

STRANSKI UČINKI SISTEMSKEGA ZDRAVLJENJA

Loredana Mrak

UVOD

V zadnjih dveh desetletjih je sistemsko zdravljenje raka pljuč doživelo izjemen napredek. Medtem ko je bila v preteklosti tem bolnikom na voljo le kemoterapija, jim danes glede na molekularne značilnosti bolezni lahko ponudimo tudi zdravljenje s tarčno terapijo in imunoterapijo z zaviralci imunskih nadzornih točk. Ti dve obliki zdravljenja sta bistveno izboljšali celokupno preživetje bolnikov z rakom pljuč. Vendar pa napredek spremljajo številni novi, pogosto tudi nenavadni neželeni učinki, ki jih moramo pravočasno prepoznati in ustrezno ukrepati. Le tako lahko bolnikom poleg daljšega preživetja zagotovimo tudi čim bolj kakovostno in normalno življenje. V nadaljevanju sledi kratek pregled najpogostejših neželenih učinkov posameznih oblik sistemskega zdravljenja raka pljuč.

KEMOTERAPIJA

Kljub velikemu napredku v zdravljenju raka pljuč pomemben delež bolnikov med zdravljenjem še vedno prejme kemoterapijo. Ta deluje na mehanizem celične delitve, zato poleg rakavih celic prizadene tudi hitro deleča se zdrava tkiva. Neželeni učinki kemoterapije so odvisni od vrste in odmerka zdravila ter od bolnikovih značilnosti, kot so splošna zmogljivost, pridružene bolezni in funkcija organov.

Najpogostejši neželeni učinki so dobro poznani in vključujejo utrujenost, stomatitis, slabost in bruhanje, zmanjšan apetit, hematotoksičnost (nevtropenija s povečanim tveganjem za okužbe in febrilno nevtropenijo, trombocitopenija s tveganjem za krvavitve ter anemija), drisko ali zaprtje, izpadanje las. Za njihovo obvladovanje bolnikom predpišemo in svetujemo ustrezno podporno terapijo: blago do zmerno telesno aktivnost za preprečevanje utrujenosti, skrbno ustno higieno za zmanjšanje tveganja za stomatitis, odvajala ob zaprtju, rastne faktorje za granulocite za preprečevanje nevtropenije in antiemetike za lajšanje slabosti.

Med najresnejše zaplete kemoterapije sodi febrilna nevtropenija, ki lahko vodi v življenjsko ogrožajoča stanja, kot sta septični šok ali akutni respiratorni distresni sindrom. Opredeljena je kot povišana telesna temperatura nad 38 °C ob hkratni nevtropeniji ($<0,5 \times 10^9/L$). Gre za urgentno stanje, ki zahteva takojšnjo uvedbo antibiotičnega zdravljenja. Pri oceni stopnje ogroženosti uporabimo indeks MASCC (angl. Multinational Association for Supportive Care in Cancer). Bolniki z nizkim tveganjem se lahko zdravijo ambulantno z dvotirno antibiotično terapijo (npr. amoksicilin/klavulanska kislina in ciprofloksacin), ki jo je treba začeti v roku ene ure po postavitvi diagnoze. Pri bolnikih z visokim tveganjem je potrebna hospitalizacija in parenteralna antibiotična terapija.



Neželeni učinki kemoterapije se lahko med zdravljenjem stopnjujejo, včasih zahtevajo prilagoditev zdravljenja, vendar so večinoma prehodnega značaja in izzvenijo po zaključku zdravljenja. Izjema so nekateri pozni zapleti, kot sta periferna nevropatija in okvara ledvic, ki so lahko trajni.

TARČNA TERAPIJA

Od odkritja prvih zaviralcev tirozin kinaz za zdravljenje EGFR-mutiranega nedrobnoceličnega raka pljuč do danes se je v rutinski klinični praksi uveljavilo že več kot dvajset tarčnih zdravil. Ta zdravila so usmerjena bodisi proti specifičnim mutacijam oziroma preureditvam genov v rakavih celicah (EGFR, ALK, ROS1, KRAS, BRAF, RET, MET, HER2, NTRK) bodisi zavirajo angiogenezo v tumorskem tkivu (zaviralci VEGF/VEGFR), slednja se uporabljajo le v kombinaciji s kemoterapijo in/ali imunoterapijo. Ker tarčna zdravila delujejo na natančno določene molekularne tarče, so njihovi neželeni učinki praviloma neposredno povezani z mehanizmom delovanja. Tako so za EGFR-inhibitorje značilni akneiformni izpuščaj in driska, za MET-inhibitorje izraziti periferni edemi, medtem ko kombinacija BRAF- in MEK-inhibitorja pogosto povzroča pireksijo ter lahko vodi v retinopatijo ali pojav kožnih karcinomov. Zdravila, ki zavirajo VEGF/VEGFR, povečajo tveganje za krvavitve, povzročajo arterijsko hipertenzijo, proteinurijo in slabše celjenje ran. Skoraj vsa tarčna zdravila lahko povzročijo hepatotoksičnost, redkeje intersticijsko pljučno bolezen (pnevmonitis), pri številnih opažamo tudi podaljšanje intervala QTc. Spekter toksičnosti je torej zelo raznolik, a je večina neželenih učinkov nizke stopnje in jih je mogoče obvladati s podpornimi ukrepi ali prilagoditvijo odmerka. Podobni ukrepi so potrebni tudi pri hujših toksičnostih, v določenih primerih pa je nujna dokončna prekinitev zdravljenja (npr. pri simptomatskem pnevmonitisu). Neželeni učinki tarčnih zdravil so povezani tako z individualnimi razlikami v metabolizmu zdravil pri posameznikih kot tudi z morebitnimi interakcijami z drugimi sočasno prejetimi zdravili.

V nadaljevanju je predstavljen kratek pregled nekaterih neželenih učinkov po posameznih skupinah zdravil ter osnovno podporno ukrepanje:

Molekularna tarča	Zdravila	Značilni/pogosti neželeni učinki	Resni neželeni učinki	Podporno ukrepanje
EGFR	Osimertinib, Gefitinib, Erlotinib, Afatinib, Dakomitinib, Amivantamab	Akneiformni izpuščaj, paronihija, stomatitis, driska; infuzijske reakcije, otekline (amivantamab)	Pnevmoniti, podaljšan QTc; VTE (amivantamab)	Profilaktična mazila z ureo; doksiciklin pri hujšem kožnem izpuščaju; loperamid ob driski
ALK	Alectinib, Brigatinib, Lorlatinib, Krizotinib, Ceritinib	Hepatotoksičnost, zaprtje (alectinib)/driska, slabost/ bruhanje, mialgije, edemi, motnje vida (krizotinib); ↑ telesne teže, hiperlipidemija, motnje kognicije in razpoloženja (lorlatinib); hipertenzija (brigatinib)	Pnevmonitis (brigatinib), bradikardija	Odvajala ob zaprtju; loperamid ob driski; antiemetiki ob slabosti; ukrepi proti edemom; zdrav življenjski slog; zdravljenje hiperlipidemije s statini; zdravljenje hipertenzije po smernicah
KRAS G12C	Sotorasib	Driska, slabost/bruhanje, hepatotoksičnost, utrujenost, mialgije	Pnevmonitis	Loperamid ob driski; antiemetik ob slabosti
ROS1	Entrectinib, Krizotinib	Omotica, utrujenost, motnje senzorične in kognicije, slabost/bruhanje, driska/ zaprtje, hepatotoksičnost, citopenije, ↑ telesne teže (entrectinib), motnje vida (krizotinib), edemi	Zlomi, bolečina ob prekinitvi zdravljenja (entrectinib), bradikardija	Svetovanje glede padcev pri omotici; odvajala ob zaprtju; loperamid ob driski; antiemetiki ob slabosti; zdrav življenjski slog; ukrepi proti edemom



BRAF ± MEK	Dabrafenib + Trametinib; Enkorafenib + Binimetinib	Povišana telesna temperatura, izpuščaj, driska, artralgije, utrujenost, hipertenzija, slabost/bruhanje, hepatotoksičnost	Kardiotoksičnost, očesna toksičnost, VTE, krvavitve, pojav kožnih karcinomov	Ukrepjanja ob vročini (antipiretiki, izključitev okužbe); loperamid ob driski, antiemetik ob slabosti; splošna navodila ob epistaksah; izogibanje soncu
RET	Selperkatinib	Hipertenzija, driska, suha usta, edemi, hepatotoksičnost, izpuščaj, citopenije	Podaljšan QTc, krvavitve, preobčutljivost	Zdravljenje hipertenzije po smernicah; loperamid ob driski; ukrepi proti edemom
MET	Kapmatinib	Periferni edemi, slabost/bruhanje, utrujenost, hepatotoksičnost	Pnevmonitis, pankreatitis, psevdonefrotoksičnost	Ukrepi proti edemom (kompresija, elevacija, diuretiki, limfna drenaža); antiemetiki ob slabosti
HER2	Trastuzumab deruxtecán	Slabost/bruhanje, utrujenost, alopecija, hematotoksičnost, zaprtje/driska, hepatotoksičnost, mialgije	Pnevmonitis, kardiotoksičnost	Antiemetiki ob slabosti; odvajala ob zaprtju; loperamid ob driski; RTG pc ob sumu na pnevmonitis
NTRK	Larotrectinib, Entrectinib	Omotica, ataksija, utrujenost, motnje senzorike (disgevizija, parastezije) in kognicije, slabost/bruhanje, driska/zaprtje, hepatotoksičnost, citopenije, ↑ telesne teže, edemi, ↑ urat	Zlomi (entrectinib), bolečina ob prekinitvi zdravljenja	Svetovanje glede padcev pri omotici; odvajala ob zaprtju; loperamid ob driski; antiemetiki ob slabosti; zdrav življenjski slog; ukrepi proti edemom
VEGF/VEGFR	Bevacizumab, Nintedanib	Hipertenzija, proteinurija, driska (nintedanib), hepatotoksičnost	Krvavitve, arterijski/VTE dogodki, gastrointestinalna perforacija, moteno celjenje ran	Zdravljenje hipertenzije po smernicah; loperamid pri driski; prekinitve zdravljenja pred predvidenimi operacijami

IMUNOTERAPIJA

Imunoterapija z zaviralci imunskih kontrolnih točk (ZIKT) predstavlja sodobno obliko zdravljenja, ki spodbuja imunske sisteme k učinkovitejšemu prepoznavanju in uničevanju rakavih celic. Med ZIKT sodijo protitelesa, usmerjena proti receptorju CTLA-4 (npr. ipilimumab) ter proti osi PD-1/PD-L1 (npr. nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, durvalumab, cemiplimab). Zaradi svojega delovanja ZIKT lahko porušijo naravno samotoleranco organizma, kar zmanjša sposobnost prepoznavanja lastnih tkiv kot neškodljivih in povzroči različne imunsko posredovane toksičnosti, znane kot imunsko pogojeni neželeni učinki. Ti lahko prizadenejo katerikoli organ, najpogosteje pa prizadenejo prebavila (kolitis, hepatitis), kožo, endokrine organe (tiroiditis, hipofizitis) ter pljuča (pnevmonitis).

Imunsko pogojeni neželeni učinki se lahko razvijejo kadarkoli, tudi po zaključku terapije, najpogosteje pa nastopijo v prvih treh mesecih zdravljenja. Pri bolnikih, ki prejemajo kombinacijo zaviralcev CTLA-4 in PD-1, se zapleti navadno pojavijo prej kot pri monoterapiji. Na njihov nastanek vpliva več dejavnikov, vključno z okoljskimi vplivi, sestavo črevesnega mikrobioma, genetskimi značilnostmi bolnika, že predhodno prisotnimi avtoimunskimi boleznimi ter demografskimi dejavniki, kot so spol, starost in indeks telesne mase. Pri bolnikih s predhodno prisotnimi avtoimunskimi obolenji obstaja povečano tveganje za poslabšanje osnovne bolezni. Možen je tudi pojav več imunsko pogojenih neželenih učinkov hkrati.

Resnost imunsko pogojenih neželenih učinkov je različna in narekuje individualno prilagojen terapevtski pristop. Temelj zdravljenja predstavlja uporaba glukokortikoidov. Asimptomatske oblike večinoma zahtevajo le skrbno spremljanje. Pri simptomatskih bolnikih je običajno potrebno daljše zdravljenje z glukokortikoidi (lokalnimi, peroralnimi ali parenteralnimi), hkrati pa tudi začasna ali celo trajna prekinitev zdravljenja z ZIKT, odvisno od stopnje resnosti neželenega učinka. Kadar kortikosteroidi ne zadostujejo, uporabimo dodatna imunosupresivna zdravila, kot so infliksimab, mikofenolat mofetil in druga. V primeru endokrinih motenj (npr. hipotirioizem, odpoved nadledvičnice) je praviloma potrebno trajno hormonsko nadomestno zdravljenje.



LITERATURA

1. Onkologija: učbenik za študente medicine [Internet]. 1. izd. Ljubljana: Onkološki inštitut; = Institute of Oncology; 2018. Pridobljeno s: https://www.onko-i.si/ucbenik_onkologija
2. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, Herrstedt J; ESMO Guidelines Committee. Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2016 Sep;27(suppl 5):v111-v118.
3. Haanen J, Obeid M, Spain L, Carbonnel F, Wang Y, Robert C, Lyon AR, Wick W, Kostine M, Peters S, Jordan K, Larkin J; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org.
4. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2022 Dec;33(12):1217-1238. ESMO Handbook of Targeted therapies and Precision Oncology [Internet]. 1. izd. Lugano: ESMO; 2022. Pridobljeno s: <https://oncologypro.esmo.org/books/handbooks/targeted-therapies-and-precision-oncology>