

Kasne posledice sistemskega zdravljenja pri ginekoloških rakih

Late adverse effects of systemic treatment in gynecological cancers

Breda Škrbinc

Povzetek: V sodobnem času postaja sistemsko zdravljenje ginekoloških rakov vse bolj kompleksno, razvejano, tudi dolgotrajno, predvsem pa individualno prilagojeno specifični bolezni posamezne bolnice. Standardno zdravljenje s klasično kemoterapijo sedaj dopolnjujejo nove vrste sistemskega zdravljenja, kot so tarčna zdravila, imunoterapija in zdravila konjugati protitelo-zdravilo, ki v zdravljenje vnašajo tudi drugačne, doslej nepoznane vrste neželenih učinkov zdravljenja. Ker sodobne sheme sistemskega zdravljenja ginekoloških rakov predvidevajo dolgotrajna zdravljenja, ki pogosto trajajo več let, postaja ločnica med akutnimi in kasnimi neželenimi učinki zdravljenja vse bolj zabrisana, ves čas zdravljenja pa je potreben intenziven nadzor lečečega onkologa in drugih strokovnih sodelavcev. Sodobno sistemsko zdravljenje nedvomno dolgotrajno vpliva na kvaliteto življenja naših bolnic, zato je tudi za bolnice z ginekološkimi malignomi potrebno vzpostaviti učinkovit multidisciplinaren sistem podpornih ukrepov, ki bodo bolnicam v pomoč pri lajšanju vseh vrst neželenih učinkov v času zdravljenja in jim bodo omogočili tudi čim bolj kvalitetno in neovirano življenje po zaključenem zdravljenju.

Gljučne besede: sistemsko zdravljenje, kemoterapija, tarčno zdravljenje, zaviralci PARP, imunoterapija, zaviralci imunskih kontrolnih točk, zdravila konjugat protitelo-zdravilo

Keywords: systemic therapy, chemotherapy, targeted therapy, PARP inhibitors, immunotherapy, immune checkpoint inhibitors, antibody-drug conjugates

Uvod

Zdravljenje ginekoloških rakov (govorimo pretežno o epitelijskem karcinomu ovarija, endometrijskem karcinomu materničnega telesa in karcinomu materničnega vratu) poteka multidisciplinarno, pogosto vključuje kombinacije kirurškega zdravljenja, zdravljenja z obsevanjem (RT) in sistemskega zdravljenja. Vsaka od teh terapevtskih modalitet poleg nespornih dobrobiti prinaša tudi neželene učinke zdravljenja, tako akutne kot tudi kasne posledice zdravljenja. V okviru multidisciplinarnega zdravljenja se neželeni učinki do določene mere prepletajo in se medsebojno lahko tudi intenzivirajo.

Sistemsko zdravljenje ginekoloških vrst raka zajema klasično kemoterapijo (KT) in hormonsko terapijo (HT), tarčno zdravljenje (zaviralci PARP, zaviralci VEGFR, zaviralci tirozinkinaz idr.), v zadnjih desetih letih vse pogostejše tudi imunoterapijo z zaviralci imunskih kontrolnih točk (ZIKT) ter kot najsodobnejše sistemsko zdravljenje zdravila konjugate-protitelo-zdravilo (ang antibody-drug-conjugate; ADC). Vse navedene vrste sistemskega zdravljenja pogosto uporabljamo tudi v kombinacijah, bodisi sočasno ali zaporedno, v slednjem primeru gre običajno za ti. vzdrževalno zdravljenje, ki lahko traja več let. Tudi ob ponovitvah bolezni nekatere vrste sistemskega zdravljenja pogosto potekajo do ponovnega progressa bolezni, kar lahko pomeni več let sistemskega zdravljenja in ves ta čas se bolnice lahko soočajo tudi s potencialnimi neželenimi učinki zdravljenja. Na ta način postaja ločnica med akutnimi in kasnimi posledicami sistemskega zdravljenja precej zabrisana, hkrati se lahko neželeni učinki posameznih skupin zdravil medsebojno prepletajo in potencirajo, v vsakem primeru pa dolgoročno pomembno vplivajo na kvaliteto življenja teh bolnic.

Kronični neželeni učinki različnih vrst sistemskega zdravljenja

Neželeni učinki KT

Klasično sistemsko zdravljenje vseh navedenih vrst ginekoloških rakov temelji na kemoterapiji, ki vsebuje kombinacije pripravka platine karboplatina s še enim citostatikom, najpogosteje paklitakselom, pegiliranim liposomalnim doksorubicinom (PLD) ali gemcitabinom. Zdravljenje s KT je časovno zamejeno, odvisno od indikacije bolnice v okviru prvega reda zdravljenja prejmejo od 4 do največ 9 aplikacij, se pa ob ponovitvah bolezni lahko tudi zdravljenje s KT večkrat ponavlja, ob ponovitvah bolezni je število aplikacij KT največ 6.

Najpogostejši kronični neželeni učinki zdravljenja s KT so:

- Periferna senzorimotorična nevropatija (PSMN),
 - mravljinčenje, odrevenelost, pekoča bolečina dlani in stopal, omejena fina motorika in podobno. PSMN je dolgotrajna, lahko doživljenjska težava in v hujših stopnjah pomembno omejuje bolničine dnevne aktivnosti, v teh primerih je potrebna tudi dodatna medikamentozna podpora. V primeru ponovitve oz. razsoja bolezni PSMN tudi pomembno omejuje izbor učinkovitega zdravljenja;
 - v ta okvir načeloma sodijo tudi motnje sluha, kot sta tinitus in oslabljen sluh
- Utrujenost/utrudljivost
 - tu gre pogosto za več vzrokov hkrati, kot so neposredne posledice same KT, anemija, depresivna naravnost, hormonske motnje idr.,
- Kognitivne motnje (chemo-brain), tudi lahko trajajo mesece in leta
 - motnje pomnjenja, osredotočenosti, nezmožnost večopravnosti
- Povečano tveganje za druge primarne malignome ob visoki kumulativni dozi posameznih citostatikov se pojavlja v manj kot 1% primerov, je pa to tveganje najbolj zaskrbljujoče pri bolnicah, ki perioperativno KTprejemajo z namenom radikalnega zdravljenja oz ozdravitve.

Neželeni učinki HT

Zdravljenje s HT je indicirano pri nizko-malignih karcinomih ovarijske ali nizko-malignih karcinomih endometrija, če imajo izražene hormonske receptorje.

Med potencialne NUZ HT sodijo :

- Kardiovaskularni zapleti (največje tveganje povzročajo antiestrogeni)
 - arterijska hipertenzija, hiperlipidemija, ishemična srčna bolezen,
- Izguba kostne gostote / osteoporoza (največje tveganje povzročajo aromatazni inhibitorji)
 - skeletne bolečine,
 - povečano tveganje za zlome kosti
 - motnje mobilnosti
- Metabolne in endokrine motnje (največje tveganje povzročajo progestini)
 - glukozna intoleranca
 - kušingoidna simptomatika
 - porast telesne teže
 - trombembolični zapleti

Neželeni učinki tarčnih zdravil

V zdravljenju ginekoloških rakov so tarčna zdravila že dolgoletna stalnica. Zaviralec VEGFR bevacizumab v zdravljenju raka jajčnikov in materničnega vratu že več kot 15 let predstavlja pomemben element kombiniranega sistemskega zdravljenja s KT. Tudi zaviralci PARP so pred dobrim desetletjem, ko so kot vzdrževalna zdravila (predvsem po zaključenem zdravljenju s KT prvega reda) vstopili v redno klinično prakso, korenito spremenili potek zdravljenja in prognozo bolnic s karcinomom jajčnikov. V letošnjem letu pa inhibitorje PARP na podlagi izsledkov novejših kliničnih raziskav v kombinaciji z imunoterapijo z ZIKT predpisujemo že tudi v vzdrževalnem zdravljenju specifične podskupine bolnic z napredovalim karcinomom endometrija. Zaviralce PARP bolnice jemljejo več let, zdravljenje večinoma prenašajo dobro, se pa v času zdravljenja lahko srečujejo tudi s specifičnimi NUZ. V zadnjih letih zaviralec tirozinkinaz lenvatinib pri specifični podskupini bolnic z napredovalim karcinomom endometrija kombiniramo z ZIKT pembrolizumabom, zdravljenje je dolgotrajno in zahtevno. Zaradi pogostih NUZ bolnice potrebujejo intenzivno spremljanje s strani lečečega onkologa, občasno tudi zdravnikov drugih specialističnih strok.

Najpogostejši neželeni učinki tarčnih zdravil v ginekologiji so:

- zaviralci VEGF (bevacizumab)
 - hipertenzija, ki zahteva dolgotrajno antihipertenzivno podporo
 - trombembolični zapleti
 - tveganje za fistule in motnje celjenja ran lahko tudi še daljši čas po zaključku zdravljenja
- zaviralci PARP (olaparib, niraparib)
 - pogosto dolgotrajna utrujenost/utrudljivost, ki omejuje dnevne aktivnosti
 - slabost, inapetenca
 - arterijska hipertenzija, ki zahteva dolgotrajno antihipertenzivno podporo
 - podaljšana anemija, trombopenija, levkopenija – potrebno prilagajanje odmerka in/ali prekinjanje zdravljenja
 - mielodisplastični sindrom/ akutna mieloična levkemija - pojavlja se pri manj kot 1% bolnic,
- zaviralci tirozinkinaz (lenvatinib)
 - arterijska hipertenzija, ki zahteva dolgotrajno antihipertenzivno podporo
 - inapetenca, slabost, izguba telesne mase
 - utrujenost/utrudljivost
 - pospešena prebava/driska, krči v trebuhu
 - ščitnična hipofunkcija (potrebno doživljenjsko substitucijsko zdravljenje)
 - palmoplantarna dizesteziya
 - elektrolitne motnje
 - zmerne anemije, levkopenije, trombopenije
 - krvavitve in perforacije v GIT/ fistulacije
 - slabše celjenje ran

Neželeni učinki ZIKT

Zdravljenje z ZIKT lahko poteka kot monoterapija ali pa v kombinaciji s KT ali s tarčnimi zdravili, novejša klinična raziskava preizkušajo tudi kombinacije ZIKT in ADC. ZIKT so indicirani v okviru dopolnilnega zdravljenja ali pa za zdravljenje ponovljene ter razsejane bolezni, takšno zdravljenje lahko traja več let. Mehanizem delovanja ZIKT omogoča deblokado nekaterih zavor signalnega sistema v procesu protitumorske imunosti in s tem ugoden učinek zdravljenja. Reaktiviran protitumorski odziv organizma pa v okviru NUZ lahko privede do večinoma reverzibilnih vnetnih reakcij kateregakoli tkiva ali organa, v nekaterih primerih, kot so npr. z ZIKT povezane endokrinopatije, pa so funkcionalne tkivne okvare ireverzibilne in dokončne. Najpogostejša endokrinopatija povzročena z ZIKT je hipotireoza, po nekaterih podatkih se razvije v do 70% primerov zdravljenih z ZIKT in zahteva doživljenjsko substitucijsko hormonsko zdravljenje, enako velja tudi za druge, precej redkejša z ZIKT povezane endokrinopatije. Kadar pride do pojava sladkorne bolezni, gre za tip I SB in posledično za doživljenjsko odvisnost bolnic od inzulinskega zdravljenja. Med NUZ ZIKT, ki pogosto puščajo dolgotrajne posledice zdravljenja, so tudi nevrološke okvare po imunsko pogojenem mielitisu, encefalitisu in drugih vnetjih CŽŠ.

NUZ ZIKT se običajno pojavljajo v zgodnjih obdobjih zdravljenja, največkrat v prve pol leta zdravljenja, ni pa to absolutno pravilo. Nekateri NUZ ZIKT, npr. revmatološki neželeni učinki se lahko pojavijo šele po letu ali dveh zdravljenja, lahko tudi še po zaključenem zdravljenju z ZIKT.

Dobro opredeljenih napovednih dejavnikov za pojav NUZ ob zdravljenju z ZIKT ni, nekaj dejavnikov, na katere velja biti pozoren pred uvedbo zdravljenja z ZIKT, pa nakazujejo analize podatkov iz klinične prakse. NUZ naj bi se pogostejše pojavljali pri pacientih v starosti manj kot 60 let, pri tistih z visokim BMI, pri zdravljenju z ZIKT iz skupine anti-CTL4 so pogostejše prizadete ženske, pri zdravljenju z ZIKT iz skupine anti-PD1/PDL1 pa pogostejše moški. Bolniki s hujšo okvaro ledvične funkcije, izrazitejšimi motnjami kardialne funkcije in kroničnimi pljučnimi boleznimi naj bi imeli večje tveganje za pojav NUZ, ki pretežno zajamejo kronično prizadet organ.

Neželeni učinki ADC

ADC predstavljajo novost v svetu sistemskega zdravljenja raka. S kombinacijo citotoksičnega delovanja visoko potentnih citostatikov ter tarčnega delovanja nosilnih monoklonskih protiteles ADC pomenijo tehnično inovativen presežek delovanja KT v primerjavi z učinkovitostjo klasične KT v standardnih odmerkih. Zdravljenje s posameznimi ADC sicer zahteva nekaj specifičnih podpornih ukrepov, ki so svojski posameznemu zdravilu, načeloma pa povzročajo manj mielosupresije, manj alopecije manj GIT NUZ in jih bolnice na splošno dobro prenašajo. Glede na dejstvo, da ADC šele vstopajo v redno klinično prakso, bo za analizo potencialnih kroničnih NUZ potrebno vsaj še nekaj let opazovanja.

V ginekološki onkologiji med prvimi ADC uvajamo:

- zdravilo ADC mirvetuksimab-soravtenzin - zdravljenje napredovalega, na pripravek platine odpornega karcinoma jajčnikov, ,
- zdravilo ADC tisotumab-vedotin - zdravljenje napredovalega karcinoma materničnega vratu, že po več predhodnih redih sistemskega zdravljenja,
- zdravilo ADC trastuzumab derukstekan - kot tumor agnostično zdravljenje, po več predhodnih redih sistemskega zdravljenja, pri vseh ginekoloških malignomih z izraženimi HER2 receptorji.

Zaključek

Možnosti sodobnega sistemskega zdravljenja bolnic z ginekološkimi vrstami raka postajajo vse boljše, zdravljenje pa postaja na podlagi podrobnejših tkivnih analiz tumorskih tkiv posamičnih bolnic vedno bolj individualizirano, kompleksno in razvejano. Sodobne sheme sistemskega zdravljenja vključujejo kombinacije zdravil z različnimi mehanizmi delovanja, ki v zdravljenje vnašajo tudi različne, do sedaj nepoznane vrste NUZ, dodatno pa sodobno sistemskega zdravljenja postaja tudi dolgotrajnejše. V tako spremenjenem svetu sistemskega zdravljenja tudi ločnica med akutnimi in kasnimi NUZ vse bolj blede. Skladno s tem se spreminja tudi način obravnave NUZ, ki za preprečevanje in reševanje NUZ zahteva multidisciplinaren pristop z vključevanjem več specialističnih strok in tudi številnih drugih medicinskih sodelavcev.

Literatura:

1. Woopen H, Sehouli J, Davis A, Lee YC et al; GCIG-Consensus guideline for Long-term survivorship in gynecologic Cancer: A position paper from the gynecologic cancer Intergroup (GCIG) symptom benefit committee Cancer Treatment Reviews 107 (2022) 102396
2. Campbell G, Thomas TH, Hand L, Young JL et al; Caring for Survivors of Gynecologic Cancer: Assessment and Management of Long-term and Late Effects; Seminars in Oncology Nursing 35(2019)192-201
3. LaFargue CL, Dal Molin GZ, Sood AK, Coleman RL. Exploring and comparing adverse events between PARP inhibitors Lancet Oncol 2019; 20: e15–28
4. Shehaj I, Schröder M, Linz VC, Krajnak S, et al; Occurrence and Management of Immunotherapy-Associated Adverse Events in Patients with Gynecological Cancers. Cancers 2024, 16, 1371.
5. Moore KN, Angelergues A, Konecny GE, García Y et al; Mirvetuximab Soravtansine in FR α -Positive, Platinum-Resistant Ovarian Cancer. N Engl J Med 2023;389:2162-74
6. Vergote IB, Gonzalez Martin A, Fujiwara K, Kalbacher E et al; innovaTV 301/ENGOT-cx12/GOG-3057: A global, randomized, open-label, phase III study of tisotumab vedotin vs investigator's choice of chemotherapy in 2L or 3L recurrent or metastatic cervical cancer; <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.10.029>
7. Meric-Bernstam F, Makker V, Oaknin A, Oh DY. 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 Jan 1;42(1):47-58.