ta pa izboljša njihovo sodelovanje. Oboje skupaj pa vodi k boljšim rezultatom zdravljenja.

Viri

1. Baselga J. Why the epidermal growth factor receptor? The rationale for cancer therapy. *Oncologist*. 2002; 7 Suppl 4: 2–8.
2. Moosmann N, Heinemann V. Cetuximab in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2007; 7 (2): 243–256.
3. Frieze DA, McCune JS. Current Status of Cetuximab for the Treatment of Patients with Solid Tumors. *Ann Pharmacother.* 2006; 40: 241–250.
4. Sobrero A, Hochster H, Luppi G, et al. Cetuximab plus irinotecan in patients with mCRC who failed prior oxaliplatin-based therapy. *J Clin Oncol.* 2007; 18 (Suppl 7): Abstract O.0030.
5. Pfeiffer P, Bjerregaard JK, Qvortrup C, et al. Simplification of cetuximab (Cet) administration: double dose of every second week as a 60 minute infusion. *J Clin Oncol* 2007; 25 (18S): Abstract 4133.
6. Segalier S, Van Cutsem E. Clinical signs, pathophysiology and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors *Annals of Oncology*. 2005; 16: 1425–1433.
7. Agero ALC, Dusza SW, Benvenuto-Andrade C, Busam KJ, Myskowski P, Halpern AC. Dermatological side-effects associated with the epidermal growth factor receptor inhibitors. *J Am Acad Dermatol.* 2006; 55: 657–670.
8. Galimont-Collen AFS, Vos LE, Lavrijsen APM, Ouwkerk J, Gelderblom H. Classification and management of skin, hair, nail and mucosal side-effects of epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors. *Eur J Cancer.* 2007; 43: 845–851.
9. Busam KJ, Capodici P, Motzer R, Kiehn T, Phelan D, Halpern AC. Cutaneous side-effects in cancer patients treated with the epidermal growth factor receptor antibody C225. *Br J Dermatol.* 2001; 144:1169–1176.
10. Harding J, Burness B. Cetuximab: an epidermal growth factor receptor chimeric human-murine monoclonal antibody. *Drugs Today.* 2005; 41(2):107–127.

