

Tarčna terapija – nevšečnosti in kako ukrepati

Targeted therapy – toxicity and its management

Urška Bokal

Povzetek

Tarčna zdravila delujejo na določeno(e) tarčo(e) – proteine v rakastih celicah in njihovem mikrookolju in tako direktno ali posredno preprečujejo rast in razmnoževanje rakastih celic. Gre za zelo raznovrstna zdravila s posledično tudi zelo različnimi neželenimi učinki, ki lahko tako rekoč vplivajo na vse organe v telesu. Najpomembnejše informacije o določenem tarčnem zdravilu in ukrepanju ob toksičnosti najdemo v povzetku temeljnih značilnosti zdravila. Zdravnikom družinske medicine so informacije na voljo v izvidu obravnave pri internistu onkologu in v knjižicah o nekaterih tarčnih zdravilih, ki jih prejme bolnik ob začetku zdravljenja. Ob pojavu neželenih učinkov je pomembno zgodnje ukrepanje, saj le-to ohranja ustrezno kvaliteto življenja bolnikov. Glede na obsežnost teme so v pričujočem članku natančneje predstavljena področja hormonskega zdravljenja, zaviralcev signalne poti za žilni endotelijski rastni dejavnik in diferencialna diagnoza vročine pri onkološkem bolniku na tarčnem zdravljenju.

Ključne besede: toksičnost, tarčna terapija, vodenje terapije, antineoplastična zdravila (hormonska), inhibitorji angiogeneze, vročina

1. Uvod

Tarčno zdravljenje vedno bolj prodira na vsa področja onkološke sistemske terapije. Tarčno zdravilo je tisto, ki deluje na določeno(e) tarčo(e) – proteine v rakasti celici ali njenem mikrookolju in tako direktno ali posredno preprečuje rast in razmnoževanje rakastih celic. V nasprotju s tarčnimi zdravili kemoterapevtiki zavirajo mehanizme razmnoževanja in rasti v celicah neselekcijirano in delujejo na vse hitro deleče se celice v telesu, rakasto transformirane in tudi zdrave.

Pojem »biološko zdravilo« opisuje način, kako je zdravilo proizvedeno – to je s pomočjo živih organizmov (naravno ali v laboratoriju). Tako proizvajajo imunoterapevtska zdravila (npr. citokine, vakcine, nekatera protitelesa) in tudi druga tarčna zdravila.

Tarčna zdravila so po svoji sestavi male molekule (npr. tamoksifen), monoklonska protitelesa (npr. rituksimab) ali konjugirana zdravila (kombinacija monoklonskega protitelesa in npr. citostatika).

2. Raznolikost tarčne terapije in njene toksičnosti

Mehanizmi delovanja tarčnih zdravil v rakastih celicah so različni:

- preprečevanje rasti in delitve rakastih celic/povzročanje njihove apoptoze (npr. zaviralci Her2 signalne poti, kot sta trastuzumab, pertuzumab),
- preprečevanje angiogeneze v tumorju (npr. zaviralci receptorja za žilni endotelijski rastni dejavnik, kot sta sunitinib, pazopanib),
- aktivacija imunskega sistema, ki uničuje rakaste celice (npr. zaviralci imunskih nadzornih točk, kot sta nivolumab, ipilimumab),
- vnašanje protitumorskih zdravil v rakasto celico (npr. konjugirana zdravila, kot je transtuzumab emtanzin),
- onemogočanje učinkovanja hormonov, ki spodbujajo rast rakastih celic (npr. antiestrogeni, kot sta tamoksifen in fulvestrant, aromatazni inhibitorji, antiandrogeni).

Neželene učinke tarčnih zdravil delimo v dve skupini. Tisti, ki so povezani z delovanjem na specifično tarčo (»on target« neželeni učinki), so enaki pri vseh zdravilih, ki zavirajo določeno tarčo. To sta npr. arterijska hipertenzija pri zaviralcih receptorja za žilni endotelijski rastni dejavnik in kožni izpuščaj pri zaviralcih receptorja za epidermalni rastni dejavnik. Ugotovili so, da je pojav nekaterih specifičnih neželenih učinkov povezan z boljšim izidom zdravljenja, npr. pojav arterijske hipertenzije in hipotiroze ob zdravljenju metastatskega svetloceličnega karcinoma ledvice s sunitinibom ali pojav kožnega izpuščaja ob zdravljenju metastatskega raka pljuč z erlotinibom.

V drugo skupino spadajo neželeni učinki zaradi delovanja na druge, netarčne molekule, ki imajo do določene mere podobno strukturo kot izbrana tarča (»off target« neželeni učinki). Zaradi interakcij signalnih poti se lahko neželeni učinki teh dveh skupin med seboj tudi prekrivajo.

3. Osnovni viri informacij o ukrepanju ob toksičnosti tarčnih zdravil

Izrazita raznovrstnost delovanja tarčnih zdravil vodi do številnih neželenih učinkov, ki se lahko pojavijo praktično v vseh organih telesa. Ukrepanje ob neželenih učinkih temelji na definiciji in gradaciji le-teh po mednarodni klasifikaciji (Splošna terminološka merila za neželene dogodke, verzija 5) ter povzetku temeljnih značilnosti zdravil. Najbolj natančna navodila o ukrepanju ob neželenih učinkih izbranega tarčnega zdravila dobimo v protokolu raziskave, katere rezultati so privedli do registracije zdravila. Seveda pri odločitvah upoštevamo tudi individualne značilnosti bolnikov in naše klinične izkušnje. Zdravniki družinske medicine prejmejo osnovna navodila za vodenje bolnikov na tarčni terapiji v izvidu obravnave pri internistu onkologu; le-ta je sedaj dostopen v Centralnem registru podatkov o pacientih. Koristne informacije so tudi v knjižici o zdravilu, ki jo prejmejo pacienti ob začetku zdravljenja z določenimi tarčnimi zdravili.

4. Izbrana področja tarčnih zdravil in njihova toksičnost

Glede na obsežnost predstavljene teme v nadaljevanju sledijo tri izbrana področja onkoloških tarčnih zdravil ter navodila, kako ukrepati ob določeni toksičnosti le-teh.

4.1. Zdravila, ki zmanjšujejo delovanje spolnih hormonov v telesu

T. i. hormonska terapija pri onkoloških bolnikih ne pomeni zdravljenja s hormoni, ampak nasprotno – z zdravili, ki zavirajo učinek spolnih hormonov v telesu in tako preprečujejo rast tistih rakastih celic, ki so od njih odvisne. Najpogosteje se uporablja pri zdravljenju hormonsko odvisnega raka dojke (blokada ovarijev, antiestrogeni, aromatazni inhibitorji in drugo) in pri raku prostate (kirurška kastracija ali androgena deprivacijska terapija, antiandrogeni prve in druge generacije in drugo).

Večino neželenih učinkov hormonskega zdravljenja je podobnih pri ženskah in pri moških; kažejo se s simptomi prezgodnje meno/andropavze, kot so vazomotorni simptomi, motnje spolnosti, motnje psihičnega počutja, utrudljivost, nespečnost, redčenje kostne mase, večje tveganje za kardiovaskularna obolenja. Podrobneje bomo obravnavali ukrepanje ob vazomotornih simptomih in mišičnoskeletne simptome, ki jih povzročajo aromatazni inhibitorji.

4.1.1. Terapija vazomotornih simptomov

Zdravilo izbora za zdravljenje vazomotornih simptomov so nižji odmerki antidepressiva. Učinek antidepressivov pri vročinskih oblivih se kaže hitreje (dnevi) kot pri depresiji (tedni). Začnemo z najnižjim

odmerkom, ki ga postopno višamo in tudi postopno ukinjamo. Izbiramo med inhibitorji privzema serotonina in noradrenalina (venlafaksin 37,5 mg/dan do 75 mg/dan, duloksetin 30 mg/dan do 60 mg/dan) ali selektivnimi inhibitorji privzema serotonina (sertralin 25 mg/dan do 50 mg/dan, paroksetin, fluoksetin, citalopram in escitalopram, vsi v odmerkih 10 mg/dan do 20 mg/dan). Direktnih primerjav ni bilo narejenih, indirektna primerjava pa kažejo, da naj bi imeli venlafaksin, paroksetin, citalopram in escitalopram podobno učinkovitost. Pozorni moramo biti na morebitne interakcije: paroksetina, sertralina, fluoksetina in duloksetina ne smemo predpisovati skupaj s tamoksifenom, ker lahko zmanjšamo njegovo učinkovitost. Sčasoma se intenziteta vročinskih oblivov zmanjša, zato lahko čez eno do dve leti razmislimo o ukinitvi predpisane terapije. Če antidepresiv, ki je bil uveden najprej, ni učinkovit, se pri ženskah svetuje uvedbo antidepresiva druge vrste in kot tretje zdravilo antikonvulziv.

Antikonvulziva za zdravljenje vročinskih oblivov sta gabapentin (3-krat 100 mg/dan do 3 krat 300 mg/dan), ki se lahko uporablja tudi za moteče nočne vročinske oblive (eno uro pred spanjem 100 mg, odmerek lahko vsake tri dni zvišamo po 100 mg do učinka, pojava neželenih učinkov ali maksimalnega odmerka 900 mg zvečer) ter pregabalin (25 mg/dan do 2-krat 150 mg/dan).

Pri moških se za lajšanje vročinskih oblivov priporočajo venlafaksin, gabapentin ter v refraktarnih primerih ciproteron acetat (100 mg/dan).

Nemedikamentozna terapija vazomotornih simptomov vključuje akupunkturo, katere učinkovitost je z dokazi najbolj podprta, redno telesno aktivnost, jogo, spremembo življenjskega sloga.

4.1.2. Terapija mišičnoskeletnih simptomov, ki jih povzročajo aromatazni inhibitorji

Aromatazni inhibitorji povzročajo mišičnoskeletne simptome, kot so boleči sklepi z jutranjo okorelostjo (najpogosteje manjši sklepi rok), mišične bolečine in šibkost, kar lahko povzroči zmanjšano moč prijema. Pride lahko tudi do vnetja tetiv in kitnih ovojnic, pogosteje se pojavi sindrom karpalnega kanala ali uskočen prst (tendosinovitis stenozans). Simptomi so lahko stalni ali začasni. Za njihovo ublažitev se priporočajo nefarmakološki ukrepi, kot so redna telesna aerobna fizična aktivnost in tudi vaje za moč, redukcija telesne teže, akupunktura. Od analgetikov priporočamo nesteroidne antirevmatike, inhibitorje ciklooksigenaze 2 ali paracetamol, pri bolj izrazitih bolečinah tudi duloksetin. Predpisovanje opioidov se odsvetuje.

4.2. Zaviralci signalne poti za žilni endotelijski rastni dejavnik

Zaviralci signalne poti za žilni endotelijski rastni dejavnik delujejo na rastne dejavnike za žilni endotelij (VEGF) ali njihove receptorje (VEGFR). Lahko so monoklonska protitelesa (bevacizumab, aflibercept, ramucirumab) ali male molekule – zaviralci tirozinskih kinaz, kot so, na primer, sunitinib, pazopanib, kabozantinib. Učinkujejo na dobro prekrvljene tumorje, na primer na metastatski rak ledvice, ščitnice, hepatocelularni karcinom. Njihova specifična toksičnost je povezana z vplivom na kardiovaskularni sistem (arterijska hipertenzija, srčno popuščanje, arterijski in venski trombolizmi, diskecije in anevrizme arterij). Povzročajo slabše celjenje ran, utrujenost, motnje delovanja ščitnice, krvavitve, perforacije ali fistule gastrointestinalnega trakta, proteinurijo, palmoplantarno eritrodizesteziyo in druge kožne reakcije, stomatitis, motnje okusa, disfonijo. Lahko so hepatotoksična.

4.2.1. Arterijska hipertenzija

Arterijska hipertenzija se lahko razvije že po nekaj urah od pričetka zdravljenja z zaviralcem receptorja za žilni endotelijski rastni dejavnik, plato pa doseže povprečno po 6–10 dneh zdravljenja. Dejavniki tveganja za razvoj ali poslabšanje arterijske hipertenzije so starost 60 let ali več, indeks telesne mase 25 kg/m² ali več, predhodna hipertenzija. Pred uvedbo zdravljenja mora imeti bolnik urejen krvni pritisk, vsaj na začetku naj si dnevno meri krvni pritisk in vodi dnevnik meritev.

Med antihipertenzivnimi zdravili pri zdravljenju raka ledvic dajemo prednost zaviralcem angiotenzinske konvertaze ali angiotenzina II, saj zmanjšujejo proteinurijo in imajo po nekaterih retrospektivnih analizah tudi protitumorski učinek. Priporočajo se tudi nedihidropirimidinski kalcijevi blokatorji (nifedipin, amlodipin), ki delujejo direktno vazodilatatorno, medtem ko so dihidropirimidinski kalcijevi blokatorji (verapamil, diltiazem) kontraindicirani, saj se presnavljajo preko citokroma 3A4 in zato interagirajo s tarčnimi zdravili.

4.2.2. Srčno popuščanje

Če ima bolnik dejavnike tveganja za razvoj srčnega popuščanja, je treba pred uvedbo zaviralcev VEGFR opraviti izhodiščni UZ srca in ga občasno ponoviti. Zdravljenje prekinemo, če se razvije simptomatsko srčno popuščanje ali pride do upada iztisnega deleža levega ventrikla pod 50 % ali za 20 % ali več od izhodiščne vrednosti.

4.2.3. Palmoplantarna eritrodizesteziya

Palmoplantarna eritrodizesteziya se v začetnih oblikah kaže kot rdečina, otekanje in hiperkeratoza kože brez bolečine, kar pa se lahko stopnjuje do luščenja kože, velikih mehurjev, razpok s krvavitvami. Najpomembnejša je preventiva: odstranitev otiščancev, mehka, udobna obutev, izogibanje mehanskim pritiskom (vključno z dolgotrajno hojo), direktni izpostavitvi soncu, kožnim iritantom, daljšemu stiku z vodo. Bolnikom svetujemo, da si preventivno mažejo dlani in podplate s kremo, ki vsebuje linolo ureo. Če se kljub temu razvije sindrom palmoplantarne eritrodizesteziye, naj uporabljajo negovalne in vlažilne kreme vsakih nekaj ur. Na vnete kožne predele lahko apliciramo kortikosteroidno mazilo. Ob hudih težavah zdravljenje začasno prekinemo in ob ponovni uvedbi znižamo odmerek zdravila.

4.2.4. Drugi neželeni učinki

Utujenost je pogost in lahko zelo moteč neželeni učinek zdravljenja z zaviralci VEGFR. Bolnikom svetujemo prilagoditev dnevnih aktivnosti s časom za počitek, redno dnevno telesno aktivnost, če jo zmorejo. Jemanje zdravila zvečer naj bi zmanjšalo utujenost. Treba je izključiti druge vzroke, npr. anemijo, hipotirozo, depresijo, motnje spanja.

Zaradi slabšega celjenja ran moramo pred načrtovanim kirurškim posegom zdravljenje z zaviralci VEGFR prekiniti. Bevacizumab ima daljšo razpolovno dobo kot male molekule, zato se ukine vsaj 4 tedne (zaželeno 6 tednov) pred večjo operacijo, zaviralci tirozinskih kinaz pa vsaj 1 teden prej. Previdni moramo biti ob poškodbah, saj se lahko rane, če bolnik zdravljenja ne prekine, poglobijo. Zaradi večjega tveganja za osteonekrozo čeljusti svetujemo pred uvedbo zdravljenja sanacijo zobovja.

4.3. Povišana telesna temperatura pri onkoloških bolnikih na tarčnem zdravljenju

Ob povišani temperaturi pri onkološkem bolniku na tarčnem zdravljenju diferencialno diagnostično izstopajo trije možni vzroki: okužba, neželeni učinek apliciranega zdravila ali sama napredovala onkološka bolezen (najpogosteje pri hematoblastozah, lahko tudi pri obsežnih zasevkih jeter, raku ledvic, tumorjih centralnega živčnega sistema). Redkeje je vročina posledica globoke venske tromboze, pljučne embolije, sistemskih boleznih veziva, tiroiditisa. Zelo pomembna je natančna anamneza. Prekontroliramo vsaj osnovne laboratorijske preiskave, odvzamemo kužnine in, če so ob vročini izkazani lokalizirani znaki okužbe ali je bolnik prizadet, uvedemo empirično antibiotično terapijo.

Z zdravili povzročena vročina se pojavi kot izoliran neželeni učinek pri 3– 5 % vseh reakcij na zdravilo. Verjetnost zanjo se zveča z večjim številom zdravil in s starostjo bolnika. Povzročajo jo številna neonkološka zdravila, npr. alopurinol, kaptopril, fenitoin, zoledronska kislina. Pri intravenozni ali subkutani aplikaciji monoklonskih protiteles se vročina ob aplikaciji zdravila ali kmalu po njej (lahko skupaj z drugimi neželenimi učinki) pojavi najpogosteje zaradi sproščanja citokinov. Apliciramo antipiretik, antihistaminik in po potrebi kortikosteroid.

Ob zdravljenju z BRAF inhibitorji samimi ali v kombinaciji z MEK inhibitorji je vročina znan neželeni učinek. Najpogosteje se pojavlja pri kombinaciji dabrafeniba in trametiniba – v 40 do 60 %. Ob vročini 38 stopinj Celzija ali več je treba ukiniti tako dabrafenib in tudi trametinib, svetuje se jemanje antipiretikov (npr. paracetamol, ibuprofen) ter ponovno uvedba tarčne terapije, ko je bolnik brez vročine 24 ur ali več. Seveda tudi v tem primeru izključujemo okužbo oz. druge možne vzroke vročine.

5. Zaključek

Tarčno sistemsko zdravljenje je v onkologiji eno od najbolj hitro se razvijajočih področij. Glede na obsežnost teme in stalne novosti je najpomembnejše, da vemo, kje najti ustrezne informacije o zdravilu in ukrepanju v primeru toksičnosti. Ustrezno zgodnje ukrepanje ohranja kvaliteto življenja med sistemskim zdravljenjem, kar je poleg podaljševanja preživetja bolnikov prav tako pomemben cilj zdravljenja.

Literatura

1. Dy GK, Adjei AA. Understanding, Recognising and Managing Toxicities of Targeted Anticancer Therapies. *Ca Cancer J Clin.* 2013;63: 249-79.
2. Bešić N, Borštnar S, Homar V, Mlakar Mastnak D, Mavrič Z, Mozetič A et al. Klinična pot celostne rehabilitacije bolnikov z rakom dojke, elektronska izdaja, verzija 4.0, OI Ljubljana, 2021: 14-16.
3. Gupta A, Henry NL, Loprinzi CL. Management of Aromatase Inhibitor-Induced Musculoskeletal Symptoms. *JCO Oncol Pract.* 2020;16: 733-9.
4. Side effects of androgen deprivation therapy. Pridobljeno 8.6.2022 s spletne strani: <https://www.uptodate.com/contents/side-effects-of-androgen-deprivation-therapy>.
5. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, Ganatra S, Barac A, Blaes A et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol.* 2020;31(2): 171-90.
6. Videčnik Zorman J. Obravnava odraslega bolnika s klasično vročino nejasnega izvora. *Klinika za infektivne bolezni in vročinska stanja* 2018. Pridobljeno 8.6.2022 s spletne strani <https://szi.si/docs/2019/Algoritmi/Vide%C4%8Dnik.%20FUO,%2008.11.2202.pdf>.
7. Schadendorf D, Robert C, Dummer R, Flaherty KT, Tawbi HA, Menzies AM et al. Pyrexia in patients treated with dabrafenib plus trametinib across clinical trials in BRAF-mutant cancers. *Eur J Cancer.* 2021;153: 234-41