



ONKOLOŠKI INŠTITUT  
INSTITUTE OF ONCOLOGY  
LJUBLJANA

KATEDRA  
ZA  
ONKOLOGIJO



Slovensko  
Zdravniško  
Društvo

# **DNEVI INTERNISTIČNE ONKOLOGIJE -2022-**

***OBRAVNAVA NEŽELENIH UČINKOV  
SYSTEMSKEGA ZDRAVLJENJA***

**DNEVI INTERNISTIČNE ONKOLOGIJE -2022-  
Obraznava neželenih učinkov sistemskega zdravljenja**

**Strokovni odbor:**

doc. dr. Erika Matos, dr.med.  
doc. dr. Cvetka Grašič-Kuhar, dr.med.  
izr. pro. dr. Boštjan Šeruga, dr.med.  
doc. dr. Martina Reberšek, dr.med.

**Organizacijski odbor:**

doc. dr. Erika Matos, dr.med.  
doc. dr. Cvetka Grašič-Kuhar, dr.med.  
doc. dr. Tanja Mesti, dr.med.

**Urednik zbornika:**

Marko Boc, dr.med.  
doc. dr. Erika Matos, dr.med.  
doc. dr. Tanja Mesti, dr.med.

**Recenzija:**

doc. dr. Cvetka Grašič-Kuhar, dr.med.  
doc. dr. Martina Reberšek, dr.med.

**Organizator:**

Onkološki inštitut Ljubljana  
Sekcija za internistično onkologijo  
Katedra za onkologijo

**Izdajatelj (založnik):**

Onkološki inštitut Ljubljana  
Sekcija za internistično onkologijo  
Katedra za onkologijo

**Kraj in leto izida:** Ljubljana, 2023



Zborniki šol in ostale publikacije s strokovnih dogodkov so dosegljivi na spletnih straneh OI: [www.onko-i.si/publikacije-strokovnih-dogodkov-oi](http://www.onko-i.si/publikacije-strokovnih-dogodkov-oi)

Kataložni zapis o publikaciji (CIP) so pripravili v Narodni in univerzitetni knjižnici v Ljubljani  
COBISS.SI-ID 136361219  
ISBN 978-961-7029-57-4 (PDF)

## PROGRAM SREČANJA

Četrtek, 17.11.2022

**13.00 – 13.05 Prijava udeležencev**

**13.05 – 13.25 Satelitno predavanje (SwixxPharma)**

Moderator: doc. dr. Erika Matos, dr.med.

**13.30 – 14.30 Neželjeni učinki sistemskega zdravljenja raka**

doc. dr. Cvetka Grašič-Kuhar, dr.med., doc. dr. Erik Škof, dr.med., Nina Privšek, dr.med., Klara Grad, dr.med.

- Akutni/subakutni/pozni
- “Adverse” in “Side Effects”
- Poročanje neželenih učinkov zdravljenja v vsakodnevni klinični praksi in v kl. raziskavah (CTC AE)
- Bolnikova ocena neželenih učinkov zdravljenja (PROs)
- Zbiranje in poročanje neželenih učinkov zdravljenja

**14.30 – 15.15 Metabolna urgentna stanja**

prof. dr. Barbara Jezeršek-Novaković, dr.med., dr. Tanja Južnič, dr.med., Tina Zupančič, dr.med., Anja Žižek, dr.med., Matej Panjan, dr.med.

- Sindrom tumorske lize
- Hiperkalcemija

**15.15 – 15.30 Odmor**

Moderator: doc. dr. Cvetka Grašič-Kuhar, dr.med.

**15.30 – 16.15 Kardiovaskularna toksičnost**

mag. Mojca Unk, dr.med., Marko Boc, dr.med., Alja Drobnič, dr.med., Rozala Arko, dr.med., Ana Sophie Terglav, dr.med.

- Klasične kemoterapije/citostatikov
- Tarčnih zdravil
- Imunoterapije

**16.15 – 17.00 Pljučna toksičnost**

Domen Ribnikar, dr.med., Dimitar Stefanovski, dr.med., Daša Bosilj, dr.med.

- Klasične kemoterapije/citostatikov
- Tarčnih zdravil
- Imunoterapije

**17.00 – 17.45 Toksičnost sistemskega zdravljenja v vsakodnevni praksi v primerjavi s poročili kliničnih raziskav (“Efficacy-effectiveness gap”)**

izr. prof. dr. Boštjan Šeruga, dr.med.

**17.45 – 18.15 Vpliv toksičnosti zdravljenja na izračun ESMO-MCBS**

doc. dr. Erika Matos, dr.med., Kaja Cankar, dr.med., Lina Tarja Marčec, dr.med.

**18.15 – 18.35 Satelitno predavanje (Astra Zeneca)**

**18.35 – 18.40 Zaključek prvega dne**

**Petek, 18.11.2022**

**09.00 – 09.20 Satelitno predavanje (Amgen)**

Moderator: doc. dr. Erika Matos, dr.med.

**09.20 – 10.00 Obravnava hematotoksičnosti sistemskega zdravljenja raka**

Tanja Ovčariček, dr.med., Neža Režun, dr.med., Tina Pavlin, dr.med.

- Anemija
- Nevtropenija
- Trombocitopenija

**10.00 – 10.30 Obravnava GIT zapletov sistemskega zdravljenja raka**

prof. dr. Janja Ocvirk, dr.med., Lucija Bogdan, dr.med., Katja Leskovšek, dr.med.,  
Ana Erman, dr.med.

- Slabost
- Bruhanje
- Zaprtje

**10.30 – 11.15 Nevrološki zapleti sistemskega zdravljenja raka**

doc. dr. Breda Škrbinc, dr.med., Aljoša Andlovic, dr.med., mag. Tanja Roš-Opaškar, dr.med.,  
Dijana Babić, dr.med., Karla Berlec, dr.med., Katja Dejanović, dr.med.,  
Nadja Novak-Bošnjak, dr.med.

- Periferna nevropatija
- Drugi nevrološki zapleti

**11.15 – 11.30 Odmor**

**11.30 – 12.15 Endokrinološki zapleti sistemskega zdravljenja raka**

dr. Simona Borštinar, dr.med., Luka Dobovišek, dr.med.

- Vpliv na ščitnico
- Vpliv na nadledvično žlezo
- Vpliv na hipofizo
- Vpliv na spolne žleze

**12.15 – 13.00 Kožna toksičnost sistemskega zdravljenja raka**

doc. dr. Tanja Mesti, dr.med., Mićo Božić, dr.med., Blaž Tomič, dr.med.

- Alopecija
- Sindrom roka noga in drugi zapleti sistemskega zdravljenja s klasično kemoterapijo in s tarčnimi zdravili
- Kožna toksičnost imunoterapije

**13.00 – 13.30 Predekspozicijska profilaksa proti bolezni COVID-19 pri onkoloških bolnikih**

prof. dr. Janez Tomažič, dr.med.

**13.30 – 14.15 Odmor**

**14.15 – 15.00 Obravnava utrudljivosti kot posledice raka in zdravljenja raka**

doc. dr. Martina Reberšek, dr.med., dr. Maja Ebert-Moltara, dr.med., Ela Markočič, dr.med.,  
Mirjana Amon, dr.med.

**15.00 – 15.20 Satelitno predavanje (Takeda)**

**15.20 – 15.30 Zaključek Dnevov internistične onkologije 2022**

## AVTORJI:

(po abecednem vrstnem redu)

Alja Drobnič, dr.med., specializantka internistične onkologije  
Aljoša Andlovic, dr.med., specialist nevrologije  
Ana Erman, dr.med., specializantka internistične onkologije  
Ana Sophie Terglav, dr.med., specializantka internistične onkologije  
prof. dr. Barbara Jezeršek-Novaković, dr.med., specialistka interne medicine in internistične onkologije  
Blaž Tomič, dr.med., specializant internistične onkologije  
dr. Breda Škrbinc, dr.med., specialistka interne medicine in internistične onkologije  
izr. prof. dr. Boštjan Šeruga, dr.med., specialist internistične onkologije  
doc. dr. Cvetka Grašič-Kuhar, dr.med., specialistka interne medicine in internistične onkologije  
Daša Bosilj, dr.med., specializantka internistične onkologije  
Dimitar Stefanovski, dr.med., specializant internistične onkologije  
Domen Ribnikar, dr.med., specialist internistične onkologije  
Ela Markočič-Rojc, dr.med., specializantka internistične onkologije  
Ema Grašič, študentka medicine  
doc. dr Erik Škof, dr.med., specialist interne medicine in internistične onkologije  
doc. dr. Erika Matos, dr.med., specialistka interne medicine in internistične onkologije  
prof. dr. Janja Ocvirk, dr.med., specialistka interne medicine in internistične onkologije  
Kaja Cankar, dr.med., specializantka internistične onkologije  
Karla Berlec, dr.med., specializantka internistične onkologije  
Katja Dejanović, dr.med., specializantka internistične onkologije  
Katja Leskovšek, dr.med., specializantka internistične onkologije  
Klara Grad, dr.med., specializantka internistične onkologije  
Lina Tarja Marčec, dr.med., zdravnica sekundarijka  
Lucija Bogdan, dr.med., specializantka internistične onkologije  
dr. Maja Ebert-Moltara, dr.med., specialistka internistične onkologije  
Marjetka Sraka, študentka medicine  
Marko Boc, dr.med., specialist internistične onkologije  
doc. dr. Martina Reberšek, dr.med., specialistka interne medicine in internistične onkologije  
Matej Panjan, dr.med., specializant internistične onkologije  
izr. prof. dr. Matjaž Kukar, univ. dipl. inž. računalništva in informatike  
Mirjana Amon, dr.med., specializantka internistične onkologije  
dr. Mićo Božić, dr.med., specializant internistične onkologije  
mag. Mojca Unk, dr.med., specialistka internistične onkologije  
Nadja Novak-Bošnjak, dr.med., specializantka nevrologije  
Neža Režun, dr.med., specializantka internistične onkologije  
Nina Privšek, dr.med., specializantka internistične onkologije  
Rozala Arko, dr.med., specializantka internistične onkologije  
dr. Simona Borštnar, dr.med., specialistka interne medicine in internistične onkologije  
dr. Tanja Južnič, dr.med., specialistka interne medicine in internistične onkologije  
doc. dr. Tanja Mesti, dr.med., specialistka internistične onkologije  
Tanja Ovčariček, dr.med., specialistka internistične onkologije  
mag. Tanja Roš-Opaškar, dr.med., specialistka nevrologije  
Timotej Kováč, univ. dipl. inž. računalništva in informatike  
Tina Pavlin, dr.med., specializantka internistične onkologije  
Tina Zupančič, dr.med., specializantka internistične onkologije

## KAZALO

<b>Grašič Kuhar C.:</b> Bolnikova ocean neželenih učinkov zdravljenja	<u>9</u>
<b>Privšek N., Zupančič T., Grašič E., Sraka M., Grad K., Kovač T., Kukar M., Grašič Kuhar C.:</b> Poročanje o neželenih učinkih med zdravljenjem s kemoterapijo: analiza raziskave Onkoved	<u>12</u>
<b>Škof E.:</b> Neželeni učinki sistemskega zdravljenja raka	<u>18</u>
<b>Panjan M., Jezeršek Novaković B.:</b> Sindrom tumorskega razpada	<u>21</u>
<b>Zupančič T., Južnič Šetina T.:</b> Hiperkalcemija	<u>27</u>
<b>Drobnič A., Boc M., Unk M.:</b> Kardiotoksičnost povzročena s kemoterapijo	<u>30</u>
<b>Arko R., Boc M., Unk M.:</b> Kardiotoksičnost povzročena z zaviralci imunskih nadzornih točk	<u>36</u>
<b>Terglav A.S., Boc M., Unk M.:</b> Kardiotoksičnost pri tarčnem zdravljenju	<u>40</u>
<b>Bosilj D., Stefanovski D., Ribnikar D.:</b> Pljučna toksičnost pri sistemskega zdravljenju raka	<u>44</u>
<b>Šeruga B.:</b> Vrzel v učinkovitosti in toksičnosti v kontroliranih in vsakodnevnih okoliščinah	<u>47</u>
<b>Cankar K., Marčec L.T., Matos E.:</b> Vpliv toksičnosti zdravljenja na izračun ESMO-MCBS	<u>50</u>
<b>Režun N., Ovčariček T.:</b> Anemija pri bolnikih z rakom	<u>54</u>
<b>Pavlin T., Ovčariček T.:</b> Febrilna nevtropenija	<u>58</u>
<b>Erman A., Ocvirk J.:</b> Obravnavanje gastrointestinalnih zapletov sistemskega zdravljenja raka: driska	<u>62</u>
<b>Bogdan L., Ocvirk J.:</b> Obravnavanje gastrointestinalnih zapletov sistemskega zdravljenja raka: slabost in bruhanje	<u>65</u>
<b>Leskovšek K., Ocvirk J.:</b> Obravnavanje gastrointestinalnih zapletov sistemskega zdravljenja raka: zaprtje	<u>70</u>
<b>Dejanović K., Andlovic A., Škrbinc B.:</b> S kemoterapijo povzročena periferna polinevropatija (CIPN)	<u>74</u>
<b>Babić D., Berlec K., Andlovic A., Škrbinc B.:</b> S kemoterapijo in tarčnimi zdravili povzročeni zapleti centralnega živčevja	<u>77</u>

<b>Novak Bošnjak N., Andlovic A., Roš Opaškar T.:</b> Nevrološki zapleti zdravljenja z zaviralci imunskih nadzornih točk	<u>83</u>
<b>Dobovišek L., Borštnar S.:</b> Endokrinološki zapleti sistemskega zdravljenja raka	<u>87</u>
<b>Tomič B., Mesti T.:</b> Kožna toksičnost sistemskega zdravljenja raka	<u>93</u>
<b>Božić M., Mesti T.:</b> Kožna toksičnosti sistemskega zdravljenja raka – prikaz dveh kliničnih primerov	<u>98</u>
<b>Markočič Rojc E., Ebert Moltara M.:</b> Obravnavna utrudljivosti kot posledice raka in zdravljenja raka	<u>102</u>
<b>Amon M., Reberšek M.:</b> Obravnavna utrudljivosti kot posledice raka in zdravljenja raka – klinični primer	<u>106</u>



## Bolnikova ocena neželenih učinkov zdravljenja Patient reported outcomes of treatment side effects

doc. dr. Cvetka Grašič Kuhar, dr. med<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor internistične onkologije, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

<sup>2</sup>Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

### Izvleček

Bolnikova ocena izida (angl. patient reported outcome - PRO) pomeni katerokoli oceno bolnikovega zdravja, ki pride neposredno od bolnika brez vmesnega posrednika. PRO v zadnjem desetletju pridobiva na pomenu. Poleg "zdravljenja usmerjenega na tumor" se vedno bolj uveljavlja princip "zdravljenja usmerjenega na bolnika". Zaradi tega so se izoblikovali različni instrumenti, s katerimi zajemamo bolnikovo poročanje zdravja in neželenih učinkov zdravljenja. Najbolj uveljavljeni so validirani vprašalniki, ki jih bolnik izpolnjuje v papirni ali elektronski obliki. Drugi načini, ki se uveljavljajo, pa so poročanje PRO (izbranih simptomov) preko tablice ali pametnih telefonov. Študije kažejo, da ustrežna obravnava PRO, poročanih sprotno med zdravljenjem, prispeva k izboljšanju kakovosti življenja bolnikov, bolnikom daje občutek varnosti, zmanjša število obiskov urgenc in število hospitalizacij, pri metastatskem raku lahko celo podaljša preživetje.

**Ključne besede:** bolnikova ocena izida, kakovost življenja, simptomi, vprašalniki o kakovosti življenja

### Abstract

Patient reported outcome (PRO) means any assessment of the patient's health that comes directly from the patient without an intermediary. PRO has been gaining in importance in the last decade. In addition to "tumor-oriented treatment", the principle of "patient-oriented treatment" is gaining ground. For this reason, various instruments have been developed to capture the patient's reporting of health and adverse effects of treatment. The most established are validated questionnaires, which the patient fills out in paper or electronic form. Other methods that are gaining ground are reporting PROs (selected symptoms) via tablets or smartphones. Studies show that proper treatment of PROs reported during treatment contributes to improving patients' quality of life, gives patients a sense of security, reduces the number of emergency room visits and hospitalizations, and can even prolong survival in metastatic cancer.

**Keywords:** patient assessment of outcome, quality of life, symptoms, quality of life questionnaires

## 1. Uvod

Pri zdravljenju raka je doslej veljal princip "na tumor usmerjenega zdravljenja". Cilj je bil ozdravitev tumorja ali podaljšanje preživetja s tumorjem. V zadnjem času se uveljavlja nov princip, t.i. "na bolnika usmerjeno zdravljenje". Pri tem se upošteva bolnikov vidik dožemanja bolezni in zdravljenja.

## 2. Bolnikova ocena izida

Bolnikova ocena izida (angl. patient reported outcome - PRO) pomeni katerokoli oceno bolnikovega zdravja, ki pride neposredno od bolnika, torej brez interpretacije njegovega odgovora s strani zdravnika ali posrednika. PRO je bolnikov vidik o koristih in škodi zdravljenja, torej kakovosti življenja, in predstavlja najpomembnejši izid zanj in za njegovo družino.

## 3. Kazalci bolnikove ocene izida

Za prikaz bolnikovih ocen izida imamo na voljo različne kazalce (angl. *patient reported outcome measures*: PROMs), npr. validirane vprašalnike, s katerimi lahko primerjamo bolnikovo kakovost življenja pred, med in po zdravljenju in med različnimi režimi zdravljenja. Ti vprašalniki se redno uporabljajo v kliničnih raziskavah, ponekod pa tudi v rutinski obravnavi bolnikov. Evropska organizacija za raziskovanje

in zdravljenje raka (European Organisation for Research and Treatment of Cancer: EORTC) je razvila naslednje vrste validiranih vprašalnikov: jedrni vprašalnik C30 (sestavljeno iz 30 vprašanj na 4-stopenjski lestvici), ki je primeren za vse bolnike z rakom in modularne vprašalnike (ki se lahko uporabijo kot dodatno orodje pri določeni vrsti raka (npr. vprašalnik BR23 pri raku dojke ali HN35 pri raku glave in vratu). Modularni vprašalniki se ne smejo uporabljati samostojno, ampak vedno v kombinaciji z vprašalnikom C30. Poleg tega so na voljo (in v razvoju) še samostojni vprašalniki (o komunikaciji, zadovoljstvu z zdravljenjem...), ki se lahko uporabljajo samostojno brez uporabe C30. EORTC vprašalnik C30 obravnava 5 funkcijskih skal (fizično, psihično, čustveno in kognitivno funkcioniranje ter funkcioniranje v vlogi), 8 simptomov (splošna utrujenost, slabost/bruhanje, bolečina, težko dihanje, nespečnost, izguba apetita, zaprtost, driska), finančne težave ter globalno kakovost življenja. Na ameriškem področju uporabljajo vprašalnike FACT (Functional Assessment of Cancer Therapy), ki so prav tako splošni za vse rake (FACT-G; G: angl. *general* (splošen)) in modularni (npr. FACT-B; B: angl. *breast* (za rak dojke)).

#### 4. Klinično pomembna sprememba kakovosti življenja

Kot klinično pomembna razlika v kakovosti življenja pri EORTC vprašalnikih se šteje le tista srednja sprememba v funkcijskih skalah, globalni kakovosti ali simptomih, ki doseže vsaj 10 točk.

#### 5. Vloga spremljanja kakovosti življenja pri bolnikih v rutinski obravnavi

Basch s sodelavci je ugotovil, da tedensko spremljanje simptomov in poročanje zdravstvenemu timu preko tablice prispeva k izboljšani kakovosti življenja po 6 mesecih, zmanjšanju obiskov na urgencah, zmanjšanju števila hospitalizacij ter podaljšanju celokupnega preživetja glede na skupino, ki ima običajno oskrbo.

#### 6. Prednosti in dileme pri implementaciji PRO v rutinsko klinično prakso

Bolniki in zdravniki so pri uveljavljanju in spremljanju PRO v rutinski praksi pogosto na različnih bregovih. Medtem ko bolniki načeloma želijo sodelovati pri sporočanju simptomov, saj se ob tem počutijo bolj varne, se sprejemanje pri zdravnikih uveljavlja počasneje. To je po eni strani razumljivo, saj to za zdravnike predstavlja dodatno obremenitev in tudi odgovornost, vendar pa z ustreznimi grafičnimi poročili, implementaciji PRO podatkov v dokumentacijo bolnikov in preko vpliva na zmanjšanje urgentnih zapletov in izboljšanje kakovosti življenja lahko ta argument sčasoma prevlada.

#### 7. Zaključki

Bolnikova ocena izida bolezni je pomembna, saj odraža bolnikovo občutenje bolezni med zdravljenjem. Ker prispeva k boljši kakovosti življenja bolnikov, manj obiskom urgenc, manj hospitalizacij in celo k izboljšanju preživetja pri nekaterih vrstah metastatskega raka, je potrebno graditi na izboljšanju infrastrukture in kadrov, ki bodo ustrezno obravnavala in se odzivala na sporočila bolnikov. Potrebno pa bo še precej naporov, da bo to postalo del rutinske prakse.

#### Literatura

- [Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims | FDA](#); dostopano 19. 11. 2022
- [Questionnaires - EORTC - Quality of Life : EORTC – Quality of Life](#); dostopano 19. 11. 2022
- [FACT-G \(facit.org\)](#); dostopano 19. 11. 2022
- Basch E, Deal AM, Kris MG, Scher HI, Hudis CA, Sabbatini P et al. Symptom Monitoring With Patient-Reported Outcomes During Routine Cancer Treatment: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol.* 2016;34(6):557-65.

- Kiderlen TR, Schnack A, de Wit M. Essential barriers and considerations for the implementation of electronic patient-reported outcome (ePRO) measures in oncological practice: contextualizing the results of a feasibility study with existing literature. *Z Gesundh Wiss.* 2022; 8:1-18.

## Poročanje o neželenih učinkih med zdravljenjem s kemoterapijo: analiza raziskave Onkoved Reporting of side effects during chemotherapy treatment: analysis of Onkoved study

Nina Privšek, dr.med.<sup>1,6</sup>, Tina Zupančič, dr.med.<sup>2,4</sup>, Ema Grašič<sup>4</sup>, Marjetka Sraka<sup>4</sup>, Klara Grad, dr.med.<sup>2,4</sup>, Timotej Kovač, univ. dipl. inž. rač. in inf.<sup>4,5</sup>, izr. prof. dr. Matjaž Kukar, univ. dipl. inž. rač. in inf.<sup>4,5</sup>, doc. dr. Cvetka Grašič Kuhar, dr.med.<sup>2,4</sup>

<sup>1</sup>Univerzitetni klinični center Maribor, Oddelek za onkologijo, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

<sup>2</sup>Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor internistične onkologije, 1000 Ljubljana

<sup>3</sup>Splošna bolnišnica dr. Franca Derganca Nova Gorica, Ulčica padlih borcev 15A, 5290 Šempeter pri gorici

<sup>4</sup>Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

<sup>5</sup>Fakulteta za računalništvo in informatiko, Univerza v Ljubljani, Večna pot 113, 1000 Ljubljana

<sup>6</sup>Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Taborska ulica 8, 2000 Maribor

### Izveček

Zdravljenje s kemoterapijo je povezano s številnimi stranskimi učinki, ki so večinoma blagi in prehodne narave. Objektiviziramo jih glede na 5. izdajo skupnih terminoloških kriterijev za neželene učinke (angl. Common terminology criteria for adverse events; CTCAE). V zadnjih letih so v klinično uporabo vstopile tudi lestvice za bolnikovo poročanje neželenih učinkov (npr. PRO-CTCAE; angl. Patient reported outcome-Common terminology criteria for adverse events). Raziskave, ki so do sedaj primerjale zdravnikova in bolnikova poročila o stranskih učinkih, so ugotovile, da zdravniki poročajo statistično značilno manj simptomov in nižje graduse kot bolniki. Nadalje je bilo ugotovljeno tudi, da tesnejši nadzor nad stranskimi učinki privede do hitrejše razrešitve težjih oblik le-teh. V pričujočem prispevku predstavljamo rezultate raziskave, ki smo jo izvedli na Onkološkem inštitutu Ljubljana za oceno stopnje pojavnosti ter razlik v beleženju stranskih učinkov s strani zdravnikov in bolnikov. V sklopu raziskave smo ocenjevali tudi kakovost življenja med zdravljenjem s kemoterapijo in doprinos uporabe mobilne aplikacije k učinkovitejšem obvladovanju stranskih učinkov v vsakdanji klinični praksi.

**Ključne besede:** stranski učinki, bolnikova poročila stranskih učinkov (PRO), kemoterapevtsko zdravljenje, kakovost življenja, mobilna aplikacija

### Abstract

Chemotherapy treatment is associated with many side effects, most of which are mild and transient in nature. We objectify them according to the 5th edition of the common terminology criteria for adverse events (CTCAE). In recent years, scales for patient reporting of adverse events have also entered clinical use (e.g. PRO-CTCAE; Patient reported outcome - Common terminology criteria for adverse events). Research to date comparing physician and patient reports of side effects has found that physicians report statistically significantly fewer symptoms and lower grades than patients. Furthermore, it was also established that closer control over side effects leads to faster resolution of more severe forms of them. In this paper, we present the results of the research we conducted at the Ljubljana Oncology Institute to assess the incidence rate and differences in the recording of side effects by doctors and patients. As part of the research, we also evaluated the quality of life during chemotherapy treatment and the contribution of using a mobile application to more effective management of side effects in everyday clinical practice.

**Keywords:** side effects, patient reports of side effects (PROs), chemotherapy treatment, quality of life, mobile application

## 1. Uvod

Zdravljenje s kemoterapijo neobhodno povzroča stranske učinke. Večino jih znamo predviditi in ustrezno omiliti. Njihovo intenziteto objektiviziramo glede na aktualno 5. izdajo skupnih terminoloških kriterijev za neželene učinke (angl. Common terminology criteria for adverse events; CTCAE v.5). V zadnjih letih, ko je medicina v ospredje postavila bolnika, je bila dodatno razvita še verzija za bolnikovo poročanje o jakosti stranskih učinkov (angl. Patient reported outcome-Common terminology criteria for adverse events; PRO-CTCAE). V pričujočem prispevku bomo predstavili rezultate študije, ki smo jo opravili na Onkološkem inštitutu Ljubljana z namenom opredelitve pojavnosti in jakosti simptomov tekom zdravljenja s KT ter

ocene razlik o njihovem poročanju med bolnicami in zdravniki. Dodatno smo v raziskavi poskušali oceniti tudi doprinos uporabe mobilne aplikacije pri obvladovanju simptomov ter s tem zmanjšanju uporabe zdravstvenih storitev.

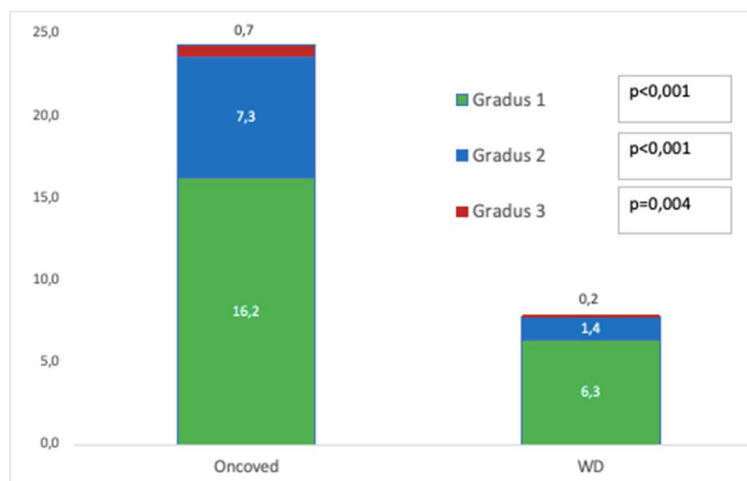
## 2. Metode

Na Onkološkem inštitutu Ljubljana smo od januarja 2021 do avgusta 2022 izvedli prospektivno raziskavo, v katero smo vključili 61 bolnikov in bolnic, zdravljenih s kemoterapijo (KT) zaradi solidnega raka, ki so imeli pametni telefon z Android platformo. Po predhodni razlagi smo jim na telefon naložili brezplačno mobilno aplikacijo Onkoved, preko katere so dnevno beležili pojavnost in jakost simptomov ob zdravljenju s KT. Aplikacija je ponujala možnost izbire med 81 različnimi simptomi v bazi PRO-CTCAE, ter glede na zabeleženo stopnjo izraženosti simptoma nudila ustrezna navodila za ukrepanje. Tedensko so bolniki in bolnice poročali še eventuelno potrebo po dodatni zdravstveni storitvi (posvet z zdravnikom preko telefona, e-pošte, obisk zdravnika, hospitalizacija). V času raziskave so tudi trikrat izpolnjevali vprašalnike za oceno kakovosti življenja (EORTC QLQ C30, EORTC QLQ BR23, termometer stiske, GAD-2 in PHQ-2) in sicer pred pričetkom zdravljenja s KT, po treh mesecih zdravljenja in po 6 mesecih zdravljenja. Pri isti skupini bolnikov smo nato iz zdravstvene dokumentacije izpisali zdravnikovo poročilo o vrsti in jakosti simptomov ter njegovo oceno primerjali z bolnikovo. Deskriptivno analizo smo opravili v Excel in SPSS programu, pri primerjavi poročanih simptomov med zdravnikom in bolnikom pa smo uporabili Studentov t test. Vrednost  $p < 0,05$  smo šteli kot statistično pomembno.

## 3. Rezultati

Od vključenih 61 bolnikov in bolnic jih 12 ni poslalo izpolnjenih že začetnih vprašalnikov in niso beležili simptomov ob zdravljenju, zaradi česar smo jih iz analize izključili. Naknadno smo iz analize izključili še enega bolnika z rakom glave in vratu zaradi sočasnega zdravljenja s kemoradioterapijo in dve bolnici z rakom dojke zaradi velikega bremena metastatske bolezni. V končno analizo smo tako vključili 46 bolnic, ki so vse prejemale KT zaradi zgodnjega raka dojke. Mediana starost bolnic je bila 54 (razpon 35–69) let. Zajeti so bili vsi trije podtipi raka - luminalni A/B (61%), HER2-pozitiven (28%) in trojno negativen (11%). Večina bolnic je prejela v sosledju antracikline in taksane (65%) ali samo taksane (24%). 61% bolnic je prejemale adjuvantno KT, 39% neoadjuvantno KT.

Bolnice so celokupno poročale o 75 različnih simptomih. Povprečno je vsaka bolnica tekom zdravljenja občutila 24 različnih simptomov, ki so bili večinoma blagi (67%), v 30% pa zmerni oz. v 3% hudi. Zdravniki smo v času ambulantne obravnave zabeležili 49 različnih simptomov, povprečno 8 simptomov pri vsaki bolnici. Le- te smo v višjem deležu opredelili kot blage (80%), v 17% kot zmerne in v 3% kot hude (slika 1). Tako število kot jakost simptomov v poročilih bolnic in zdravnikov sta se statistično značilno razlikovala ( $p < 0,001$ ).

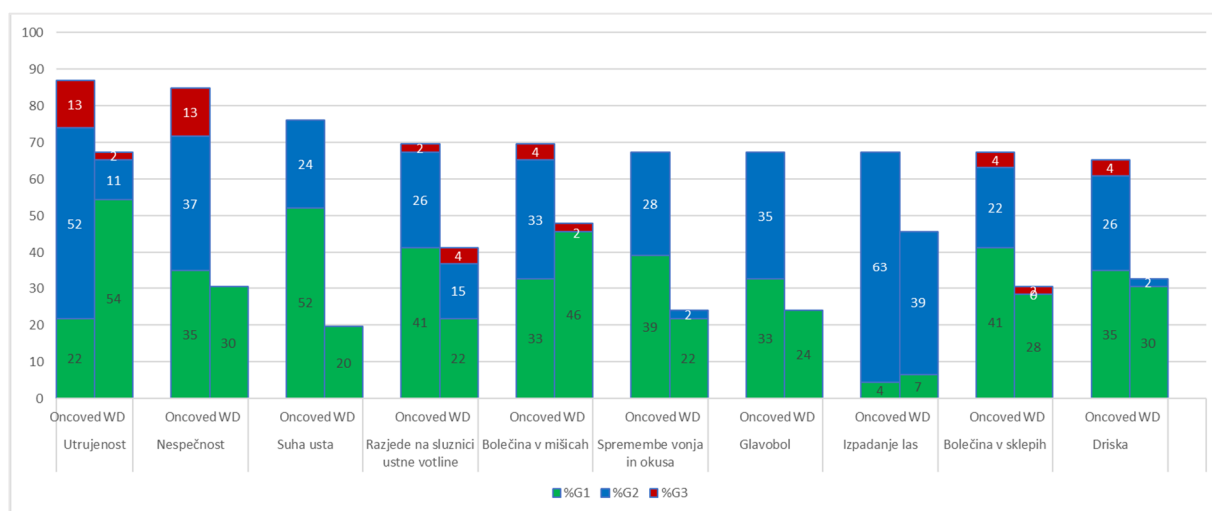


Slika 1: Primerjava poročila o številu in jakosti simptomov med bolnicami (vir: Onkoved aplikacija) in zdravnikom (vir: zdravstvena dokumentacija: WebDoctor-WD)

Nabor desetih najpogostejše poročenih simptomov se med bolnicami in zdravniki razlikuje (tabela 1). Oboji smo kot najpogostejši simptom opredelili utrujenost, poročila se skladajo tudi pri izpadanju las in razjedah ustne sluznice, glede drugih stranskih učinkov pa se naše ocene razlikujejo (slika 2).

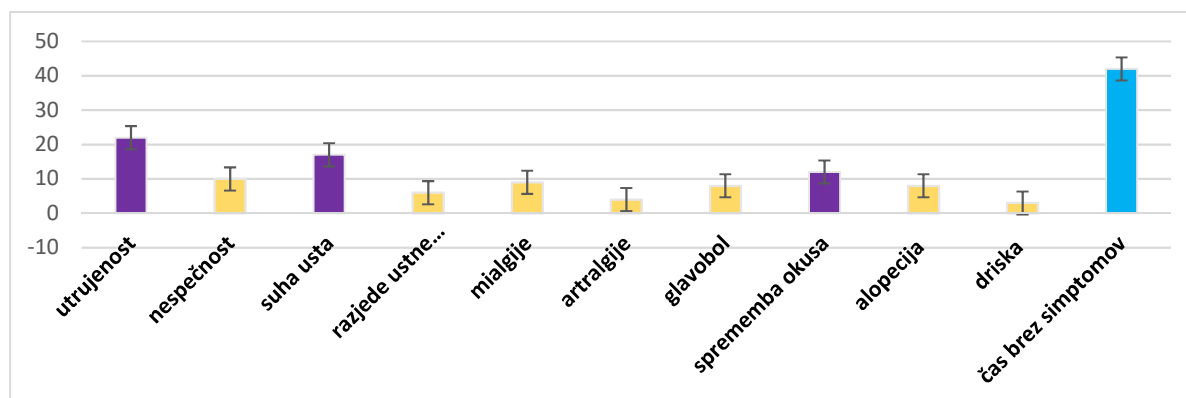
Bolnice		Zdravniki	
Najpogostejši simptomi	delež (%)	Najpogostejši simptomi	delež (%)
utrujenost	87	utrujenost	63
nespečnost	85	bolečine v mišicah	46
suha usta	76	slabost / siljenje na bruhanje	43
razjede ustne sluznice	70	razjede ustne sluznice	41
mialgije	70	izpadanje las	41
artralgije	67	periferna polinevropatija	39
glavobol	67	Driska	32
sprememba okusa	67	Zaprtje	30
alopecija	67	nespečnost	28
driska	65	bolečine v sklepih	28

Tabela 1: Predstavitev desetih najpogostejše poročenih simptomov s strani bolnic in zdravnikov



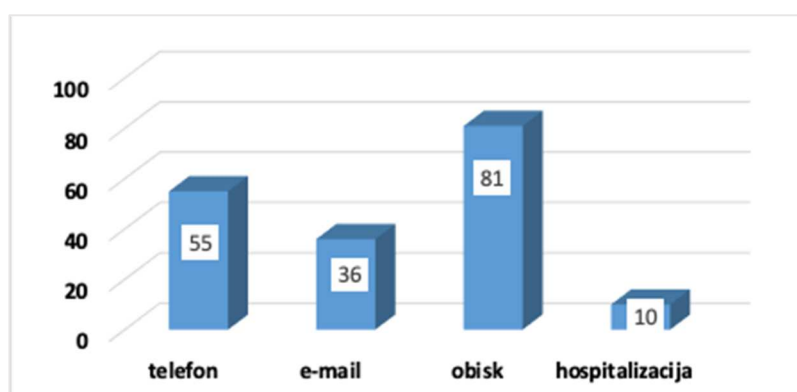
Slika 2: Prikaz desetih najpogostejših stranskih učinkov med zdravljenjem s kemoterapijo: za vsak simptom je prikazana ocena bolnice (Onkoved) in ocena zdravnika (WebDoctor-WD)

Bolnice so simptome beležile v povprečju 115 dni (razpon 18- 205 dni). Glede na poročila so bile 42% časa zdravljenja brez neželenih učinkov. Najdlje so poročale utrujenost (22% časa zdravljenja), suha usta (17% časa zdravljenja), spremembo okusa in vonja (12% časa zdravljenja) ter nespečnost (10% časa zdravljenja) (slika 3).



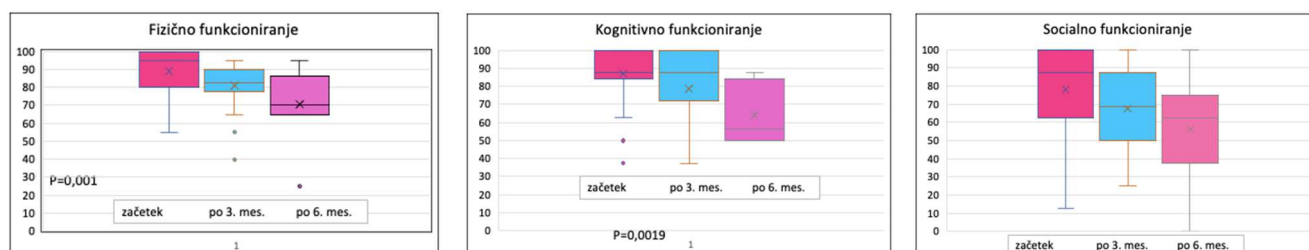
Slika 3: Prikaz trajanja stranskih učinkov kemoterapevtskega zdravljenja (delež časa zdravljenja)

Med celotnim trajanjem zdravljenja s KT so bolnice poročale tudi uporabo dodatnih storitev. Prikazujemo podatke za prvih 10 tednov zdravljenja (slika 4). Najpogosteje so obiskale osebnega zdravnika, nekoliko redkeje so za nasvet kontaktirale nas preko telefona ali elektronske pošte, v 10 primerih pa je bila potrebna hospitalizacija.



Slika 4: Prikaz koriščenja dodatnih medicinskih storitev med kemoterapevtskih zdravljenjem

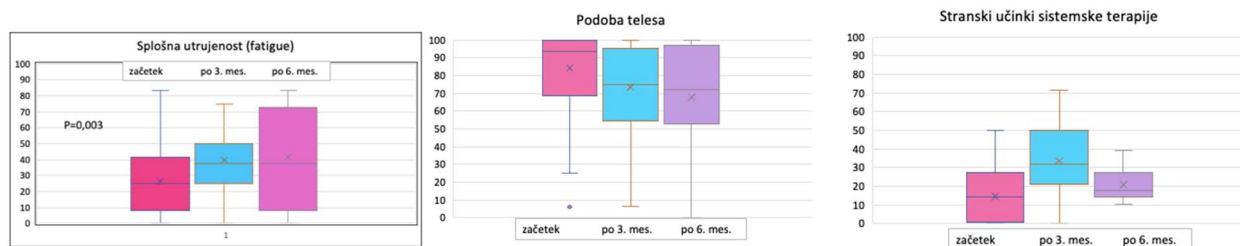
Analiza kakovosti življenja je pokazala, da zdravljenje s KT po 3. mesecih statistično značilno in klinično pomembno zniža fizično funkcioniranje (iz 89 na 77 točk) in socialno funkcioniranje (iz 78 na 68 točk), kognitivno funkcioniranje pa je statistično značilno že znižano, vendar klinično še nepomembno, ker razlika ne dosega 10 točk (iz 87 na 79 točk;  $p=0,03$ ). Emocionalno funkcioniranje, funkcioniranje v vlogi in globalna kvaliteta življenja so bili v prvih treh mesecih sistemske terapije ohranjeni (slika 5). Podatki za kakovost življenja po 6. mesecih so še nepopolni, ker so bolnice še na zdravljenju, zato jih ne komentiramo.



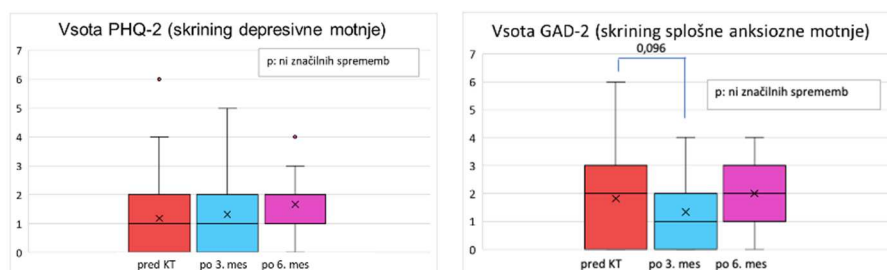
Slika 5: Prikaz spremembe v funkcioniranju bolnic med kemoterapijo

Analiza simptomov med KT pokaže, da se po treh mesecih zdravljenja klinično in statistično pomembno poveča utrujenost (iz 24 na 40 točk;  $p = 0,03$ ), zniža samopodoba telesa (iz 84 na 73 točk;  $p = 0,001$ ), stranski učinki sistemskega zdravljenja narastejo (iz 15 točk pred KT na 34 točk po 3. mesecih;  $p = 0,02$ ), znižajo

pa se tudi simptomi s strani dojk (iz 22 na 12 točk,  $p=0,01$ ) in simptomi roke (iz 19 na 12 točk;  $p=0,03$ ), slednji klinično neznačilno (slika 6). S presejalnimi vprašalniki med celotnim zdravljenjem nismo zaznali povečane anksiozne (GAD-2) in depresivne (PHQ-2) motnje (slika 7).



Slika 6: Prikaz spreminjanja simptomov tekom zdravljenja



Slika 7: Prikaz presejalnih vprašalnikov za oceno anksioznosti in depresije

## 4. Razprava

Naša raziskava kaže, da bolnice poročajo statistično značilno več simptomov in višje graduse simptoma, kot jih zabeleži zdravnik, kar se sklada z ugotovitvami, ki jih je v svoji raziskavi poročal Fromme s sodelavci. Dodatno ugotovljamo tudi razliko v naboru desetih najpogosteje poročanih simptomov, saj bolnice večkrat poročajo o simptomih, ki nižajo kvaliteto njihovega življenja, dodatnega ukrepanja pa ne potrebujejo, medtem ko zdravniki boljše prepoznavajo simptome, ki narekujejo prilagoditev odmerka sistemskega zdravljenja ali optimizacijo podporne terapije.

V nedavno objavljene italijanske študije je Antonuzzo s sodelavci ugotavljal, da so imeli bolniki na zdravljenju s kemoterapijo kar 85% časa trajanja zdravljenja pridružen vsaj en simptom. Najdlje so občutili utrujenost (75% časa trajanja zdravljenja), sledijo bolečina (48% časa trajanja), driska (30% časa trajanja) in mukozitis (25% časa trajanja). Nasprotno so bile bolnice v naši raziskavi kar 42% časa trajanja zdravljenja brez pojavov kemoterapevtskega zdravljenja. Vzrok za tako občutno razliko v rezultatih gre verjetno iskati v metodologiji pridobivanja podatkov in razlikah v naboru vključenih bolnikov.

Bolnice so v naši študiji potrebovale relativno malo število dodatnih zdravstvenih storitev, zaradi česar sklepamo, da so jim bili nasveti, ki so jih prejeli preko mobilne aplikacije, v dobro pomoč pri premagovanju neželenih učinkov zdravljenja.

## Zahvala

Za nesebično pomoč in opravljeno delo pri vključevanju bolnic in bolnikov v raziskavo se zahvaljujemo kolegom internistom onkologom, specializantom internistične onkologije in raziskovalnim sestram.

## Literatura

- CTCAE v5  
[https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/docs/ctcae\\_v5\\_quick\\_reference\\_5x7.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf)



- PRO-CTCAE <https://healthcaresdelivery.cancer.gov/pro-ctcae/item-library.pdf>
- Antonuzzo A, Ripamonti CI, Roila F, Sbrana A, Galli L et al. Effectiveness of a phone-based nurse monitoring assessment and intervention for chemotherapy-related toxicity: A randomized multicenter trial. *Front Oncol.* 2022 Sep 15;12:925366. doi: 10.3389/fonc.2022.925366. PMID: 36185306; PMCID: PMC9520968
- Fromme EK, Eilers KM, Mori M, Hsieh YC, Beer TM. How accurate is clinician reporting of chemotherapy adverse effects? A comparison with patient-reported symptoms from the Quality-of-Life Questionnaire C30. *J Clin Oncol.* 2004 Sep 1;22(17):3485-90. doi: 10.1200/JCO.2004.03.025. PMID: 15337796

## Neželeni učinki sistemskega zdravljenja raka Drug-related adverse reactions of cancer therapy

doc. dr. Erik Škof, dr.med.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor internistične onkologije, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

<sup>2</sup>Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

### Izveček

Pri beleženju neželenih učinkov sistemskega zdravljenja uporabljamo mednarodne kriterije "Common Terminology Criteria for Adverse Events", ki jih je ustanovil Ameriški Nacionalni inštitut za zdravljenje raka. V prispevku prikazujemo definicije izrazov, ki jih uporabljamo pri opisovanju in vrednotenju neželenih učinkov zdravljenja. Po Zakonu o zdravilih in Pravilniku o farmakovigilanci zdravil za uporabo v humani medicini je poročanje o domnevnih neželenih učinkih za zdravstvene delavce obvezno. Prikazujemo osnovna navodila in informacije za prijavo neželenih učinkov zdravljenja.

**Ključne besede:** sistemsko zdravljenje, neželeni učinki, neželeni dogodki

### Abstract

When recording adverse effects of systemic treatment, we use the international criteria "Common Terminology Criteria for Adverse Events", established by the American National Cancer Institute. In this paper, we present the definitions of the terms used in the description and evaluation of adverse effects of treatment. According to the Medicinal Products Act and the Rulebook on Pharmacovigilance of Medicinal Products for Human Use, the reporting of suspected adverse effects is mandatory for healthcare workers. We show basic instructions and information for reporting side effects of treatment.

**Keywords:** systemic treatment, adverse effects, adverse events

## 1. Uvod

Sistemsko zdravljenje raka ima, poleg želenih učinkov, tudi neželene učinke (NUZ – *angl. ADR-adverse drug reactions*). Za beleženje NUZ uporabljamo poenoteno mednarodno klasifikacijo – kriterije CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events), ki jih je ustanovil Ameriški Nacionalni inštitut za zdravljenje raka z namenom standardizacije izrazov, kar omogoča optimalno izmenjavo informacij o varnosti sistemskega zdravljenja raka in ustreznega zdravljenja NUZ. Vključuje številne znake, simptome in nenormalne rezultate testov. Kriteriji CTCAE se sproti posodablajo - prilagajajo se spremembam v sistemskem zdravljenju raka. Trenutno je v veljavi 5. verzija CTCAE (CTCAE ver.5.0) – od novembra 2017. Skupna uporaba terminologije omogoča ustvarjanje zbirke podatkov v znanstvene namene.

Mednarodna klasifikacija CTCAE razvršča NUZ glede na mesto nastanka (organ oz. organski sistem) in jakost. Sprva, ko smo v sistemskem zdravljenju raka uporabljali večinoma citostatike, so bili NUZ v grobem razdeljeni na hematološke in ne-hematološke. Ne-hematološki NUZ so bili nato razdeljeni glede na organe oz. organske sisteme. Z uporabo novih načinov sistemskega zdravljenja raka (tarčna zdravila, biološka zdravila, zaviralci imunskih nadzornih točk) so se ne-hematološki NUZ dodatno razdelili na številne skupine in podskupine.

Glede na jakost delimo NUZ na pet stopenj:

1. Stopnja (blaga) - asimptomatski ali blagi simptomi ali znaki
2. Stopnja (zmerna) – minimalni ali zmerni simptomi ali znaki
3. Stopnja (resna oz. huda) - zdravstveno pomembni simptomi ali znaki, vendar ne življenjsko ogrožajoči v tistem trenutku
  - a. indicirana je hospitalizacija ali podaljšana hospitalizacija;
4. Stopnja (zelo resna oz. zelo huda) - življenjsko ogrožajoče stanje z možnimi posledicami
  - a. indicirana urgentna intervencija (hospitalizacija).
5. Stopnja (smrt) - v povezavi z neželenim učinkom zdravila.

## 2. Definicije izrazov, ki jih uporabljamo pri opisovanju in vrednotenju NUZ

NUZ (*angl. ADR-adverse drug reaction*) je vsak neželen in škodljiv odziv na zdravilo, ki ga je bolnik prejel v pravilnem odmerku za preprečevanje, diagnostiko ali zdravljenje bolezni oziroma spremembo fiziološke funkcije. V to skupino ne spadajo škodljivi učinki, ki so posledica napak pri predpisovanju ali jemanju zdravila. Med NUZ tudi ne uvrščamo namernih in nenamernih zastrupitev.

Resen NUZ (*angl. serious adverse drug reaction*) je vsak NUZ, katerega posledica je smrt, neposredna življenjska ogroženost, invalidnost, sprejem v bolnišnico, podaljšanje zdravljenja v bolnišnici ali prirojena napaka. Gre za stopnjo NUZ 3 ali več po kriterijih CTCAE.

Stranski učinek zdravila (*angl. side effect*) je NUZ, za katerega ni nujno, da je zdravju škodljiv.

Toksični učinek (*angl. toxic effect*) pomeni zdravju škodljiv učinek, ki je običajno posledica previsokih koncentracij zdravila v krvi.

Nepričakovani NUZ (*angl. unexpected ADR*) so tisti, katerih narava, resnost ali posledice niso v skladu s trenutno znanimi podatki o zdravilu, ki so zavedeni v povzetku glavnih značilnosti zdravila, ki je del dovoljenja za promet z zdravilom.

Neželeni dogodki (*angl. adverse events - AEs*) so neželeni pojavi, ki nastanejo v času uporabe zdravil, vendar nimajo nujno vzročne povezave z zdravilom. Informacije o neželenih dogodkih se zbirajo v kliničnih raziskavah, ko med samim dogodkom in uporabo zdravila še ni jasne vzročne povezave.

Resni neželeni dogodki (*angl. serious adverse events -SAEs*) so neželeni dogodki stopnje 3 ali več po CTCAE, ki nastanejo v času uporabe zdravil, vendar nimajo nujno vzročne povezave z zdravilom. Pri beleženju le-teh se v sklopu kliničnih raziskav uporablja izraz SUSAR (*angl. suspected unexpected serious adverse reaction*), ki se redno poročajo regulatornim zdravstvenim organom.

Neželeni dogodki posebnega pomena (*angl. adverse events of special interest – AESI*) so neželeni pojavi, ki so posebno zanimivi za sponzorja ali vodje klinične raziskave. Praviloma gre za redke, vendar potencialno resne neželene učinke, ki se jih povezuje z zdravilom glede na mehanizem delovanja zdravila (npr. pnevmonitis pri zaviralcih PD-1 ali MDS pri zaviralcih PARP).

## 3. Poročanje o domnevnih NUZ

Po Zakonu o zdravilih in Pravilniku o farmakovigilanci zdravil za uporabo v humani medicini je poročanje o domnevnih NUZ za zdravstvene delavce obvezno. Izraz domnevni NUZ se uporablja za poročanje, in pomeni, da je za poročanje dovolj le sum, da je neželeni učinek povezan z zdravilom. Zdravstveni delavec najkasneje v 15. dneh od ugotovitve domnevnega NUZ o tem poroča nacionalnemu centru za farmakovigilanco. O domnevnem neželenem učinku zdravila lahko poroča tudi bolnik (skrbnik, negovalec) sam, vendar se priporoča, da se o domnevnem neželenem učinku in o zdravstvenem reševanju morebitnih težav zaradi neželenih učinkov zdravil najprej pogovori s svojim zdravnikom, farmacevtom ali drugim zdravstvenim delavcem.

Na Onkološkem Inštitutu Ljubljana imamo na voljo poenostavljen obrazec za prijavo NUZ na naši intranetni strani, ki je usklajen z navodili JAZMP.

V zadnjih letih se vedno bolj uveljavlja sistem poročanja NUZ s strani bolnikov samih. Namreč številne raziskave so pokazale, da obstajajo razlike med beleženjem in vrednotenjem NUZ s strani zdravstvenih delavcev (zdravniki, medicinske sestre) in bolniki. Največ razlik je prisotnih pri beleženju subjektivnih NUZ (npr. bolečine, utrujenost, itd.). V ta namen imamo na voljo več orodij, ki bodo predstavljena v besedilu, ki sledi.

## Literatura

- National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). 2018. [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm#ctc](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc).
- Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, sector za farmakovigilanco. (<https://www.jazmp.si/humana-zdravila/farmakovigilanca/porocanje-o-nezelenih-ucinkih-zdravil/>).
- Onkološki inštitut Ljubljana. Obrazec za prijavo neželenega učinka zdravljenja. [www.nuz.si](http://www.nuz.si)

## Sindrom tumorskega razpada Tumor lysis syndrome

prof. dr. Barbara Jezeršek Novaković dr. med.<sup>1,2</sup>, Matej Panjan, dr.med.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor internistične onkologije, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

<sup>2</sup>Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

### Izvleček

Sindrom tumorskega razpada predstavlja eno od pogostejših nujnih stanj v onkologiji. Nastane zaradi obsežnega razpada tumorskih celic in posledičnega sproščanja večjih količin kalija, fosfata in nukleinskih kislin v sistemski krvni obtok. Razgradnja nukleinskih kislin v urate (soli sečne kisline) vodi v hiperurikemijo, povečano izločanje uratov pa lahko povzroči precipitacijo uratov v ledvičnih tubulih in vazokonstrikcijo v ledvicah, moteno avtoregulacijo ledvičnega obtoka, zmanjšanje pretoka skozi ledvici, vnetje in posledično akutno ledvično okvaro. Hiperfosfatemija z odlaganjem kalcijevega fosfata v ledvičnih tubulih dodatno prispeva k akutni ledvični okvari.

**Ključne besede:** sindrom tumorskega razpada, hiperurikemija, hiperfosfatemija, hipokalcemija, hiperkalemija, preprečevanje, zdravljenje

### Abstract

Tumor lysis syndrome is one of the more frequent emergencies in oncology. It is caused by the extensive disintegration of tumor cells and the consequent release of large amounts of potassium, phosphate and nucleic acids into the systemic circulation. Degradation of nucleic acids into urates (uric acid salts) leads to hyperuricemia, and increased excretion of urates can cause precipitation of urates in the renal tubules and vasoconstriction in the kidneys, disturbed autoregulation of the renal circulation, reduction of flow through the kidneys, inflammation and, as a result, acute renal failure. Hyperphosphatemia with deposition of calcium phosphate in the renal tubules further contributes to acute kidney injury.

**Keywords:** tumor lysis syndrome, hyperuricemia, hyperphosphatemia, hypocalcemia, hyperkalemia, prevention, treatment

## 1. Uvod

Sindrom tumorskega razpada predstavlja eno od pogostejših nujnih stanj v onkologiji. Nastane zaradi obsežnega razpada tumorskih celic in posledičnega sproščanja večjih količin kalija, fosfata in nukleinskih kislin v sistemski krvni obtok. Razgradnja nukleinskih kislin v urate (soli sečne kisline) vodi v hiperurikemijo, povečano izločanje uratov pa lahko povzroči precipitacijo uratov v ledvičnih tubulih in vazokonstrikcijo v ledvicah, moteno avtoregulacijo ledvičnega obtoka, zmanjšanje pretoka skozi ledvici, vnetje in posledično akutno ledvično okvaro. Hiperfosfatemija z odlaganjem kalcijevega fosfata v ledvičnih tubulih dodatno prispeva k akutni ledvični okvari.

## 2. Dejavniki tveganja za sindrom tumorskega razpada

Sindrom tumorskega razpada se najpogosteje pojavi pri bolnikih z zelo agresivnimi limfomi (zlasti Burkittovem limfomu) in akutno limfoblastno levkemijo ob začetku citostatskega zdravljenja. Nastane pa lahko tudi zaradi spontanega razpada tumorskih celic in/ali pri drugih vrstah tumorjev z visoko proliferacijsko aktivnostjo, velikim tumorskim bremenom ali visoko občutljivostjo na citostatsko ali tarčno zdravljenje. Dejavniki tveganja za razvoj sindroma tumorskega razpada so tudi: hiperurikemija (urat > 446  $\mu\text{mol/L}$ ) ali hiperfosfatemija (fosfat >1.44  $\mu\text{mol/L}$ ) pred zdravljenjem, prej obstoječa okvara ledvic ali izpostavljenost nefrotoksičnim učinkovinam, oligurija in/ali kisel urin, dehidracija, volumska deplecija ali nezadostna hidracija med zdravljenjem.

### 3. Klinična slika sindroma tumorskega razpada

Simptomi in znaki povezani s sindromom tumorskega razpada so večinoma odraz metabolnih sprememb – hiperkalemije, hiperfosfatemije in hipokalcemije. Vključujejo slabost, bruhanje, drisko, inapetenco, brezvoljnost (letargijo), hematurijo, srčne aritmije in srčno popuščanje, epileptične napade, mišične krče, tetanijo, sinkopo in nenadno smrt. Odlaganje urata in kalcijevega fosfata v ledvičnih tubulih običajno ne povzroča akutne simptomatike s strani sečil, lahko pa se pojavi ledvena bolečina ob nastanku ledvičnih kamnov ali kamnov v ureterju. V urinu najdemo kristale sečne kisline ali amorfne urate, pH urina je nizek (kisel urin). Urinski izvid je lahko tudi povsem normalen zaradi pomanjkljivega izločanja urina ob obstrukciji nefronov.

### 4. Opredelitev sindroma tumorskega razpada

Za opredelitev sindroma tumorskega razpada uporabljamo Cairo-Bishopovo definicijo – laboratorijsko sindrom tumorskega razpada definirata dve ali več metabolnih sprememb, ki se pojavijo znotraj 3 dni pred ali 7 dni po pričetku kemoterapije: hiperurikemija, hiperkalemija, hiperfosfatemija in hipokalcemija (Tabela 1). Klinično pa je sindrom tumorskega razpada definiran z laboratorijskimi parametri sindroma tumorskega razpada in enega ali večih od naslednjih zapletov: povišana koncentracija serumskega kreatinina ( $\geq 1.5$  x zgornja meja normale, ZMN), srčna aritmija/nenadna smrt ali epileptični napad.

Element	Vrednost	Sprememba glede na izhodiščno vrednost
Urat	$\geq 476 \mu\text{mol/L}$	25% povišanje
Kalij	$\geq 6.0 \text{ mmol/L}$	25% povišanje
Fosfat	$\geq 2.1 \text{ mmol/L}$ otroci ali $\geq 1.45 \text{ mmol/L}$ odrasli	25% povišanje
Kalcij	$\leq 1.75 \text{ mmol/L}$	25% znižanje

Tabela 1: Sindrom tumorskega razpada je definiran z laboratorijskimi parametri. Dve ali več laboratorijskih sprememb znotraj 3 dni pred ali 7 dni po citotoksičnem zdravljenju.

Hiperurikemija je posledica razpada purinskih nukleotidov v hipoksantin in ksantin, ki ju nato ksantinska oksidaza pretvori v urate (soli sečne kisline). Sečna kislina je slabo topna v vodi, še zlasti v kislem okolju distalnih tubulov. Prekomerno nastajanje in izločane uratov pri sindromu tumorskega razpada vodi do nastanka kristalov in odlaganja le-teh v tubulih, ter posledično do nastanka akutne urične nefropatije. Z razvojem učinkovitih zdravil za zniževanje serumskih uratov (alopurinol in še posebej razburikaza) pa hiperurikemija običajno ne predstavlja več glavnega metabolnega zapleta sindroma tumorskega razpada.

Hiperfosfatemija je posledica hitrega razpada tumorskih celic, ki vsebujejo do štirikrat več fosfatov kot normalne celice. Hiperfosfatemija povzroča sekundarno hipokalcemijo, ki se kaže z epileptičnimi napadi in tetanijo. Ko produkt koncentracije kalcija in koncentracije fosfata preseže  $60 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$  se poveča tveganje za precipitacijo kalcijevega fosfata v tubulih in posledično akutno ledvično okvaro. Precipitacija v srcu pa povzroča srčne aritmije. Indikacija za dializno zdravljenje je pri produktu koncentracije kalcija in koncentracije fosfata  $\geq 70 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$ . Ob ustrezni uporabi zdravil za zniževanje serumskih uratov je glavni

vzrok za ledvično okvaro odlaganje kalcijevega fosfata (nefrokalciinoza) v tubulih in ne več odlaganje uratov.

Ksantinurija je posledica zavore razgradnje hipoksantina in ksantina, ki jo povzroči alopurinol in s tem povečane serumske koncentracije obeh. Ksantin je slabše topen od uratov in alkalizacija urina le malo poveča topnost ksantina v urinu. Bolniki, ki prejemajo alopurinol, imajo tako povečano tveganje za precipitacijo ksantina v tubulih in posledično ksantinsko nefropatijo ali nastanek ksantinskih kamnov. Za razliko od alopurinola razburikaza (rekombinantna uratna oksidaza) ne povečuje serumske koncentracije ksantina in ima zato prednost pri bolnikih z visokim tveganjem za razvoj sindroma tumorskega razpada. Razburikaza omogoča razgradnjo uratov v bolj vodotopni allantoin. Pri bolnikih s pomanjkanjem glukoza-6 fosfat dehidrogenaze (G6PD) pa vodikov peroksid, ki je razpadni produkt uratov, lahko povzroči methemoglobinemijo in v hujših primerih hemolitično anemijo. Pri teh bolnikih je razburikaza kontraindicirana.

Zaradi možnih resnih zapletov sindroma tumorskega razpada so pri bolnikih z visokim ali intermediarnim tveganjem za njegov razvoj potrebni preventivni ukrepi, v primeru že razvitega sindroma tumorske topitve pa takojšnje zdravljenje.

## 5. Preprečevanje sindroma tumorskega razpada

Priporočila za preprečevanje nastanka sindroma tumorskega razpada temeljijo na oceni tveganja (Tabela 2). Vključujejo intenzivno hidracijo bolnika ( $\pm$  alkalizacijo urina) ter uporabo zdravil za zniževanje koncentracije serumskih uratov. Pri bolnikih z visokim in intermediarnim tveganjem za razvoj sindroma tumorskega razpada je potrebna intenzivna hidracija z 2 do 3 (lahko tudi do 5) L/m<sup>2</sup> dnevno z namenom zagotavljanja urne diureze najmanj 80 do 100 mL/m<sup>2</sup> (priporočilo stopnje 1A). Intenzivna hidracija izboljša perfuzijo ledvic in glomerulno filtracijo, zadostna diureza pa zmanjšuje verjetnost precipitacije uratov ali fosfatov v tubulih. Zaradi možnosti preobremenitve s tekočinami pa je potrebno stalno spremljanje vitalnih znakov in urnih diurez. V kolikor bolnik nima akutne obstruktivne uropatije in/ali hipovolemije lahko uporabljamo diuretike Henleyeve zanke za doseganje urnih diurez, če je to potrebno.

Nizko tveganje	Intermediarno tveganje	Visoko tveganje
Večina solidnih tumorjev	Redki solidni tumorji z visoko občutljivostjo na kemoterapijo (nevroblastom, germinalni tumorji, drobnocelični rak pljuč) z obsežno (X) ali napreduvala boleznijo	
MM	Plazmacelična levkemija	
KML		
Indolentni NHL		
HL		
KLL in Le < 50 x 10 <sup>9</sup> /L zdravljena le z alkilirajočimi agensi	KLL zdravljena s fludarabinom, rituksimabom ali lenalidomidom, ali venetoklaksom in bezgavka $\geq 5$ cm ali absolutno število limfocitov $\geq 25 \times 10^9/L$ , in/ali tisti z visokim številom Le $\geq 50 \times 10^9/L$	KLL zdravljena z venetoklaksom in bezgavka $\geq 10$ cm, ali bezgavka $\geq 5$ cm in absolutno število limfocitov $\geq 25 \times 10^9/L$ in povišani izhodiščni urati

AML in Le <25 x 10 <sup>9</sup> /L in LDH <2 x ZMN	AML z Le 25 do 100 x 10 <sup>9</sup> /L	AML in Le ≥100 x 10 <sup>9</sup> /L
	AML in Le <25 x 10 <sup>9</sup> /L in LDH ≥2 x ZMN	
Odrasli <u>intermediarni</u> NHL in LDH normalna	Odrasli T celična levkemija/limfom, DVCLB, transformirani in limfomi plaščnih celic z LDH > ZMN, <u>neobsežni</u> (ne X)	Odrasli T celična levkemija/limfom, DVCLB, transformirani in limfomi plaščnih celic z obsežno (X) boleznijo in LDH ≥2 x ZMN
Odrasli VCAL	Otroci VCAL stadij III/IV	
	Otroci <u>intermediarni</u> NHL stadij III/IV z LDH <2 x ZMN	Otroci stadij III/IV DVCLB z LDH ≥2 x ZMN
	ALL in Le <100 x 10 <sup>9</sup> /L in LDH <2 x ZMN	<u>Burkittova</u> levkemija Ostale ALL in Le ≥100 x 10 <sup>9</sup> /L in/ali LDH ≥2 x ZMN
	<u>Burkittov</u> limfom in LDH <2 x ZMN	<u>Burkittov</u> limfom stadij III/IV in/ali LDH ≥2 x ZMN
	<u>Limfoblastni</u> limfom stadij I/II in LDH <2 x ZMN	<u>Limfoblastni</u> limfom stadij III/IV in/ali LDH ≥2 x ZMN
		Bolezen z <u>intermediarnim</u> tveganjem in okvaro ledvic in/ali tumorsko infiltracijo ledvic
		Bolezen z <u>intermediarnim</u> tveganjem in <u>urati</u> , kalijem in/ali fosfati > ZMN
<b>Priporočila za preprečevanje</b>		
Nadzor	Nadzor	Nadzor
<u>Hidracija</u>	<u>Hidracija</u>	<u>Hidracija</u>
<u>±Alopurinol</u>	<u>Alopurinol</u>	<u>Razburikaza*</u>

MM: multipli mjelom; KML: kronična mjeloična levkemija; NHL: neHodgkinov limfom; HL: Hodgkinov limfom; KLL: kronična limfatična levkemija; Le: število levkocitov; AML: akutna mjeloična levkemija; LDH: laktatna dehidrogenaza; ZMN: zgornja meja normale; VCAL: velikocelični anaplastični limfom; DVCLB: difuzni velikocelični limfom B; ALL: akutna limfoblastna levkemija.  
\* Kontraindicirana pri bolnikih s pomanjkanjem glukoza-6 fosfat dehidrogenaze (G6PD), pri teh bolnikih uporabiti alopurinol.

Tabela 2: Tveganje za sindrom tumorskega razpada in priporočila za preprečevanje

Izbira hidrationske tekočine je odvisna od kliničnih okoliščin. Na začetku je priporočena kombinacija 5% glukoze z 0.45% raztopino NaCl, saj pri bolnikih, ki prejemajo steroide, le-ti lahko povzročajo zadrževanje natrija in hipertenzijo. V primeru hiponatremije ali hipovolemije je priporočena 0.9% raztopina NaCl. Zaradi tveganja hiperkalemije in možne precipitacije kalcija s fosfatom ob hiperfosfatemiji je odsvetovano nadomeščanje kalija in kalcija vsaj ob začetni hidraciji.



Vloga alkalizacije urina bodisi z acetazolamidom in/ali natrijevim bikarbonatom ni več povsem jasna. V preteklosti so veljala priporočila za vzdrževanje pH urina med 7 in 7.5 za izboljšanje topnosti uratov in preprečevanje precipitacije uratov v tubulih. Sedanja priporočila stopnje 1B odsvetujejo uporabo natrijevega bikarbonata v odsotnosti metabolne acidoze, saj ni trdnih dokazov za njegovo korist (edina raziskava je pokazala enako učinkovitost hidracije z 0.9% raztopino NaCl za preprečevanje precipitacije uratov), lahko pa povzroči zaplete zlasti pri hkratni hiperfosfatemiji, saj pospeši precipitacijo kalcijevega fosfata v ledvicah, srcu in drugih organih. Predvsem ni jasnih priporočil pri bolnikih, ki prejemajo alopurinol, vendar naj bi natrijevega bikarbonata ne prejemali tisti bolniki, ki imajo visoke serumske koncentracije fosfata. V kolikor se pri teh bolnikih odločimo za začetno alkalizacijo urina, je to smiselno samo ob visokih izhodiščnih vrednostih urata, ob razvoju hiperfosfatemije pa jo je potrebno ukiniti. Bolniki, ki prejemajo razburikazo, ne potrebujejo alkalizacije urina.

Zdravili za zniževanje koncentracije serumskih uratov sta alopurinol in razburikaza. Alopurinol je analog hipoksantina, ki kompetitivno zavira ksantinsko oksidazo in s tem zavre pretvorbo ksantina in hipoksantina v urat. Ne vpliva na že obstoječ urat. Maksimalen odmerek je 800 mg dnevno (4x2 tableti). Lahko povzroči ksantinurijo in nastanek ksantinskih kamnov, povečuje koncentracijo drugih purinov (potrebna redukcija odmerka azatioprina in merkaptopurina), interagira s številnimi zdravili (ciklofosamid, bendamustin, HD metotreksat, ampicilin, amoksicilin, diuretiki Henleyeve zanke in tiazidni diuretiki), lahko povzroči številne hipersenzitivnostne reakcije (tudi vaskulitis in Steven Johnsonov sindrom). Razburikaza je rekombinantna uratna oksidaza, ki katalizira oksidacijo uratov v bolj vodotopen allantoin. Za razliko od alopurinola, ki preprečuje nastanek urata, razburikaza učinkovito znižuje izhodiščno povišano koncentracijo urata z razgradnjo urata. Kontraindicirana je pri bolnikih s pomanjkanjem glukoza-6 fosfat dehidrogenaze (G6PD) zaradi tveganja hude hemolitične anemije. Odmerjanje je 0.2 mg/kg ob izhodiščnem uratu  $\geq 476 \mu\text{mol/L}$  in 0.15 mg/kg ob izhodiščnem uratu  $< 476 \mu\text{mol/L}$  enkrat dnevno do največ 5 do 7 dni. Nekatere raziskave priporočajo enkratno odmerjanje 0.2 mg/kg (zaokroženo na vsebnost v viali) pri visokem tveganju in 0.15 mg/kg (zaokroženo na vsebnost v viali) pri intermediarnem tveganju in nato skrbno spremljanje serumske koncentracije urata in po potrebi ponovitev aplikacije. Razburikaza lahko povzroči hemolizo (pomanjkanje glukoza-6 fosfat dehidrogenaze), hemoglobinurijo, methemoglobinemijo in hude hipersenzitivnostne reakcije (anafilaksija). Pri živalih ima teratogeno delovanje.

Dodatno zdravilo je febuksostat – selektivni zaviralec ksantinske oksidaze, ki je pri sindromu tumorskega razpada indiciran pri bolnikih s hiperurikemijo, ki ne prenašajo alopurinola in imajo zadržke za uporabo razburikaze. Sicer je njegova edina indikacija zdravljenje kronične hiperurikemije pri putiki. Tudi febuksostat povišuje koncentraciji azatioprina in merkaptopurina.

Pri bolnikih z visokim tveganjem za sindrom tumorskega razpada, zlasti tistih z oslABLJENO ledvično ali srčno funkcijo, je priporočena razburikaza v enkratnem odmerku 0.2 mg/kg (zaokroženo na vsebnost v viali), ki jo po potrebi ponovimo in po normalizaciji urikemije preidemo na alopurinol. Pri bolnikih z intermediarnim tveganjem, ki izhodiščno nimajo povišanje koncentracije urata, je smiselno pričeti z alopurinolom (alternativno pa pride v poštev tudi enkratni odmerek razburikaze 0.15 mg/kg). Pri bolnikih z nizkim tveganjem je smiselna hidracija in spremljanje brez začetne uporabe zdravil za zniževanje koncentracije urata.

Bolniki z visokim tveganjem za sindrom tumorskega razpada potrebujejo stalno spremljanje vitalnih funkcij (srčni monitoring), nadzor tekočinske bilance in urnih diurez, pogoste kontrole serumskih elektrolitov, kreatinina, sečnine in uratov – prvič 4 do 6 ur po začetku zdravljenja, nato v 6 do 8 urnih razmikih. Podobno velja za bolnike z intermediarnim tveganjem, le da so kontrole laboratorijskih parametrov priporočene v 6 do 12 urnih razmikih.

## **6. Zdravljenje sindroma tumorskega razpada**

Obravnava razvitega sindroma tumorskega razpada vključuje stalno spremljanje vitalnih funkcij (srčni monitoring), nadzor tekočinske bilance in urnih diurez, kontrole serumskih elektrolitov, kreatinina in uratov v 4 do 6 urnih razmikih in hkratno obravnavo elektrolitnih disbalansov in/ali akutne ledvične okvare, uporabo zdravil za zniževanje koncentracije serumskih uratov, obilno intravensko hidracijo, uporabo diuretikov Henleyeve zanke, ter pravočasno uporabo nadomestnega dializnega zdravljenja. V kolikor

bolnik izhodiščno ni prejel razburikaze, je ob povišanem uratu  $\geq 476 \mu\text{mol/L}$  indicirana razburikaza v enkratnem odmerku  $0.2 \text{ mg/kg}$ . Alternativno prihaja v poštev febuksostat pri bolnikih, ki ne prenašajo alopurinola in imajo zadržke za uporabo razburikaze. Indikacije za dializno zdravljenje so huda oligurija ali anurija, preobremenitev s tekočino, vztrajajoča hiperkalemija, sekundarna simptomatska hipokalcemija kot posledica hiperfosfatemije, produkt koncentracije kalcija in koncentracije fosfata  $\geq 70 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$ .

Pravilna obravnava elektrolitnih disbalansov je ključna pri zdravljenju razvitega sindroma tumorskega razpada. Postopamo v skladu s standardnimi priporočili za obravnavo hiperkalemije, hiperfosfatemije in hipokalcemije. Najnevarnejša je hiperkalemija, saj lahko povzroči nenadno smrt zaradi srčne aritmije. Bolnikom s sindromom tumorskega razpada in akutno ledvično okvaro omejimo vnos kalija in fosfata, spremljamo nivo serumskega kalija v 4 do 6 urnih razmikih, izvajamo kontinuiran srčni monitoring in predpišemo natrijev polistiren sulfonat. Glukozo z inzulinom ali beta agoniste lahko uporabljamo za prehodno zniževanje kalija, kalcijev glukonat lahko uporabimo za zmanjšanje tveganja srčnih aritmij. V primeru vztrajanja hiperkalemije je indicirano nadomestno dializno zdravljenje. Simptomatsko hipokalcemijo zdravimo z nadomeščanjem najnižjih možnih odmerkov kalcija, ki še ublažijo simptome. Pri večini simptomatskih hipokalcemičnih bolnikov s hiperfosfatemijo (še zlasti, če je produkt koncentracije kalcija in koncentracije fosfata  $> 60 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$ ) ne smemo nadomeščati kalcija, dokler ne korigiramo hiperfosfatemije, saj bi s tem sprožili precipitacijo kalcijevega fosfata v ledvicah, srcu in drugih organih. Priporočena je uporaba oralnih fosfatnih vezalcev, ki ne vsebujejo kalcija. Bolnikom s hudo simptomatiko hipokalcemije (tetanija, srčna aritmija) pa moramo nadomeščati kalcij ne glede na nivo fosfata. Asimptomatska hipokalcemija ne potrebuje ukrepanja. Ob uporabi zdravil za zniževanje koncentracije serumskega urata ostaja glavni problem pri sindromu tumorskega razpada hiperfosfatemija, saj povzroča akutno ledvično okvaro. Potrebni so ukrepi za zniževanje serumskega fosfata – intenzivna hidracija in uporaba fosfatnih vezalcev, ki morajo potekati hkrati z ukrepi za zniževanje koncentracije urata.

## Literatura

- Howard SC, Trifilio S, Gregory TK, et al. Tumor lysis syndrome in the era of novel and targeted agents in patients with hematologic malignancies: a systematic review. *Ann Hematol* 2016; 95:563-73.
- Coiffier B, Altman A, Pui CH, et al. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. *J Clin Oncol* 2008; 26:2767-78.
- Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol* 2004; 127:3-11.
- Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, et al. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: an expert TLS panel consensus. *Br J Haematol* 2010; 149:578-86.
- Howard SC, Jones DP, Pui CH. The tumor lysis syndrome. *N Engl J Med* 2011; 364:1844-54.

## Hiperkalcemija Hypercalcemia

Tina Zupančič, dr.med.<sup>1,3</sup>, dr. Tanja Južnič Šetina, dr.med.<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Splošna bolnišnica dr. Franca Derganca Nova Gorica, Ulica padlih borcev 13A, 5290 Šempeter pri Gorici

<sup>2</sup>Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor internistične onkologije, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

<sup>3</sup>Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

### Izvleček

Hiperkalcemija je relativno pogosta elektrolitna motnja pri bolnikih z maligno boleznijo, običajno je prisotna pri napredovalem stadiju in nosi slabšo prognozo. Hiperkalcemija je lahko blaga, srednja ali huda, bolniki so ob tem lahko povsem asimptomatski ali pa imajo močno izražene simptome (bolečine v trebuhu – renalna/biliarna kolika, pankreatitis, bruhanje, zaprtje, bolečine v kosteh, motnje osebnosti in zavesti) ter so tudi ogroženi za nenadni srčni zastoj. Hiperkalcemija pri maligni bolezni nastane zaradi t.i. humoralnega mehanizma, ki katerem maligne celice izločajo parathormonu podoben protein, kostnih zasevkov, pospešenega nastajanja aktivne oblike vitamina D (kalcitriol) ali ektopičnega nastajanja parathormona. Pri zdravljenju hudo simptomatske hiperkalcemije lahko uporabimo kalcitonin, ključni pa so obilna parenteralna hidracija, forsirana diureza s furosemidom, antirosorptivna zdravila (v urgentnih situacijah zolendronska kislina, glede na vzrok kasneje lahko denosumab) ter seveda specifično onkološko zdravljenje.

**Ključne besede:** hiperkalcemija, simptomi, mehanizem, zdravljenje

### Abstract

Hypercalcemia is a relatively common electrolyte disorder in patients with malignant disease, it is usually present at an advanced stage and carries a worse prognosis. Hypercalcemia can be mild, moderate or severe, patients can be completely asymptomatic or have severe symptoms (abdominal pain - renal/biliary colic, pancreatitis, vomiting, constipation, bone pain, personality and consciousness disorders) and are also at risk for sudden cardiac arrest. Hypercalcemia in a malignant disease is caused by the so-called humoral mechanism in which malignant cells secrete parathormone-like protein, bone grafts, accelerated production of the active form of vitamin D (calcitriol) or ectopic production of parathormone. In the treatment of severely symptomatic hypercalcemia, calcitonin can be used, but the keys are abundant parenteral hydration, forced diuresis with furosemide, antirosorptive drugs (in emergency situations, zoledronic acid, depending on the cause later, denosumab) and, of course, specific oncological treatment.

**Key words:** hypercalcemia, symptoms, mechanism, treatment

## 1. Uvod

Hiperkalcemija je opredeljena kot serumska koncentracija celokupnega kalcija več kot 2,6 mmol/L. V splošni populaciji je zelo redka (1%), med onkološkimi bolniki pa je pogostejša (10-20%) ter povezana z napredovalo obliko maligne bolezni in slabšo prognozo. V splošnem je 90% hiperkalcemije posledica primarnega hiperparatiroidizma (adenom obščitnice) ter še neodkrite ali na novo napredovale maligne bolezni. Ostali vzroki – intoksikacija z vitaminom D ali kalcijevim karbonatom, daljša nepokretnost (predvsem pri mlajših), hipertiroza (tirotoksikoza) ter granulomatozne bolezni, so bistveno redkejši. Kalcij je izjemno pomemben elektrolit, ki sodeluje v številnih procesih (živčni-mišični prenos, pomemben gradnik kostnine in zobovine, kofaktor v koagulacijski kaskadi, delitev in diferenciacija celic, ...). Njegova koncentracija je izjemno natančno in ozko regulirana (2,1-2,6 mmol/L). Najpomembnejši hormoni v njegovi regulaciji so parathormon, kalcitonin in aktivna oblika vitamina D - kalcitriol (1,25 dihidroksiholekalciferol), ki delujejo na tarčne organe – kosti, tanko črevo in ledvica.

## 2. Klinična slika in mehanizem nastanka hiperkalcemije

Najpogostejši raki, ki jih hiperkalcemija spremlja so pljučni rak, rak dojke, rak ledvic, ploščatocelični rak glave in vratu in diseminirani plazmocitom. Glede na izraženost simptomov jo razdelimo na blago, srednjo in hudo obliko. Simptomi hiperkalcemije so bolečine v kosteh, poliurija, bolečine v trebuhu (biliarni/renalni kamni, pankreatitis, ulkus želodca, konstipacija), zmanjšani mišični refleksi (bolniki so upočasnjeni, utrujeni), spremenjeno duševno stanje (depresija, agitiranost, somnolenca ali celo komatozno stanje) ter pomembne motnje ritma – ventrikularna tahikardija/fibrilacija. Hiperkalcemija je lahko kronična in v teh primerih relativno asimptomatska, ali pa je akutna in bolniki so zelo ogroženi ter prizadeti zaradi motenj zavesti ali srčnega ritma.

Pri bolnikih z maligno boleznijo razlikujemo štiri različne mehanizme, ki pa se med seboj pogosto prepletajo:

- t.i. humoralni mehanizem - izločanje parathormonu podobnega proteina (najpogostejši mehanizem),
- pospešena razgradnja kostnine zaradi metastaz v kosteh (plazmocitom, karcinom dojke),
- povečana produkcija aktivne oblike vitamina D (Hodgkinovi in ne-Hodgkinovi limfomi)
- in ektopično izločanje PTH pri nekaterih tumorjih (karcinom obščitnične žleze).

Ob tem je pomembno, da pri bolniku z maligno boleznijo izločimo tudi ostale možne vzroke povišanega serumskega kalcija, predvsem primerni hiperparatiroidizem v sklopu adenoma obščitnice, ki je sicer najpogostejši vzrok hiperkalcemije pri populaciji brez rakave bolezni.

## 3. Zdravljenje

Zdravljenje hiperkalcemije v sklopu maligne bolezni je sočasno usmerjeno v obvladovanje simptomov ter v zdravljenje maligne bolezni. V primeru hude oziroma življenjsko ogrožajoče klinične slike je potrebna obilna parenteralna hidracija z namenom povečanja intravaskularnega volumna (bolniki so pogosto dehidrirani zaradi bruhanja in zmanjšane vnosa tekočin ob bolečinah v trebuhu) in povečanja izločanja kalcija iz telesa. Nadalje so ključna antiresorptivna zdravila (predvsem zolendronska kislina) s katerimi zmanjšamo sproščanje kalcija iz kostnine (učinek se običajno pokaže šele po 24 urah). Uporabljamo lahko tudi parenteralni diuretik furosemid, ki poveča izločanje kalcija z inhibicijo reabsorpcije v Henleyevi zanki. Uporaba furosemida je sicer vprašljiva in lahko nevarna, predvsem zaradi elektrolitnih motenj, ki nastanejo ob njegovi uporabi - hipokaliemija, hipomagnezemija. Furosemid se lahko uporabi le, ko je bolnik že primerno hidriran ter ob skrbnem spremljanju ledvične in srčne funkcije. V zelo hudih primerih najprej uporabimo sintetični kalcitonin, katerega učinek se pozna že po prvi minuti, vendar učinek po 24 urah izzveni. Zelo pomembno je, da že na začetku iz redne terapije začasno ukinemo zdravila, ki lahko povzročajo hiperkalcemijo – tiazidni diuretiki, litij, kalcijev karbonat in vitamin D. Nadaljnje zdravljenje je prilagojeno mehanizmu nastanka: v primeru humoralne hiperkalcemije je dovolj specifično onkološko zdravljenje, v primeru kostnih zasevkov je pomembno tudi preprečevanje zapletov (nadaljna hiperkalcemija, patološki zlom, bolečina) z rednimi aplikacijami antiresorptivnih zdravil (denosumab, zolendronska kislina). Pri zdravljenju limfomov se pogosto srečujemo s hiperkalcemijo ob pričetku zdravljenja. Obravnava je odvisna od simptomov ter mehanizma. Bolniki, ki nimajo dokazane infiltracije kostnine, običajno prejmejo enkratno aplikacijo antiresorptivnega zdravila. Bolniki, ki pa imajo dokazno infiltracijo kostnine prejemajo antiresorptivna zdravila ob vsakem ciklusu ter nato še 2 leti v 6-mesečnih aplikacijah.

## 4. Prikaz dveh kliničnih primerov

Prvi je primer 63-letnega bolnika s histološko verificiranim difuznim velikoceličnim B celičnim limfomom, klinični stadij IV.B.E. Že pred prvim pregledom pri internistu onkologu je bila pri gospodu pred mesecem dni prvimi zabeležena hiperkalcemija z vrednostjo 2.82 mmol/L. Ob prvem pregledu pri internistu onkologu je vrednost serumskega kalcija znašala 3.16 mmol/L. Pri gospodu smo temeljito preverili

simptome in znake hiperkalcemije, prisotna je bila le občasna bolečina ledveno. Za čim bolj natančno zdravljenje je bil indiciran diagnostični PET/CT, prvi možni termin je bil na voljo čez 3 tedne. Glede na pomemben porast serumskega kalcija v štirih tednih smo se pri gospodu odločili za takojšnje aplikacijo zolendronske kisline (aplikacija v dnevni bolnišnici) ter predvideli sprejem na oddelek naslednji dan po opravljenem PET/CT. Preverili smo tudi redno terapijo, odsvetovali uživanje mleka in mlečnih izdelkov ter pripravkov vitamina D. Opravljen PET/CT je pokazal tudi infiltracijo kosti na več mestih. Pred pričetkom specifičnega onkološkega zdravljenja je bila že po eni aplikaciji zolendronske kisline serumska koncentracija kalcija skoraj normalna, po prejeti citoredukciji s kortikosteroidi in kemo-imunoterapiji po shemi R-CHOP pa se je le-ta povsem normalizirala. Bolnik bo glede na infiltrirane kosti ob vsakem ciklusu kemo-imunoterapije prejel tudi zolendronsko kislino, ob tem pa bo potrebno nadomeščati kalcij (ponovna mineralizacija) in dodajati vitamin D.

Drugi primer je 49-letna gospa s histološko potrjenim difuznim velikoceličnim B celičnim limfomom, pri kateri je bila hiperkalcemija z vrednostjo 2.92 mmol/L ugotovljena ob prvem pregledu pri internistu onkologu. Ob tem je bila gospa povsem asimptomatska, v redni terapiji ni imela zdravil, ki bi povzročala oziroma poslabševala hiperkalcemijo. Čez teden dni smo uspeli opraviti diagnostični PET/CT, ki je potrdil klinični stadij I.A.X (velik paket bezgavk na vratu enostransko kot edina lokalizacija). Bolnica je prejela prvi ciklus kemo-imunoterapije R-CHOP in zolendronsko kislino, vendar je kljub temu vrednost serumskega kalcija ostala praktično nespremenjena. Ker je bil odgovor na zdravljenje neustrezen ter je šlo za omejen stadij bolezni, kjer hiperkalcemije običajno ne pričakujemo, smo posumili na drug vzrok hiperkalcemije. Določili smo intaktni parathormon, ki je bil povišan. Dodatno smo opravili PET/CT s holinom in potrdili adenom obščitnice. Zaradi postopnega naraščanja serumskega kalcija smo pri bolnici v naslednjih tednih uvedli terapijo s kalcitomimetikom (Mimpara) in jo predstavili kirurgom za odstranitev adenoma obščitnice po zaključenem zdravljenju limfoma.

## 5. Zaključek

Hiperkalcemija je stanje povečane koncentracije kalcija v serumu. Med najpogostejšimi vzroki sta primarni hiperparatiroidizem in napredovala maligna bolezen. Simptomi in zdravljenje hiperkalcemije so odvisni od stopnje, hitrosti nastanka in vzroka nastanka hiperkalcemije. Učinkovito zdravljenje pomeni zmanjšanje serumske koncentracije kalcija z inhibicijo resorpcije kosti, povečanjem izločanja kalcija z urinom in zmanjšanje absorpcije kalcija iz črevesja. Zdravljenje je dolgoročno učinkovito samo ob uspešnem zdravljenju osnovne bolezni.

## Literatura

- Zagzag J, Hu MI, Fisher SB et al. Hypercalcemia and Cancer: Differential Diagnosis and Treatment. *CA Can Jour Clin.* 2018;377–386.
- Mirrakhimov AE. Hypercalcemia of Malignancy: An Update on Pathogenesis and Management. *N Am Jour Med Sci.* 2015; 483–493.
- Goldner W. Cancer-Related Hypercalcemia. *Jour Oncology Practice.* 2016; 426-432.

## Kardiotoksičnost, povzročena s kemoterapijo Cardiotoxicity Induced by Chemotherapy

Alja Drobnič, dr.med.<sup>1,2</sup>, Marko Boc, dr.med.<sup>1,2</sup>, mag. Mojca Unk dr. med.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor internistične onkologije, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

<sup>2</sup>Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

### Izvleček

Sistemsko onkološko zdravljenje lahko povzroča akutno in pozno srčnožilno toksičnost, ki bistveno vpliva na kvaliteto življenja in celokupno preživetje po zaključenem zdravljenju, zato moramo pred začetkom zdravljenja oceniti tveganje za nastanek srčnožilne toksičnosti, upoštevati preventivne ukrepe in v primeru nastanka srčnožilnih zapletov hitro in ustrezno ukrepati. Najpogosteje s kardiotoksičnostjo povezujemo antracikline, ki povzročajo srčno popuščanje. Tveganje za nastanek je odvisno kumulativne doze antraciklinov, zdravljenje pa sledi splošnim smernicam zdravljenja srčnega popuščanja. Fluopirimidini največkrat povzročajo povratno kardiotoksičnost preko vazospazma koronarnih arterij, kar vodi v relativno ishemično miokarda. Ob tem lahko pride do netipične angine pektoris, ki se pojavi v mirovanju ali ishemičnih sprememb v EKG, oboje pa mine po prekinitvi zdravljenja. Redkeje se srečamo s kardiotoksičnostjo tudi pri drugih kemoterapevtikih.

**Ključne besede:** kardiotoksičnost, kemoterapija, antraciklini, 5-fluorouracil, srčno popuščanje, vazospazem koronark

### Abstract

Systemic oncology treatment can cause acute and late cardiovascular toxicity, which significantly affects the quality of life and overall survival after the treatment is completed, so before starting treatment, we must assess the risk of cardiovascular toxicity, take preventive measures and, in the event of cardiovascular complications, act quickly and appropriately. Anthracyclines, which cause heart failure, are most often associated with cardiotoxicity. The risk of occurrence depends on the cumulative dose of anthracyclines, and the treatment follows the general guidelines for the treatment of heart failure. Fluopyrimidines most often cause reversible cardiotoxicity via vasospasm of the coronary arteries, which leads to relative ischemia of the myocardium. In addition, there may be atypical angina pectoris, which occurs at rest or ischemic changes in the ECG, both of which disappear after discontinuation of treatment. Cardiotoxicity is less common with other chemotherapeutic agents.

**Keywords:** cardiotoxicity, chemotherapy, anthracyclines, 5-fluorouracil, heart failure, coronary vasospasm

## 1. Srčnožilna toksičnost, povezana z zdravljenjem raka

V zadnjih desetletjih z razvojem zdravil za sistemsko zdravljenje raka narašča število bolnikov z ozdravljivim rakom in tistih, pri katerih je pričakovana življenjska doba po zaključenem zdravljenju dolga. Vedno več pozornosti se zato posveča neželenim stranskim učinkom onkološkega zdravljenja, ki lahko bistveno vplivajo tako na samo izbiro in uspeh zdravljenja kot tudi na kvaliteto življenja po zaključenem zdravljenju in celokupno preživetje. Evropsko združenje za kardiologijo je v letošnjih smernicah za kardionkologijo srčnožilne toksičnosti ob onkološkem zdravljenju razdelilo v 10 kategorij:

1. disfunkcija miokarda (srčno popuščanje, miokarditis, itd.),
2. koronarna bolezen (akutni koronarni sindrom, stabilna angina pektoris),
3. aritmije (atrijska fibrilacija, podaljšanje QTc dobe in posledične ventrikularne aritmije, bradiaritmije),
4. arterijska hipertenzija,
5. arterijski in venski tromboembolizmi,
6. periferna arterijska bolezen,
7. pljučna hipertenzija,
8. boleznimi perikarda (perikarditis, perikardialni izliv),
9. boleznimi zaklopka,
10. krvavitve (najbolj pogosto pri gastrointestinalnih in genitourinarnih tumorjih).

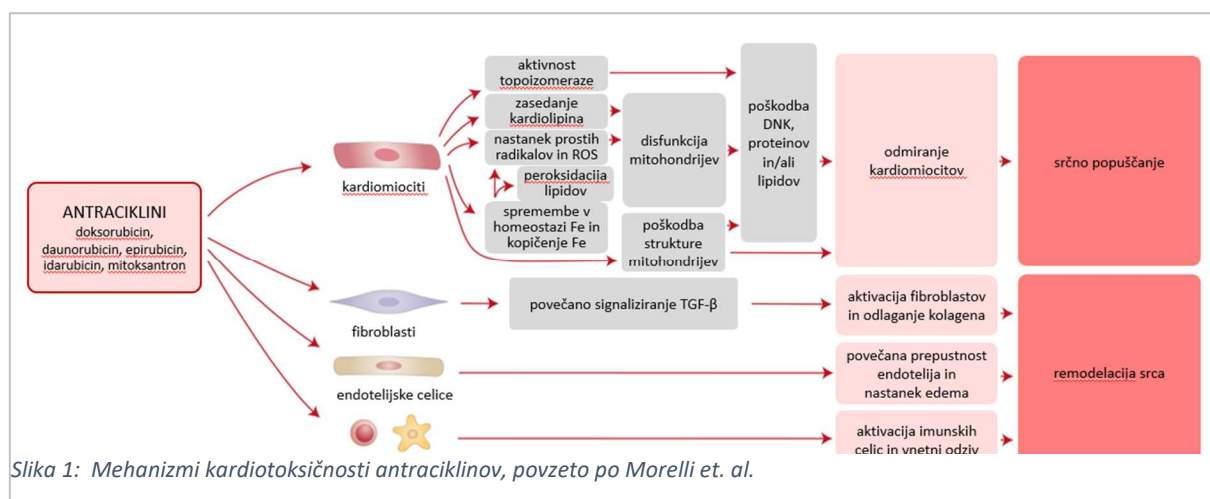
Tveganje za nastanek srčnožilne toksičnosti je odvisno od izhodiščnega tveganja in onkološke terapije, ki jo bo bolnik prejel. Ocena tveganja za nastanek srčnožilne toksičnosti nam ne pomaga le pri preprečevanju srčnožilnih zapletov, temveč tudi pri izbiri najbolj primerne terapije za posameznega bolnika in s tem manj prekinitev zdravljenja zaradi neželenih učinkov. Pri bolnikih, ki bodo prejeli terapijo, ki lahko povzroča srčnožilno toksičnost, moramo pred začetkom zdravljenja oceniti izhodiščno tveganje. Če ocenimo, da je pri njih tveganje visoko ali zelo visoko, je smiselno, da jih pred začetkom zdravljenja za natančnejšo oceno tveganja in morebitno prilagoditev kardiološke terapije napotimo še h kardiologu ter jih nato med zdravljenjem natančno spremljamo. Dejavnike tveganja za nastanek srčnožilne toksičnosti lahko razdelimo v 6 večjih skupin:

- Demografski dejavniki: starost, družinska anamneza zgodnje srčnožilne bolezni, spol.
- Življenjski slog: kajenje, prekomerna telesna teža, pretirano uživanje alkohola, sedeči življenjski slog.
- Kardiotoksična terapija: antraciklini, trastuzumab, obsevanje leve strani prsnega koša ali mediastinuma, zaviralci imunskih nadzornih točk, zaviralci proteasoma.
- Pridružene bolezni: arterijska hipertenzija, sladkorna bolezen, hiperholesterolemija, kronična ledvična bolezen, proteinurija.
- Izvidi preiskav (elektrokardiogram (EKG), ultrazvok (UZ), srčni biomarkerji): QTc doba ( $> 480$  ms), aritmije,  $\downarrow$  iztisni delež levega prekata (LVEF)  $< 50\%$ , hipertrofija levega prekata,  $\uparrow$  troponin,  $\uparrow$  BNP/NT-proBNP.
- Srčnožilne bolezni: srčno popuščanje, kardiomiopatija, miokardni infarkt, perkutana koronarna intervencija (PCI), aortokoronarni obvodi (CABG), stabilna angina pectoris, periferna arterijska bolezen, globoka venska tromboza, pljučna embolija, bolezni zaklopk.

## 2. Kardiotoksičnost antraciklinov

Zdravljenje z antraciklini lahko vodi v srčno popuščanje, ki je nepovratno in se večinoma (v 98 %) razvije v prvem letu po zaključenem zdravljenju. Tveganje za nastanek kardiotoksičnosti antraciklinov je v veliki meri odvisno od kumulativnega odmerka uporabljenega antraciklina; pri kumulativnem odmerku doksorubicina  $300 \text{ mg/m}^2$  znaša manj kot 2 %, pri kumulativnem odmerku  $700 \text{ mg/m}^2$  pa 18-48 %. V večini virov je kardiotoksičnost antraciklinov definirana kot znižanje LVEF za vsaj 5 % na manj kot 55 % s pridruženimi simptomi in/ali znaki srčnega popuščanja oziroma kot znižanje LVEF za vsaj 10 % na manj kot 55 % brez simptomov in/ali znakov srčnega popuščanja. Delimo jo lahko v subakutno, ki nastopi v roku 12 mesecev po začetku zdravljenja in pozno, ki nastopi več kot 12 mesecev po začetku zdravljenja. Zelo redko lahko zaznamo tudi akutno kardiotoksičnost antraciklinov, ki se kaže s spremembami v EKG, z nadprekrotnimi motnjami ritma in prehodno disfunkcijo levega in/ali desnega prekata.

Mehanizmi kardiotoksičnosti antraciklinov so številni in se med seboj prepletajo (slika 1). Antraciklini zavirajo deoksiribonukleinsko kislino (DNK)-topoizomerozo tipa 2 v kardiomiocitih in tako povzročajo poškodbe DNK. Vpletajo se v homeostazo železa in povzročajo kopičenje železa, povzročajo nastanek prostih radikalov in reaktivnih kisikovih spojin (ROS) ter zasedajo kardiolipin, kar vodi v disfunkcijo mitohondrijev. Delujejo tudi neposredno na mitohondrije in povzročajo strukturne poškodbe le-teh. Vse to



Slika 1: Mehanizmi kardiotoksičnosti antraciklinov, povzeto po Morelli et. al.

vodi v odmiranje kardiomiocitov in nepovratno srčno popuščanje. Poleg tega pa antraciklini delujejo tudi na druge vrste celic v srčni mišici in vplivajo na njihovo zmožnost prilagajanja ter preko nastanka edema, odlaganja kolagena in aktivacije vnetnih in imunskih celic povzročajo remodelacijo srca.

Pomembno je, da srčno popuščanje, povzročeno z antraciklini, prepoznamo čim prej ter v redno terapijo uvedemo kardioprotektivna zdravila; napredovalo srčno popuščanje namreč slabo odgovori na zdravljenje. Ob tem ne smemo pozabiti izključiti drugih možnih vzrokov srčnega popuščanja, saj nekatere izmed njih lahko tudi vzročno zdravimo in tako bistveno vplivamo na izid zdravljenja. Temelj zdravljenja srčnega popuščanja predstavlja kombinacija zaviralca renin angiotenzin aldosteronskega sistema (zaviralci acetilholin esteraze (ACEi), zaviralci angiotenzinskih recetorjev (ARB) oz. sartani, antagonist aldosterona) in zaviralca adrenergičnih receptorjev beta, zadnja leta pa imajo vedno večjo vlogo tudi zaviralci natrijevih glukoznih koprenašalcev 2 (SGLT2). Ob akutnem poslabšanju oziroma razvoju simptomov srčnega popuščanja uporabljamo tudi simptomatska zdravila, kot so diuretiki, nitrati in digoksin. Pri napredovalem srčnem popuščanju lahko ob dekompenzaciji uporabimo levosimendan.

Po do sedaj opravljenih raziskavah ni trdnih dokazov, ki bi govorili v prid uporabe kardioprotektivnih zdravil v preventivne namene; potencialno lahko o tem razmislimo po posvetu s kardiologom pri bolnikih z (zelo) visokim tveganjem za razvoj srčnožilne toksičnosti (iztisni delež levega prekata  $< 50\%$  in  $\geq 40\%$ ), pri katerih imamo zelo omejene možnosti izbire alternativne sheme systemskega zdravljenja. V nekaterih virih navajajo tudi možnost uporabe deksrazoksana v preventivne namene ob načrtovanih visokih dozah antraciklinov, saj naj bi zmanjšal od železa odvisen oksidativen stres in posledično tudi odmiranje kardiomiocitov. Temelj preventive pred nastankom antraciklinske kardiotoksičnosti tako še vedno predstavljajo nefarmakološki ukrepi za preprečevanje razvoja srčnožilnih bolezni ter omejitev kumulativne doze antraciklinov.

Evropsko združenje kardiologov v letošnjih kardioonkoloških smernicah pri vseh pacientih pred uvedbo zdravljenja z antraciklini priporoča izhodiščno oceno tveganja za nastanek kardiotoksičnosti ter EKG in UZ srca z oceno LVEF, pri tistih z visokim tveganjem pa tudi določitev vrednosti troponina in (NT-pro-BNP). Pri tistih z nizkim in zmernim tveganjem priporočajo kontrolni UZ srca eno leto po zaključenem zdravljenju, pri tistih z visokim tveganjem pa priporočajo pogostejše ultrazvočne in laboratorijske kontrole.

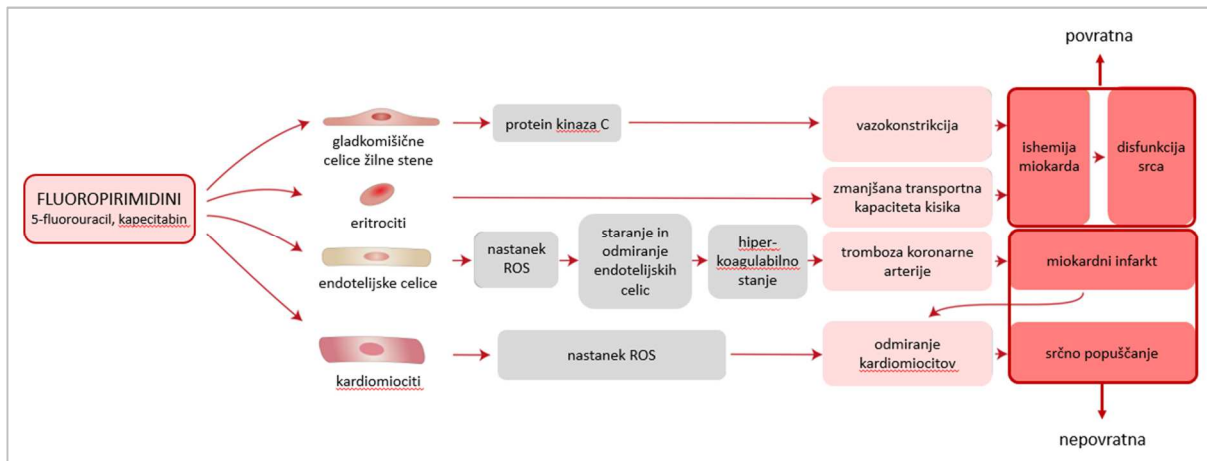
### **3. Kardiotoksičnost fluoropirimidinov**

Fluoropirimidini predstavljajo drugi najpogostejši vzrok za kardiotoksičnost, povzročeno s kemoterapijo. Za razliko od antraciklinske kardiotoksičnosti, je le-ta pri fluoropirimidinih večinoma povratna. V literaturi se pojavljajo različni podatki o incidenci, ki se giblje med 1,2 % in 18 % ob zdravljenju s 5-fluorouracilom. Kardiotoksičnost pri fluoropirimidinih se najpogosteje pojavi med prvim ciklusom ter se ob poskusu reindukcije v veliki večini primerov (do 90 %) ponovi. Simptomi se večinoma pojavijo v času do 72 ur po začetku infuzije, srednji čas pojava simptomov pa je 12 ur.

Klinični simptomi in znaki kardiotoksičnosti, povzročene s fluoropirimidini, so različni; pogosta je netipična angina pectoris, ki se pojavi v mirovanju in izzveni po prekinitvi infuzije 5-fluorouracila. Beležimo lahko spremembe v EKG zaradi ishemijske miokarda (spremembe ST spojnice), ob čemer so lahko bolniki tudi povsem asimptomatski. Poleg že naštetih so možni srčnožilni zapleti pri zdravljenju s fluoropirimidini še poslabšanje urejenosti arterijske hipertenzije, akutni miokardni infarkt, srčno popuščanje, kardiogeni šok in drugi.

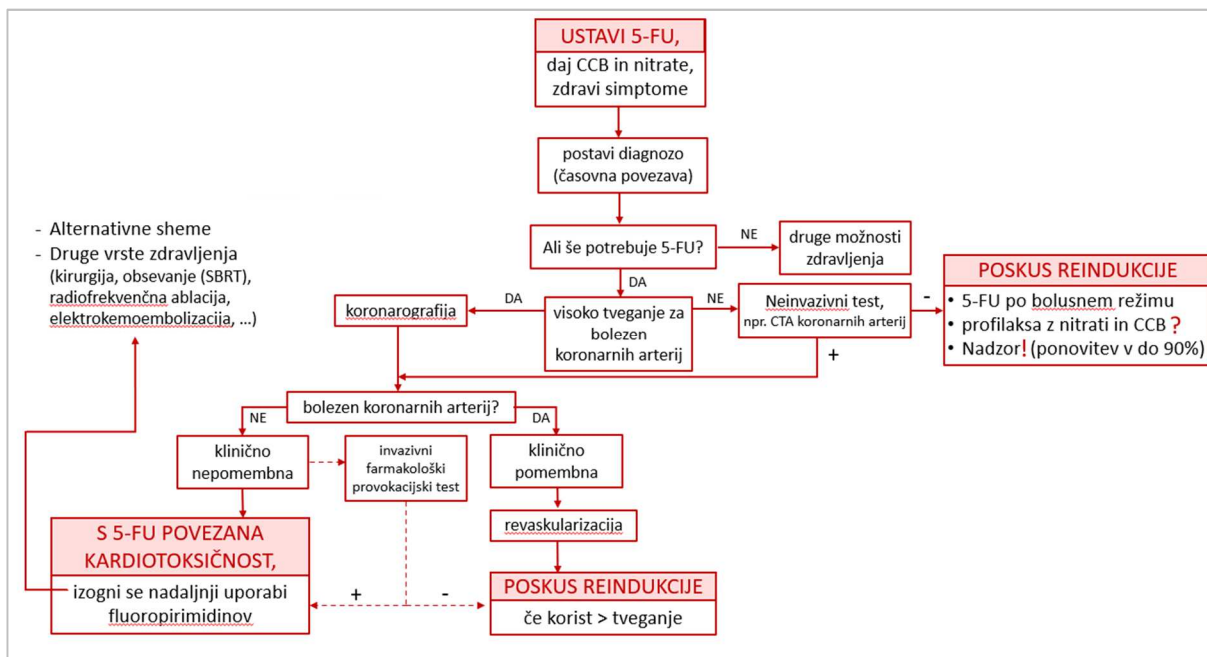
Fluoropirimidini lahko povzročajo povratno in nepovratno poškodbo miokarda preko delovanja na različne celice srčne mišice (slika 2). Z aktivacijo protein kinaze C sprožijo vazokonstrikcijo gladkomišičnih celic žilne stene ter zmanjšujejo transportno kapaciteto kisika, kar oboje vodi v relativno ishemijsko miokarda in povratno disfunkcijo srca. Redkeje pa lahko fluoropirimidini preko nastanka reaktivnih kisikovih spojin v endotelijskih celicah in kardiomiocitih povzročajo odmiranje kardiomiocitov in posledično srčno popuščanje, ki je nepovratno.





Slika 2: Mehanizmi kardiotsičnosti fluoropirimidinov, povzeto po Morelli et. al

Kardiotoksičnost, povezana s fluoropirimidini, tipično nastane akutno med infuzijo 5-fluoropirimidina, zato moramo takoj ukrepati. Po ustavitvi infuzije simptomi in znaki praviloma hitro izzvenijo, po potrebi lahko uporabimo tudi zaviralec kalcijevih kanalčkov, nitrata ali drugo simptomatsko terapijo. Po razrešitvi simptomov se priporoča sledenje algoritmu na sliki 3, v kolikor to dopušča dostopnost preiskav. Pomembno je, da se zavedamo, da ob poskusu reindukcije zelo pogosto pride do ponovitve kardiotsičnosti, zato mora biti v tem primeru bolnik pod strogim nadzorom. Manj možnosti za ponovitev težav je v primeru, da smo pri bolniku ugotovili klinično pomembno bolezen koronarnih arterij in tarčne lezije revaskularizirali, vendar moramo tudi v tem primeru premisliti ali tveganja odtehtajo koristi. Če je le možno, je najbolje, da se izognemo nadaljnji uporabi fluoropirimidinov z izbiro alternativne sheme sistemskega zdravljenja ali z drugo vrsto zdravljenja, ko so kirurško zdravljenje, obsevanje, itd. Študije do sedaj niso dale trdnih dokazov, da je preventiva z nitrati ali zaviralci kalcijevih kanalčkov smiselna, prav tako kardiotsičnosti ne preprečujejo zmanjšani odmerki fluoropirimidinov in antidoti. Pred začetkom zdravljenja je potrebno narediti izhodiščno oceno tveganja za srčnožilne zaplete ter bolnike z znanimi srčnožilnimi boleznimi napotiti na UZ srca.



Slika 3: Ukrepanje ob kardiotsičnosti ob infuziji 5-fluoropirimidina (5-FU), povzeto po Sara et. al

#### 4. Kardiotsičnost drugih kemoterapevtikov

Ko govorimo o kardiotsičnosti kemoterapevtikov, je večinoma govora o antraciklinih in fluoropirimidinih, saj je kardiotsičnost pri teh dveh skupinah najpogostejša, vendar se moramo zavedati, da lahko tudi drugi citostatiki povzročajo različne vrste toksičnosti.

Alkilirajoči citostatik ciklofosamid lahko povzroča hemoragični miokarditis ali perikardialni izliv z življenje ogrožajočo tamponado. Njegovi metaboliti povzročajo poškodbo endotelija z edemom, krvavitvijo in trombozo, posledična poškodba miokarda pa lahko sproži tahiaritmije ali vodi v srčno popuščanje.

Paklitaksel lahko povzroča različne aritmije, ki jih večinoma beležimo med prvim ali drugim ciklom terapije s paklitakselom. Pri skoraj 30 % bolnikov so beležili asimptomatske bradikardije, poleg tega pa so ob terapiji s paklitakselom opisali tudi atriiventrikularni blok, nadprekatne tahikardije, vključno z atrijsko fibrilacijo in undulacijo ter ventrikularno tahikardijo in fibrilacijo. Bradikardijo lahko povzroča tudi talidomid.

Pozorni moramo biti na podaljšanje QTc dobe, saj lahko vodi v ventrikularno aritmijo in »torsade de pointes«, še posebej, če je temu pridružen še kakšen drug dejavnik tveganja, kot je npr. elektrolitsko neravnovesje ali zdravljenje z zdravili, ki povzročajo podaljšanje QTc dobe. Večje tveganje za podaljšanje QTc dobe za enako ali več kot 10 ms je med drugim pri aklarubicinu, arzenovem trioksidu in oksaliplatinu.

#### 5. Zaključek

Napredek v zdravljenju raka v zadnjih desetletjih se odraža v naraščanju števila bolnikov z ozdravljivim rakom, ki imajo dolgo pričakovano življenjsko dobo po zaključenem zdravljenju, in bolnikov z razsejano boleznijo, kjer rak postaja kronična bolezen. Zato je potrebno pri obravnavi onkoloških bolnikov pozornost posvečati tudi morebitni pozni toksičnosti in toksičnosti, ki pomembno vpliva na kvaliteto življenja. Dejavniki tveganja za nastanek kardiotsičnosti, povzročene s kemoterapijo, so podobni siceršnjim dejavnikom tveganja za srčnožilne bolezni, dodaten dejavnik tveganja pri onkoloških bolnikih pa predstavlja predhodna kardiotsična terapija. Antraciklini lahko vodijo v nepovratno srčno popuščanje, ki je posledica odmiranja miocitov in se večinoma razvije v prvem letu po zaključenem zdravljenju. Zdravljenje sledi splošnim smernicam zdravljenja srčnega popuščanja, tveganje za nastanek kardiotsičnosti pa je odvisno od kumulativnega odmerka antraciklina. Fluoropirimidini lahko preko vazospazma koronark vodijo v povratno kardiotsičnost, ki se kaže z netipično angino pectoris ali ishemičnimi spremembami v EKG, ki minejo po ustavitvi aplikacije. V večini primerov pride ob reindukciji zdravljenja s fluoropirimidini do ponovne kardiotsičnosti, zato se jim v nadaljnjem zdravljenju praviloma izogibamo. Poleg teh dveh skupin citostatikov lahko kardiotsičnost povzročajo tudi drugi citostatiki, kot so ciklofosamid, paklitaksel, talidomid, oksaliplatin in drugi.

#### Literatura

- Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, 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): Developed by the task force on cardio-oncology of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2022; 43 (41): 4229–4361.
- Boltežar L, Poglajen G. Srčno popuščanje in onkološko zdravljenje. *Zdrav Vestn.* 2020; 89 (7-8): 432-45.
- Morelli MB, Bongioanni C, Da Pra S, et al. Cardiotoxicity of Anticancer Drugs: Molecular Mechanisms and Strategies for Cardioprotection. *Front Cardiovasc Med.* 2022; 9:847012.
- Sara JD, Kaur J, Khodadadi R, et al. 5-fluorouracil and cardiotoxicity: a review. *Ther Adv Med Oncol.* 2018; 10: 1–18
- Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Annals of Oncology.* 2020; 31(2): 171-190.

- Keramida K, Charalampopoulos G, Filippiadis D, et al. Cardiovascular complications of metastatic colorectal cancer treatment. *Journal of Gastrointestinal Oncology*. 2019; 10(4):797-806.
- Herrmann J. Adverse cardiac effects of cancer therapies: cardiotoxicity and arrhythmia. *Nature Reviews Cardiology*. 2020; 17(18): 474-502.

# Kardiotoksičnost povzročena z zaviralci imunskih nadzornih točk (ZINT) Cardiac toxicity of immune checkpoint inhibitors (ICIs)

Rozala Arko, dr. med.<sup>1,2</sup>, Marko Boc dr.med.<sup>1,2</sup>, mag. Mojca Unk, dr.med.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor internistične onkologije, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

<sup>2</sup>Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

## Izvleček

Pričujoči prispevek predstavi mehanizem nastanka z zaviralci imunskih nadzornih točk (ZINT) povzročene kardiotoksičnosti, najpogostejši zaplet miokarditis, diagnostiko in zdravljenje le-tega. Dotakne se predlogov strokovne javnosti za zgodnje prepoznavanje kardiotoksičnosti, povzročene z ZINT.

**Ključne besede:** Kardiotoksičnost, povzročena z zaviralci imunskih nadzornih točk (ZINT); mehanizem nastanka; miokarditis, povzročen z ZINT; diagnostika; zdravljenje; zgodnje prepoznavanje; klinični.

## Abstract

This paper presents the mechanism of cardiotoxicity caused by immune checkpoint inhibitors (ICPs), the most common complication, myocarditis, its diagnosis and treatment. It touches on suggestions from the professional public for early recognition of ZINT-induced cardiotoxicity.

**Keywords:** Immune Checkpoint Inhibitor (IMM)-Induced Cardiotoxicity; mechanism of formation; ZINT-induced myocarditis; diagnostics; treatment; early recognition; clinical.

## 1. Uvod

Z razvojem ZINT so se indikacije za rabo le-teh široko razširile na številne lokalizacije solidnih ter tudi hematoloških rakov. Glede na literaturo je za zdravljenje z ZINT primernih blizu 40 % vseh onkoloških bolnikov. ZINT prejemajo bolniki z razsejano kot tudi z lokalno napredovalo in omejeno obliko rakave bolezni v sklopu dopolnilnega zdravljenja. Še posebej pri slednjih je potrebno skrbno sledenje in ukrepanje ob morebitnih imunsko pogojenih neželenih stranskih učinkih (*ang.* immune-related adverse effects - irAEs) ZINT. Kardiotoksičnost ZINT sodi med redke irAEs, ki se pojavlja pri manj kot 1 % bolnikov zdravljenjih z ZINT. V zadnjih letih v literaturi prevladuje mnenje, da je kardiotoksičnost ZINT slabo prepoznana in podcenjena. Glede na zadnje podatke naj bi se pojavljala pri 3,1 % do 9,7 % bolnikov. Podcenjenost pripisujejo relativno težki prepoznavi nespecifičnih simptomov (utrujenost, kratka sapa, otekanje) srčnega popuščanja, saj so to pogosto tudi simptomi razsejane rakave bolezni. Zdravljenje z ZINT pogosto sledi drugim kardiotoksičnim zdravljenjem (citostatiki ter obsevanje v področju srca), ki povišajo tveganje za nadaljnjo srčno okvaro. Tveganje za kardiotoksičnost ZINT povečajo še druga pridružena oz. predhodna srčno-žilna obolenja, druge revmatske bolezni, moški spol, genetska pred-dispozicija, kajenje, debelost, obstruktivna apnea v spanju ter diabetes. Kardiotoksičnost, povzročena z ZINT, se najpogosteje manifestira kot miokarditis, perikarditis, motnje ritma (tahikardije, AF, motnje prevajanja), Takotsubo kardiopatija ter vaskulitisi.

## 2. Mehanizem nastanka z ZINT povzročene kardiotoksičnosti

Natančen mehanizem kardiotoksičnosti še ni dokončno dognan. Histološko gre za obsežno limfocitno infiltracijo miokarda s CD4+ T-celicami, CD8+ T-celicami ter CD68+ makrofagi. Tako tumorske celice kot tudi miociti nosijo podobne antigene, kar po aktivaciji T-celic z ZINT povzroči poškodbo tumorskih celic kot tudi miocitov in mionevrozo. Hipotetično naj bi bila za miokarditis odgovorna tudi avto-protitelesa proti troponinu ter miozinu. Kot tretji dejavnik pa literatura navaja, da se ob razpadu tumorskih celic sproščajo pro-vnetni citokini (TNF-a, IL-6, IL-12), ki pospešujejo vnetne procese v miokardu preko aktivacije citokinske signalne kaskade.

Predklinične raziskave na mišjih modelih so pokazale pomembno vlogo nadzornih točk imunskega sistema – receptorjev CTLA-4, PD-1 ter PD-L1, ki so prisotni v miokardu. Vsako vnetje v miokardu je ogrožujoče, saj se miociti niso zmožni regenerirati. PD-1, PD-L1 in CTLA-4 signalne poti so ključne za zavoro pretiranega imunskega odziva v miokardu. Transgenske miške, ki so imele odsotne receptorje PD-1, PD-L1 ter CTLA-4, so bile bolj dovzetne za različne poškodbe miokarda oz. za miokarditis. Slednje kaže na pomembnost genetske predispozicije bolnika za razvoj kardiotoksičnosti ZINT. PD-L1 receptorji so bolj izraženi v miokardu ob kardialnem stresu oziroma ob poškodbi miokarda, kot posledica z citokini-povzročene zaščitnega mehanizma. Njihova naloga je zavora pretiranega T-celičnega vnetnega procesa v miokardu. ZINT izniči zaščitni učinek PD-L1 receptorjev, kar vodi v pretirano vnetje – miokarditis.

### **3. Z ZINT povzroččen miokarditis**

Najpogostejši kardiotoksični irAE ob zdravljenju z ZINT je miokarditis, ki se pojavlja v 0,27% do 1,15%. Miokarditis je smrten v približno 50%, kljub zdravljenju z visokimi odmerki kortikosteroidov. Srednji čas do nastanka miokarditisa je 34 dni od prve aplikacije ZINT. Kombinirano zdravljenje s kombinacijo ZINT (anti CTLA-4- ipilimumab z anti- PD1- nivolumabom) je velik dejavnik tveganja za razvoj miokarditisa. V retrospektivnih študijah je kombinacija nivolumaba z ipilimumabom povečala tveganje za miokarditis za približno petkrat v primerjavi s samo nivolumabom. Kombinirano zdravljenje z ZINT poveča tveganje za miokarditis visoke stopnje (3 ali 4). Večina bolnikov z ZINT povzročnim miokarditisom je brez anamneze predhodnih srčno-žilnih bolezni. Bolniki z miokarditisom imajo lahko širok spekter simptomov, ki so lahko blagi ali življenjske ogrožajoči. Simptomi so običajno nespecifični kot so dispneja, ortopneja, palpitacije, utrujenost ter bolečine v prsnem košu. V približno polovici primerov pride do večjega kardiovaskularnega zapleta kot je srčno-žilna odpoved, kardiogeni šok z zastojem srca ter popoln AV-blok. Pri asimptomatskih bolnikih lahko zabeležimo abnormalne, nespecifične spremembe v elektrokardiogramu (EKG) ter povišane ravni troponina, proBNP ter mioglobina. Pri 25 do 32% bolnikov z miokarditisom so prisotni tudi znaki za miozitis oz. rbdomiolizo, kar nakazuje, da so avto-reaktivne T- celice usmerjene tako proti progastim celicam srčne mišice kot tudi skeletnim mišicam. V 10 do 15% pa se ob miokarditisu pojavijo sočasno simptomi miastenije gravis. Slednje nas opominja, naj bomo ob morebitni diagnozi miastenije gravis oz. miozitisa pozorni tudi na morebitno pridruženi miokarditis.

### **4. Prepoznavanje z ZINT povzročene miokarditisa**

Zlati standard za postavitve diagnoze z ZINT povzročene miokarditisa je endokardialna biopsija miokarda s katero dokažemo prisotnost vnetnih celic (limfocitov T ter mononuklearnih celic) v miokardu. Gre za invaziven, potencialno nevaren ter težko dostopen postopek, ki se v rutinskem delu redko uporablja. Diagnozo običajno postavimo posredno ob klinični sliki srčnega popuščanja ter ob povišanih encimih srčnega razpada (kardialni troponin (cTn T in I), kreatin kinazna (CK)-miokardialna veriga (CK-MB), celokupna CK in proBNP (natriuretični peptid tipa B)). Najbolj specifičen pri miokarditisu je troponin, tako troponin T kot troponin I, njune visoke vrednosti nam napovedujejo obsežno poškodbo miokarda ter posledično slabo prognozo. ProBNP je pokazatelj srčnega popuščanja, vendar je bolj kot sama vrednost, pomembna dinamika porasta le-tega, saj je ta lahko izhodiščno povečan že na račun oslABLJENE srčne funkcije že pred uvedbo ZINT. Prva in najlažje dostopna slikovna preiskava je transtorakalni ehokardiogram (TEE), ki je lahko pri miokarditisu brez posebnosti, lahko pa pokaže disfunkcijo LV, regionalne motnje krčljivosti ter znižano iztisno frakcijo (EF). Najbolj specifična neinvazivna slikovna preiskava za opredelitev z ZINT povzročene miokarditisa je magnetna resonanca (MR) srca z gadolinijem, ki pokaže specifični edem miokarda ter pozno obarvanje z gadolinijem. Inferiorna vendar povedna preiskava je tudi pozitronska emisijska tomografija (PET-CT), ki pokaže povečan prevzem flurodeoksi-glukoze v srčno mišico.

## 5. Zdravljenje imunsko pogojenega miokarditisa

Glede na zadnja priporočila ESMO iz leta 2020 in ASCO iz leta 2018, je potrebno ob kakršnem koli sumu na z ZINT povzročeni miokarditis, tudi ob nizkem gradusu 1, zdravljenje z ZINT prekiniti ter nemudoma pričeti z metilprednizolom v visokih odmerkih (sprva 1000 mg/dan, nato 1-2 mg/kg/dan v padajoči shemi) do normalizacije funkcije LV, troponina, izzvenetja prevodnih motenj oz. do izzvenetja simptomov. V primeru hemodinamske nestabilnosti ter refraktornosti na zdravljenje s kortikosteroidi pride v poštev še mikofenolat mofetil, anti-timocitni globulin (ATG), abatacep ter infliksimab (le pri bolnikih brez predhodnega srčnega popuščanja). Pri bolnikih z motnjami prevajanja (tahiaritmije, prevodni bloki) ter pri srčnem popuščanju pride v poštev standardno zdravljenje glede na kardiološke smernice. Bolnik, ki je utrpel kardiotoksičnost zaradi ZINT, potrebuje ustrezen nadzor, če je potrebno v intenzivni oskrbi ter multidisciplinarno obravnavo (onkolog, kardiolog, intenzivist ter kardio-onkolog). Po izboljšanju miokarditisa, povzročena z ZINT, ne nadaljujemo zdravljenja z ZINT. V kolikor so druge možnosti zdravljenja izčrpane, je potrebna multidisciplinarna obravnava bolnika, potrebno je pretehtati tveganja ter morebitne koristi ponovnega zdravljenja z ZINT. Morebitno ponovno zdravljenje z ZINT mora biti pod strogim nadzorom ter le v monoterapiji z anti-PD-L1.

## 6. Drugi redki kardiotoksični sopojavi povzročeni z ZINT

V 0,3% bolnikov, zdravljenih z ZINT, so poročali o perikarditisu, kar vključuje vnetje perikarda, redko ob tem tudi vnetje miokarda, perikardialni izliv ter tamponado srca. Smrtnost le-tega je znašala od 13 do 21%. Večina bolnikov je perikarditis razvila znotraj 30 dni po prvi aplikaciji ZINT, nekaj pa v nekaj mesecih. Bolniki so navajali predvsem kratko sapo, bolečino v prsih, pri nekaterih je bila prisotna hemodinamska nestabilnost. Perikarditis je bil nekoliko pogostejši pri bolnikih, zdravljenih z ZINT pri nedrobnoceličnem raku pljuč, kar so pripisovali predhodnemu obsevanju v tem področju. Motnje v prevajanju (tahikardije, AV-bloki, atrijska fibrilacija) lahko sovpadajo z miokarditisom, oziroma se pojavijo po prebolelem miokarditisu kot posledica fibrozirajočega procesa. Pojavijo se tudi ob elektrolitskih motnjah. Pri obravnavi bolnikov je tako potrebno pozorno spremljanje elektrolitskih motenj ter ustrezno ukrepanje. Zelo redka so poročila o stresni kardiomiopatiji (Tokotsubo kardiomiopatija), točen mehanizem nastanka ni jasen, je pa povezan z veliko, nenadno sprostitvijo kateholaminov. Poročani so tudi opisi miokardnega infarkta po zdravljenju z ZINT, vendar so ti najverjetneje bolj naključni dogodki pri bolnikih z že znanimi dejavniki tveganja za srčno-žilne bolezni. Zdravljenje z ZINT lahko povzroča vaskulitise, predvsem velikih žil, najpogosteje temporalne arterije, lahko so prizadete tudi druge manjše ter večje žile, vključno z aorto. Incidenca vaskulitisa ni znana, je pogostejša pri moških, starost ne vpliva na pojavnost. Dobro odgovorijo na zdravljenje s kortikosteroidi, zato imajo relativno nizko stopnjo umrljivosti okoli 6,1%.

## 7. Priporočila za zgodnje prepoznavanje kardiotoksičnosti ob zdravljenju z ZINT

Do današnjega dne jasnega soglasja glede obravnave kardiotoksičnosti ob zdravljenju z ZINT še ni. Ameriško združenje za onkologijo (ASCO) priporočila pred uvedbo zdravljenja z ZINT predlagajo izhodiščni EKG ter odvzem serumskega troponina. Priporočila ASCO in ESMO svetujejo, da se ob sumu na kardiotoksičnost, povzročeno z ZINT, opravi EKG ter TEE, odvzame serumski troponin, proBNP, CRP (C-reaktivni protein) ter virusno serologijo. Ob sumu na miokarditis je indicirana še magnetna resonanca (MRI) srca z gadolinijem. Francoska delovna skupina kardio-onkologov je na podlagi priporočil ASCO in ESMO, pripravila več strategij za zgodnje prepoznavanje kardiotoksičnosti ob zdravljenju z ZINT. Prva strategija priporoča, da bi pri vsakem bolniku pred prvo aplikacijo ZINT posneli EKG ter odvzeli serumski troponin, kar bi nato ponavljali pred vsako naslednjo aplikacijo ZINT. Druga strategija pa predvideva izhodiščni EKG ter serumski troponin pred uvedbo ZINT ter nato le ob kliničnem sumu na morebiten kardiotoksični imunsko pogojeni neželeni sopojav. Ob vsakem odstopanju v EKG ali novem porastu serumskega troponina pa bi bolnika nemudoma napotili na nadaljnjo diagnostiko ter zdravljenje neželenega imunsko pogojenega kardiotoksičnega sopojava. Vsaka ustanova, ki se ukvarja z aplikacijami ZINT, mora imeti enostaven dostop do diagnostike kardiotoksičnosti ZINT ter do hitrega posveta s kardiologi.

## 8. Zaključek

Kardiotoksičnost, povzročena z ZINT je relativno redek irAE, ki ga je zaradi nespecifičnosti simptomov relativno težko prepoznati. Pojavnost je zato verjetno podcenjena. S široko rabo ZINT narašča tudi število bolnikov s kardioksičnimi zapleti, kar kaže na pomembnost zgodnjega prepoznavanja le-teh ter pravilne obravnave in zdravljenja. Najpogostejši ter najbolj usoden kardiotoksični zaplet zdravljenja z ZINT je miokarditis, ki ga v prvi vrsti zdravimo s prekinitvijo ZINT ter visokimi odmerki metilprednizolona. Perikarditis, motnje prevajana, Tokotsubo kardiomiopatija ter vaskulitisi sodijo med redkejša kardiotoksična irAEs. Ob miokarditisu se lahko sočasno pojavljajo tudi drugi pridruženi imunsko pogojeni sopojavi kot so miozitis ter miastenia gravis. V prihodnje bi bilo smiselno uvesti algoritme za zgodnje prepoznavanje morebitne z ZINT povzročene kardiotoksičnosti, zaenkrat pa strokovnega soglasja in jasnih priporočil še ni.

## Literatura

- Shalata W, Abu-salman A, Steckbeck R, Mathew Jacob B, Massalha I, Yakobson A. Cardiac Toxicity Associated with Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2021 Oct 18 [cited 2022 Nov 3];13(20):5218.
- Hu JR, Florido R, Lipson EJ, Naidoo J, Ardehali R, Tocchetti CG, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors. *Cardiovasc Res* [Internet]. 2019 Apr 15 [cited 2022 Nov 3];115(5):854–68.
- Baik AH, Tsai KK, Oh DY, Aras MA. Mechanisms and Clinical Manifestations of Cardiovascular Toxicities Associated with Immune Checkpoint Inhibitors. *Clin Sci (Lond)* [Internet]. 2021 Mar 3 [cited 2022 Nov 3];135(5):703.
- Alexandre J, Cautela J, Ederhy S, Damaj GL, Salem JE, Barlesi F, et al. Cardiovascular toxicity related to cancer treatment: A pragmatic approach to the american and european cardio-oncology guidelines. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2020 Sep 15 [cited 2022 Nov 4];9(18):18403.

## Kardiotoksičnost pri tarčnem zdravljenju Cardiotoxicity of targeted therapy

Ana Sophie Terglav<sup>1,2</sup>, dr. med., Marko Boc, dr. med.<sup>1,2</sup>, asist. mag. Mojca Unk, dr. med.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor internistične onkologije, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

<sup>2</sup>Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

### Izveček

Različni mehanizmi delovanja tarčnih zdravljenj in vpletanja v številne znotrajcelične signalne poti lahko vodijo v raznolike kardiovaskularne sopojave s pestro klinično sliko. Kardiovaskularni zapleti so v veliki meri reverzibilni. Med najpogostejše sopojave uvrščamo srčno popuščanje in aritmije. Pri zdravljenju s HER2 zaviralci je najpogostejši sopojav asimptomatsko znižanje iztisnega deleža levega prekata, pri zdravljenju z zaviralci angiogeneze hipertenzija. Pri zdravljenju z monotarčnimi tirozin kinaznimi inhibitorji (TKI) so kardiotoksični zapleti heterogeni. Kljub pomanjkanju enotnih smernic za obravnavo kardiotoksičnosti, si je literatura enotna, da je potrebno bolnike tekom zdravljenja skrbno spremljati, v primeru zapletov zdravljenje prekiniti in bolnike simptomatsko zdraviti.

**Ključne besede:** kardiotoksičnost, tarčna terapija, sopojav, srčno popuščanje, aritmija, tirozinkinazni zaviralci

### Abstract

Different mechanisms of action of targeted treatments and involvement in many intracellular signaling pathways can lead to diverse cardiovascular co-occurrences with a varied clinical picture. Cardiovascular complications are largely reversible. The most common co-occurrences include heart failure and arrhythmias. In the treatment with HER2 inhibitors, the most common side effect is an asymptomatic decrease in the ejection fraction of the left ventricle, in the treatment with angiogenesis inhibitors, hypertension. Cardiotoxic complications of treatment with monotargeted tyrosine kinase inhibitors (TKIs) are heterogeneous. Despite the lack of uniform guidelines for the treatment of cardiotoxicity, the literature is unanimous that it is necessary to carefully monitor patients during treatment, to interrupt treatment in case of complications, and to treat patients symptomatically.

**Keywords:** cardiotoxicity, target therapy, co-occurrence, heart failure, arrhythmia, tyrosine kinase inhibitors

## 1. Uvod

Tarčno zdravljenje je usmerjeno na onkogenega voznika (molekularno tarčo) rakave bolezni. Za razliko od nespecifičnega delovanja klasičnih citostatikov so sopojavi tarčnega zdravljenja bolj specifični. Poznavanje kardiotoksičnosti tarčnega zdravljenja se je prepoznala postopoma, šele z širšo uporabo tarčnih zdravil. Pojavnost kardiotoksičnosti je nizka [1, 2]. Tarčna zdravila delimo na male molekule (TKI) in monoklonalna protitelesa. TKI zavirajo proteinske kinaze in s tem zavirajo aktivacijo kaskadne poti tumorigeneze. Monoklonska protitelesa delujejo na interakcijo ligand in ekstracelularni receptor in s tem zavirajo aktivacijo kaskadne poti tumorigeneze.

## 2. Patofiziologija kardiotoksičnosti

Tarčna zdravila vplivajo na delovanje kardiomiocitov brez, da bi povzročili celično smrt, zato je kardiotoksičnost pri zdravljenju v veliki meri reverzibilna (t.i. kardiotoksičnost tipa II) in povezana z manjšo incidenco srčnega popuščanja kot ireverzibilna (t.i. kardiotoksičnost tipa I, pri zdravljenju z nekaterimi citostatiki). Multitarčni TKI so povezani z večjo pojavnostjo kardiotoksičnosti. Do okvare delovanja kardiomiocitov in posledične kardiotoksičnosti pride preko inhibicije znotrajcelične signalizacije z motnjami v signalnih poteh znotraj celice, kar vodi v oksidativni stres, stres endoplazmatskega retikuluma



(in nastanek napačno zviti proteinov) in apoptozo. Delovanje nekaterih TKI se vpleta v signalne poti kardioprotektivnih dejavnikov kardiomiocitov, kar bi lahko razložilo reverzibilnost teh sprememb.

Klinična slika kardiotoksičnosti pri tarčnem zdravljenju je zelo raznolika in specifična glede na učinkovino, opisana je arterijska hipertenzija (zaviralci angiogeneze, brigatinib), srčno popuščanje (znižan iztisni delež levega prekata in zastojno srčno popuščanje), pospešena ateroskleroza, ishemična bolezen srca, motnje ritma (podaljšanje QTc dobe, sinusna bradikardija), arterijski in venski trombotični, disekcija aorte in anevrize, krvavitve in trombotična mikroangiopatija.

### **3. Kardiotoksičnost HER2 zaviralcev**

Kardiotoksičnost HER2 zaviralcev je povezana z zavoro signalne poti neuregulina-1, ravnega dejavnika, ki ga izloča endokard in uravnava ključne procese v srcu. Kardiotoksičnost ni odvisna od odmerka prejetega zdravila in je v večini primerov reverzibilna. Najpogosteje se pri zdravljenju z monoklonskim protitelesom trastuzumabom kaže kot asimptomatsko znižanje iztisnega deleža levega prekata, kar se lahko pojavi pri do 10% bolnicah po 1 letu zdravljenja s trastuzumabom. Klinična slika srčnega popuščanja se pojavi pri 1-4% bolnic, tveganje je močno povečano pri sočasnem zdravljenju z antraciklini in pri razsejani bolezni.

### **4. Kardiotoksičnost zaviralcev angiogeneze**

Zaviralci angiogeneze zavirajo receptor vaskularnega endotelijskega ravnega dejavnika (VEGFR), kar vodi v zavoro nastanka dušikovega oksida in zavoro tvorbe novih žil. To sproži nastanek arterijske hipertenzije, ki je lahko stranski sopojav vseh zdravil iz te skupine [2]. Med VEGFR je najbolj kardiotoksičen sunitinib, ki kot multitarčna mala molekula in TKI deluje več kot na 30 kinaz. Ta med drugim povzroča tudi izgubo oziroma poškodbo pericitov, kar vodi v okvaro mikrocirkulacije miokarda in bolezen koronark. Poleg arterijske hipertenzije je med pogostimi sopojavi še disfunkcija levega prekata in zastojno srčno popuščanje. Kardiološki zapleti pri zdravljenju s sunitinibom in drugimi VEGFRi so reverzibilni in večinoma izzvenijo po prekinitvi zdravljenja.

### **5. Kardiotoksičnost monotarčnih tirozin kinaznih inhibitorjev**

Zaradi različnega spektra delovanja povzročajo monotarčni TKI različne kardiotoksične zaplete. Mehanizmi kardiotoksičnosti so specifični glede na učinkovino. Pri zdravljenju z zaviralci BCR-ABL kinaze (imatinib, ponatinib) je kot najpogostejši sopojav srčno popuščanje, ki je pri zdravljenju z imatinibom opisan v manj kot 1%. Pri ponatinibu se klinična slika zastojnega srčnega popuščanja razvije pri do 4-5% zdravljenih. Predlagani mehanizmi kardiotoksičnosti pri zaviralcih BCR-ABL so energetska deplecija celic preko okvare delovanja mitohondrijev in stresa endoplazmatskega retikuluma. Med zaviralci receptorja epidermalnega ravnega dejavnika (EGFR) je največje tveganje za pojav kardiotoksičnosti opisano pri osimertinibu, ki lahko povzroča srčno popuščanje, podaljšanje QTc intervala, atrijsko fibrilacijo in perikardialni izliv. Pri zdravljenju z zaviralci anaplastične limfomske kinaze (ALK) lahko pride do podaljšanja QTc dobe, sinusne bradikardije in arterijske hipertenzije (predvsem pri brigatinibu). Zdravljenje z zaviralci proteina BRAF (*ang.* v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1) in z mitogenom aktiviranega proteina (MEK) lahko vodi v znižanje iztisnega deleža levega prekata, hipertenzijo in podaljšanje QTc intervala, povečano je tudi tveganje za pljučno embolijo. Podaljšanje QTc intervala je bolj značilno za zdravljenje z BRAF zaviralci, znižanje iztisnega deleža levega prekata pa za zdravljenje z MEK zaviralci. Do kardioloških zapletov najverjetneje pride zaradi vpletanja v signalno pot rat sarkoma (RAS)/hitrorazmnožujoč fibrosarkom (RAF)/z mitogenom aktivirana proteinska kinaza (MEK)/ekstracelično signalno uravnavana kinaza (ERK), ki je pomembna za delovanje kardiomiocitov.

## 6. Preventiva in ukrepanje

Kot preventiva pred pojavom kardiotoksičnosti med zdravljenjem je potrebno redno spremljanje bolnikov. Pri zdravljenju s HER2 zaviralci se svetuje kardio-onkološka obravnava s kliničnim pregledom, elektrokardiogramom (EKG), laboratorijskimi preiskavami (vključno z določanjem vrednosti troponina in pro-BNP-ja) ter transtorakalnim ultrazvokom srca (vključno z določitvijo iztisnega deleža levega prekata in globalne vzdolžne sistolične deformacije (GLS), vsake tri mesece. Ob pojavu klinične slike kardiotoksičnosti je potrebno z zdravljenjem prekiniti. Nadaljnja obravnava je odvisna od klinične slike sopojava. Ob izzvenetju sopojava ali nadzorom nad sopojavom je možno nadaljevanje zdravljenja ali ponovna uvedba zdravljenja v zmanjšanem odmerku. Smernice za obravnavo kardiotoksičnih zapletov pri zdravljenju s tarčno terapijo zaenkrat še niso enotne.

Pri pojavi hipertenzije se svetuje uvedba zdravljenja z antihipertenzivi, predvsem zaviralcev angiotenzin konvertaze (ACEi), zaviralcev angiotenzina II (AT2i) ali dihidropiridinskih zaviralcev kalcijevih kanalčkov. Pri sumu na srčno popuščanje je ukrepanje odvisno glede na izraženost klinične slike, najprej je potreben kardio-onkološka obravnava z oceno iztisnega deleža levega prekata in eventualnem določanjem vrednosti troponina in pro-BNP. Kardioprotektivno zdravljenje z ACEi in beta blokerji se svetuje tudi asimptomatskim bolnikom z znižanjem iztisnega deleža levega prekata.

Pri podaljšani QTc dobi, ki lahko vodi v nastanek življenje ogrožajoče aritmije, je potrebno zdravljenje prekiniti in o ponovni uvedbi razmisliti ob izboljšanju stanja. Atrijsko fibrilacijo se obravnava v skladu z veljavnimi smernicami za zdravljenje, potreben je nadzor frekvence ali ritma in pa preventivno antikoagulantno zdravljenje.

## 7. Zaključek

Tarčna terapija je primer personaliziranega systemskega zdravljenja, kjer zaradi bolj usmerjenega delovanja zdravila predvidevamo bolj specifične. Zaradi kompleksnih mehanizmov delovanja zdravil vsi mehanizmi kardiotoksičnosti še niso popolnoma pojasnjeni. Kardiotoksičnost pri zdravljenju s tarčno terapijo je v veliki meri reverzibilna in zapleti po ukinitvi zdravljenja izzvenijo, v nekaterih primerih je možna tudi ponovna uvedba zdravljenja. Pri zdravljenju s tarčnimi zdravili je potrebna pozornost pri vodenju bolnika, hitra prepoznavna klinične slike kardiotoksičnosti in hitro ukrepanje.

## Literatura

- Liang Z, He Y, Hu X. Cardio-Oncology: Mechanisms, Drug Combinations, and Reverse Cardio-Oncology. *Int J Mol Sci.* 2022 Sep 13;23(18):10617.
- Jin Y, Xu Z, Yan H, He Q, Yang X, Luo P. A Comprehensive Review of Clinical Cardiotoxicity Incidence of FDA-Approved Small-Molecule Kinase Inhibitors. *Frontiers in Pharmacology* [Internet]. 2020 [citirano 6. 2022 Nov 6];11. Dosegljivo na: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2020.00891>
- Morelli MB, Bongiovanni C, Da Pra S, Miano C, Sacchi F, Lauriola M, et al. Cardiotoxicity of Anti-cancer Drugs: Molecular Mechanisms and Strategies for Cardioprotection. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* [Internet]. 2022 [citirano 2022 Nov 5];9. Dosegljivo na: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2022.847012>
- 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. *Annals of Oncology.* 2020 Feb;31(2):171–90.
- Chaar M, Kamta J, Ait-Oudhia S. Mechanisms, monitoring, and management of tyrosine kinase inhibitors-associated cardiovascular toxicities. *Onco Targets Ther.* 2018 Sep 25;11:6227–37.
- Arangalage D, Degrauwe N, Michielin O, Monney P, Özdemir BC. Pathophysiology, diagnosis and management of cardiac toxicity induced by immune checkpoint inhibitors and BRAF and MEK inhibitors. *Cancer Treatment Reviews.* 2021 Nov;100:102282.

- Alexandre J, Cautela J, Ederhy S, Damaj GL, Salem J, Barlesi F, et al. Cardiovascular Toxicity Related to Cancer Treatment: A Pragmatic Approach to the American and European Cardio-Oncology Guidelines. *Journal of the American Heart Association*. 2020 Sep 15;9(18):e018403.

## Pljučna toksičnost pri sistemskem zdravljenju raka Lung toxicity caused by systemic anticancer treatment

Daša Bosilj, dr. med.<sup>1,4</sup>, Dimitar Stefanovski, dr. med.<sup>2,3</sup>, asist. Domen Ribnikar, dr. med.<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Univerzitetni klinični center Maribor, Oddelek za onkologijo, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

<sup>2</sup>Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor internistične onkologije, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

<sup>3</sup>Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

<sup>4</sup>Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Taborska ulica 8, 2000 Maribor

### Izvleček

Pljučna toksičnost se lahko pojavlja pri sistemskem zdravljenju s klasičnimi kemoterapevtiki, tarčnimi zdravili in imunoterapijo. Opisanih je več kliničnih sindromov pljučne toksičnosti, najpogosteje govorimo o intersticijskem pneumonitisu. Diagnoza je radiološka in izključitvena. V primeru pljučne toksičnosti je potrebna začasna ali trajna prekinitev zdravljenja, v hujših primerih je indicirano zdravljenje s kortikosteroidi.

**Ključne besede:** pljučna toksičnost, pneumonitis, sistemsko zdravljenje, kemoterapija, tarčna terapija, imunoterapija

### Abstract

Pulmonary toxicity can occur with systemic treatment with classical chemotherapeutics, targeted drugs and immunotherapy. Several clinical syndromes of lung toxicity have been described, the most common being interstitial pneumonitis. The diagnosis is radiological and exclusionary. In the case of pulmonary toxicity, temporary or permanent discontinuation of treatment is necessary, in severe cases treatment with corticosteroids is indicated.

**Keywords:** pulmonary toxicity, pneumonitis, systemic treatment, chemotherapy, target therapy, immunotherapy

## 1. Uvod

O pljučni toksičnosti pri sistemskem zdravljenju maligne bolezni govorimo pri klasičnih kemoterapevtikih/citostatikih, tarčnem zdravljenju in imunoterapiji. Pri bolniku z novoodkrita pljučno toksičnostjo moramo pomisliti tudi na druge dejavnike tveganja za pljučno toksičnost razen sistemskega zdravljenja: obsevanje, sočasna zdravila (amiodaron, nitrofurantoin), izpostavljenost okoljskim dejavnikom (plesen, alergeni, živali). Približno 10-20% bolnikov na sistemskem zdravljenju ima vsaj radiološke znake pljučne toksičnosti. Najpogosteje jo povezujemo z bleomicinom, karmustinom, busulfanom, mitomicinom, v sklopu tarčnih zdravil pa z mTOR zaviralci, EGFR zaviralci ter novejšo kombinacijo trastuzumaba in citostatika (trastuzumab derukstekanom). Vsi zaviralci imunskih nadzornih točk lahko povzročajo intersticijsko pljučno bolezen oziroma pneumonitis.

## 2. Klinični sindromi

V sklopu pljučne toksičnosti govorimo o več kliničnih sindromih, najpogosteje o intersticijskem pneumonitisu.

Bronhokonstrikcija je največkrat manifestacija v sklopu akutne infuzijske reakcije, predvsem ob aplikaciji platine, rituksimaba in taksanov.

Alveolarne krvavitve se lahko pojavljajo pri ATRA, anti-VEGF zdravilih, taksanih.

Za eozinofilno pljučnico so značilni eozinofilci v izpirku bronhoalveolarne lavaže, lahko je prisotna tudi sistemska eozinofilija, pojavlja pa se v sklopu toksičnosti z bleomicinom, gemcitabinom.

Hipersenzitivnostni pneumonitis se pojavlja v sklopu preobčutljivostne reakcije po tipu 4, predvsem pri metotreksatu, lahko tudi bleomicinu.

Intersticijski pnevmonitis z značilnimi radiološkimi najdbami, se pojavlja pri bleomicinu, taksanih, tirozin kinaznih zaviralcih.

Kadar se v obsevalnem polju, po aplikaciji sistemskega zdravljenja, pojavijo znaki pljučne toksičnosti, govorimo o t.i. »recall fenomenu«, ki ga najpogosteje vidimo pri karmustinu, doksorubicinu, etopozidu.

Nekardiogeni pljučni edem se lahko pojavi v sklopu pljučne toksičnosti pri gemcitabinu. Sindrom povečane prepustnosti kapilar je vzrok pljučne toksičnosti, predvsem pri docetakselu. Do akutne pljučne poškodbe oz. ARDS lahko pride ob zdravljenju z bleomicinom, carmustinom, cisplatinom.

Intersticijska pljučna bolezen oz. pnevmonitis je fokalno ali difuzno vnetje pljučnega parenhima, ki ga lahko povzročajo tako PD – 1 zaviralci (nivolumab, pembrolizumab), kot tudi zaviralci PD – L1 (atezolizumab, durvalumab) in CTLA – 4 zaviralci (ipilimumab). Številne raziskave poročajo o večji incidenci pri zdravljenju s kombinacijo PD – (L)1 in CTLA – 4 zaviralci (okrog 10%). V monoterapiji je najbolj pogost pri zdravljenju s PD – 1 zaviralci (4% incidenca). Ponavadi nastane zaradi pretirane stimulacije imunskega odziva in toksičnost ni odvisna od kumulativne doze. Srednji čas do nastanka pnevmonitisa, kot posledica imunoterapije, je od 9 dni do 19,2 mesecev, lahko pa se pojavi kadarkoli med in tudi več mesecev po končanem zdravljenju.

### 3. Dejavniki tveganja

Dejavniki tveganja za nastanek pljučne toksičnosti so: starost, spol, kajenje, predhodno obstoječa pljučna bolezen, ledvična insuficienca, kumulativna doza zdravila, konkomitantna KT z znano pljučno toksičnostjo, ter konkomitantna ali predhodna RT.

### 4. Mehanizem nastanka

Mehanizmi nastanka pljučne toksičnosti niso povsem jasni in odvisni od vrste zdravila. V primeru imunoterapije gre običajno za pretirano stimulacijo imunskega odziva proti lastnim antigenom.

### 5. Diagnoza

Simptomi in znaki pljučne toksičnosti se večinoma pojavijo v nekaj tednih ali mesecih po začetku sistemskega zdravljenja. V ospredju so respiratorni simptomi z dispnejo, kašljem in hemoptizami, vendar pa je predstavitev lahko tudi bolj subtilna, s hujšanjem, subfebrilnostjo, utrujenostjo. V kliničnem statusu večinoma ne ugotavljamo odstopanj od normale, lahko pa se pojavijo fini inspiratorni piski, ob hujši prizadetosti tudi hipoksemija in tahipnea. Postavitev diagnoze je izključitvena. Pljučno toksičnost večinoma zaznamo na CT preiskavah, ki so opravljene pri bolnikih z metastatskim rakom z namenom ocenjevanja odgovora na zdravljenje, večinoma z RTG ali CT, za natančnejšo opredelitev lahko opravimo tudi visokoločljivostni CT (HRCT). V sklopu pulmološke diagnostike bolnika nato pošljemo na bronhoskopijo z bronhoalveolarno lavažo, ter biopsijo, ki ju opravimo za izključitev infektivnega vzroka, ter eventualnega napredovanja bolezni, kot na primer limfangiokarcinomatoze. Diferencialno diagnostično prihaja v poštev pljučnica, pljučni edem, kardiovaskularni dogodki, limfangiokarcinomatoza plevre.

### 6. Zdravljenje

V kolikor posumimo oziroma potrdimo pljučno toksičnost ob sistemskem zdravljenju s klasičnimi kemoterapevtiki ali tarčnimi zdravili, je potrebna takojšnja prekinitev sistemskega zdravljenja. V večini primerov pride ob tem do izzvenetja simptomov ter normalizacije radiološke slike. V kolikor se stanje kljub prekinitvi zdravljenja ne izboljšuje, uvedemo sistemsko zdravljenje s kortikosteroidi. Seveda je na mestu tudi podporna terapija z dodatkom kisika v vdihanem zraku.

Pnevmonitisa stopnje 1, povzročena z imunoterapijo, načeloma ne zdravimo, lahko pa začasno prekinemo zdravljenje in bolnika opazujemo. V primeru pnevmonitisa stopnje 2 pa je potrebna začasna prekinitev zdravljenja z imunoterapijo, ter po potrebi pričetek zdravljenja s kortikosteroidi (prednizolon 1 mg/kg/dan p.o. ali kortikosteroidni ekvivalent). Pri pnevmonitisu stopnje 3 ali 4 pa gre lahko za življenje ogrožujoče stanje in je potrebna hospitalizacija bolnika. Čimprej pričnemo parenteralno zdravljenje s kortikosteroidi (metilprednizolon 1 – 2 mg/kg/dan ali kortikosteroidni ekvivalent). Če ne pride do izboljšanja stanja v 72-ih urah po pričetku zdravljenja s kortikosteroidi, govorimo o pnevmonitisu, ki je odporen na kortikosteroidno zdravljenje. V tem primeru je potrebno zdravljenje s tocilizumabom (monoklonsko protitelo proti IL-6) ali infliximabom (monoklonsko protitelo proti TNF-alfa), individualno pa se lahko odločimo tudi za mikofenolat mofetil ali ciklofosfamid.

## Literatura

- Vahid, B. and P. E. Marik. 2008. Pulmonary complications of novel antineoplastic agents for solid tumors. *Chest*. 133(2):528-535
- Naidoo J, Wang X, Woo KM, et al. Pneumonitis in patients treated with anti-programmed death - 1 / programmed death ligand 1 therapy. *J Clin Oncol*. 2017;35(7):709-717
- Postow, M. A., Sidlow, R., & Hellmann, M. D. Immune - related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(2):158-168.
- Nishino M, Giobbie-Hurder A, Hatabu H, et al. Incidence of programmed cell death 1 inhibitor - related pneumonitis in patients with advanced cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2016;2(12):1607-1616
- Martins F, Sofiya L, Sykiotis GP, et al. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019 Sep;16(9):563-580
- Choi, J., & Lee, S. Y. Clinical characteristics and treatment of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors. *Immune Netw*. 2020; 20(1):e9
- Haanen J, Obeid M, Spain L, Carbone F, Wang Y, Robert C, Lyon AR, Wick W, Kostine M, Peters S, Jordan K, Larkin J; ESMO Guidelines Committee. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022; S0923-7534(22)04187-4

## **Vrzel v učinkovitosti in toksičnosti v kontroliranih in vsakodnevni okolici** **Efficacy-effectiveness gap**

izr. prof. dr. Boštjan Šeruga, dr. med.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor internistične onkologije, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

<sup>2</sup>Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

### **Izveček**

Randomizirane klinične raziskave (RCT) ter sistematični pregledi in metaanalize, ki temeljijo na RCT, so vir dokazov najvišje kakovosti v medicini. RCT je zunanje veljavna (angl. externally valid), če izsledke iz RCT lahko posplošimo na populacijo bolnikov, ki jo zdravimo v realnem svetu oziroma v vsakodnevni okolici. Raziskave kažejo, da je preživetje bolnikov z rakom, ki prejemajo sodobna protirakava zdravila v vsakodnevni klinični praksi, pogosto krajše kot preživetje bolnikov, ki so ta ista zdravila prejeli v RCT. Poleg tega je bolnikom v realnem življenju pogosteje potrebno nižati odmerke zdravil, pogosteje utrpijo resne toksične zaplete in pogosteje so zaradi teh zapletov hospitalizirani kot bolniki v RCT. Populacijske raziskave temeljijo na povezovanju registrov raka z različnimi administrativnimi podatkovnimi bazami. So ključ do kakovostnih podatkov iz vsakodnevnega življenja in so lahko podlaga za izboljšanje zdravstvene oskrbe bolnikov v prihodnosti.

**Ključne besede:** vrzel v učinkovitosti, zunanja veljavnost raziskave, populacijska raziskava

### **Abstract**

Randomized clinical trials (RCTs) and systematic reviews and meta-analyses based on RCTs are the source of the highest quality evidence in medicine. An RCT is externally valid if the results from the RCT can be generalized to the patient population treated in the real world or in everyday circumstances. Research shows that the survival of cancer patients receiving modern anticancer drugs in daily clinical practice is often shorter than the survival of patients receiving these same drugs in RCTs. In addition, real-life patients require dose reductions, suffer serious toxic complications more often, and are hospitalized for these complications more often than patients in RCTs. Population surveys are based on linking cancer registries with various administrative databases. They are the key to quality data from everyday life and can be the basis for improving patient care in the future.

**Keywords:** effectiveness gap, external validity of research, population research

## **1. Uvod**

Randomizirane klinične raziskave (RCT) ter sistematični pregledi in metaanalize, ki temeljijo na RCT, so vir dokazov najvišje kakovosti v medicini. RCT je zunanje veljavna (angl. externally valid), če izsledke iz RCT lahko posplošimo na populacijo bolnikov, ki jo zdravimo v realnem svetu oziroma v vsakodnevni okolici. Raziskave kažejo, da je preživetje bolnikov z rakom, ki prejemajo sodobna protirakava zdravila v vsakodnevni klinični praksi, pogosto krajše kot preživetje bolnikov, ki so ta ista zdravila prejeli v RCT.

## **2. Z dokazi podprta medicina**

Randomizirane klinične raziskave (RCT) ter sistematični pregledi in metaanalize, ki temeljijo na RCT, so vir dokazov najvišje kakovosti v medicini. Čeprav je količina podatkov, ki jih dobimo iz drugih tipov kliničnih raziskav (npr. opazovalnih kliničnih raziskav) relativno večja kot količina podatkov iz RCT, so le

ti bolj podvrženi različnim oblikam pristranskosti. V samo izvedbo kliničnih raziskav in interpretacijo rezultatov se poleg naključne napake, ki je običajno neizogibna, lahko prikradejo tudi sistematske napake. V RCT se sistematskim napakam lahko v veliki meri izognemo z randomizacijo in slepljenjem. Randomizacija omogoči, da sta primerjani skupini izhodiščno primerljivi glede na znane in neznanе zavajajoče spremenljivke (*angl.* confounders). Odstranimo tudi tako zavedno kot nezavedno pristranskost pri izbiri vzorca (*angl.* selection bias). Primerjani skupini v RCT se tako razlikujeta le v intervenciji, ki jo preskušamo. Ker se izid, ki nas zanima (npr. napredovanje bolezni), običajno zgodi potem, ko so bolniki že bili deležni intervencije, lahko v RCT zanesljivo sklepamo tudi o vzročnosti. Pa vendar, ali dokazi o učinkovitosti in varnosti določenega protirakavega zdravila, ki jih pridobimo iz RCT, zadostujejo za vsakodnevno klinično prakso, kjer ta ista zdravila predpisujemo?

### **3. Zunanja in notranja veljavnost RCT**

RCT je notranje veljavna (*angl.* internally valid), če se pri njenem načrtovanju in njeni izvedbi izognemo napakam oziroma pristranskostim in tako zagotovimo, da je opazovani učinek v RCT dejansko rezultat intervencije, ki smo jo preskušali. RCT je zunanje veljavna (*angl.* externally valid), če izsledke iz RCT lahko posplošimo na populacijo bolnikov, ki jo zdravimo v realnem svetu oziroma vsakodnevnih okoliščinah. Brez notranje je zunanja veljavnost RCT brezpredmetna. Vključitveni kriteriji za sodelovanje bolnikov v sodobnih RCT, ki jih večinoma sponzorira farmacevtska industrija, se sčasoma postopno zaostrujejo. To pomeni, da je zunanja veljavnost RCT resno ogrožena. Bolniki z rakom, ki jih srečujemo v vsakodnevni klinični praksi, so običajno starejši, imajo več pridruženih bolezni in slabši socialno-ekonomski status kot bolniki, ki sodelujejo v RCT.

### **4. Vrzel v učinkovitosti in toksičnosti v kontroliranih in vsakodnevnih okoliščinah**

V kakšni meri se bo učinkovitost in toksičnost določenega protirakavega zdravila pokazala oziroma izrazila v vsakodnevni klinični praksi je odvisno od več dejavnikov. Tako od onkologov kot tudi bolnikov je odvisno v kakšni meri se določeno protirakavo zdravilo predpisuje in uporablja v vsakodnevni klinični praksi. Do razlik v učinkovitosti in toksičnosti lahko tudi pride, ker so tako dizajni kliničnih raziskav v vsakodnevni klinični praksi kot tudi izidi, ki jih merimo v teh raziskavah, drugačni kot v RCT. Nenazadnje, potrebno je tudi upoštevati interakcije med biološkimi učinki zdravil in različnimi kontekstualnimi dejavniki v resničnem življenju. Raziskave kažejo, da je preživetje bolnikov z rakom, ki prejemajo sodobna protirakava zdravila v vsakodnevni klinični praksi, krajše kot preživetje bolnikov, ki so ta ista zdravila prejeli v RCT. Poleg tega je bolnikom v realnem življenju pogosteje potrebno nižati odmerke zdravil, pogosteje utrpijo resne toksične zaplete in pogosteje so zaradi teh zapletov hospitalizirani kot bolniki v RCT.

### **5. Kakovost raziskav v realnem svetu**

Analize kažejo, da je velika večina raziskav, ki preverjajo učinkovitost in varnost protirakavih zdravil v vsakodnevni klinični praksi nizke kakovosti. V glavnem gre za kohortne raziskave brez kontrolne skupine. Raziskovalci v 37% teh raziskav poročajo daljše in v 63% krajše preživetje kot je bilo preživetje bolnikov zdravljenih z istimi zdravili v RCT. Zaskrbljujoče je, da je verjetnost daljšega preživetja v kohortnih raziskavah, ki so nižje kakovosti. V zadnjem času je nekaj protirakavih zdravil bilo odobrenih le na osnovi izsledkov manjših nerandomiziranih kliničnih raziskav faze II. Izide iz teh kliničnih raziskav faze II so



primerjali s historičnimi kontrolami iz vsakodnevnega življenja, kar je problematično, saj je v tovrstnih primerjavah veliko tveganje za pristranskost.

## 6. Populacijske raziskave

V onkologiji potrebujemo kakovostne raziskave iz vsakodnevnega življenja, ki bodo podlaga za izboljšanje oskrbe bolnikov v vsakodnevem življenju in zdravstvenih politik. V populacijskih raziskavah naj bi v središču bili registri raka, ki so povezani z različnimi administrativnimi podatkovnimi bazami. Na primer, ESME (*angl.* Epidemiological Strategy and Medical Economics) projekt od leta 2008 vključuje bolnice z metastatskim rakom dojke v 18 francoskih onkoloških centrih. Ta projekt, v katerega je do leta 2017 bilo vključenih že več kot 20,000 bolnic omogoča pomemben vpogled v oskrbo bolnic z metastatskim rakom dojke v vsakodnevem življenju in v njihov izhod bolezni. Zaradi tveganja za različne oblike pristranskosti je za načrtovanje in izvedbo takih raziskav potrebna posebna previdnost in sodelovanje onkologov, epidemiologov in biostatistikov. Ustanavljanje kliničnih registrov raka v Sloveniji je korak v pravo smer, ki bo dolgoročno vodil v boljšo oskrbo bolnikov z rakom pri nas.

## Literatura

- Nordon C, Karcher H, Groenwold RHH, et al. The "Efficacy-Effectiveness Gap": Historical Background and Current Conceptualization. *Value Health* 2016; 19: 75-81.
- Green AK, Curry M, Trivedi N, et al. Assessment of Outcomes Associated With the Use of Newly Approved Oncology Drugs in Medicare Beneficiaries. *JAMA Netw Open* 2021; 4: e210030.
- Boyle JM, Hegarty G, Frampton C, et al. Real-world outcomes associated with new cancer medicines approved by the Food and Drug Administration and European Medicines Agency: A retrospective cohort study. *Eur J Cancer* 2021; 155: 136-144.
- Booth CM, Karim S, Mackillop WJ. Real-world data: towards achieving the achievable in cancer care. *Nat Rev Clin Oncol* 2019; 16: 312-325.

## Vpliv toksičnosti zdravljenja na izračun ESMO-MCBS Impact of drug toxicity on calculation of ESMO-MCBS

doc. dr. Matos Erika, dr. med.<sup>1,2</sup>, Kaja Cankar, dr. med.<sup>1,2</sup>, Lina Tarja Marčec, dr. med.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor internistične onkologije, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

<sup>2</sup>Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

### Izveček

ESMO-MCBS (angl. Magnitude of Clinical Benefit Score) je standardiziran, splošni, validiran točkovnik, s katerim ocenimo pričakovano klinično korist novih zdravil za zdravljenje solidnih rakov s statistično pomembnimi pozitivnimi rezultati kliničnih preizkušanj. Medtem ko pri zdravilih za zdravljenje z namenom ozdravitve toksičnost pri oceni sploh ni upoštevana (Obrazec 1), je le-ta vključena v izračun pri zdravilih za zdravljenje razsejane bolezni (Obrazci 2). Vpliv toksičnosti pa razlikuje glede na primarni cilj raziskave.

**Ključne besede:** protirakava zdravila, biostatistika, ESMO-MCBS

### Abstract

ESMO-MCBS (Magnitude of Clinical Benefit Score) is a standardized, general, validated score that is used to assess the expected clinical benefit of new drugs for the treatment of solid cancers with statistically significant positive results of clinical trials. While toxicity is not taken into account at all in the evaluation for curative drugs (Form 1), it is included in the calculation for drugs for the treatment of disseminated disease (Forms 2). The impact of toxicity, however, varies depending on the primary objective of the research.

**Keywords:** anticancer drugs, biostatistics, ESMO-MCBS

## 1. Uvod

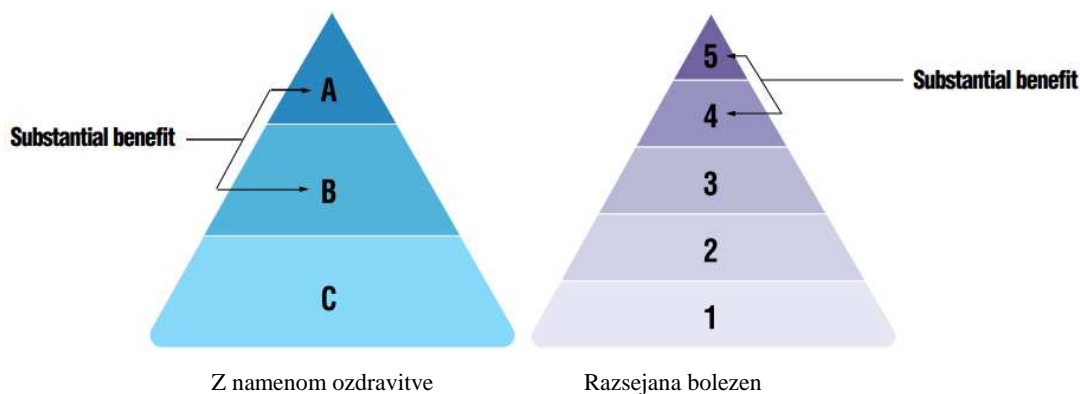
ESMO-MCBS (angl. Magnitude of Clinical Benefit Score) je standardiziran, splošni, validiran točkovnik, s katerim ocenimo pričakovano klinično korist novih zdravil s statistično pomembnimi pozitivnimi rezultati kliničnih preizkušanj. Oblikovan je bil leta 2015 (v1.0) z namenom lažjega in bolj objektivnega odločanja pri odobritvi novih zdravil za uporabo v redni klinični praksi, hitrejše dostopnosti učinkovitih zdravil in zmanjšane neenakosti v dostopnosti do novih zdravil med Evropskimi državami. Oblikovan je bil le za zdravila, ki so v uporabi za zdravljenje solidnih rakov. Prva posodobitev točkovnikov je bila opravljena v letu 2017.

## 2. Praktična uporaba

Trenutno je v uporabi 5 različnih obrazcev, ki so v grobem razdeljeni na obrazec za oceno **zdravil za zdravljenje z namenom ozdravitve**, angl. curative therapies (Obrazec 1) ter na obrazce za oceno **zdravil za zdravljenje razsejane bolezni** (Obrazci 2a, b, c, 3). Obrazec 2 izberemo glede na primarni cilj kliničnega preizkušanja zdravila, 2a za izračun ocene za zdravila s primarnim ciljem celokupnega preživetja (OS), obrazec 2b za zdravila s primarnim ciljem preživetje brez napredovanja bolezni (PFS), 2c pa za raziskave s primarnim ciljem, ki ni OS ali PFS (lahko zmanjšana toksičnost, kakovost življenja (QoL), objektivni odgovor (ORR), drugo). Obrazec 3 je namenjen oceni učinka zdravil brez primerjalne skupine, ki so večinoma namenjena zdravljenju redkih rakov in rakov z zelo omejenimi možnostmi učinkovitega zdravljenja. Obrazec 3 je bil dodan ob prvi posodobitvi točkovnika. Obrazci so prosto dostopni na spletni strani ESMO: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs>.

Kazalniki, ki so vključeni v oceno so odvisni od vrste obrazca. Na izračun ocene vplivajo OS, PFS oz. preživetje brez bolezni (DFS), razmerje obetov (HR), ORR, QoL, toksičnost. Zaradi razlike v ceni zdravil med državami, le ta v izračun ocene ni vključena.

Zdravila za zdravljenje z namenom ozdravitve prejmejo oceno od A-C, zdravila za zdravljenje razsejane bolezni pa od 5-1. Ocena A ali B in ocena 5 ali 4 pomeni, da ima zdravilo pomembno klinično korist in bi morala biti dostopna vsem bolnikom v Evropi (Slika 1).



Slika 1

Uporaba ESMO-MCBS v onkologiji je široka. Ocena lahko služi kot orodje, ki oblikovalcem javnega zdravstvenega sistema pomaga pri pripravi načrta za smotrno porabo javnih sredstev. Je temelj pri oblikovanju kliničnih smernic, podpora pri kliničnem odločanju in izbiri optimalnega zdravljenja. V pomoč je urednikom, strokovnim ocenjevalcem in komentatorjem pri preučevanju kliničnega pomena izsledkov raziskav iz randomiziranih kliničnih študij, kohortnih študij in metaanaliz s statistično pomembnimi pozitivnimi ugotovitvami, služi pa tudi kot orodje, ki spodbuja k strukturiranemu in objektivnemu pristopu pri interpretaciji podatkov kliničnih raziskav.

Vpliv toksičnosti zdravila na izračun ocene se razlikuje glede na izbrani obrazec. Pri zdravilih za zdravljenje z namenom ozdravitve toksičnost pri oceni ni upoštevana (Obrazec 1). Kar pa je po našem mnenju pomanjkljivost točkovnika. Kot primer prikazujemo zdravilo neratinib, ki se uporablja pri adjuvantnem zdravljenju HR+HER2+ raka dojke (ExteNET trial), pri bolnik, ki niso dosegli popolnega patološkega odgovora po neoadjuvantnem zdravljenju in so predhodno že prejeli enoletno dopolnilno zdravljenje s trastuzumabom. Zdravilo ima oceno ESMO-MCBS A, kar pomeni, da ima pomembno klinično korist. Oceno A je prejelo na podlagi >5% izboljšanja preživetja po  $\geq 3$  letih (9,2 % po 8 letih). Odobreno je bilo s strani FDA (julij 2017) in EMA (julij 2018). Glede na rezultate raziskave gre za zelo toksično zdravilo. Pri 94% bolnikov, zdravljenih z zdravilom, se je pojavila driska, kar v 39 % stopnje 3. 27% bolnikov je zaradi hudih neželenih učinkov z zdravilom prenehalo. V opisanem primeru gre sicer za reverzibilen, obvladljiv neželeni učinek, pri nekaterih zdravilih z enako oceno pa so le ti lahko resni, dolgotrajni in lahko pretehtajo klinično korist. Zato bi bila vključitev toksičnosti v izračun ocene tudi na tem mestu potrebna.

Pri zdravilih za zdravljenje razsejane bolezni je pri izračunu toksičnost upoštevana, vendar se, glede na primarni cilj, vpliv toksičnosti razlikuje. Pri primarnem cilju OS (Obrazec 2a) se končna ocena zviša za 1 točko, če ima novo zdravilo v primerjavi s standardnim zdravljenjem manj toksičnosti stopnje 3-4, višja toksičnost pa na končno oceno ne vpliva. Primer je zdravilo pembrolizumab, pri zdravljenju razsejanega ne-drobnoceličnega raka pljuč (KEYNOTE-10). Na podlagi izboljšanja OS za 1,9 meseca (HR 0,71 (0,58-0,88)), je zdravilo prejelo 4 točke, pri končni oceni pa je ocenjen s 5 (+1 točka zaradi zmanjšane toksičnosti G 3/4 - 13/16% (2mg/10mg) proti 35%).

Pri primarnem cilju PFS (Obrazec 2b) se pri končnem izračunu ocena zviša za 1 točko v kolikor je manj toksičnosti stopnje 3-4. V kolikor je prisoten en ali več resnih neželenih učinkov (navedeni v tabeli 1), pa se za končna ocena za eno točko zniža. Kot primer zdravila, ki je prejel nižjo oceno zaradi povečane toksičnosti, prikazujemo sorafenib za zdravljenje razsejanega na terapijo z jodom rezistentnega raka ščitnice (DECISION). Na podlagi dokazanega izboljšanja PFS za 5,0 mesecev (HR 0,59 (0,45-0,76)) je prejel oceno 3, ki pa se zniža za 1 točko zaradi povečane toksičnosti (>2% toksičnih smrti, >2% drugih resnih, ireverzibilnih ali dolgotrajnih toksičnih učinkov – sekundarni malignomi). Zdravilo je bilo odobreno za navedeno indikacijo odobreno s strani FDA (november 2013) in EMA (junij 2014), saj gre za vrsto raka, kjer so možnosti učinkovitega zdravljenja zelo omejene.

Podoben je primer erdafitinib, za zdravljenje razsejanega lokalno napredovalega ali razsejanega urotelijskega raka z znano FGFR3 ali FGFR2 genetsko alteracijo. Gre za redko obliko raka (Obrazec 3). Učinkovitost je bila preizkušana brez primerjalne skupine. Toksičnost na končno oceno vpliva in sicer se le ta zniža, v kolikor je več ali enako kot 30% NU stopnje 3 ali več. Na podlagi ORR (40%) je erdafitinib prejel oceno 3, ki se je znižala za eno točko zaradi povečane toksičnosti. Zdravilo je prejelo FDA odobritev leta 2019.

Pri primarnem cilju, ki ni OS ali PFS (toksičnost, QoL, ne-inferiornost, drugo) je pri izračunu ocene upoštevano samo opisno zmanjšanje toksičnosti in/ali izboljšanje QoL če je ob tem dosežena statistična ne-inferiornost zdravila ali superiornost v OS/PFS.

Seznam zdravil z oceno je prosto dostopen na: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards>.

Znižaj za 1 točko, če je eden ali več od spodaj navedenih:
Toksične smrti >2%
Kardiovaskularna ishemija >2%
Hospitalizacije zaradi toksičnosti >10%
Kronično srčno popuščanje <4%
Nevrotoksičnost stopnje 3 <10%
Hudi, nereverzibilni, dolgotrajni NU <2%

Tabela 1: Seznam neželenih učinkov, ki vplivajo na izračun

### 3. Zaključek

V vsakodnevni klinični praksi nam je ESMO-MCBS lahko v pomoč pri dilemah glede izbire optimalnega zdravljenja posameznega bolnika. Objektiviziranje klinične koristi novega zdravila (upoštevanje tako učinkovitosti zdravila kot njegove toksičnosti in vpliva na kakovost življenja) še vedno ostaja izziv. Poročanje tako toksičnosti kot QoL je v raziskavah kliničnega preizkušanja pogosto slabo in nenatančno, kar lahko »zavede« pri izboru optimalnega načina zdravljenja, »patient reported outcomes« pa so redko upoštevani. Obrazci so si med seboj precej različni, v smislu upoštevanja toksičnosti v končnem izračunu, kar je ena od pomanjkljivosti. Gre pa za razmeroma novo orodje, ob redni uporabi se kažejo njegove pomanjkljivosti, ki se bodo postopoma odpravljale ob naslednjih revizijah.

### Literatura

- Cherny NI, et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. Ann Oncol. 2017 Oct 1;28(10):2340-2366. doi: 10.1093/annonc/mdx310. PMID: 28945867.

- Chan A, et al. Final Efficacy Results of Neratinib in HER2-positive Hormone Receptor-positive Early-stage Breast Cancer From the Phase III ExteNET Trial. *Clin Breast Cancer*. 2021 Feb;21(1):80-91.e7. doi: 10.1016/j.clbc.2020.09.014. Epub 2020 Oct 6. PMID: 33183970.
- Herbst RS, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016 Apr 9;387(10027):1540-1550. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01281-7. Epub 2015 Dec 19. PMID: 26712084.
- Brose MS, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2014 Jul 26;384(9940):319-28. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60421-9. Epub 2014 Apr 24. PMID: 24768112; PMCID: PMC4366116.
- Loriot Y, et al. Erdafitinib in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2019 Jul 25;381(4):338-348. doi: 10.1056/NEJMoa1817323. PMID: 31340094.
- Del Paggio JC. Toxicity adjustment in the ESMO-MCBS: a gestalt approach? *Ann Oncol*. 2018 Feb 1;29(2):520-521. doi: 10.1093/annonc/mdx540. PMID: 28950299.
- ESMO-MCBS V1.1 evaluation forms, dostopno na: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs>
- ESMO-MCBS Scorecards; dostopno na: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards>

# Anemija pri bolnikih z rakom

## Anemia in Cancer Patients

Neža Režun dr.med.<sup>1,2</sup>, Tanja Ovčariček dr.med.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor internistične onkologije, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

<sup>2</sup>Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

### Izvleček

Anemija ali slabokrvnost je definirana kot zmanjšana celotna masa eritrocitov v krvnem obtoku, kar kot posledico prinaša zmanjšano sposobnost krvi za prenos kisika. Pri bolnikih z rakom se anemija pojavi pogosto (pri približno 30-90% bolnikov) in je običajno posledica več vzrokov bodisi mielosupresivnega učinka sistemskega zdravljenja ali maligne bolezni same. Anemija pomembno zmanjša kvaliteto življenja bolnikov in je negativen napovedni dejavnik progressa in preživetja bolezni. Opredelimo jo s standardnimi diagnostičnimi postopki in jo zdravimo glede na stopnjo, hitrost in vzrok nastanka na tri načine: s preparati železa, transfuzijami koncentriranih eritrocitov in eritropoetini (EPO).

**Ključne besede:** anemija, železo, eritropoetin, transfuzija

### Abstract

Anemia or anemia is defined as a reduced total mass of erythrocytes in the bloodstream, which results in a reduced ability of the blood to transport oxygen. In cancer patients, anemia occurs frequently (in approximately 30-90% of patients) and is usually due to several causes, either the myelosuppressive effect of systemic therapy or the malignant disease itself. Anemia significantly reduces the quality of life of patients and is a negative predictor of disease progression and survival. It is identified by standard diagnostic procedures and treated according to the degree, speed and cause of its occurrence in three ways: with iron preparations, transfusions of concentrated erythrocytes and erythropoietin (EPO).

**Keywords:** anemia, iron, erythropoietin, transfusion

## 1. Uvod

Anemija je opredeljena kot bolezensko stanje z zmanjšano celotno maso eritrocitov v krvnem obtoku in posledično zmanjšano sposobnostjo organizma za prenos kisika. Stopnjo anemije pri bolniki z rakom na sistemskem zdravljenju klasificiramo po NCI -CTCAE (NCI-Common Toxicity Criteria) kriterijih. (Tabela1)

Gradus	Vrednost Hb
1	<100g/l
2	80-100g/l
3	<80g/l
4	Življenje ogrožujoča
5	smrt

Tabela 1: NCI -CTCAE kriteriji anemije

## 2. Vzroki anemije pri bolniku z rakom

Pri bolnikih z rakom je anemija običajno posledica različnih dejavnikov. Anemija kot posledica mielotoksičnega učinka sistemskega zdravljenja je najpogosteje posledica zdravljenja s citostatsko terapijo, lahko pa tudi zdravljenja s tarčnimi zdravili ali obsevanja, zlasti področja medenice ali večjih predelov hrbtenice. Med citostatskim zdravljenjem se najpogosteje pojavi med petim in šestim krogom kemoterapije. To gre pripisovati življenjski dobi eritrocitov, ki je 120 dni. S časom pa se zaradi kumulativnega mielosupresivnega učinka terapije anemija pogloblja.

Vzrok anemije je lahko sama maligna bolezen in njene posledice kot so krvavitve iz tumorja/metastaz, slabše delovanje kostnega mozga zaradi metastatske infiltracije, hemoliza, kronično vnetje povezano z maligno boleznijo in drugi. Z rakom povezana anemija, ki je podobna anemiji ob kroničnem vnetju, je posledica funkcionalnega pomanjkanja železa. Nastane kot posledica povišane koncentracije IL-8, ki poveča tvorbo hepcidina, ta pa zmanjšuje absorpcijo železa iz črevesja in zavira sproščanje zaloga železa iz makrofagov.

Na pojav anemije med sistemskim zdravljenjem vpliva več dejavnikov kot so bolnikova starost, razširjenost bolezni, prisotnost anemije pred pričetkom zdravljenja, režim in vrsta kemoterapevtske sheme ter čas trajanja zdravljenja. Anemija se pogosteje razvije med zdravljenjem hematoloških malignomov, v primerjavi s solidnimi raki pri katerih je anemija najpogosteje prisotna pri bolnikih z gastrointestinalnimi, pljučnimi in ginekološkimi raki. Pogosteje se razvije ob zdravljenju s preparati platine. Mehanizem nastanka je poleg direktnega mielotoksičnega učinka tudi nefrotoksičen učinek kemoterapije na osnovi platine, ki zmanjša produkcijo eritropoetina in preko tega vodi do nastanka anemije. Prav tako pogosto opazimo anemijo pri zdravljenju s citostatiki iz skupine zaviralcev delitvenega vretena (paklitaksel, docetaksel, vinorelbin, vinblastin, eribulin). Anemija je lahko posledica zdravljenja s tarčnimi zdravili (npr. PARP inhibitorji, CDK4/6 inhibitorji, idr), vendar je to v primerjavi s kemoterapijo manj pogosto, anemija pa običajno nižje stopnje.

### **3. Klinična slika anemije**

Bolniki s kronično anemijo praviloma nimajo težav oziroma se te pojavijo le pri večji fizični obremenitvi (utrujenost, težko dihanje, palpitacije). Pri akutno nastali anemiji, pa so simptomi običajno bolj izraženi in se pokažejo kot posledica kompenzacije s povečanim minutnim volumnom srca (težko dihanje, palpitacije, stenokadija, ortopnea), lahko se pojavijo tudi nevrološki simptomi (glavobol, vrtoglavica, tinitus), znaki slabe prekrvavitve prebavil (slabost, zaprtje, flatulenca) ali motnje spolnih organov (amenoreja, menorangija, izguba potence). Najpomembnejši klinični znak anemije je bledica.

### **4. Diagnoza anemije**

Osnovna preiskava je kompletna krvna slika. Dodatne preiskave vključujejo še natančnejšo opredelitev koncentracije in zaloga železa.

Pri anemiji ob pomankanju železa v hemogramu najdemo anemijo, ki je hipokromna in mikrocitna, v razmazu je pogosto vidna anizocitoza in poikilocitoza. Število retikulocitov je normalno, koncentracija feritina pa manjša od 100 mcg/l, zasiženost transferina je pod 15%. Govorimo o absolutnem pomanjkanju železa.

Pri anemiji kroničnega vnetja je laboratorijska vrednost hemoglobina navadno višja, anemija je normocitna in normokromna, koncentracija železa je nizka, feritin pa je normalen ali celo zvišan. V tem primeru govorimo o funkcijskem primanjkljaju železa.

### **5. Zdravljenje anemije**

Z zdravljenjem anemije zmanjšamo njene simptome in s tem izboljšamo kvaliteto življenja bolnikov. Raziskave so potrdile negativno napovedno vrednost anemije pred uvedbo zdravljenja za preživetje, po nekaterih raziskavah pa obstaja povezava med anemijo in slabšo učinkovitostjo sistemskega in radioterapevtskega zdravljenja. Korekcija anemije zmanjša hipoksijo in posledično poveča učinkovitost zdravljenja, kar lahko vodi v izboljšanje preživetja.

Glavni trije načini zdravljenja anemije so: preparati železa, transfuzija koncentriranih eritrocitov in rekombinantni eritropoetini. Priporočila za obravnavo in zdravljenje anemije so prikazana v Tabeli 2.

### 5.1. Zdravljenje anemije z nadomeščanjem železa

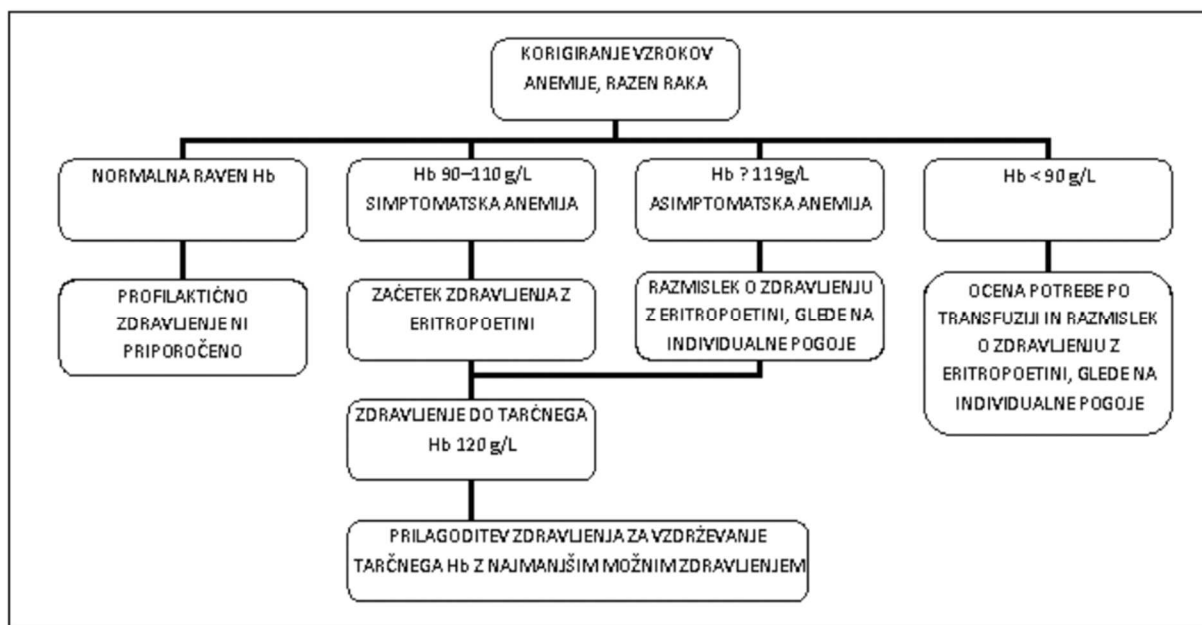
Že samo zdravljenje s preparati železa lahko privede do korekcije anemije, ima pa tudi pomembno mesto kot dodatno zdravljenje pred uvedbo EPO. V obeh primerih je priporočena parenteralna aplikacija železa, saj ta dokazano izboljša kvaliteto življenja, učinkovitost zdravljenja z EPO in zmanjša potrebo po nadomeščanju koncentriranih eritrocitov. Primerjalne študije z uporabo peroralnih preparatov tega niso dokazale. Previdnost pri aplikaciji je potrebna pri bolnikih s sočasno aktivno okužbo. Aplikacija med zdravljenjem s kardiotoksičnimi kemoterapevtiki je odsvetovana.

### 5.2. Zdravljenje anemije s transfuzijami koncentriranih eritrocitov (KE)

Glavna prednost zdravljenje s transfuzijami KE je hitra korekcija anemije. Po priporočilih je transfuzija KE indicirana pri bolnikih s hemoglobinom pod 70 g/l ali pod 80 g/l če bolnik prejema kemoterapijo, pri višjih vrednostih hemoglobina pa je takšno zdravljenje smiselno ob simptomatski anemiji ali pri bolnikih s pomembnimi pridruženimi obolenji. Ima pa takšno zdravljenje tudi tveganja kot so nevarnost za okužbe, transfuzijske reakcije, protrombogeno stanje in prenasičenost z železom.

### 5.3. Zdravljenje anemije z eritropoetini

Eritropoetini so rastni dejavniki za eritrocite, korekcija anemije ob zdravljenju z EPO je bolj postopna. Cilj zdravljenja je dvig ravni Hb, odprava simptomov in zmanjšanje potrebe po transfuzijah KE. Eritropoetini se aplicirajo subkutano. Želene ciljne vrednosti Hb so med 100 in 120, vrednostim nad 120 se izogibamo zaradi večje možnosti zapletov. Priporočen je dvig Hb za maksimalno 2 g/l v 4 tednih. Uporaba EPO je indicirana le pri bolnikih z metastatsko boleznijo, ki so zdravljeni s sistemsko kemoterapijo in imajo vednost hemoglobina nižjo od 80 g/L ali nižjo od 100g/L in ob tem simptome anemije. Pri bolnikih, ki ne prejemajo kemoterapije, uporaba EPO ni indicirana.



Slika 1: Aplikacija eritropoetina.

Pogosto se pojavlja dilema možne povezave med progresom maligne bolezni in zdravljenjem z EPO, na kar so nakazovali rezultati starejših raziskav. Metaanaliza tega ni potrdila. Kljub temu trenutno uporaba EPO pri bolnikih z omejeno boleznijo in sistemskim zdravljenjem s ciljem ozdravitve ni indicirana.

Uporaba EPO po podatkih nekaterih raziskav lahko poveča nevarnost globoke venske tromboze, vendar pa profilaktična uporaba antikoagulantne terapije ni svetovana. Večinoma so večje tveganje za nevarnost globokih venskih tromboz pokazale starejše raziskave, ki so imele višje ciljne vrednosti Hb. Priporočila za zdravljenje anemije z EPO so prikazana v Sliki 1.



Vrsta EPA	Odmerek
Epoetin $\alpha$	150 IE/kg s.c. 3x na teden; 40.000 IE 1x na teden
Epoetin $\beta$	450 IE/kg s.c. 1x na teden
Darbepoetin $\alpha$	2,25 $\mu$ g/kg s.c. 1x na teden, 6,75 $\mu$ g/kg s.c./3 tedne
Titriranje	
Povečanje odmerka	$\uparrow$ Hb < 10 g/L v 4–6 t $\rightarrow$ $\uparrow$ odmerka za polovico
Prekinitev	$\uparrow$ Hb < 10–20 g/L v 6–8 t; Hb > 120g/l
Zmanjšanje odmerka	$\uparrow$ Hb za 10 g/L ali več v 2 t; Hb > 110g/l

Slika 2. Odmerjanje eritropoetinov.

## 6. Zaključek

Anemija pri bolnikih z rakom je pogosta. Nastane kot posledica maligne bolezni ali kot neželen učinek sistemske terapije. Za opredelitev anemije je potrebno določiti vrednosti hemoglobina, železa, feritina in transferina. Zdravljenje je vzročno in podporno s preparati železa, EPO in transfuzijami KE, ki jih uporabljamo v skladu s priporočili.

## Literatura

- Busti F, Marchi G, Ugolini S, Castagna A, Girelli D. Anemia and Iron Deficiency in Cancer Patients: Role of Iron Replacement Therapy. *Pharmaceuticals* 2018 30;11(4):94.
- Bryer, Emily & Henry, David. (2018). Chemotherapy-induced anemia: etiology, pathophysiology, and implications for contemporary practice. *International Journal of Clinical Transfusion Medicine* 2018; 6:21-31.
- Xu H, Xu L, Page JH, Cannavale K, Sattayapiwat O, et al. Incidence of anemia in patients diagnosed with solid tumors receiving chemotherapy, 2010–2013. *Clin Epidemiol.* 2016; 18;8:61-71.
- Zeng J, Li N, Yuan GW, Sun YC, Zhang R, et al. [Analysis of PARP inhibitors induced anemia in advanced and relapsed epithelial ovarian cancer]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2021; 25;56(6):401-407.
- Aapro M, Beguin Y, Bockemeyer C, Dicato M, Gascon P, et al. Management of Anaemia and Iron Deficiency in Patients With Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2018;29(4):iv96-iv110.

## Febrilna nevtropenija Febrile neutropenia

Tina Pavlin dr.med.<sup>1,2</sup>, Tanja Ovčariček dr.med.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor internistične onkologije, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

<sup>2</sup>Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

### Izvleček

Febrilna nevtropenija je urgentno stanje v onkologiji, saj lahko privede do sepse in septičnega šoka. O febrilni nevtropeniji govorimo kadar pri bolniku z nizkim absolutnim številom nevtrofilnih granulocitov (NG) (pod  $0,5 \times 10^9/L$ ) enkrat izmerimo povišano temperaturo nad  $38,5\text{ }^\circ\text{C}$  ali dvakrat v razmiku 2 ur nad  $38\text{ }^\circ\text{C}$ . Ob pojavu febrilne nevtropenije s pomočjo MASCC (angl. Multinational Association for Supportive Care in Cancer) kriterijev ocenimo stopnjo ogroženosti bolnika, glede na oceno ga zdravimo ambulantno ali hospitalno. Bolnike z nizkim tveganjem zdravimo ambulantno s peroralno dvotirno antibiotično terapijo s ciprofloksacinom in amoksicilinom/klavulansko kislino ali klindamicinom. Bolnike z visokim tveganjem hospitaliziramo in uvedemo parenteralne antibiotike, bodisi antistafilokokni penicilin ceftazidim ali karbapenem ali piperacilin/tazobaktam ali s kombinacijo, najpogosteje cefalosporin tretje generacije in aminoglikozidnim antibiotikom.

Rastne dejavnike za granulocite pri bolnikih z že razvito febrilno nevtropenijo uporabljamo le izjemoma pri zelo ogroženih bolnikih. Lahko pa jih uporabimo kot primarno profilakso, ko bolnike zdravimo s kemoterapevtsko shemo pri kateri je tveganje za pojav FN visoko ali imajo druge dejavnike tveganja za pojav FN. Granulocitne rastne dejavnike pa lahko uporabimo kot sekundarno profilakso po že utrpeli FN.

**Ključne besede:** febrilna nevtropenija, granulocitni rastni dejavniki, kemoterapija

### Abstract

Febrile neutropenia is an emergency condition in oncology, as it can lead to sepsis and septic shock. We speak of febrile neutropenia when, in a patient with a low absolute number of neutrophil granulocytes (NG) (below  $0.5 \times 10^9/L$ ), an elevated temperature above  $38.5\text{ }^\circ\text{C}$  is measured once or above  $38\text{ }^\circ\text{C}$  twice with an interval of 2 hours. When febrile neutropenia occurs, we assess the level of risk of the patient using the MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer) criteria, and depending on the assessment, he is treated on an outpatient basis or in a hospital. Low-risk patients are treated on an outpatient basis with oral two-line antibiotic therapy with ciprofloxacin and amoxicillin/clavulanic acid or clindamycin. High-risk patients are hospitalized and given parenteral antibiotics, either the antistaphylococcal penicillin ceftazidime or a carbapenem or piperacillin/tazobactam or a combination, most often a third-generation cephalosporin and an aminoglycoside antibiotic.

Growth factors for granulocytes in patients with already developed febrile neutropenia are used only exceptionally in very high-risk patients. However, they can be used as primary prophylaxis when patients are treated with a chemotherapy regimen in which the risk of FN occurrence is high or they have other risk factors for FN occurrence. Granulocyte growth factors can be used as secondary prophylaxis after FN already suffered.

**Keywords:** febrile neutropenia, granulocyte growth factors, chemotherapy

## 1. Uvod

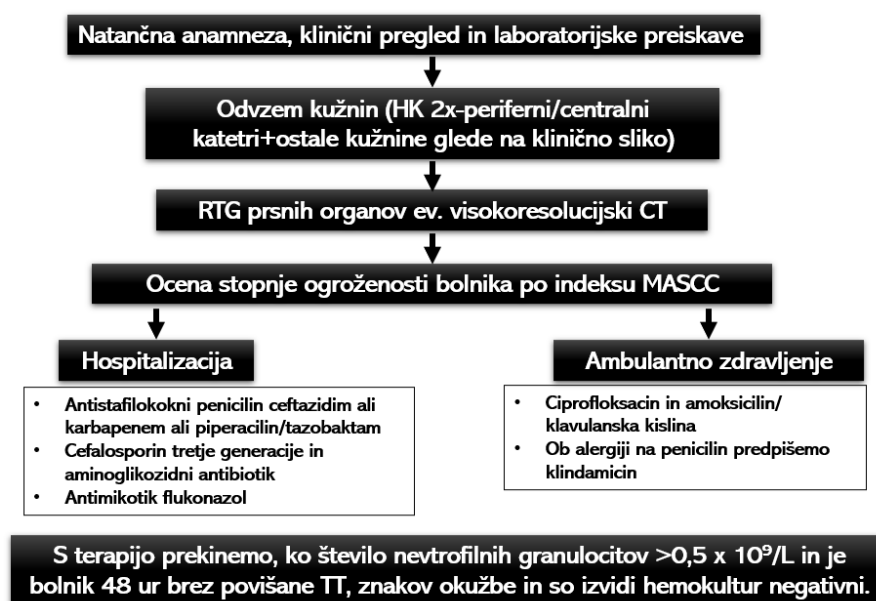
Diagnozo febrilne nevtropenije (FN) postavimo kadar pri bolniku enkrat izmerimo oralno temperaturo nad  $38,5\text{ }^\circ\text{C}$  ali dvakrat v razmiku 2 ur nad  $38\text{ }^\circ\text{C}$ , ob tem ima znižano absolutno število nevtrofilnih granulocitov (NG) pod  $0,5 \times 10^9/L$  ali v kratkem pričakujemo takšno znižanje. Pojavnost FN je 8 na 1000 ljudi, ki prejmejo kemoterapijo. Pri bolnikih s solidnimi raki se FN pojavi pri 5-30 %, napogosteje po prvem krogu KT in traja 6-8 dni. Pri hematoloških raki je FN bolj pogost zaplet zdravljenja s kemoterapijo,

razvije se pri do 80 odstotkov bolnikov in običajno traja dlje. Febrilna neutropenija vodi do zamika zdravljenja s kemoterapijo, zmanjševanja odmerkov citostatikov in povečanega tveganja za hujši potek okužbe.

## 2. Obravnava bolnika s FN

Za postavitev diagnoze je pomembna natančna anamneza in klinični pregled z namenom iskanja morebitnega izvora okužbe ter ustrezne laboratorijske preiskave. Pri več kot 60 odstotkih bolnikov s FN ne najdemo kliničnih znakov okužbe in pri večini povzročitelja ne uspemo določiti. Kljub temu je ob postavitvi diagnoze FN nujen odvzem vzorcev za mikrobiološke preiskave. Pri vseh bolnikih odvezamo dva ali več vzorcev krvi za hemokulture (iz centralnega in perifernega žilnega dostopa), večinoma še urin in ostale vzorce za mikrobiološke preiskave glede na klinično sliko.

Na podlagi pregleda in izvidov ocenimo stopnjo ogroženosti bolnika po indeksu MASCC (angl. Multinational Association for Supportive Care in Cancer). Bolnike z nizkim tveganjem (indeks MASCC > 21 točk) zdravimo ambulantno s peroralno dvotirno antibiotično terapijo s ciprofloksacinom in amoksicilinom/klavulansko kislino ali klindamicinom, pri tem mora bolnik prvi odmerek antibiotika prejeti v roku ene ure od postavitve diagnoze. Pri indeksu MASCC < 21 točk bolnike hospitaliziramo in uvedemo parenteralne antibiotike, antistafilokokni penicilin ceftazidim ali karbapenem ali piperacilin/tazobaktam ali kombinacijo, najpogosteje cefalosporin tretje generacije in aminoglikozidni antibiotik. Z antibiotično terapijo lahko prekinemo, ko absolutno število NG poraste nad  $0,5 \times 10^9/L$  in je bolnik 48 ur brez povišane temperature, brez znakov okužbe in so hemokulture negativne.



Slika 1: Potek obravnave bolnika s febrilno

Antibiotično zdravljenje prilagodimo glede na mikrobiološke izvide ali posebne klinične situacije. Profilaktično antibiotično terapijo s fluorokinoloni priporočamo pri neutropeničnih bolnikih brez vročine (absolutno število nevtrofilnih granulocitov manj od  $1,0 \times 10^9/L$ ), če je pričakovano trajanje neutropenije daljše kot sedem dni. Le-ta se ne priporoča za bolnike s solidnimi raki. Bolnikom s pričakovano daljšo neutropenijo in vztrajanjem febrilnega stanja (levkemija, limfom) včasih dodamo še protiglivično in protivirusno terapijo.

V primeru katetrse seapse je pomemben diferencialni čas do pozitivnih hemokultur, kadar znaša čas do pozitivnih hemokultur iz periferne krvi in hemokultur iz katetra več kot 2 uri, gre za katetrsko sepso. Če je bolnik stabilen, se brez mikrobiološke potrditve katetra ne odstranjuje, priporoča se aplikacija glikopeptidnega antibiotika preko katetra. Pri okužbi s koagulazno negativnim stafilokokom je potrebna odstranitev katetra, če so prisotni klinični znaki okužbe okrog vstopnega mesta katetra, v primeru vztrajajoče bakteriemije, atipične mikobakterijske okužbe in kandidemije. Pri okužbi z bakterijo *S. aureus* so mnenja glede odstranitve katetra deljena.

### 3. Uporaba granulocitnih rastnih dejavnikov za preprečevanje in zdravljenje FN

Podporna zdravila, s katerimi lahko preprečimo nastanek hude nevtropenije in posledično FN, so granulocitni rastni dejavniki (G-CSF), ki se vežejo na receptor na hematopoetičnih celicah in stimulirajo proliferacijo zarodnih hematopoetičnih celic ter pospešijo transformacijo nezrelih metamielocitov v zrele nevtrofilce. Rastni dejavniki za granulocite se uporabljajo kot primarna profilaksa pri kemoterapevtskih shemah, pri katerih je tveganje za FN več kot 20-odstotno. Pri bolnikih starejših od 65 let in pri bolnikih s pridruženimi boleznimi se poslužujemo primarne profilakse že pri uporabi kemoterapevtskih shem pri katerih je tveganje za FN nižje (10- 20 odstotno). Kot sekundarno profilakso jih uporabimo za preprečevanje FN po utrpeli FN ob predhodnih krogih kemoterapije. Febrilna nevtropenija se namreč ponovi pri 50-60 odstotkih pacientov. Sekundarna profilaksa z G-CSF to tveganje razpolovi.

Rastni dejavniki so kratko in dolgodelujoči. Kratkodelujoče filgrastime uporabljamo v obliki vsakodnevne podkožne aplikacije v odmerku 5mcg/kg do skupno 14 dni ali dokler absolutno število nevtrofilcev ne doseže 10.000/mm<sup>3</sup>. Z aplikacijami pričnemo 24-72 ur po končani kemoterapiji. Dolgodelujoči granulocitni rastni dejavniki se aplicirajo le enkrat po vsakem krogu kemoterapije (pegiliran filgrastim 6mg) , 24-72 ur po kemoterapiji in vsaj 12-14 dni pred naslednjo kemoterapijo. Novejša oblika pegfilgrastima je Neulasta OnPro, gre za samoinjektor, ki se namesti na bolnikovo kožo takoj po zaključeni kemoterapiji, nato se le-ta samodejno sproži čez 27 ur. Rastne dejavnike pri zdravljenju že razvite FN uporabljamo le izjemoma pri zelo prizadetih bolnikih s prolongirano nevtropenijo, saj ni z gotovostjo dokazano, da njihova uporaba pomembno zmanjša umrljivost teh bolnikov.

Kratkotrajna kostna bolečina je najpogostejši stranski učinek kratko in dolgodelujočih rastnih dejavnikov in se navadno pojavi po prvi aplikaciji. Prevalenca hude bolečine je nizka med 1,3 - 7,9%., njena pojavnost in trajanje pa se med različnimi vrstami rastnih dejavnikov ne razlikuje. Običajno opazimo levkocitozo in nevtrofilijo, ki pa sta prehodni, kakor tudi blag porast alkalne fosfataze, laktatne dehidrogenaze, uratne kisline, AST in ALT. Redkejši stranski učinki so reakcija na mestu vboda, izpuščaj, kožni vaskulitis, Sweetov sindrom. Številne observacijske študije so pokazale nekoliko večje tveganje za razvoj sekundarnih hematoloških obolenj kot so akutna mieloblastna ali limfoblastna levkemija in mielodisplastični sindrom, uporaba G-CSF pa ni bila povezana s povečano mortaliteto.

### 4. Zaključek

Febrilna nevtropenija je eno izmed pogostejših urgentnih stanj v onkologiji. Pomembna je hitra prepoznavna ter pravočasno in ustrezno zdravljenje, da preprečimo razvoj težjih zapletov. Uporaba rastnih dejavnikov za granulocite je pomembno znižala pojavnost FN in omogočila bolj varno in kvalitetno zdravljenje bolnikov z rakom.

### Literatura

- Onkološki Inštitut Ljubljana. Onkologija: Učbenik za študente medicine [Internet]. Onkološki inštitut Ljubljana; 2018 [cited 2022 Jan 8]. Available from: [https://www.onko-i.si/ucbenik\\_onkologija/](https://www.onko-i.si/ucbenik_onkologija/)

- Klastersky J, Naurois J de, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, et al. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines †. *Ann Oncol*. 2016 Sep 1;27:v111–8.
- Y W, L C, F L, N Z, L X, B F, et al. Efficacy and tolerability of granulocyte colony-stimulating factors in cancer patients after chemotherapy: A systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Sci Rep* [Internet]. 2019 Oct 25 [cited 2022 Nov 6];9(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31653961/>
- Zimmer AJ, Freifeld AG. Optimal Management of Neutropenic Fever in Patients With Cancer. *J Oncol Pract* [Internet]. 2019 Jan 10 [cited 2022 Nov 6]; Available from: <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JOP.18.00269>
- Tian W, Wang Y, Zhou Y, Yao Y, Deng Y. Effects of Prophylactic Administration of Granulocyte Colony-Stimulating Factor on Peripheral Leukocyte and Neutrophil Counts Levels After Chemotherapy in Patients With Early-Stage Breast Cancer: A Retrospective Cohort Study. *Front Oncol* [Internet]. 2022 [cited 2022 Nov 6];0. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2022.777602/full>
- Overview of neutropenic fever syndromes - UpToDate [Internet]. [cited 2022 Nov 6]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-neutropenic-fever-syndromes>
- Systematic Review and Meta-analysis of Short- versus Long-Acting Granulocyte Colony-Stimulating Factors for Reduction of Chemotherapy-Induced Febrile Neutropenia | Request PDF. *ResearchGate* [Internet]. [cited 2022 Nov 6]; Available from: [https://www.researchgate.net/publication/328148101\\_Systematic\\_Review\\_and\\_Meta-analysis\\_of\\_Short-\\_versus\\_Long-Acting\\_Granulocyte\\_Colony-Stimulating\\_Factors\\_for\\_Reduction\\_of\\_Chemotherapy-Induced\\_Febrile\\_Neutropenia](https://www.researchgate.net/publication/328148101_Systematic_Review_and_Meta-analysis_of_Short-_versus_Long-Acting_Granulocyte_Colony-Stimulating_Factors_for_Reduction_of_Chemotherapy-Induced_Febrile_Neutropenia)
- Wang G, Zhang Y, Wang X, Sun Q, Xun Z, Yuan M, et al. Long-acting versus short-acting granulocyte colony-stimulating factors among cancer patients after chemotherapy in China: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2021 Dec 12 [cited 2022 Nov 6];100(51). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8702283/>
- New NCCN Guidelines: All Patients at Risk of Neutropenia... : *Oncology Times* [Internet]. LWW. [cited 2022 Nov 6]. Available from: [https://journals.lww.com/oncology-times/Fulltext/2005/05100/New\\_NCCN\\_Guidelines\\_\\_All\\_Patients\\_at\\_Risk\\_of.24.aspx](https://journals.lww.com/oncology-times/Fulltext/2005/05100/New_NCCN_Guidelines__All_Patients_at_Risk_of.24.aspx)
- 4 Clinical Pearls for Granulocyte Colony Stimulating Factors (G-CSFs) [Internet]. *Pharmacy Times*. [cited 2022 Nov 6]. Available from: <https://www.pharmacytimes.com/view/4-clinical-pearls-for-granulocyte-colony-stimulating-factors-g-csfs>
- Pi G, S L, D H, N S, R B, Ma K, et al. Patterns of granulocyte colony-stimulating factor prophylaxis in patients with cancer receiving myelosuppressive chemotherapy. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer* [Internet]. 2020 Sep [cited 2022 Nov 6];28(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31919669/>
- H B, B S, M E, S S, M B, Pk M. Appropriateness of granulocyte colony-stimulating factor use in patients receiving chemotherapy by febrile neutropenia risk level. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract* [Internet]. 2019 Oct [cited 2022 Nov 6];25(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30200842/>
- P L, I VL, A DM. Side effects of using granulocyte-colony stimulating factors as prophylaxis of febrile neutropenia in cancer patients: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. 2021 Jan [cited 2022 Nov 6];157. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33309891/>
- Wijeratne DT, Wright K, Gyawali B. Risk-Stratifying Treatment Strategies for Febrile Neutropenia—Tools, Tools Everywhere, and Not a Single One That Works? *JCO Oncol Pract* [Internet]. 2021 Apr 29 [cited 2022 Nov 27]; Available from: <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/OP.21.00148>

# Obravnavanje gastrointestinalnih zapletov sistemskega zdravljenja raka: diareja

## Gastrointestinal complications of systemic cancer treatment: diarrhea

Ana Erman, dr. med.<sup>1,2</sup>, prof. dr. Janja Ocvirk, dr. med.<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor internistične onkologije, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

<sup>2</sup>Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

<sup>3</sup>Fakulteta za vede o zdravju, Univerza na Primorskem, Polje 42, 6310 Izola

### Izvelek

Diareja je pogost zaplet specifičnega onkološkega zdravljenja s kemoterapijo, tarčno terapijo ali imunoterapijo. Pojavlja se lahko tudi kot simptom rakave bolezni ali pa je infektivnega vzroka. Pomembna je hitra prepoznavna huje potekajoče diareje z ustreznimi diagnostičnimi postopki in čimprejšnje zdravljenje. Predstavljen je primer bolnice z metastatskim melanomom in imunsko pogojenim kolitisom.

**Ključne besede:** cancer, diarrhea, diarrhoea systemic treatment, chemotherapy, targeted therapy, immunotherapy

### Abstract

Diarrhea is a common complication of specific oncological treatment with chemotherapy, targeted therapy or immunotherapy. It can also appear as a symptom of cancer or have an infectious cause. It is important to quickly recognize severe diarrhea with appropriate diagnostic procedures and treat it as soon as possible. The case of a patient with metastatic melanoma and immune-related colitis is presented.

**Keywords:** cancer, diarrhea, diarrhea systemic treatment, chemotherapy, targeted therapy, immunotherapy

## 1. Uvod

Diareja pomeni odvajanje blata spremenjene konsistence več kot trikrat dnevno. Akutna je najpogostejše infektivne etiologije, kronična pa neinfektivne (kronična vnetna črevesna bolezen, sindrom razdražljivega črevesja, malabsorpcija, kronične okužbe pri imunokompromitiranih). Po mehanizmu nastanka jo delimo na osmotsko, sekretorno, eksudativno in motilitetno. Onkološki pacienti se s simptomom diareje srečujejo na vseh ravneh zdravljenja – pri sistemskega zdravljenju, radioterapiji in po-operativno.

## 2. Sistemsko zdravljenje kot vzrok diareje

Med najpogostejšimi kemoterapevtiki, ki povzročajo diarejo, je 5-fluorouracil. Ta s porušenjem integritete sluznice povzroči vodeno ali krvava diarejo, z okvaro sluznične bariere pa predstavlja večje tveganje za pojav sepse, sploh pri nevtropeničnih bolnikih. Več diareje se pojavi po bolusni infuziji 5-fluorouracila in pri večjih dozah sočasnega Leukovorina. S testiranjem na pomanjkanje encima dihidropirimidin-dehidrogenaze je pojavnost diareje po infuzijah 5-fluorouracila manjša. Visoko tveganje za pojav diareje je prisotno tudi ob jemanju oralnega prekursorja 5-fluorouracila Kapecitabinu. Irinotekan lahko povzroči akutno diarejo v sklopu holinergičnega sindroma ali zakasnjeno, ki je ne-kumulativna in se redkeje pojavlja po manjši tedenski dozi. Drugi citostatiki, ki znano povečajo tveganje za pojav diareje so taksani, antraciklini in derivati platine.

Tarčna zdravila z različnimi, večinoma nepojasnenimi mehanizmi vplivajo na nastanek diareje. To so multitarčni tirozin-kinazni inhibitorji, anti-EGFR, anti-VEGF, anti-BRAF/MEK, anti-HER2, anti-ALK, anti –mTOR, anti CDK4/6 in anti-PARP. Inhibitorji mTOR povzročajo disrupcijo mikrobioma in malabsorpcijo, anti-EGFR vplivajo na prenos ionov preko kloridnih kanalčkov, anti-VEGFR okvarjajo sluznico mukoze, Bortezomib povzroča disfunkcijo avtonomnega živčevja, Imatinib pa spremembo Cajalovih celic.

Imunoterapija povzroča številne imunsko pogojene stranske učinke, med njimi se kolitis z diarejo pojavlja v 25%. Inhibitorji CTLA4 in kombinirana imunoterapija povzročajo več stranskih učinkov. V mehanizmu nastanka le teh je vključena aktivacija imunskega odziva s CD<sup>8</sup> pomagalkami, aktivacijo TNF in IFN $\gamma$ .

### 3. Drugi vzroki diareje pri onkoloških pacientih

Diareja se lahko pojavi kot simptom rakave bolezni. Nevroendokrini tumorji gastrointestinalnega trakta in pljuč sproščajo bioaktivni amin serotonin, kar vodi v karcinoidni sindrom. Različne oblike kolorektalnega raka lahko povzročajo lokalno obstukcijo z »overflow« diarejo. Rak pankreasa lahko vodi v malabsorpcijo žolčnih kislin in steatorejo. V manjši meri lahko diarejo povzročajo limfomi in medularni ščitnični karcinom. Pri onkoloških pacientih je pogosta okužba z bakterijo *Clostridium difficile*, predvsem pri tistih, ki redno uporabljajo klizme, imajo vstavljeno nazogastrično sondo, po operacijah v abdomnu in tistih, ki prejemajo antibiotično ali citotoksično zdravljenje. Dejavniki tveganja za pojav diareje je tudi enteralno hranjenje preko nazogastrične sonde, gastrostome ali jejunostome. Na to vplivajo predvsem osmolalnost enteralne formule, hitrost dodajanja ter morebitna kontaminacija pripravkov.

### 4. Diagnostični postopki

S kliničnim pregledom ocenjujemo vitalne funkcije, turgor kože, vlažnost sluznic, indeks telesne mase, posebno pozornost posvetimo avskultaciji in palpaciji trebuha. V laboratorijskih izvidih odvezamemo hemogram, diferencialno krvno sliko, elektrolite, dušične retente, vnetne parametre ter v primeru suma na hujši potek bolezni plinsko analizo krvi z laktatom. TSH nam je v pomoč pri sumu na hipertirozo, ACTH pri sumu na insuficienco nadledvičnic. Kalprotektin v blatu je diagnostična metoda za dokaz vnetnega dogajanja v črevesni sluznici. Pri sumu na okužbo odvezamemo ustrezne kužnine, v primeru febrilnega stanja ali nevtropenije je obvezen odvzem hemokultur. Pomagamo si lahko s slikovno diagnostiko: UZ trebuha oceni peristaltiko in edem sluznice, RTG/CT perforacijo, maligno obstukcijo in enterokolitis, z endoskopskimi preiskavami pa si pomagamo predvsem pri diagnozi kronične diareje in za potrditev imunsko-pogojenega kolitisa.

### 5. Zdravljenje

#### Tekočine in elektroliti

- Enteralno: Gradus 1 ali 2; oralne rehidracijske raztopine z elektroliti in glukozo, cilj 2200 - 4000 ml/dan.
- Parenteralno: Gradus 3 ali 4 ali klinično huda dehidracija; izotonične raztopine, korigiranje elektrolitov, če sepsa bolus 20 ml/kg; vodenje bilance tekočin in ustrezne urne diureze > 0,5 ml/kg/h.

#### Opioidi

- Loperamid: zmanjša količino, frekvenco, urgenco. 4 mg + 2mg/2-4 ure do maksimalno 16 mg/dan (paralitični ileus!).
- Opijeva tinktura: 10 – 15 gtt/3 - 4h.

#### Analogi somatostatina (oktreotid)

- Perzistentna diareja, zmanjša motiliteto in gastrointestinalno sekrecijo, 100 – 150 mcg/sc.,iv.

#### Steroidi (budezonid)

- Diareja povzročena s KT, neodzivna na opiate. Titracija do 3 x 3 mg/dan.

#### Antibiotiki

#### Vežalci žolčnih kislin

### 6. Zdravljenje imunsko pogojenega kolitisa

#### Gradus 1

- Oralna rehidracija, opioidi.

## Gradus 2

- Prekinitev zdravljenja z imunoterapijo.
- Hidracija, opiodi, budezonid, če endoskopsko ulceracije/krvavitve ali simptomi >3 dni dodaj oralni kortikosteroid. (prednizolon 0.5 - 1 mg/kg/dan).
- Brez izboljšanja po 3. – 5. dneh: ukrepi za G3/4.

## Gradus 3 in 4

- Trajna prekinitev zdravljenja z imunoterapijo.
- Metil-prednizolon 1 - 2 mg/kg/dan, najprej i.v.
- Brez izboljšanja po 3. – 5. dneh: infliximab 5 mg/kg/2T do izboljšanja.
- Empirični ATB ob vročini ali evkocitozi.
- Prolongirana imunosupresija: profilaksa s trimetoprim/sulfametoksazol 400 mg/dan.

## **7. Klinični primer**

54-letna bolnica brez pridruženih boleznih z diagnozo metastatski melanom z metastazami v jetrih, pljučih, skeletu, ingvinalnih bezgavkah, BRAF nemutiran tumor. V prvem redu zdravljenja je prejela pembrolizumab, po petih aplikacijah smo opravili prvi kontrolni CT, ki je pokazal progres bolezni. Pričeli smo z drugim redom sisteskega zdravljenja s kombinirano imunoterapijo z ipilimumabom in nivolumabom. Po tretji aplikaciji se je pri bolnici pojavila huda diareja (odvajanje tekočega blata več kot 10x/dan) s pridruženimi trebušnimi krči, oslabeledostjo in glavobolom. V kliničnem statusu smo ugotavljali izgubo telesne teže, zmanjšan turgor kože, izsušene sluznice ter palpatorno difuzno občutljiv trebuh. V laboratorijskih izvidih so bili prisotni hemokoncentracija, porast dušičnih retentov, hipokaliemija, hiponatriemija, vnetni parametri so bili negativni. Odvzete kužnine (urinokultura, blato na patogene bakterije in *C. difficile*, testiranje na HIV, HBV, HCV in CMV) so bile negativne, kalprotektin v blatu pa pozitiven. Bolnico smo hospitalizirali, spremljali smo vitalne funkcije, bolnico intenzivno hidrirali, nadomeščali smo elektrolite, prejela je opioide. Ob kliničnem sumu na imunsko pogojen kolitis smo v terapijo uvedli parenteralno maksimalne odmerke kortikosterida - Solu-Medrol 2mg/kg/TT. Klinično je prišlo do izboljšanja že po 24. urah. Opravili smo kolonoskopijo, ki je histološko potrdila kolitis. Zdravljenje z imunoterapijo je bilo trajno prekinjeno.

## **Literatura**

- Bossi, P et al. "Diarrhoea in adult cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines." *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* vol. 29,Suppl 4 (2018): iv126-iv142. doi:10.1093/annonc/mdy145
- Lu, Dongxue et al. "Probiotics in preventing and treating chemotherapy-induced diarrhea: a meta-analysis." *Asia Pacific journal of clinical nutrition* vol. 28,4 (2019): 701-710. doi:10.6133/apjcn.201912\_28(4).0005
- Leucht, Katharina et al. "Management of Immune-Related Adverse Events from Immune-Checkpoint Inhibitors in Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma." *Cancers* vol. 14,18 4369. 8 Sep. 2022, doi:10.3390/cancers14184369
- Arai, Toru, and Yoshikazu Inoue. "Two cases of nintedanib-induced diarrhoea treated using a 5-hydroxytryptamine type 3 receptor antagonist." *ERJ open research* vol. 8,3 00242-2022. 26 Sep. 2022, doi:10.1183/23120541.00242-2022



# Obrnava gastrointestinalnih zapletov sistemskega zdravljenja raka: slabost in bruhanje

## Gastrointestinal complications of systemic cancer treatment: nausea and vomiting

Lucija Bogdan, dr. med.<sup>1,2</sup>, prof. dr. Janja Ocvirk, dr. med.<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor internistične onkologije, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

<sup>2</sup>Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

<sup>3</sup>Fakulteta za vede o zdravju, Univerza na Primorskem, Polje 42, 6310 Izola

### Izveček

Slabost in bruhanje sta pogosta neželena učinka sistemskega zdravljenja raka, ki pomembno vplivata na kvaliteto življenja bolnikov. V mehanizem nastanka so vpleteni različni živčni prenašalci, pomembno vlogo imajo dopamin, serotonin in substanca P. Glede na čas nastanka poznamo akutno in pozno s sistemskim zdravljenjem povzročeno slabost in bruhanje. Najučinkoviteje ju obravnavamo s profilaktično uporabo antiemetikov. Antiemetična profilaksa je indicirana v primeru več kot 10% tveganja za pojav slabosti in bruhanja glede na ESMO/MASCC klasifikacijo. Uporabljamo dopaminske antagoniste, 5-HT<sub>3</sub>- in NK1-antagoniste.

Predstavljen je klinični primer mlajšega bolnika s primarnim tumorjem možganov in hrbtenjače. Zdravljen je bil po shemi, podobni VAB, ki je vključevala vinkristin, temozolomid, etopozid, ciklofosamid in karboplatin. Z večtirnno antiemetično profilakso je bila s kemoterapijo povezana slabost dobro obvladana. Pribolniku se je bruhanje, v kombinaciji z drugimi znaki zvišanega intrakranialnega tlaka, pojavilo pri progresu bolezni.

**Ključne besede:** slabost, bruhanje, neželeni učinki, antiemetiki, primarni možganski tumorji

### Abstract

Nausea and vomiting are common side effects of systemic cancer treatment, which significantly affect the quality of life of patients. Different neurotransmitters are involved in the mechanism of formation, dopamine, serotonin and substance P play an important role. Depending on the time of occurrence, we know acute and late nausea and vomiting caused by systemic treatment. They are most effectively treated with the prophylactic use of antiemetics. Antiemetic prophylaxis is indicated in case of more than 10% risk of nausea and vomiting according to the ESMO/MASCC classification. We use dopamine antagonists, 5-HT<sub>3</sub>- and NK1-antagonists.

A clinical case of a young patient with a primary brain and spinal cord tumor is presented. He was treated with a VAB-like regimen that included vincristine, temozolomide, etoposide, cyclophosphamide, and carboplatin. Chemotherapy-related nausea was well managed with multi-tiered antiemetic prophylaxis. The patient developed vomiting, in combination with other signs of increased intracranial pressure, during the progression of the disease.

**Keywords:** nausea, vomiting, side effects, antiemetics, primary brain tumors

## 1. Uvod

S sistemskim zdravljenjem povzročeno slabost in bruhanje (chemotherapy induced nausea and vomiting – CINV) razdelimo glede na čas nastanka na akutno (znotraj 24 ur po aplikaciji sistemske terapije) in pozno (24-120 ur po aplikaciji sistemske terapije). Poznamo tudi refraktarno slabost, ki se pojavlja navkljub ustrezni antiemetični profilaksi ter anticipatorno slabost, ki se pojavi že pred aplikacijo sistemskega zdravljenja pri bolnikih, ki so ob predhodnih aplikacijah imeli težave s slabostjo in bruhanjem. Citostatiki, ki povzročajo tako akutno, kot tudi pozno slabost so ciklofosamid, cisplatin, karboplatin, doksorubicin. Na pojav CINV najbolj vpliva emetogeni potencial uporabljenega citostatika, drugi dejavniki tveganja so nižja starost, ženski spol, anksioznost, pridružene bolezni, predobstoječa potovalna slabost, sočasno zdravljenje z radioterapijo.

## **2. Mehanizmi nastanka slabosti in bruhanja pri sistemskem zdravljenju raka**

Zdravila za zdravljenje raka lahko sprožijo pojav slabosti in bruhanja preko centralne ali periferne poti. Mehanizmi niso povsem natančno pojasnjeni. V signalne poti so vključeni različni živčni prenašalci: dopamin, serotonin, substanca P. Pri periferni poti zdravila za zdravljenje raka aktivirajo receptorje aferentnih vlaken vagusa ob enterokromafinih celicah, ki izločajo serotonin. Signal se nato prenese do centra za bruhanje v možganskem deblu. Periferno pot povezujemo z nastankom akutne slabosti in bruhanja. Pri centralni poti zdravila za zdravljenje raka aktivirajo chemotherapy trigger zone v arei postremi podaljšane hrbtenjače. Pomembno vlogo pri prenosu signala do centra za bruhanje ima v tem primeru substanca P. Centralno pot povezujemo z nastankom pozne slabosti, v nekaterih primerih tudi z akutno slabostjo.

## **3. Razdelitev antiemetikov**

Slabost in bruhanje pri sistemskem zdravljenju raka najučinkoviteje obvladujemo s profilaktično uporabo antiemetikov. Antiemetike razvrščamo po mehanizmih delovanja. Zaradi nevarnosti pojava neželenih učinkov zdravil iz iste skupine ne uporabljamo sočasno.

### 3.1. Zaviralci dopaminskih receptorjev

Zaviralci dopaminskih receptorjev so bila prva zdravila, ki so se uveljavila v uporabi pri preprečevanju slabosti in bruhanja pri sistemskem zdravljenju raka. Zdravila iz te skupine so metoklopramid, tietilperazin, haloperidol.

### 3.2. Zaviralci 5HT<sub>3</sub>-receptorjev

Razdelimo jih na zdravila 1. in 2. generacije. Predstavniki 1. generacije so granisetron, ondansetron, dolasetron. Predstavniki 2. generacije je palonosetron, ki s je v študijah izkazal kot bolj učinkovit od granisetrona. Palonosetron se razlikuje tudi po naboru neželenih učinkov, saj ne povzroča podaljšanja QT-dobe. Ostali neželeni učinki 5HT<sub>3</sub>-antagonistov so zaprtost, glavobol.

### 3.3. Zaviralci NK<sub>1</sub>-receptorjev

Mednje uvrščamo netupitant, aprepitant, fosaprepitant. Na tržišču je na voljo tudi kombinacija netupitanta in palonosetrona v obliki tablet.

### 3.4. Druga zdravila

Antiemetike v shemah zdravljenja kombiniramo z deksametazonom. Antipsihotik olanzapin ima dokazan antiemetični učinek, lahko ga uporabljamo pri refraktarni slabosti, ko z uporabo standardnih antiemetikov nismo dosegli zadostnega učinka. Manjše študije so pokazale učinkovitost kanabinoidov in gabapentina, slednji v študiji faze 3 ni pokazal dobrobita v primerjavi s placebom.

## **4. ESMO/MASCC priporočila za obravnavo s sistemskim zdravljenjem povzročene slabosti in bruhanja**

Mednarodna klasifikacija uvršča zdravila za sistemsko zdravljenje raka v 4 skupine glede na emetogeni potencial. Pri minimalno emetogenih se slabost in bruhanje pojavita pri manj kot 10% bolnikov, pri nizko emetogenih se pojavita pri 10-30% bolnikov, pri zmerno emetogenih pri 30-50%, pri visoko emetogenih pri več kot 90% bolnikov. V klasifikacijo so uvrščena posamezna zdravila in kombinacija antraciklinov in ciklofosfamida, druge kombinacije zdravil v klasifikaciji niso opredeljene. Emetogeni potencial kombinacije zdravil opredeljuje njen najbolj emetogeni citostatik.

Glede na ESMO/MASCC priporočila je antiemetična profilaksa indicirana pri uporabi zdravil, ki imajo več kot 10% emetogeni potencial. Pri nizko emetogenih shemah profilakstično uporabljamo ali dopaminski antagonist ali 5HT3-antagonist ali deksametazon. Pri zmerno emetogenih uporabljamo deksametazon in palonosetron. Pri visoko emetogenih pa je, glede na priporočila ESMO/MASCC, potrebno dodati tudi NK1-antagonist, potrebno je preprečevati tudi pozno slabost, v ta namen uporabljamo deksametazon in NK1-antagonist. Shemo antraciklini/ciklofosfamid uvrščamo med visoko emetogene, akutno slabost obravnavamo enako kot pri drugih visoko emetogenih shemah, za preprečevanje pozne slabosti pa uporabljamo samo NK1-antagonist.

Minimalen	Nizek	Zmeren	Visok
Bevacizumab	Aflibercept	Azacitidin	Antraciklini/Ciklofosfamid
Bleomicin	Kabazitaksel	Bendamustin	Karmustin
Fludarabin	Cetuksimab	Karboplatin	Cisplatin
Nivolumab	Citarabin $\leq 1000$	Citarabin $>1000$ mg/ m <sup>2</sup> Daunorubicin	Dakarbazin
Pembrolizumab	mg/m <sup>2</sup>		Streptozocin
Rituksimab	Docetaksel	Doxorubicin	Prokarbazin
Trastuzumab	Etopozid	Epirubicin	Ciklofosfamid
Vinkristin	5-Fluorouracil	Idarubicin	$\geq 1500$ mg/m <sup>2</sup>
Vinblastin	Gemcitabin	Ifosfamid	
Klorambucil	Ipilimumab	Irinotekan	
Melafalan	Metotreksat	Oksaliplatin	
Metotreksat	Paklitaksel	Temozolomid	
Sorafenib	Panitumumab	Trabectedin	
Vemurafenib	Pemetrexed	Ciklofosfamid	
Vismodegib	Pertuzumab	$<1500$ mg/m <sup>2</sup>	
	Afatinib		
	Kapicitabin		
	Dabrafenib		
	Everolimus		
	Olaparib		
	Regorafenib		
	Sunitinib		
	Tegafur uracil		

Tabela 1: Emetogeni potencial posameznih zdravil za sistemsko zdravljenje raka

## 5. Klinični primer

27-letni bolnik je zaradi zdravljenja pilocitnega astrocitoma desnega optičnega živca in desnega optičnega traktusa v otroštvu opravljal redne kontrolne preglede pri onkologu radioterapevtu tudi v odrasli dobi. Junija 2021 je na pregledu navajal glavobol, spremembo govora in poslabšanje motenj vida ob že znani levostranski hemianopsiji. Na MR glave so odkrili zadebelitev dure na več mestih in tumor v pontocerebelarnem kotu desno, na MR hrbtenjače pa ekspanzivno lezijo na področju L1-L2. Biopsija tumorja hrbtenjače pokazala da gre za difuzni leptomeningealni glionevralni tumor WHO gradusa 1. Oktobra 2021 je pričel zdravljenje s kombinacijo vinkristina in karboplatina. V antiemetični profilaksi je prejemal granisetron, deksametazon in aprepitant, aprepitant je prejemal tudi za preprečevanje pozne slabosti. Po 2 ciklih je prišlo do progressa bolezni s klinično sliko zvišanega intrakranialnega tlaka. Pojavil se je hud glavobol, vztrajajoče bruhanje, ki ni bilo posledica kemoterapije, prišlo je do dodatnega poslabšanja vida. Prejel je deksametazon in manitol, izpeljana je bila ventrikuloperitonealna drenaža, uveden je bil acetazolamid. Decembra 2021 smo uvedli sistemsko zdravljenje po shemi, podobni VAB (Tabela 2), ki se jo je v preteklosti uporabljalo pri zdravljenju nekaterih pediatričnih malignomov, še vedno

se uporablja pri zdravljenju meduloblastoma v otroštvu. Med zdravljenjem je bolnik prejemal antiemetično profilakso.

VAB (A)	
	1. dan: Deksametazon 8mg, Vinkristin 2mg
	1. – 21. dan: Metoklopramid 10 mg, Etopozid
	4. - 8. dan: Netupitant/Palonosetron 300mg/0,5mg, Temozolomid 300mg
	8. dan: Deksametazon 8mg, Vinkristin 2mg
VAB (B)	
	1.dan: Granisetron 2mg, Deksametazon 8mg, Vinkristin 2mg + Karboplatin 500mg + 10%Manitol 500ml + 10ml MgSO4
	8. dan: Deksametazon 8mg, Vinkristin 2mg
VAB (C)	
	1. dan: Granisetron 2mg, Dexametazon 8mg, Vinkristin 2mg + Ciklofosamid 1200mg + Mesna, 2.dan Ciklofosamid 1200mg + Mesna
	8. dan: Deksametazon 8mg, Vinkristin 2mg

Tabela 2: Zdravljenje predstavljenega bolnika z modificirano shemo VAB in uporabljena antiemetična profilaksa

V sklopu VAB (A) cikla je med jemanjem temozolomida prejemal antiemetično profilakso s kombinacijo netupitanta in palonosetrona. Temozolomid po klasifikaciji ESMO/MASCC uvrščamo med zmerno emetogena zdravila. Zaradi večdnevnega režima jemanja, posledičnega prekrivanja učinkov akutne in zapoznele slabosti, sočasne uporabe drugih citostatikov smo se odločili za močnejšo antiemetično profilakso, ki vključuje 5-HT3 antagonist in NK1-antagonist, tovrstno odločitev podpirajo tudi podatki iz literature. Zdravljenje je razmeroma težko prenašal, prišlo je do pojava pancitopenij, hospitaliziran je bil zaradi febrilne neutropenije. Z uporabo profilakstičnih antiemetikov so bile težave s slabostjo in bruhanjem dobro obvladane. Septembra 2022 smo zaradi neželenih učinkov zdravljenje začasno prekinili. Bolnikovo nevrološko stanje je ostalo stabilno, glavobol je obvladan z analgetiki, MR glave in hrbtenice sta pokazala stabilno bolezen. Okvara vida je ostala ireverzibilna, bolnik je vključen v rehabilitacijo slepih in slabovidnih oseb. V kratkem ima predvidene ponovne evalvacijske slikovno diagnostične preiskave za oceno stanja.

## 6. Zaključek

Slabost in bruhanje pri sistemskem zdravljenju raka pogosto učinkovito obvladujemo s številnimi antiemetiki, ki so dandanes na voljo. Pri bolniku z rakom, ki bruha ali občuti slabost, je potrebno diferencialno diagnostično pomisliti tudi na možnost pojava nujni hstanj v onkologiji, kot so zvišan intrakranialn itlak, ileus, elektrolitske motnje.

## Literatura

- Roila F, Molassiotis A, Herrstedt J, Aapro M, Gralla RJ, Bruera E, et. al. 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients. *Annals of Oncology*; 27 (5):119–133, 2016.
- Navari RM, Aapro M. Antiemetic Prophylaxis for Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *N Engl J Med* 2016;374:1356-67.
- Gutierrez ML, Crooke ST. Pediatric cancer chemotherapy: an updated review. *Cancer Treatment Reviews* 1979; 6(3):153-164.

- Martin AM, Raabe E, Eberhart C, Cohen KJ. Management of pediatric and adult patients with medulloblastoma. *Curr Treat Options Oncol*. 2014 Dec;15(4):581-94.
- Matsuda M, Yamamoto T, Ishikawa E, Nakai K, Akutsu H, Onuma K, Matsumura A. Profile Analysis of Chemotherapy-induced Nausea and Vomiting in Patients Treated with Concomitant Temozolomide and Radiotherapy: Results of a Prospective Study. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2015;55(9):749-55.

# Obrnava gastrointestinalnih zapletov sistemskega zdravljenja raka: zaprtje

## Gastrointestinal complications of systemic cancer treatment: constipation

asist. Katja Leskovšek, dr. med.<sup>1,2</sup>, prof. dr. Janja Ocvirk, dr. med.<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor internistične onkologije, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

<sup>2</sup>Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

<sup>3</sup>Fakulteta za vede o zdravju, Univerza na Primorskem, Polje 42, 6310 Izola

### Izveček

Zaprtje se pojavlja pri 60-90% bolnikov z rakom. Incidenca je višja pri bolnikih z napredovalim rakom in starostnikih. Je posledica neposrednega ali posrednega učinka raka ali specifičnega onkološkega zdravljenja. Pojavi se lahko pri bolnikih na aktivnem zdravljenju, v obdobju paliativne oskrbe in po zaključenem zdravljenju. V sklopu sistemskega zdravljenja se najpogosteje pojavi kot zaplet zdravljenja s citostatiki, v sklopu podpornega zdravljenja pa zaradi opioidnih analgetikov, ki zmanjšajo motiliteto črevesja. Mnogokrat je slabo prepoznano in obravnavano, kar vodi v okrnjeno bolnikovo telesno in psihološko stanje ter posledično slabšo kvaliteto življenja. Vzrok zaprtja je pogosto kombinacija dejavnikov, zato je zdravljenje kompleksno. Ključen je individualen pristop k zdravljenju. Za razrešitev zaprtja se najpogosteje uporabljajo kombinacije osmotskih in kontaktnih odvajal, svečk, klizem in prokinetiki. Pomembno vlogo ima tudi nefarmakološko ukrepanje.

**Ključne besede:** zaprtje, citostatiki, opioidni analgetiki, odvajala.

### Abstract

Constipation occurs in 60-90% of cancer patients. The incidence is higher in patients with advanced cancer and the elderly. It is the result of a direct or indirect effect of cancer or specific oncological treatment. It can occur in patients on active treatment, during the period of palliative care and after treatment has been completed. As part of systemic treatment, it most often occurs as a complication of treatment with cytostatics, and as part of supportive treatment, it occurs due to opioid analgesics, which reduce intestinal motility. It is often poorly recognized and treated, which leads to a reduced physical and psychological state of the patient and, consequently, a worse quality of life. The cause of constipation is often a combination of factors, so treatment is complex. An individual approach to treatment is key. Combinations of osmotic and contact laxatives, suppositories, enemas and prokinetics are most often used to relieve constipation. Non-pharmacological measures also play an important role.

**Keywords:** constipation, cytostatics, opioid analgesics, laxatives.

## 1. Uvod

Zaprtje je tretji najpogostejši simptom bolnikov z rakom, za bolečino in hujšanjem. Pomeni iztrebljanje majhne količine trdega blata, ki ga spremlja močno napenjanje, ali odvajanje blata manj kot trikrat tedensko. Predvsem je pomembna sprememba v normalnem odvajanju pri posamezniku. Pogosto ga spremlja splošno slabo počutje z napetostjo, nelagodjem in bolečino v trebuhu, s poslabšanjem apetita, pogosto slabostjo, bruhanjem, lahko tudi presežno drisko. Privede lahko do resnejših zapletov kot sta zapora črevesja in perforacija. Zaprtje pri bolnikih z rakom je velikokrat posledica več vzročnih dejavnikov, organskih, polifarmacije, zmanjšane telesne aktivnosti in zmanjšane vnosa tekočine in hrane. Najpogostejša vzroka sta sistemsko zdravljenje z določenimi skupinami citostatikov in podporno zdravljenje z opioidnimi analgetiki. Povzročajo ga lahko tudi druga zdravila, ki se pogosto uporabljajo v podpornem zdravljenju raka ter nekatera tarčna ali hormonska terapija. Zdravljenje je kombinacija nefarmakoloških in farmakoloških ukrepov, odvisno od vrste in stopnje zaprtja. Najpogosteje se za razrešitev zaprtja uporablja kombinacija osmotskih in kontaktnih odvajal.

## 2. Sistemsko zdravljenje kot vzrok zaprtja

Najpogosteje zaprtje povzročajo citostatiki iz skupine vinka alkaloidov (vinkristin, vinblastin, vinorelbin), taksani (paklitaksel, docetaksel), soli platine (oksaliplatin, cisplatin), temozolomid, lenalidomid, talidomid, bortezomib in liposomalni doksorubicin. Mehanizmi nastanka zaprtja so slabo raziskani in poznani, saj je bilo na tem področju opravljenih malo kliničnih študij. Težavno je namreč razlikovanje zaprtja povzročena s kemoterapijo od sekundarnega zaprtja, ki je posledica podpornega zdravljenja ali same rakave bolezni. Talidomid, vinka alkaloidi in cisplatin povzročajo zaprtje pri do 80-90 % bolnikov. Zaprtje se pogosto obravnava kot klinično nepomembno dokler ne poslabša kvalitete življenja. Hudo zaprtje bolnikom povzroča napihovanje v trebuhu, ki ga spremljajo epizode bolečine. Kot zaplet prehajanja trdega blata se lahko pojavijo rektalne raztrganine, fisure in hemoroidi. Nezdravljeno zaprtje lahko vodi v hudo obstipacijo ali kronično zaprtje, ki lahko vodita v življenje ogrožajoče zaplete, fekalno impakcijo in obstrukcijo ter nenazadnje tudi perforacijo črevesja. Fekalna impakcija je dejavnik tveganja za pojav urinske inkontinence pri starostnikih. Lahko povzroča zmedenost, poslabšanje bolečine v trebuhu, slabost z bruhanjem in zmanjšano absorpcijo peroralnih zdravil. Zaprtje lahko pomembno vpliva na toleranco in učinkovitost administracije kemoterapije.

Obstajajo hipoteze, da je zaprtje povzročeno s kemoterapijo posledica učinka na živčne končiče v črevesju, ki nadzorujejo motorično aktivnost gladkega mišičja. Študije s 5-fluorouracilom, oksaliplatinom in cisplatinom na miškah in podganah so pokazale, da pride med zdravljenjem do izgube nevronov, podaljšane prehoda črevesne vsebine in zavore kontrakcij črevesja. Izguba črevesnih nevronov po aplikaciji cisplatina in oksaliplatina korelira s povečano ekspresijo nevronalne dušik-oksidsne sintetaze in spremembami v glijalnih celicah.

Zaprtje lahko povzročajo tudi nekatere hormonske terapije (letrozol, anastrozol, tamoksifen,...) in tarčno zdravljenje (bikalutamid, trastuzumab derukstekan, ribociklib,...).

## 3. Z opiodi povzročeno zaprtje

Opioidni analgetiki predstavljajo zlati standard za obvladovanje bolečine pri bolnikih z napredovalim rakom, vendar pa ob tem povzročajo neželene učinke, kot sta zmanjšana funkcija črevesa in zaprtje, ki pomembno vplivajo na njihov terapevtski potencial. Incidenca pri bolnikih z močno napredovalo boleznijo znaša do 90 %. Opioidni receptorji se nahajajo v centralnem in perifernem živčnem sistemu in so vključeni v prenos bolečine. V gastrointestinalnem traktu se mu-opioidni receptorji nahajajo v želodcu, ileumu in proksimalnem kolonu, kjer sodelujejo pri prenosu tekočine in elektrolitov ter motiliteti črevesja. Opioidni analgetiki podaljšajo čas prehoda črevesne vsebine, stimulirajo nepropulzivne kontrakcije in spremenijo gastrointestinalni tonus preko učinkovanja na črevesne nevrone. Te spremembe spremlja aktivacija mukoznih senzoričnih receptorjev, ki sprožijo refleksno zanko, povzročijo povečano reabsorpcijo tekočine in zaprtje.

Od zdravil, ki se uporabljajo v podpornem zdravljenju raka, se med pogoste povzročitelje zaprtja uvrščajo tudi nekateri antiemetiki (5-HT<sub>3</sub> antagonisti), antiholinergiki, sedativi, anksiolitiki, triciklični antidepresivi, diuretiki in antacidi ter druga zdravila.

## 4. Zdravljenje zaprtja

Zdravljenje je pogosto kombinacija nefarmakoloških in farmakoloških ukrepov. Nefarmakološki ukrepi zajemajo zadosten vnos tekočine (1.5-2 l/dan), prehrano bogato z vlakninami (20-30 g/dan), redno telesno aktivnost ter zagotovitev zasebnosti in udobja med odvajanjem. Potrebno je zdravljenje vzroka oziroma ukinitve nepotrebni zdravil ali zamenjava le-teh. Farmakološko zdravljenje zajema peroralno in rektalno aplikacijo odvajal. Ločimo več kategorij odvajal glede na mehanizem delovanja.

Volumska odvajala se delijo na topna (seme indijskega trpotca, pektin) in netopna (metilceluloza). Z vezavo vode nabreknejo in povečajo volumen črevesne vsebine, kar sproži raztegnitev črevesja in spodbudi peristaltiko. Hkrati črevesno vsebino tudi zmehčajo. Običajno učinek nastopi šele po 48 do 96 urah.

Uporabljajo se pri blažjem do zmernem zaprtju, saj lahko povzročijo impakcijo blata, predvsem ob zmanjšanem vnosu tekočine.

Mehčalci blata se delijo na lubrikante in emoliense (dioktil-natrijev-sulfosukcinat, tekoči parafin). Zmanjšajo površinsko napetost med maščobo v črevesni vsebini in vodo, kar povzroči prehajanje vode v črevo in zmeščanje blata. Učinek običajno nastopi po 12 do 72 urah. Potreben je zadosten dvig vnosa tekočine. Lahko povzročijo diarejo. Primerna so predvsem za bolnike s hemoroidi in rektalnimi fisurami.

Volumska odvajala in mehčalci blata se ne priporočajo za uporabo pri bolnikih z napredovalim rakom in starostnikih ter zaprtju povzročenim z opioidi.

Osmotska odvajala se delijo na laktulozo, sorbitol, polietilenglikol in anorganske soli (topni fosfati, natrijev, kalijev in magnezijev sulfat). Povečajo osmotski pritisk v črevesju, kar povzroči prehajanje vode v črevo in zmeščanje blata ter povečanje motilitete črevesja. Običajno učinek nastane po 24 do 72 urah. Ob jemanju je potrebno zaužiti dodatno vsaj 1 liter tekočine dnevno. Običajen odmerek je 15-45 ml sirupa. Aplicirajo se lahko tudi v obliki klizem. Lahko povzročijo napihnjenost, krče v trebuhu, slabost in drisko.

Kontaktna odvajala se delijo na derivate fenilmetana (bisakodil, fenilftalen, natrijev pikosulfat) in antrakinonske droge (preparati sene, cascara, dantron). Direktno stimulirajo črevesno živčevje in povečajo kontrakcijo gladkih mišic in peristaltiko. Ob tem se poveča tudi sekrecija elektrolitov in vode v črevo. Učinek običajno nastane po 6 do 12 urah. Začetni odmerek je 1-2 tableti pred spanjem ali 2 dcl odvajalnega čaja čez dan. Aplicirajo se lahko tudi v obliki rektalnih svečk. Povzročajo lahko trebušne krče, slabost, bruhanje in diarejo. Sena lahko povzroči melanozo kolona, bisakodil pa atonični kolon.

Prokinetiki, ki se najpogosteje uporabljajo, so metoklopramid, tametil in eritromicin.

Med ostala odvajala spadajo selektivni agonisti klorovih kanalčkov (lubiproston, linaklotid). S svojo vezavo v lumen črevesja sprostijo klorove ione, ki zmeščajo blato, povečajo motiliteto in sprožijo velike peristaltične valove.

Zdravilo prvega izbora pri zaprtju je kombinacija peroralnih osmotskih in kontaktnih odvajal. Svetuje se redno jemanje kombinacije odvajal v odmerku, ki zagotavlja redno odvajanje mehkega oblikovanega blata vsak dan ali vsak drugi dan. Pri dalj časa trajajočem zaprtju, starostnikih in nepokretnih bolnikih je potrebna kombinacija peroralnih in rektalnih odvajal, svečk in klizem. Svečke in klizme povečajo vsebnost vode v distalnem delu črevesa in pospešijo peristaltiko. Absolutne kontraindikacije za aplikacijo klizme so nevtropenija in trombocitpenija, analne ali rektalne poškodbe, kolitis, nepojasnjena bolečina v trebuhu, toksični megakolon in nedavno obsevanje trebuha. V primeru fekalne impakcije v ampuli rektuma je potrebna ročna razdrobitev blata.

Pri zdravljenju zaprtja povzročenega z opioidi se priporoča profilaktično zdravljenje s kontaktnimi odvajali, ki se jih po potrebi kombinira z osmotskimi. Pogosto so potrebni višji odmerki odvajal. Če ni odgovora po maksimalnih odmerkih oziroma po vsaj dveh razredih odvajal, je možno zdravljenje s selektivnimi antagonistami perifernih mu-opioidnih receptorjev (metilnaltrekson, naloksegol). Metilnaltrekson je zelo učinkovit pri razrešitvi zaprtja, ob tem pa ohrani analgetični učinek, saj ne prehaja krvno-možganske bariere. Odmerek znaša 8-12 mg, odvisno od telesne teže, enkrat na 48 ur v obliki podkožne injekcije. Učinek nastopi po okrog 4 urah, po prvem ali drugem odmerku. Uporaba je kontraindicirana pri mehanskem ileusu. Naloksegol se jemlje v peroralni obliki, v odmerku od 12.5 do 25 mg dnevno. Bolniki, ki so ogroženi za nastanek delne ali popolne zapore črevesa in imajo ob običajnih odmerkih odvajal neželene učinke, so kandidati za zdravljenje bolečine s kombinacijo oksikodon/nalokson. Dodan opioidni antagonist nalokson preprečuje zaprtje zaradi opioidov.

## 5. Zaključek

Zaprtje je pogost, pomemben in podcenjen zaplet pri bolnikih z napredovalim rakom. Pogosto je posledica systemskega zdravljenja ali podporne terapije, največkrat pa kombinacije dejavnikov. Zdravljenje je zato pogosto kompleksno. Vloga zdravnikov je prepoznati bolnike z zaprtjem in tistih s povečanim tveganjem. Pri zdravljenju je potrebno upoštevati prognozo, splošno stanje, dejavnike tveganja, zdravila ter ali je



zaprtje že prisotno ali je visoko verjetno. Pomembno je redno sledenje bolnikov za titracijo optimalnih odmerkov odvajal, ki razrešijo zaprtje oziroma olajšajo simptome brez pomembnega bremena in neželenih učinkov. Pri blažjem, kratkotrajnem zaprtju se priporočajo nefarmakološki ukrepi, uporaba mehčalcev blata in volumskih odvajal. Pri hujšem, kroničnem zaprtju je potrebna kombinacija osmotskih in kontaktnih odvajal, rektalnih svečk in klizem. Pri zaprtju povzročeni z opioidi se priporoča profilaksa in začetno višji odmerki odvajal. Antagonisti perifernih mu-opioidnih receptorjev se uporabljajo v drugi liniji pri trdovratnem zaprtju kljub ustreznem zdravljenju z odvajali.

## Literatura

- Ebert Moltara M et. al. Obvladovanje simptomov v paliativni oskrbi bolnika z rakom. 2020: 116-127. [https://www.gov.si/assets/ministrstva/MZ/DOKUMENTI/staro/RSK/AD5\\_2\\_PRIPOROCILA-OBVLADOVANJE-SIMPTOMOV-V-PALIATIVNI-OSKRBI-BOLNIKA-Z-RAKOM-za-RSK.pdf](https://www.gov.si/assets/ministrstva/MZ/DOKUMENTI/staro/RSK/AD5_2_PRIPOROCILA-OBVLADOVANJE-SIMPTOMOV-V-PALIATIVNI-OSKRBI-BOLNIKA-Z-RAKOM-za-RSK.pdf)
- Škrbinc B. Driska in zaprtje. ONKOLOGIJA. Izobraževalni dnevi OI, leto XIII/št. 1/junij 2009: 47-50.
- P. J. Larkin et. al. Diagnosis, Assessment and Management of Constipation in Advanced Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* (2018) 29 (Suppl 4): iv111–iv125.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Palliative Care. Version 1.2022-March 8, 2022. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/palliative.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/palliative.pdf).
- McQuade RM, Stojanovska V, Abalo R, Bornstein JC, Nurgali K. Chemotherapy-Induced Constipation and Diarrhea: Pathophysiology, Current and Emerging Treatments. *Front Pharmacol*. 2016 Nov 3;7:414. doi: 10.3389/fphar.2016.00414. PMID: 27857691; PMCID: PMC5093116.
- Wickham RJ. Managing Constipation in Adults With Cancer. *J Adv Pract Oncol*. 2017 Mar;8(2):149-161. Epub 2017 Mar 1. PMID: 29900023; PMCID: PMC5995490.
- Thomas J, Karver S, Cooney GA, Chamberlain BH, Watt CK, Slatkin NE, Stambler N, Kremer AB, Israel RJ. Methylnaltrexone for opioid-induced constipation in advanced illness. *N Engl J Med*. 2008 May 29;358(22):2332-43. doi: 10.1056/NEJMoa0707377. PMID: 18509120.
- Candy B, Jones L, Larkin PJ, Vickerstaff V, Tookman A, Stone P. Laxatives for the management of constipation in people receiving palliative care. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 May 13;2015(5):CD003448. doi: 10.1002/14651858.CD003448.pub4. PMID: 25967924; PMCID: PMC6956627.
- Justin A, Issam H. Recommendations for the Management of Constipation in Cancer Patients. *Glob J Pharmaceu Sci*. 2018; 6(3): 555686. DOI 10.19080/GJPPS.2018.06.555686.

## S kemoterapijo povzročena periferna polinevropatija (CIPN) Chemotherapy induced peripheral neuropathy (CIPN)

Katja Dejanović, dr.med.<sup>1,3</sup>, Aljoša Andlovic, dr.med.<sup>2,3</sup>, dr. Breda Škrbinc, dr.med.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor internistične onkologije, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

<sup>2</sup>Onkološki inštitut Ljubljana, Oddelek za nevroonkologijo, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

<sup>3</sup>Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

### Izvleček

CIPN je disfunkcija perifernega živčevja kot posledica zdravljenja z enim ali s kombinacijo več citostatikov. Najpogostejši povzročitelji CIPN so taksani, derivati platine in vinka alkaloidi, njihovi vzročni mehanizmi CIPN se razlikujejo in so vezani na njihovo citotoksično aktivnost. CIPN se najpogosteje kaže s simptomatiko senzoričnega sistema, redkeje so motorične motnje in motnje avtonomnega živčnega sistema. Dejavniki tveganja za CIPN so splošni, ki jih dobro poznamo in jih do določene mere lahko tudi zamejimo, genetski dejavniki tveganja pa so aktualno predmet intenzivnih raziskav. Patofiziološki procesi nastanka CIPN so delno poznani, gre za več prekrivajočih se mehanizmov, ki povzročijo okvare na nivoju živčnih končičev, aksonske okvare, motnje senzoričnih ganglijev pa tudi okvare hrbtenjače. V patofiziološke mehanizme nastanka CIPN se vpletajo tudi neuro-imunski procesi. Diagnoza CIPN je klinična, v pomoč so lahko specifični vprašalniki za oceno kvalitete življenja, objektivni metoda ocene CIPN je EMG. CIPN ima praviloma reverzibilen potek, v posameznih primerih pa ugotavljamo kronično ireverzibilno stanje. Za zdravljenje CIPN uporabljamo v večji meri nefarmakološke ukrepe, v hujših primerih pa tudi medikamentozno podporo z gabapentinom, pregabalinom ter z amitriptilinom.

**Ključne besede:** s kemoterapijo povzročena polinevropatija - CIPN, senzori-motorična polinevropatija, taksani, derivati platine, vinka alkaloidi, simptomatsko zdravljenje

### Abstract

CIPN is a dysfunction of the peripheral nervous system as a result of treatment with one or a combination of several cytostatic agents. The most common causative agents of CIPN are taxanes, platinum derivatives and vinca alkaloids, their causative mechanisms of CIPN differ and are related to their cytotoxic activity. CIPN is most often manifested by the sensory symptoms, motor disorders and disorders of the autonomic nervous system are rare. The risk factors for CIPN are general, which we know well and can be limited to a certain extent, while genetic risk factors are currently under intensive research. The pathophysiological processes of the formation of CIPN are partially known, they involve several overlapping mechanisms that cause defects at the level of nerve endings, axonal defects, sensory ganglia disorders, as well as spinal cord injury. Neuro-immune processes are also involved. The diagnosis of CIPN is clinical, specific questionnaires for semi-objective quality of life assessment can be helpful, however the objective method of assessing CIPN is EMG. As a rule, CIPN has a reversible course, but in individual cases we find a chronic irreversible condition. For the treatment of CIPN, non-pharmacological measures are mostly used, and in severe cases also medical support with gabapentin, pregabalin and amitriptyline can be beneficial.

**Keywords:** chemotherapy-induced polyneuropathy - CIPN, sensorimotor polyneuropathy, taxanes, platinum derivatives, vinca alkaloids, symptomatic treatment

## 1. Uvod - simptomi in dejavniki tveganja CIPN

CIPN je disfunkcija perifernega živčevja kot posledica zdravljenja z enim ali s kombinacijo več citostatikov. Najpogosteje se kaže s simptomatiko senzoričnega sistema: parestezije, dizestezije, hipoestezije, hiperestezije, alodinija, izguba proprioceptivnih občutkov, v najhujših primerih izguba senzibilitete na sploh – anestezija. Za senzorično simptomatiko je značilna razporeditev po vzorcu rokavic in nogavic s postopnim širjenjem proksimalno, prizadeti pa so lahko tudi možganski živci (najpogosteje ototoksičnost). Redkeje pride do pojava motorične simptomatike, ki se kaže z motnjami hoje (klinično je vtis težav z ravnotežjem), motnjami fine motorike, mišično oslabelostjo, krči, fascikulacijami, v napredovali fazi pride zaradi atrofije drobnih mišic tudi do deformacije stopal. Tudi avtonomna

simptomatika je redka, kaže se lahko z drisko, z zaprtjem vse do paralitičnega ileusa, z retenco/inkontinenco urina, z ortostatsko hipotenzija, z motnjami srčnega ritma, lahko tudi z erektilno disfunkcijo.

Dejavniki tveganja za razvoj CIPN so splošni, kamor prištevamo visoko starost, kajenje, sladkorno bolezen, ledvično bolezen, hipotirozo, revmatske bolezni, predhodno prisotno nevropatijo (alkoholna, diabetična, nutricijska, nevrotoksični antibiotiki in drugi nevrotoksini). Sodobne raziskave so usmerjene predvsem na genetske dejavniki, nekateri so že tudi dobro poznani.

## **2. Patofiziologija CIPN**

Patofiziološki procesi nastanka CIPN so delno poznani, vsekakor gre za več prekrivajočih se mehanizmov, ki lahko povzročijo okvare že na nivoju živčnih končičev, lahko gre za aksonske okvare, za motnje senzoričnih ganglijev, ali za okvaro hrbtenjače. V patofiziološke mehanizme nastanka CIPN se vpletajo tudi neuro-imunski procesi.

## **3. Mehanizmi delovanja nevrotoksičnih kemoterapevtikov**

Znani in pogosti povzročitelji CIPN so predvsem, taksani, derivati platine in vinka alkaloidi.

### 3.1. Taksani

Taksani najpogosteje povzročajo senzorično nevropatijo, zelo redko pa motorično ali avtonomno nevropatijo. Pri paklitakselu je incidenca CIPN višja kot pri docetakselu ali pri kabazitakselu, simptomatika CIPN je bolj izražena, simptomi se lahko pojavijo že nekaj dni po 1. odmerku paklitaksela in korelirajo z višino odmerka ter s kumulativno dozo. Po prekinitvi zdravljenja s taksani se simptomatika CIPN praviloma izboljša, okrevanje lahko traja tudi do 3 leta, v posamičnih primerih pa je stanje ireverzibilno.

Mehanizem kemoterapevtskega delovanja taksanov je inhibicija disociacije mikrotubulov (frozen microtubules), zaradi česar pride do oslabiljenega aksonskega transporta, kar vodi v Wallerjevo degeneracijo (degeneracija distalnih živčnih segmentov), spremenjeno aktivnost ionskih kanalčkov ter hiperekscitabilnost perifernih nevronov. Taksani povzročajo tudi poškodbe mitohondrijev in posledično povišano nastajanje ROS in motnje homeostaze Ca, kar vodi v apoptotske spremembe in demielinizacijo perifernih živcev. Aktivacija glia celic in astrocitov dodatno povzroči povišanje nivoja proinflammatoryh citokinov in nastanek vnetja.

### 3.2 Derivati platine

Za derivate platine je značilen pričetek in nato poslabševanje simptomov CIPN šele po končanem zdravljenju, lahko celo po nekaj mesecih. Pri cisplatinu je relativno pogosta tudi ototoksičnost, pri karboplatinu pa se CIPN pojavlja le izjemoma. Oksaliplatin edini povzroča tudi akutno tranzitorno nevropatijo, ki se razvije pri 65-98% bolnikov znotraj nekaj ur po aplikaciji, lahko traja 5-7 dni, z višanjem kumulativnega odmerka oksaliplatina pa lahko tudi precej dlje. Akutna tranzitorna nevropatija se najpogosteje kaže v obliki z mrazom sproženih parestezij rok in nog, nadalje kot faringolaringealna disestezija (občutek težkega dihanja ali požiranja), ptoza vek ali hripavosti, pojavljajo se mišične fascikulacije, v najhujših primerih pa se simptomatika stopnjuje vse do tetaničnih krčev. Najpomembnejši vzročni mehanizem akutne tranzitorne nevropatije je prehodna oslabitev aktivacije Na-kanalčkov v dorzalnih senzoričnih ganglijih in hiperekscitabilnost živcev zaradi metabolitov oksalata. Pri pacitnih, ki prejemajo okasliplatin, je najpomembnejše preventivno ravnanje - preprečevanje stika s hladnimi površinami ter izogibanje mrzlemu zraku.

Kemoterapevtsko delovanje derivatov platine temelji na tvorbi vezi s celično DNA. Vežejo se tudi na mDNA, kar povzroča poškodbe mitohondrijev ter vodi v zvišano koncentracijo ROS in v oksidativni stres, v encimske motnje, v okvare structure lipidov in proteinov znotraj nevrona pa tudi v disregulacijo homeostaze Ca. Oksalat je tudi vezalec Ca in tudi kot tak zelo verjetno vpliva na razvoj CIPN. Dodaten patomorfološki mehanizem derivatov platine je še aktivacija glia celic s posledičnim sproščanjem

proinflammatory citokini. Spojitve platine tudi vplivajo na aktivnost Na, K in TRP ionskih kanalčkov, kar vodi v hiperekscitabilnost perifernih nevronov.

### 3.3. Vinka alkaloidi

Vsi vinka alkaloidi povzročajo senzori-motorično nevropatijo, ki je odvisna od kumulativnega odmerka. Simptomi CIPN se običajno pojavijo znotraj 3 mesecev od pričetka zdravljenja. Najprej se pojavijo senzorični simptomi v smislu parestezij, čemur lahko sledi oslabelelost distalnih mišičnih skupin. Avtonomi simptomi se pojavijo pri tretjini pacientov. Pogosteje kot pri drugih kemoterapevtikih pride do prizadetosti možganskih živcev. Najbolj nevrotoksičen vinka alkaloid je vinkristin, CIPN, ki jo povzroča, je pogosto boleča in pogosto prizadene tako senzorične kot motorične nevrone.

Kemoterapevtski mehanizem delovanja vinka alkaloidov je zavora polimerizacije mikrotubulov, zaradi česar pride do inhibicije aksonskega transporta in končno tudi do morfološke okvare aksonov. Vinka alkaloidi povzročajo spremembe v dolgih aksonih in v dorzalnih ganglijih, kar vodi v Wallerjevo degeneracijo, spremenjeno aktivnost ionskih kanalčkov in hiperekscitabilnost perifernih nevronov.

## **4. Diagnoza in zdravljenje CIPN**

Diagnozo CIPN postavimo klinično s podrobnim nevrološkim pregledom. Pri postavitvi diagnoze lahko kot orodja za pomoč pri objektivizaciji sicer subjektivne ocene CIPN uporabljamo tudi različne vprašalnike za oceno kvalitete življenja, izmed katerih je najbolj poznan EORTC QLQ20-CIPN20. Kot objektivno metodo za postavitev diagnoze CIPN sicer uporabljamo EMG.

Zdravljenje CIPN je simptomatsko. Od nefarmakoloških metod zdravljenja uporabljamo akupunkturo, krioterapijo, kompresijsko terapijo, s fizično vadbo pa krepimo moči distalnih mišičnih skupin, ter izboljšujemo vzdržljivosti, koordinacijo in ravnotežje. Prvi red farmakološkega zdravljenja je duloksetin. Od drugih zdravil lahko uporabljamo še: gabapentin, pregabalin in triciklični antidepresiv amitriptilin. Pri zdravljenju CIPN je pomembno tudi prepoznavanje in zdravljenje anksioznosti, depresije in motenj spanja, saj le te nevropatsko bolečino lahko poslabšajo.

## **Literatura**

- Jordan, B., Margulies, A., Cardoso, F., Cavaletti, G., Haugnes, H. S., Jahn, P., ... & Jordan, K. (2020). Systemic anticancer therapy-induced peripheral and central neurotoxicity: ESMO–EONS–EANO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, prevention, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 31(10), 1306-1319.
- Zajączkowska, R., Kocot-Kępska, M., Leppert, W., Wrzosek, A., Mika, J., & Wordliczek, J. (2019). Mechanisms of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *International journal of molecular sciences*, 20(6), 1451.
- Tay, N., Laakso, E. L., Schweitzer, D., Endersby, R., Vetter, I., & Starobova, H. (2022). Chemotherapy-induced peripheral neuropathy in children and adolescent cancer patients. *Frontiers in molecular biosciences*, 9.
- Yang, Y., Zhao, B., Gao, X., Sun, J., Ye, J., Li, J., & Cao, P. (2021). Targeting strategies for oxaliplatin-induced peripheral neuropathy: clinical syndrome, molecular basis, and drug development. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 40(1), 1-25.

## S kemoterapijo in s tarčnimi zdravili povzročeni zapleti centralnega živčevja Central nervous system complications of systemic chemotherapy and of targeted therapy agents

Dijana Babić, dr.med.<sup>1,3</sup>, Karla Berlec, dr.med.<sup>1,3</sup>, Aljoša Andlovic, dr.med.<sup>2,3</sup>, dr. Breda Škrbinc, dr.med.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor internistične onkologije, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

<sup>2</sup>Onkološki inštitut Ljubljana, Oddelek za nevroonkologijo, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

<sup>3</sup>Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

### Izvleček

V zadnjih desetletjih smo priča intenzivnemu razvoju sistemskega zdravljenja raka. Z zgodnejšo diagnostiko in daljšim ter vse intenzivnejšim zdravljenjem se je razširil tudi obseg nevroloških zapletov sistemskega zdravljenja. Neželeni učinki zdravljenja s kemoterapijo in s tarčnimi zdravili so lahko akutni ali kronični. Neželeni učinki na možgane obsegajo vse od akutne zmedenosti, halucinacij, motenj zavesti, žilno-okluzivnih dogodkov, epileptičnih napadov in cerebelarnih simptomov do kronične levkoencefalopatije in kognitivnega upada. Prizadetost hrbtenjače je pogosto akutna in se kaže kot longitudinalna transverzna mielopatija. Po intratekalni aplikaciji kemoterapevtikov se lahko razvije aseptični meningitis. Mehanizmi nevroloških zapletov, ki prizadenejo centralni živčni sistem, niso povsem pojasnjeni, zato za enkrat nimamo na voljo niti specifičnih metod zdravljenja, niti smernic za zdravljenje teh zapletov.

**Ključne besede:** Aseptični meningitis, transverzna mielopatija, progresivna multifokalna levkoencefalopatija, posteriorna reverzibilna encefalopatija, kognitivni upad

### Abstract

In recent decades, we have witnessed an intensive development of systemic cancer treatment. With earlier diagnosis and longer and more intensive treatment, the range of neurological complications of systemic treatment has also expanded. Side effects of chemotherapy and targeted drug treatment can be acute or chronic. Adverse effects on the brain range from acute confusion, hallucinations, disturbances of consciousness, vaso-occlusive events, seizures and cerebellar symptoms to chronic leukoencephalopathy and cognitive decline. Spinal cord involvement is often acute and manifests as longitudinal transverse myelopathy. Aseptic meningitis may develop after intrathecal administration of chemotherapeutic agents. The mechanisms of neurological complications affecting the central nervous system are not fully understood, so for once we have neither specific treatment methods nor guidelines for the treatment of these complications.

**Key words:** Aseptic meningitis, transverse myelopathy, progressive multifocal leukoencephalopathy, posterior reversible encephalopathy, cognitive decline

### 1. Uvod

V zadnjih dveh desetletjih smo priča intenzivnemu razvoju sistemskega zdravljenja raka, ki vključuje tako tradicionalno citotoksično kemoterapijo in hormonsko terapijo kot tudi novejša monoklonska protitelesa in male tarčne molekule. Pomemben napredek v zdravljenju raka je bil dosežen tudi na področju imunoterapije. Z zgodnejšo diagnostiko in z daljšim ter z agresivnejšim zdravljenjem, pogosto s kombinacijo zdravil, se je razširil obseg nevroloških zapletov. Mehanizmi nevroloških zapletov, ki prizadenejo centralni živčni sistem, še niso pojasnjeni. Neželeni učinki na možgane obsegajo širok nabor zapletov, od akutne zmedenosti, halucinacij, motenj zavesti, žilno-okluzivnih dogodkov, epileptičnih napadov in cerebelarnih simptomov do kronične levkoencefalopatije in kognitivnega upada. Prizadetost hrbtenjače je pogosto akutna, predvsem po intratekalni kemoterapiji, in se kaže kot longitudinalna transverzna mielopatija ali aseptični meningitis.

## 2. Pomembnejši neželeni učinki kemoterapije na centralni živčni sistem

**2.1. Encefalopatija** je splošen izraz za stanje, ki prizadene zgradbo ali delovanje možganov. Klinična slika encefalopatije vključuje zmedenost, halucinacije, cerebelarne motnje, ekstrapiramidni sindrom, nevropatije možganskih živcev, epileptične napade ter motnje zavesti vse do kome. Pomemben potencialen povzročitelj encefalopatije je citostatik ifosfamid, pojavnost encefalopatije korelira z odmerkom. Po podatkih iz literature se encefalopatija razvije pri 15 – 40 % bolnikov, ki prejemajo visoko-dozno kemoterapijo z ifosfamidom, navadno se pojavi znotraj 24-ih ur od aplikacije in izveni spontano v nekaj dneh, zabaležene pa so tudi ireverzibilne spremembe in smrti. Za lajšanje simptomatike encefalopatije po ifosfamidu uporabljamo metilensko modrilo, benzodiazepine in tiamin.

**2.2. Aseptični meningitis** je najpogostejši akutni nevrološki zaplet intratekalne aplikacije kemoterapije in lahko prizadane do 60 % bolnikov. Simptomi draženja mening kot so glavobol, vročina, trd vrat in letargija se pojavijo znotraj 4-ih ur po aplikaciji in navadno v 72-ih urah spontano izzvenijo.

**2.3. Akutni cerebelarni sindrom** je lahko neželen učinek zdravljenja z visokimi odmerki citarabina. Simptomatika se navadno pojavi znotraj 24-ih ur po aplikaciji in se prične s somnolenco in z zmedenostjo, ki jima sledijo cerebelarni znaki kot so ataksija, motnje ravnotežja, dizartrija in nistagmus. Akutni cerebelarni sindrom prizadane do 10 % bolnikov, ki prejmejo odmerek citarabina višji kot 1g/m<sup>2</sup> in 25 % bolnikov, ki prejmejo odmerek višji od 3 g/m<sup>2</sup>. V primeru začetnih znakov akutnega cerebelarnega sindroma je infuzijo citarabina potrebno ustaviti, simptomi navadno spontano izvenijo v dveh tednih.

**2.4. Transverzna mielopatija** je idiosinkratični akutni zaplet intratekalne aplikacije tako citarabina kot metotreksata. Pojavi se kot akutna bolečina v hrbtu in radikularna bolečina v nogah, lahko se stopnjuje z izgubo občutka pod nivojem okvare hrbtenjače, paraplegijo in disfunkcijo sfinktrov. Incidenca narašča s predhodnim ali sočasnim obsevanjem, z leptomeningealnimi zasevki in s starostjo. Klinično izboljšanje je časovno variabilno. Smernic za zdravljenje ni, se pa v literaturi pojavljajo posamezni primeri ukrepov intravenske aplikacije kortikosteroidov s sočasnim nadomeščanjem folatov in vit. B12. Funkcionalni izhod je v visokem odstotku slab.

**2.5. Možganski kapi podoben sindrom** se lahko razvije po intravenski aplikaciji visokodoznega metotreksata, navadno po tretji ali četrti aplikaciji, razvije se v nekaj dneh ali v nekaj tednih. Kaže se z alternirajočimi žariščnimi nevrološkimi znaki kot so hemipareza, afazija ali žariščni epileptični napadi. Mentalni status je spremenljiv.

## 3. S kemoterapijo povzročene kognitivne motnje

Kognitivne motnje kot posledica zdravljenja s kemoterapevtiki lahko prizadenejo do 70% bolnikov. Pri večini bolnikov so kognitivne motnje prehodne in izzvenijo v nekaj mesecih po zaključenem zdravljenju, lahko pa se pojavijo tudi več let po zdravljenju s KT. Z daljšim preživetjem bolnikov z rakom se veča tudi število bolnikov s kognitivnimi motnjami. Prizadeta sta predvsem besedni spomin in izvršilne funkcije, v manjši meri tudi delovni in vidno-prostorski spomin, motnje v pozornosti in sposobnosti procesiranja. Smernic za zdravljenje ni, prav tako ni bilo odobreno nobeno specifično zdravilo. Svetuje se spodbujanje uravnotežene prehrane in psihofizične aktivnosti, v posameznih primerih iz literature so bila deloma učinkovita zdravila za zdravljenje Alzheimerjeve bolezni (antagonisti receptorjev NMDA, zaviralci holin-esteraz).

## 4. Pomembnejši nevrološki neželeni učinki tarčnih zdravil

**4.1. Progressivna multifokalna leukoencefalopatija – PML** – je redko demielinizacijsko obolenje možganov s pogosto smrtnim izidom. Razvije se skoraj izključno pri bolnikih z imunsko pomanjkljvostjo in je posledica reaktivacije latentne okužbe s polioma virusom JC. Klinično se kaže s progresivno izgubo koordinacije,

oslabelosti okončin, progresivno izgubo govora, motnjami vida in z glavobolom. Za zdravljenje PML ni specifičnega zdravljenja.

**4.2. Sindrom posteriorne reverzibilne levkoencefalopatije -PRES** -je redka nevrološka motnja, ki se največkrat kaže z epileptičnimi napadi, izgubo vida, glavobolom in spremenjenim mentalnim statusom. Pojavlja se ob povišanem krvnem tlaku, eklampsiji, imunosupresivni terapiji in ledvični odpovedi. Diagnozo potrdimo s prikazom vazogenega edema na slikanju možganov z magnetno resonanco (MR), ki je največkrat reverzibilen. Po odstranitvi vzročnega dejavnika (ukinitve zdravil, ki so potencialni vzrok - tarčna terapija, kemoterapija) in simptomatskem zdravljenju zapletov (epileptični napadi..) pride pri večini bolnikov v nekaj dneh do popolnega kliničnega izboljšanja.

Tabela 1: Nevrološki neželeni učinki kemoterapije

	CZS	PZS
<b>Alkilirajoči agensi</b>		
Nitrosourea	Levkoencefalopatija, epileptični napad, optična nevropatija	
Busulfan	Epileptični napad	
Klorambucil	Epileptični napad	
Ciklofosamid	Zmedenost, meglen vid	
Ifosfamid	Encefalopatija	Boleča aksonska senzomotorična PN
Prokarbazin	Glavobol, depresija, psihoza	
Temozolamid	Glavobol	
Dakarbazin	Glavobol, epileptični napad	
<b>Antimetaboliti</b>		
Kladribin	Glavobol	Senzomotorična PN, Guillain-Barré like sindrom
Kapecitabin	Multifokalna levkoencefalopatija, cerebelarna ataksija, hipertonijska	
Citarabin	Akutni cerebelarni sindrom, aseptični* meningitis, mielopatija *	
5-Fluorouracil	Akutni cerebelarni sindrom	
Fludarabin	Glavobol, zmedenost, akutna levkoencefalopatija	
Gemcitabin	Encefalopatija	Senzorična in avtonomna PN, akutna vnetna mielopatija
Metotreksat	Aseptični meningitis*, transverzni mielitits*, akutna in zapoznela (levko)encefalopatija	
<b>Derivati platine</b>		
Cisplatin	Glavobol, encefalopatija, kortikalna slepota, prehodna demielinizacija posteriorne hrbtenjače	Ototoksičnost, senzorična aksonska PN
Karboplatin	Retinopatija	
Oksaliplatin		Prehodne parestezije, mišični krči, senzomotorična aksonska PN

	CŽS	PŽS
<b>Antineoplastični antibiotiki</b>		
Doksorubicin	Cerebralni infarkt, subakutna ascendentna mielopatija*, encefalopatija*	
Daunorubicin	Subakutna ascendentna mielopatija*, encefalopatija	
<b>Taksani</b>		
Paklitaksel	Z infuzijo povezana fotopsija	Senzorimotorična aksonska PN, prehodna akutna mialgija in artralgija
Docetaksel		Senzorična PN
<b>Vinka alkaloidi</b>		
Vinkristin		Senzorimotorična aksonska PN, mononevropatije, avtonomna nevropatija
Vinorelbin		Senzorična aksonska PN
<b>Inhibitorji topoisomerase</b>		
Irinotekan	Vrtoglavica, dizartrija	
Etoposid	Glavobol, encefalopatija	Senzorimotorična PN

PN: polinevropatija

\*v primeru intratekalne aplikacije

Tabela 2: Nevrološki neželeni učinki tarčne terapije

	CŽS	PŽS
<b>Biološka terapija</b>		
Interferoni	Tremor, zmedenost, motnje obnašanja,	Aksonska senzorimotorična PN
Interleukini	encefalopatija, epileptični napadi	
TNF		
Enzalutamid	Epileptični napad, depresija	
L-asparginaza	Tromboza duralnih sinusov, možganski infarkt	
Talidomid	Prehodno somnolenca	Aksonska senzorimotorična PN

PN: polinevropatija



	CŽS	PŽS
<b>Monoklonska protitelesa</b>		
Alemtuzumab	PML, encefalopatija, epileptični napadi, motnje govora	
Bevacizumab	CŽS krvavitev, CVI, PRES, optična nevropatija, kognitivne motnje	
Brentuksimab	PML	aksonska senzomotorična PN, Guillain-Barré sindrom, CIDP
Cetuksimab	Somnolenca	Mišični krči, parestezije
Polatuzumab		Senzorimotorna PN
Rituksimab	Glavoboli, omotica, PML, PRES	Mialgije, lumbosakralne parastezije
Trastuzumab	Glavoboli, omotica, nespečnost	Boleče senzorične PN
<b>Majhne molecule TKI</b>		
Imatinib, nilotinib, dasatinib	CV dogodki, tranzverzni mielitisi, glavoboli	Reverzibilna proksimalna miopatija
EGFR inhibitorji	Glavoboli, napadi	Senzorična PN
VEGFR inhibitorji	PRES, ishemična kap	Ototoksičnost, senzorična aksonska PN
ALK inhibitorji	Glavoboli, optična nevropatija	Mialgija, senzorična PN
Ibrutinib	Glavoboli, omotica, PML	Prehodne parestezije, mišični krči, senz aksonska PN
BRAF inhibitorji	Možganski edem, intraparenhimska krvavitev	Okvara obraznega živca (vemurafenib)
MEK inhibitorji		Rabdomioliza, huda retinopatija
Palbociklib		Mialgije, motnje okusa
NTRK inhibitorji	omotica, motnje ravnotežja, motnje spanja	
Bortezomib		Boleče senzorične PN
<b>mTOR inhibitorji</b>		
Rapamycin, Everolimus, Temsirolimus	PRES	Reverzibilna mišična oslabelost
<b>SMO inhibitorji</b>		
Sonidegib, Vismodegib		Motnje okusa, mialgije, mišični spazmi

*PML, Progresivna multifokalna leukoencefalopatija; PRES, Sindrom posteriorne reverzibilne levkoencefalopatije; PN, periferna nevropatija; CIDP, kronična inflamatorna demielinizirajoča poliradikulopatija*

## 5. Zaključek

Z razvojem številnih vrst systemskega zdravljenja raka, ki vse pogosteje vključujejo tudi dolgotrajnejše, intenzivnejše in multimodalne oblike zdravljenja, se je razširil tudi obseg potencialnih nevroloških zapletov. Z daljšanjem življenjske dobe bolnikov se večja število primerov zgodnejših kognitivnih motenj, ki bolnike spremljajo tudi še leta po zaključenem systemskem zdravljenju. Ker mehanizmi nevroloških zapletov, ki prizadenejo centralni živčni sistem, niso popolnoma jasni, tudi nimamo usmerjenih zdravil in specifičnih smernic zdravljenja teh zapletov. Za čim bolj ugoden izhod zdravljenja je zato pomembna zgodnja prepoznavna zapletov, ustrezna prilagoditev systemskega zdravljenja raka, ter predvsem ustrezno podporno zdravljenje.

## Literatura

- Gilbert Y, Patrick YW, Eudocia QL. Neurological Complications of Systemic Cancer and Antineoplastic Therapy <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-821976-8.00015-3>
- Zukas M.A., Schiff D, Neurological complications of new chemotherapy agents <https://doi.org/10.1093/neuonc/nox115>

## Nevrološki zapleti zdravljenja z zaviralci imunskih nadzornih točk Neurological adverse events of immune checkpoint inhibitors

Nadja Novak Bošnjak, dr. med.<sup>1,2</sup>, Aljoša Andlovic, dr. med.<sup>1,2</sup>, mag. Tanja Roš Opaškar, dr. med.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Onkološki inštitut Ljubljana, Oddelek za nevroonkologijo, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

<sup>2</sup> Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

### Izvleček

Pomembnemu ugodnemu učinku zdravljenja z zaviralci imunskih nadzornih točk so relativno pogosto pridruženi neželeni zapleti, med katerimi so nevrološki redki, a lahko življenje ogrožujoči. V prispevku so predstavljeni nevrološki zapleti zdravljenja z zaviralci imunskih nadzornih točk. Podana klinična primera opišeta nevrološka zapleta s klinično sliko prizadetosti perifernega živčevja, in sicer miozitisom in akutno inflamatorno demielinizirajočo polinevropatijo.

**Ključne besede:** zaviralci imunskih nadzornih točk, toksičnost zdravil, imunske bolezni živčnega sistema, akutna inflamatorna demielinizirajoča polinevropatija, miozitis

### Abstract

The significant beneficial effect of treatment with immune checkpoint inhibitors is relatively often accompanied by adverse events, of which neurological events are rare but can be life-threatening. The article presents neurological complications of treatment with immune checkpoint inhibitors. Two given clinical cases describe neurological adverse events with a clinical picture of peripheral nervous system involvement, namely myositis and acute inflammatory demyelinating polyneuropathy.

**Keywords:** immune checkpoint inhibitors, drug toxicity, nervous system immune diseases, acute inflammatory demyelinating polyneuropathy, myositis

## 1. Uvod

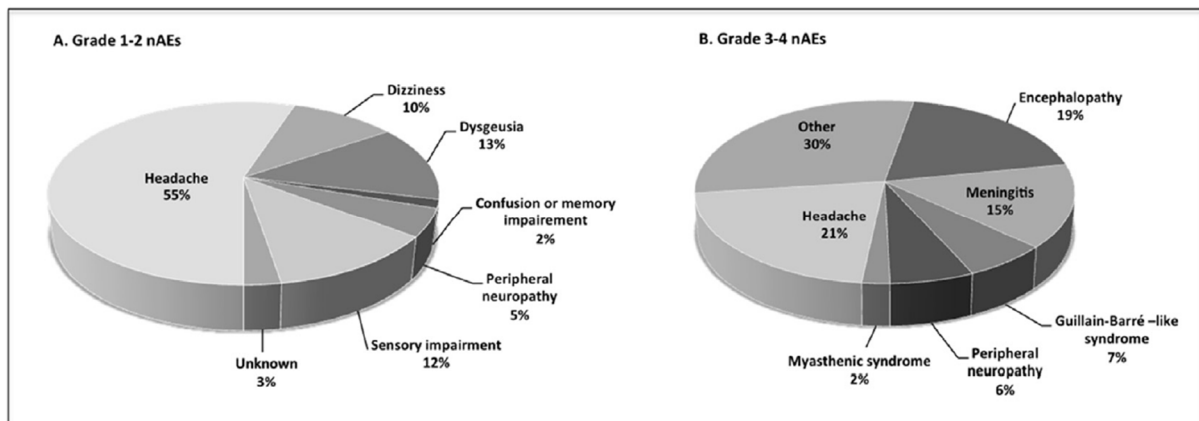
Za tumorsko mikrookolje je značilna povečana izraženost molekul, ki utišajo T-celični odziv na antigene iz nekrotičnih tumorskih celic in s tem onemogočijo citotoksično reakcijo proti njim. Pri sistemskem zdravljenju raka lahko z uporabo zaviralcev imunskih nadzornih točk (ZINT) okrepimo odziv imunskega sistema na tumorske celice. Uporabljamo monoklonska protitelesa usmerjena bodisi proti s citotoksičnimi T-limfociti povezanim proteinom 4 (CTLA4), bodisi receptorju programirane celične smrti 1 (PD-1) oziroma njegovemu ligandu (PDL-1). Nenadzorovan imunski odziv, ki je posledica zdravljenja z ZINT lahko poleg želenega uničenja tumorskih celic privede tudi do neželenega učinka v obliki pojava novih ali poslabšanja prej prisotnih subkliničnih avtoimunskih obolenj. Pojav slednjih je relativno pogost. Redko takšno avtoimunske dogajanje prizadene živčevje, ki je relativno zaščiteno s krvno možgansko pregrado. Incidenca nevroloških zapletov zdravljenja z ZINT je 3,8 do 12 %. Kljub redkemu pojavu nevroloških zapletov je poznavanje in pravočasno prepoznavanje teh bistveno, saj imajo v 25 % smrten izid.

## 2. Epidemiologija

Pogosteje z nevrološkim zapletom zbolijo moški (66 %). Večina bolnikov (85 %), ki utrpijo zaplet, je starejših od 50 let. Srednja starost je 64 let. Višja starost ob nastopu zapleta je povezana s slabšim izidom. Starost je povezana tudi z vrsto zapleta. Pri starejših je v 88 % prizadeto periferno, pri mlajših od 50 let pa v 72 % osrednje živčevje. Incidenca nevroloških zapletov je najvišja v primeru uporabe kombiniranega zdravljenja z ZINT (12 %), nižja pa v primeru monoterapije, in sicer 6 % v primeru uporabe protiteles proti PD-1 (nivolumab, pembrolizumab, lambrolizumab, pidilizumab) in 3,8 % proti CTLA4 (ipilimumab, tremelimumab). Mediana pojavljanja nevroloških zapletov je 6 tednov od začetka zdravljenja z ZINT, možni pa so vse do 12 mesecev od začetka zdravljenja in le izjemoma po daljšem času.

### 3. Klinična slika

Spekter nevroloških zapletov, ki jih opažamo pri zdravljenju z ZINT je širok. Prizadet je lahko katerikoli del živčevja. Večina zapletov je blage do zmerne stopnje, kar pomeni, da gre za simptome in znake, ki so za pacienta lahko moteči, a ne povzročajo pomembne oviranosti v vsakodnevnem življenju.



Slika 1: Prikazan je delež najpogostejših nevroloških zapletov glede na izraženost klinične slike. Med blažjimi zapleti (stopnje 1 in 2) si po pogostosti sledijo glavobol (55%), motnje okušanja (13%), motnje občutkov (12%), omotica (10%), periferna nevropa

Dvakrat več je zapletov, ki prizadanejo periferno živčevje. Takšno razmerje je predvsem značilno za ZINT usmerjene proti PD-1, PDL-1. Prizadetost perifernega živčevja se najpogosteje izrazi z motnjami živčno-mišičnega stika (miastenija gravis), periferno nevropatijo (akutno ali kronično inflamatorno demielinizirajočo polinevropatijo, vaskulitično nevropatijo ali mononevropatijo), miopatijo (miozitisom), redkeje z enterično ali avtonomno nevropatijo. Prizadetost osrednjega živčevja se lahko kaže s poslabšanjem predhodno prisotnega avtoimunskega obolenja (npr. multiple skleroze) ali nastankom novega v obliki demielinizacijskih sindromov (optičnega nevrinitisa, akutnega diseminiranega encefalomielitisa, transverznega mielitisa, na kortikosteroidno zdravljenje odzivnega sindroma kroničnega limfocitnega vnetja s perivaskularnimi infiltrati v ponsu), vaskulitisa, aseptičnega meningitisa, encefalitisa, sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije, epileptičnih napadov, ishemične možganske kapi ali prehodnih ishemičnih dogodkov, hipofizitisa, cerebelarnega sindroma, nevropatije možganskih živcev in drugih stanj. Med najpogostejšimi nevrološki zapleti osrednjega živčevja je glavobol, ki je lahko ali posledica drugega systemskega obolenja (npr. avtoimunske prizadetosti ščitnice) ali pa je neposredno povezan z nevrološkim zapletom zdravljenja z ZINT (npr. z aseptičnim meningitisom, hipofizitisom). Pojem encefalopatija zajema različna stanja prizadetosti osrednjega živčevja.

### 4. Zdravljenje

Pri zdravljenju se ravnamo po zadnjih ESMO (2022) in ASCO (2018) smernicah. Nevrološki zaplet zdravljenja z ZINT praviloma terja vsaj začasno prekinitev zdravljenja, v primeru hujše klinične slike, ki zahteva hospitalizacijo (zaplet stopnje 3 ali 4) pa trajno prekinitev zdravljenja. V primeru blagega zapleta se izjemoma lahko odločimo za nadaljevanje zdravljenja z ZINT ob hkratni uvedbi peroralne kortikosteroidne terapije. Zaplete blage do zmerne stopnje zdravimo s peroralno kortikosteroidno terapijo v odmerku 0,5 – 1 mg/ kg telesne teže, kar lahko v primeru odsotnosti ali nezadostnosti učinka v sedmih dneh od začetka zdravljenja intenziviramo v intravenozno terapijo v enakem ali v visokem odmerku, t.j. 2 mg/kg telesne teže. Intravenozno kortikosteroidno terapijo vzdržujemo pet do sedem dni oz. do začetka kliničnega izboljšanja, nato pa preidemo na peroralno zdravljenje v shemi postopno upadajočih odmerkov. Z visokimi odmerki kortikosteroidov zdravimo vse zaplete stopnje 3 in 4. Pri slednjih v primeru možne življenjske ogroženosti dodamo zdravljenje z intravenoznimi imunoglobulini v odmerku 2 g/kg telesne teže v petih deljenih odmerkih (t.j. 5 dni) ali dodatno s petimi do sedmimi plazmaferezami. Glede na klinično sliko dodamo ustrezno simptomatsko zdravljenje (npr. zdravljenje nevropatske bolečine).

Smernic glede ponovne uvedbe zdravljenja z ZINT po utrpelem nevrološkem zapletu ni. Odločitev je individualna in praviloma osnovana na podlagi mnenja multidisciplinarnega tima.

## 5. Klinični primer 1

Primer 86-letnega moškega s skvamoznoceličnim karcinomom obraza, pri katerem je bilo ob ugotovljenem progresu bolezni z razsojem v mediastinalne bezgavke in pljuča indicirano zdravljenje z ZINT, je natančneje opisan v prispevku dr. Arko na temo kardiotoksičnosti povzročene z ZINT. Pri gospodu se je nekaj dni po drugi aplikaciji cemiplimaba (t.j. 3-4 tedne po pričetku zdravljenja) ob že prej prisotni blagi parezi obraznih mišic desno po perifernem tipu prizadetosti obraznega živca (na račun stanja po parotidektomiji) subaktno razvila klinična slika z obojestransko ptozo, napredujočo šibkostjo okončin, nestabilno hojo, motnjami požiranja in ortopnejo. V nevrološkem statusu smo ugotavljali ptozo, diplopijo, obojestransko šibkost obraznih mišic po perifernem tipu prizadetosti obraznega živca, dizartrijo, disfagijo ter blago do zmerno simetrično proksimalno mišično šibkost. V laboratorijskih izvidih so izstopale visoke vrednosti kreatin kinaze in mioglobina, kar je govorilo v prid prizadetosti mišič. Elektromiografija je pokazala nizke amplitude potencialov motoričnih enot brez za miastenijo značilnega dekrementa amplitude ob repetitivnem draženju živca ter fibrilacijske potenciale z miotoničnimi izbruhi. Izvid je torej govoril v prid miopatskim spremembam z možnimi pridruženimi znaki motnje živčno-mišičnega stika. Protitelesa proti acetilholinskim receptorjem, ki jih sicer ugotovimo pri do 80 % bolnikov z miastenijo gravis, so bila negativna, prav tako paraneoplastična protitelesa v serumu. Biopsija mišice je pokazala miozitis. Zdravljenje z ZINT je bilo trajno ukinjeno. Uvedeno je bilo intravenozno zdravljenje z metilprednizolonom v odmerku 2 g/kg telesne teže sedem zaporednih dni. Nadaljevali smo s peroralnimi odmerki v postopno upadajoči shemi. 14 dni po uvedbi zdravljenja s steroidi smo opazili pomembno izboljšanje klinične slike, vztrajala je blaga šibkost proksimalnih mišičnih skupin oz. utrujanje ob vzdrževani aktivnosti, znižana moč fleksije v vratu, diskretna ptoza in dizartirja. Kontrolne radiološke preiskave so pokazale dober odziv rakave bolezni na zdravljenje z ZINT.

## 6. Klinični primer 2

49-letni moški s svetloceličnim karcinomom ledvice, z razsojem bolezni v prsnih vretencih (Th 5, Th 12) in pljučih je po lokalni resekciji karcinoma in paliativnem obsevanju skeletnih zasevkov s skupnim odmerkom 24 Gy pričel s sistemskim zdravljenjem z ZINT. Marca 2021 je bilo uvedeno kombinirano zdravljenje z ipilimumabom in nivolumabom. Dva tedna po drugi aplikaciji ZINT (5 tednov po pričetku zdravljenja) je razvil klinično sliko z napredujočimi bolečinami v spodnjih udih, pekočimi občutki na spodnjih okončinah po vzorcu nogavic, postopnim slabšanjem mišične moči in nestabilno hojo. Prvi nevrološki pregled, opravljen dva tedna po prvi prezentaciji kliničnega poslabšanja, je razkril hudo paraparezo s posledično nepokretnostjo. Prisotna je bila arefleksija s senzibilitetnimi motnjami po vzorcu polinevropatije in hudimi nevropatskimi bolečinami. V laboratorijskih izvidih ni bilo znakov okužbe, prisotna je bila blaga hiponatremija. Elektrofiziološka preiskava je pokazala pomembno podaljšan čas prevajanja tako po senzoričnem kot po motoričnem nitju in odsotne F valove, kar je govorilo v prid hudi senzomotorični demielinizacijski polinevropatiji. V osnovni analizi likvorja smo ugotavljali proteinorahijo in limfocitno pleocitozo. Zaradi mejno zvišane vrednosti IgM protiteles proti Boreliji Burgdorferi v likvorju smo uvedli sedemdnevno intravenozno zdravljenje s ceftriaksonom. Tri dni po prvi likvorski analizi je kontrolna analiza pokazala negativne vrednosti protiteles proti Boreliji ter negativno intratekalno sintezo imunoglobulinov, na podlagi česar smo sklepali, da je bil prvi mikrobiološki izvid klinično nepomemben. Razširjene likvorske preiskave na paraneoplastična, antigangliozidna in anti-MAG protitelesa so bile negativne. Z MR glave smo naključno ugotavljali manjši meningeom levo frontalno. Za MR hrbtenice se zaradi odsotnosti kliničnih znakov za okvaro hrbtenjače, kljub znanim kostnim zasevkom v prsni hrbtenici nismo odločili. Tako klinična slika kot izvidi preiskav so govorili v prid hudemu zapletu zdravljenja z ZINT z akutno inflamatorno demielinizacijsko polinevropatijo, znano tudi pod imenom sindrom Guillain-Barre. Zdravljenje z ZINT je bilo trajno ukinjeno. Uvedeno je bilo intravenozno zdravljenje z metilprednizolonom v odmerku 2 g/kg telesne teže pet zaporednih dni. Nadaljevali smo s peroralnimi odmerki v postopno upadajoči shemi. Hude nevropatske bolečine smo obvladovali z visokimi odmerki pregabalina in duloksetinom, prehodno je potreboval dodatek oksikodona. 14 dni po začetku zdravljenja s steroidi smo beležili pomembno izboljšanje mišične moči, in sicer je bil bolnik ponovno zmožen hoje s hoduljo s kolesi. Po dveh mesecih je zmožal samostojno hojo brez pripomočkov. Kontrolne

radiološke preiskave štiri mesece po zdravljenju z ZINT so pokazale napredovanje bolezni v mediastinumu, pljučih in ledvicah. Nadaljeval je z zdravljenjem z zaviralcem tirozin kinaze.

## 7. Zaključek

Nevrološki zapleti zdravljenja z ZINT so redki, zato je pri obravnavi pacienta potrebno najprej misliti na druge pogostejše vzroke poslabšanja kliničnega stanja. Na zaplet, ki je etiološko povezan z uporabo ZINT, pomislimo predvsem, kadar ugotavljamo subakutno nastale nevrološke simptome ali znake (zmedenost, glavobol, motnje očesnih gibov, ptozo, disfagijo, mišično šibkosti, nestabilno hojo, motnje občutkov, dispnejo, hipo-/a-refleksijo ...) v značilnem obdobju po začetku zdravljenja z ZINT (najpogosteje v štirih do šestih tednih po začetku zdravljenja) in obenem le-teh ne moremo pojasniti s pogostejšimi stanji (epileptično aktivnostjo, metabolnimi, strukturnimi, infekcijskimi ali toksičnimi vzroki). Pri zapletih, ki zahtevajo bolnišnično obravnavo, vključimo nevroonkologa z namenom indiciranja smiselnih diagnostičnih postopkov, uvedbe zdravljenja in spremljanja. V primeru zapletov po zdravljenju z ZINT običajno beležimo tudi dober odziv rakave bolezni na zdravljenje, na podlagi česar domnevamo, da pojav toksičnosti lahko napoveduje boljši izhod rakave bolezni.

## Literatura

- Valencia – Sanchez C, Zekeridou A, et al. Paraneoplastic neurological syndromes and beyond emerging with the introduction of immune checkpoint inhibitor cancer immunotherapy. *Front Neurol*, 2021, 12:642800.
- Cuzzubbo S, Javeri F, Tisser M, et al. Neurological adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: review of the literature. *Eur J Canc*, 2017, 73.
- Khan E, Shrestha AK, Elkhooly M, et al. CNS and PNS manifestations in immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *J Neur Sci*, 2022, 432(120089).
- Marini A, Bernardini GL, Gigli M, et al. Neurologic adverse events of immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *Neurology*, 2021: 96(16).
- Haanen J, Obeid M, Spain L, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical practice guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Ann Oncol*, 2022; 33(12): 1217-38.

## Endokrinološki zapleti sistemskega zdravljenja raka Endocrinological complications of systemic cancer treatment

Luka Dobovišek, dr.med.<sup>1,2</sup>, dr. Simona Borštnar, dr.med.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor internistične onkologije, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

<sup>2</sup>Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

### Izvleček

Med sistemskim onkološkim zdravljenjem se lahko pojavijo endokrinološki zapleti. Različna onkološka zdravila lahko vplivajo na delovanje ščitnice, nadledvičnice, hipofize in gonad. Neželen učinek na ščitnico se lahko kaže kot hipotiroza, hipertiroza ali kot patološke laboratorijske vrednosti ščitničnih testov brez motenj v delovanju ščitnice. Osnovno zdravljenje hipotiroze je nadomeščanje ščitničnih hormonov. Glukokortikoidi in imunoterapija lahko povzročijo motnje v delovanju nadledvične žleze oz. adrenalno insuficienco. Diagnozo potrdimo z ACTH testom, hidrokortizon pa je osnovno zdravljenje. Ob imunoterapiji lahko pride do avtoimunega hipofizitisa in posledičnega hipopituitarizma. Diagnozo postavimo na podlagi nizke ravni hormonov, ki jih proizvaja hipofiza, in potrdimo z magnetno resonančno preiskavo. Terapija hipofizitisa je odvisna od jakosti simptomov, osnovo zdravljenja predstavljajo glukokortikoidi. Vpliv sistemskega zdravljenja na spolne žleze je odvisen od vrste prejetih zdravil, skupnega odmerka citostatikov in starosti. Pri moških prihaja v poštev kriokonzervacija sperme. Metode za ohranjanje plodne sposobnosti pri ženskah vključujejo shranjevanje zarodkov, shranjevanje jajčnih celic in shranjevanje ter presaditev tkiva jajčnika.

**Ključne besede:** sistemsko onkološko zdravljenje, endokrinološki zapleti, hipotiroza, adrenalna insuficienca, hipofizitis, plodnost

### Abstract

Endocrinological complications may occur during systemic oncological treatment. Various oncology drugs can affect the functioning of the thyroid gland, adrenal glands, pituitary gland and gonads. An adverse effect on the thyroid may manifest as hypothyroidism, hyperthyroidism, or as pathological laboratory values of thyroid tests without thyroid dysfunction. The primary treatment for hypothyroidism is thyroid hormone replacement. Glucocorticoids and immunotherapy can cause disorders in the function of the adrenal gland or adrenal insufficiency. The diagnosis is confirmed with an ACTH test, and hydrocortisone is the basic treatment. Immunotherapy can lead to autoimmune hypophysitis and consequent hypopituitarism. The diagnosis is made on the basis of a low level of hormones produced by the pituitary gland and confirmed by a magnetic resonance examination. The therapy of hypophysitis depends on the severity of symptoms, glucocorticoids are the basis of treatment. The effect of systemic treatment on the gonads depends on the type of drugs received, the total dose of cytostatics and age. For men, sperm cryopreservation is considered. Methods to preserve fertility in women include embryo storage, oocyte storage, and ovarian tissue storage and transplantation.

**Keywords:** systemic oncology treatment, endocrinological complications, hypothyroidism, adrenal insufficiency, hypophysitis, fertility

## 1. Uvod

V zadnjih letih se je prognoza številnih rakov izboljšala zaradi novih načinov zdravljenja, vključno z zaviralci tirozin kinaz (TKI) in imunoterapijo. Kljub velikemu kliničnemu pomenu pa ta zdravila prinašajo s seboj tudi neželene učinke, vključno endokrine, ki lahko postanejo resni in smrtno nevarni, če niso pravočasno diagnosticirani in pravilno zdravljeni. Pozorni moramo biti na delovanje ščitnice, nadledvičnice, hipofize in gonad.

## 2. Motnje delovanja ščitnice ob sistemskem zdravljenju

Motnje delovanja ščitnice, kot posledica različnih protirakavih zdravil, se lahko kažejo predvsem kot hipotiroza ali kot (navadno prehodna) hipertiroza. Sistemska terapija lahko povzroči tudi nenormalne teste delovanja ščitnice brez motenj v samem delovanju. Zdravila, ki povzročijo ta stanja, so navedena v Tabeli 1.

<b>HIPOTIROIDIZEM</b>	
<b>Zaviranje sinteze in/ali sproščanja in/ali ščitničnega hormona</b>	aminoglutetimid, talidomid, selperkatinib
<b>Zmanjšana absorpcija T4</b>	raloksifen
<b>Imunska disregulacija</b>	interferon alfa, interleukin-2, ipilimumab, alemtuzumab, pembrolizumab, nivolumab
<b>Destruktivni tiroiditis:</b>	TKI (npr. sunitinib, sorafenib); ZIKT (nivolumab, pembrolizumab in ipilimumab)
<b>Povečana dejodiacija T3</b>	TKI (npr. sorafenib)
<b>HIPERTIROIDIZEM</b>	
<b>Imunska disregulacija</b>	interferon alfa, interleukin-2, ipilimumab, alemtuzumab, pembrolizumab
<b>Zdravila, ki povzročajo nenormalne teste delovanja ščitnice, brez motenj delovanja ščitnice</b>	
<b>Nizek serumski TBG</b>	androgeni, glukokortikoidi, L-asparaginaza
<b>Visoka serumska TBG</b>	estrogeni, tamoksifen, raloksifen, 5-fluouracil, mitotan
<b>Zmanjšana vezava T4 na TBG</b>	furosemid, heparin (prek prostih maščobnih kislin), nekatera nesteroidna protivnetna zdravila
<b>Zaviranje izločanja TSH</b>	glukokortikoidi, oktreetid
<b>Motena pretvorba T4 v T3</b>	glukokortikoidi

Tabela 1: Zdravila, ki povzročajo motnje delovanja ščitnice ali nenormalne teste delovanja ščitnice brez motenj delovanja ščitnice. TKI zaviralci tirozin kinaz; ZIKT zaviralci imunskih kontrolnih točk; TBG na tiroksin vezani globulin; TSH ščitnico stimulirajoči hormon; T3 trijodtironin; T4 tiroksin

Prvi korak v diagnostiki nepravilnega delovanja ščitnice je določitev nivoja ščitnico stimulirajočega hormona (TSH), trijodtironina (T3) in tiroksina (T4). Tako lahko ločimo primarni hipotiroidizem (visoka serumska koncentracija TSH in nizka serumska koncentracija T4, subklinični hipotiroidizem (visoka koncentracija TSH in normalna koncentracija prostega T4) in hipotiroidizem, ki ga povzroča bolezen



hipotalamusa ali hipofize (nizka serumska koncentracija T4 in serumska koncentracija TSH, ki ni ustrezno povišana).

Namen zdravljenja motenj ščitnice je izboljšanje simptomov, normalizacija serumskega izločanja TSH ter zmanjšanje velikosti golše (če je prisotna). Potrebno je tudi izogibanje prekomernemu zdravljenju (iatrogena tirotoksikoza).

Zdravljenje izbire za korekcijo hipotiroidizma je sintetični T4 (levotiroksin). T4 je prohormon z zelo malo intrinzične aktivnosti, v perifernih tkivih se dejodinira, da tvori T3, aktivni ščitnični hormon. Ta proces dejodinacije predstavlja približno 80% celotne dnevne proizvodnje T3 pri zdravih osebah. Približno 70 do 80 odstotkov odmerka T4 se absorbira in ker je razpolovna doba T4 v plazmi dolga (sedem dni), zdravljenje enkrat na dan povzroči skoraj konstantne serumske koncentracije T4 in T3, ko je stanje dinamičnega ravnovesja doseženo.

### **3. Motnje v delovanju nadledvične žleze ob sistemskem zdravljenju**

Iatrogeno povzročeno supresijo osi hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza (HPA) so razpoznali kot pomembno klinično težavo in potencialno življenje ogrožajoče stanje od sredine 20. stoletja, ko se pričeli uporabljati glukokortikoide (GK).

GK so med najpogosteje predpisanimi protivnetnimi zdravili po vsem svetu (do 3 % populacije). Zavirajo os HPA z inhibicijo hipotalamičnega kortikotropin-sproščujočega hormona in hipofiznega adrenokortikotropnega hormona (ACTH). Nenadna ali neustrezno vodena ukinitiv GK lahko povzroči klinično pomembno adrenalno insuficienco (AI). Simptomi se pogosteje pojavijo v nekaj tednih po prekinitvi zdravljenja. Pomanjkanje trofičnih dražljajev ACTH za nadledvično žlezo sčasoma vodi do atrofije nadledvične žleze, kar prispeva k pojavi AI.

AI se razvije pri 1 % bolnikov, ki prejemajo terapijo z ZIKT, pogosteje pri tistih, ki so prejeli kombinacijo anti-CTLA4 in anti-PD1/PD-L1 (4 %–8 %). Med različnimi ZIKT so poročali o AI pri zdravljenju z nivolumabom, pembrolizumabom in ipilimumabom, z medianim nastopom 10 tednov po pričetku zdravljenja. Verjetni mehanizmi, na katerih temelji razvoj AI zaradi ZIKT, so imunsko uničenje nadledvičnih žlez, ki je posledica hiperstimulacije imunskega sistema, antiadrenalnih protiteles, atrofija žleze in pomanjkanje ACTH v hipofizi (sekundarna AI).

Pogostost iatrogeno povzročene AI se je po podatkih ameriške Uprave za hrano in zdravila (FDA) v zadnjih dvajsetih letih povečala kar za šestnajstkrat. Če so bili bila v začetku tisočletja pri več kot četrtini bolnic vzrok AI GK, pa dvajset let kasneje prvo mesto pripada monoklonskim protitelesom, ki povzročijo kar tretjino AI.

Diagnozo AI postavimo z določitvijo nivoja jutranjega kortizola v serumu ter nivoja adenokortikotropnega hormona (ACTH) v plazmi. Plazemski ACTH je pri osebah z adrenalno insuficienco značilno visok (>22 nmol/l), jutranji nivo kortizola v serumu pa je običajno nizek (<83nmol/l), vendar lahko niha. Za potrditev diagnoze se uporablja stimulacijski test, pri katerem opazujemo porast kortizola ob eksogenem dodatku ACTH. Pri zdravih osebah se ob testu koncentracija kortizola v serumu poveča (> 500 nmol/l), pri bolnikih z AI pa ustreznega porasta ni. Zvišan nivo ACTH v plazmi potrjuje diagnozo AI.

AI zdravimo z nadomestnim zdravljenjem s hidrokortizonom (10-25 mg dnevno v 2-3 odmerkih pooralno). Odmerjanje zdravil je potrebno prilagoditi za preprečitev akutne AI ob stresnih stanjih. Odmerek hidrokortizona se določi na osnovi klinične ocene in odziva na zdravljenje, upošteva se bolnikovo počutje in prisotnost znakov prevelikega ali premajhnega nadomeščanja hormonov.

### **4. Motnje v delovanju hipofize ob sistemskem zdravljenju**

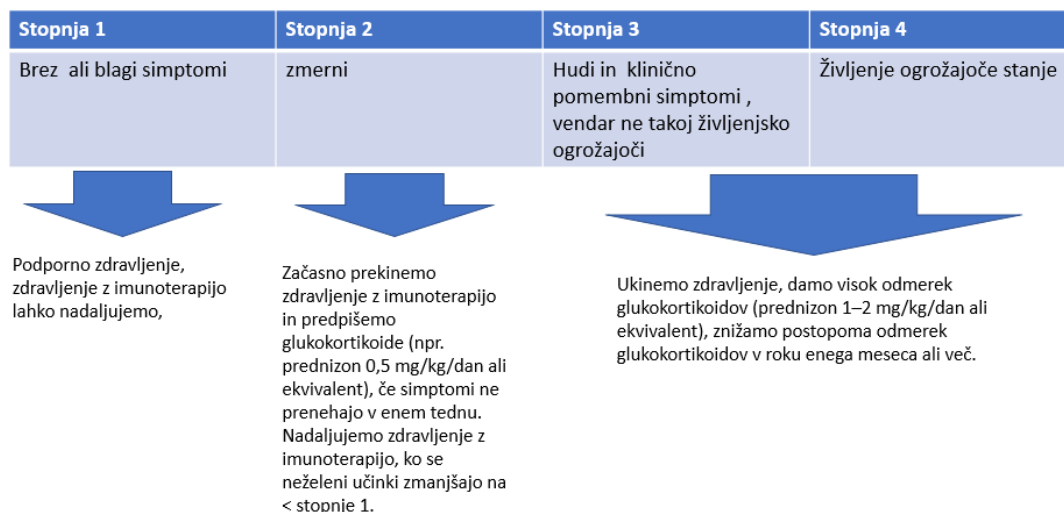
Do uporabe imunoterapije ni bilo protirakavih zdravil, ki bi povzročila hipopituitarizem. ZIKT so najpogostejša zdravila, ki povzročijo motnje v delovanju hipofize oz. hipofizitis. Vzrok okvare je vnetje hipofize, ki povzroči zmanjšano proizvodnjo hormonov. Mehanizem hipofizitisa ostaja ne povsem

pojasnjen, najverjetnejša hipoteza je imunsko uničenje, ki ga posredujejo T-limfociti. Pri ipilimumabu so se simptomi pojavili v medianem času 11 tednov po začetku zdravljenja (pred četrtim odmerkom), kar kaže na možen kumulativni učinek, vendar pa so o pojavu hipofizitisa poročali tudi že 4 tedne po prvi infuziji.

Diagnozo postavimo na podlagi nizke ravni hormonov, ki jih proizvaja hipofiza: ACTH, TSH, folikle stimulirajoči hormon, luteinizirajoči hormon, rastni hormon (GH) in prolaktin.

V diferencialni diagnozi pridejo v poštev primarna AI (nizek kortizol ali neustrezen stimulacijski test s kortizolom in visokim ACTH) in primarni hipotiroidizem (nizek nivo prostega T4 in visok nivo TSH). Z magnetno resonanco lahko potrdimo diagnozo hipofizitisa. Preiskava pogosto pokaže povečanje in otekanje hipofize.

Hipofizitis se zdravi glede na jakost simptomov (Slika 1).



Slika 1: Stopnje hipofizitisa in zdravljenje

## 5. Vpliv sistemskega zdravljenja na plodnost

Sistemsko zdravljenje raka lahko vpliva na plodnost. Vpliv je odvisen od vrste prejetih zdravil (citostatska shema), skupnega odmerka citostatikov in starosti. Sistemsko zdravljenje lahko vpliva na produkcijo spermijev pri moških ter razvoj amenoreje pri ženskah (Tabela 2).

Tabela 2: Tveganje amenoreje in azoospermije

Stopnja tveganja	Vrsta terapije	
	Ženske	Moški
<b>Veliko tveganje:</b> (>80 % tveganje dokončne amenoreje pri ženskah in podaljšane azoospermije pri moških)	-alkilirajoči citostatiki pri transplantaciji kostnega mozga (ciklofosfamid, busulfan, melfalan) -obsevanje na področje, ki zajame jajčnike -CMF, CEF, CAF, TAC x 6 ciklov pri ženskah ≥ 40 let	-obsevanje > 2.5 Gy na moda -klorambucil (1.4 g/m <sup>2</sup> ) -ciklofosfamid (19 g/m <sup>2</sup> ) -prokarbazin (4 g/m <sup>2</sup> ) -melfalan (140 mg/m <sup>2</sup> ) -cisplatin (500 mg/m <sup>2</sup> ) -BCNU (1 g/m <sup>2</sup> ) in CCNU (500 mg/m <sup>2</sup> )
<b>Srednje tveganje:</b> (40% - 60% tveganje dokončne)	-BEACOPP -CMF, CEF, CAF, TAC x	-busulfan (600 mg/kg) -ifosfamid (42 g/m <sup>2</sup> )

amenoreje pri ženskah; možna podaljšana azoospermija pri moških)	6 ciklov pri ženskah starosti 30–39 let -AC x 4 pri ženskah ≥ 40 let  -AC ali EC x 4 → taksani	-BCNU (300 mg/m <sup>2</sup> ) -nitrogen mustard -actinomycin D
<b>Majhno tveganje:</b> (<20% tveganje dokončne amenoreje pri ženskah; začasna azoospermija pri moških)	-ABVD pri ženskah ≤ 32 let -CHOP x 4–6 ciklov -CVP -terapija AML (antraciklini/citarabin) - terapija ALL (več citostatikov) -CMF, CEF, CAF, TAC x 6 ciklov pri ženskah ≤ 30 let -AC x 4 cikle pri ženskah ≤ 40 let	-karboplatin (2 g/m <sup>2</sup> ) -doksorubicin (770 mg/m <sup>2</sup> ) -tiotepa (400 mg/m <sup>2</sup> ) -citozin arabinozid(1 g/m <sup>2</sup> ) -vinblastin (50 g/m <sup>2</sup> ) -vinkristin (8 g/m <sup>2</sup> )
<b>Zelo majhno/brez tveganja</b>	-ABVD pri ženskah < 32 let -metotreksat -fluorouracil -vinkristine -tamoksifen	-amsakine -bleomicin -dakarbazin -daunorubicin -epirubicin -etoposide -fludarabin -fluorouracil -6-merkaptopurin -metotheksat -mitoksantron -tiogvanin -prednison  -interferon-α
<b>Neznano tveganje</b>	-monoklonska protitelesa (trastuzumab, bevacizumab, cetuksimab) -zaviralci tirozin kinaz (erlotinib, imatinib)	-oksaliplatin -Irinotecan -monoklonska protitelesa (trastuzumab, bevacizumab, cetuximab) -zaviralci tirozin kinaz (erlotinib, imatinib)  -taksani

CMF ciklofosfamid, methotreksat, fluorouracil, CEF ciklofosfamid, epirubicin, fluorouracil, CAF ciklofosfamid, doksorubicin, fluorouracil, TAC docetaksel, doksorubicin, ciklofosfamid, BEACOPP doksorubicin, belomicin, vinkristin, etoposid, ciklofosfamid, prokrbazine, BCNU karmustine, CCNU lomustin, AC doksorubicin, ciklofosfamid, EC epirubicin, ciklofosfamid, ABVD doksorubicin, bleomicin, vinblastin, dakarbazin, CHOP ciklofosfamid, doksorubicin, vinkristine, prednison, CVP ciklofosfamid, vincristin, prednison, AML akutna mieloična levkemija, ALL akutna limfocitna levkemija

Kriokonzervacija sperme pred pričetkom zdravljenja je uveljavljen postopek za ohranitev plodne sposobnosti pri moških, predvsem pri bolnikih z rakom mod in limfomi. Bolnika je potrebno seznaniti o možnem vplivu zdravljenja na plodnost in napotiti k reproduktivnemu ginekologu za postopek kriokonzervacije. Odmrznjeno seme se uporabi za oploditev v postopku intrauterine inseminacije (vbrizganje semena neposredno v maternico partnerke ali pa v postopku zunajtelesne oploditve (IVF).

Metode za ohranjanje plodne sposobnosti pri ženskah vključujejo shranjevanje zarodkov, shranjevanje jajčnih celic, shranjevanje in presaditev tkiva jajčnika. Za bolnice, ki potrebujejo takojšnjo kemoterapijo,

je shranjevanje tkiva jajčnika ter kasnejša presaditev tkiva v medenično votlino (ortotopna presaditev) ali zunaj nje (heterotopna presaditev) edina možnost za ohranitev lastnih gamet.

V sklop ohranjanja plodne sposobnosti pri ženskah spadajo načrt zdravljenja in ocena tveganja za nastanek neplodnosti, seznanitev bolnice s tveganjem za izgubo ali zmanjšanje plodne sposobnosti, posvetovanje o možnostih ohranitve plodnosti z reproduktivnimi ginekologi in embriologi. Sledi skupna odločitev bolnika, onkologa, ginekologa in embriologa o najprimernejšem varnem postopku ohranjanja plodnosti glede na: prognozo bolezni, starost, način zdravljenja in željo bolnika.

Vloga medikamentozne ovarijske supresije kot zaščite jajčnikov med kemoterapijo pri dopolnilnem zdravljenju raka dojk ni povsem razjasnjena. Lahko se uporabi kot zaščita jajčnikov, vendar nikoli kot nadomestilo ostalim metodam za ohranjanje plodne sposobnosti.

## 6. Zaključek

Endokrine neželene učinke je treba nemudoma diagnosticirati in zdraviti, saj zmanjšajo kakovost življenja, lahko pa so tudi življenje ogrožujoči. Pomembna je edukacija bolnikov, saj zgodnja razpoznavna spodbudi zgodnjo diagnozo in zdravljenje. V večini primerov je mogoče endokrine neželene učinke ustrezno obvladati.

## Literatura

- Puliani G, Appetecchia M. Endocrine Toxicities of Antineoplastic Therapy. *Cancers (Basel)*. 2021 Jan 14;13(2):294.
- Raschi E, Fusaroli M, Massari F, Mollica V, Repaci A, Ardizzoni A, Poluzzi E, Pagotto U, Di Dalmazi G. The Changing Face of Drug-induced Adrenal Insufficiency in the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 Jul 14;107(8):e3107-e3114.
- Barnabei A, Senes P, Scoppola A, Chiefari A, Iannantuono GM, Appetecchia M, Torino F. Endocrine Toxicities of Antineoplastic Therapy: The Adrenal Topic. *Cancers (Basel)*. 2022 Jan 25;14(3):593.
- Hamnvik OP, Larsen PR, Marqusee E. Thyroid dysfunction from antineoplastic agents. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(21):1572. S
- Boucai L, Salas-Lucia F, Krishnamoorthy GP, Sherman E, Rudin CM, Drilon A, Bianco AC, Fagin JA. Selpercatinib-Induced Hypothyroidism Through Off-Target Inhibition of Type 2 Iodothyronine Deiodinase. *JCO Precis Oncol*. 2022;6:e2100496.
- Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, Hodi FS, Min L, Krop IE, Tolaney SM. Incidence of Endocrine Dysfunction Following the Use of Different Immune Checkpoint Inhibitor Regimens: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2018;4(2):173.
- Fish LH, Schwartz HL, Cavanaugh J, Steffes MW, Bantle JP, Oppenheimer JH. Replacement dose, metabolism, and bioavailability of levothyroxine in the treatment of hypothyroidism. Role of triiodothyronine in pituitary feedback in humans. *N Engl J Med*. 1987;316(13):764.
- Lambertini M, Del Mastro L, Pescio MC, *et al.* Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting. *BMC Med* 2016; 14: 1.

# Kožna toksičnost sistemskega zdravljenja raka

## Cancer Treatment-Related Skin Toxicity

Blaž Tomič, dr. med.<sup>1,2</sup>, doc. dr. Tanja Mesti, dr. med.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor internistične onkologije, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

<sup>2</sup>Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

### Izvleček

Koža bolnika je lahko spremenjena zaradi osnovne bolezni ali zaradi neželenih učinkov sistemskega zdravljenja. Skupno neželeni učinki na koži predstavljajo 8,04% vseh neželenih učinkov pri sistemski terapiji raka (18-72 % pri kemoterapiji, 75-90 % pri tarčni terapiji in >30 % pri imunoterapiji). Ob pojavu kožne toksičnosti moramo v klinični praksi presoditi, kdaj lahko s sistemsko terapijo nadaljujemo in kdaj sprememba kliničnega stanja predstavlja smrtno nevaren zaplet. V nadaljevanju so opisane alopecija, sindrom roka-noga, reakcija roka-noga, oniholiza in paronihija, akneiformni izpuščaji, pruritus in kožna toksičnost imunoterapije.

**Ključne besede:** podpora terapija, kožna toksičnost, alopecija, sindrom roka-noga, reakcija roka-noga, oniholiza, paronihija, akneiformni izpuščaji, pruritus, kožna toksičnost imunoterapije.

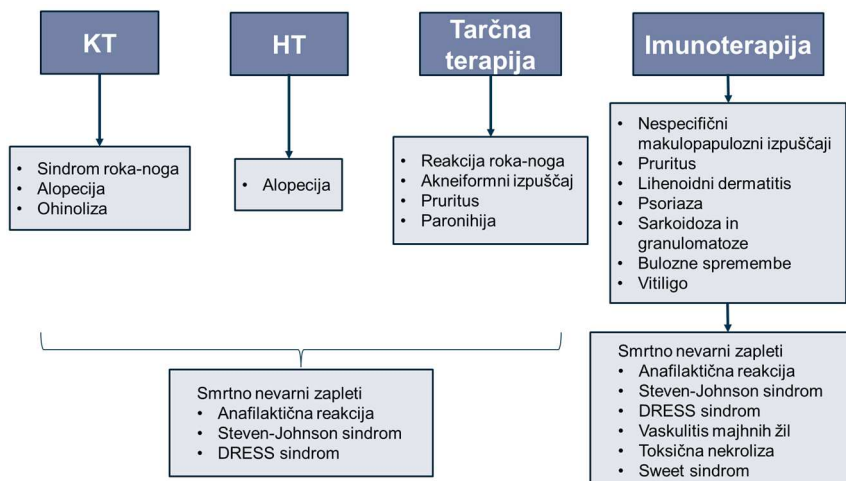
### Abstract

The patient's skin may be changed due to the underlying disease or due to adverse effects of systemic treatment. In total, side effects on the skin represent 8.04% of all side effects in systemic cancer therapy (18-72% in chemotherapy, 75-90% in targeted therapy and >30% in immunotherapy). When skin toxicity occurs, we must judge in clinical practice when we can continue with systemic therapy and when a change in the clinical condition represents a life-threatening complication. Alopecia, hand-foot syndrome, hand-foot reaction, onycholysis and paronychia, acneiform rash, pruritus, and skin toxicity of immunotherapy are described below.

**Keywords:** supportive therapy, skin toxicity, alopecia, hand-foot syndrome, hand-foot reaction, onycholysis, paronychia, acneiform rash, pruritus, skin toxicity of immunotherapy.

## 1. Uvod

Koža bolnika je lahko spremenjena zaradi osnovne bolezni ali zaradi neželenih učinkov sistemskega zdravljenja. Pri zdravljenju s kemoterapijo se kožna toksičnost lahko pojavi v 18-72 %, pri tarčni terapiji 75-90 %, pri imunoterapiji v več kot 30 %. Skupno neželeni učinki na koži predstavljajo 8,04% vseh neželenih učinkov pri sistemski terapiji, zaradi česar imajo pomemben psihosocialen učinek na bolnika in po nekaterih ocenah vplivajo na prilagoditev zdravljenja v 36-76 %. Ob pojavu kožne toksičnosti moramo v klinični praksi presoditi, kdaj lahko s sistemsko terapijo nadaljujemo in kdaj sprememba kliničnega stanja predstavlja smrtno nevaren zaplet (Slika 1).



Slika 1: kožna toksičnost sistemskega zdravljenja raka. KT-kemoterapija, HT-hormonska terapija, DRESS-Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms

## 2. Alopecija

Alopecija je izguba oziroma redčenje las zaradi sistemske terapije, lahko je stadija I (manj kot 50 % izguba las) ali II (več kot 50 % izguba las). Pri kemoterapiji solidnih tumorjev se pojavi pri 24 % pacientov, od tega stopnje 2 v 48%. Vidna je 1 do 3 tedne po kemoterapiji, 65 % pacientov navaja tudi spremembe v barvi in strukturi novih las po končani kemoterapiji. Pri hormonski terapiji se alopecija pojavi pri 4,4, % pacientov (od 0 % do 25 %, višja incidenca pri Tamoksifenu in aromataznih inhibitorjih). Večina pacientov beleži neenakomerno alopecijo stopnje 1, pojavnost je večja v postmenopavzalnem obdobju, najizrazitejša je po 6-18 mesecih.

Diferencialno diagnostično je potrebno izključiti druge vzroke alopecije (ščitnični hormoni, zaloge vitamina D, železa in cinka). Po presoji lečečega onkologa se priporoča hlajenje skalpa s hladilnim pokrivalom (20-45 minut pred in 20-150 minut po kemoterapiji) ter topičen nanos 5 % Minoksidila po kemoterapiji in hormonski terapiji. Raziskave niso pokazale statistično večjega tveganja za nastanek kožnih metastaz v področju hlajenega predela kože.

## 3. Sindrom roka-noga

Sindrom roka-noga je praviloma simetrična reakcija na rokah in/ali stopalih, bolj pogosto se pojavi na rokah. V večini primerov se pojavijo bolečina, otekanje, eritem in hiperkeratoza (stopnja I in II), redko se pojavijo mehurji, erozije, ulceracije, krvavitve (stopnja III in IV). Pojavi se pri uporabi 5-fluorouracila v 6-34 %, kapecitabina v 50%-60%, doksorubicina v 22%-29%, liposomanega doksorubicina v 40%-50%, docetaksela v 6%-58% in citarabina v 14%-33%.

Bolnik lahko zmanjša tveganje za nastanek sindroma roka-noga z zmanjšanjem bremenitve rok in nog (na primer manj dolgotrajnega dela brez zaščite, omejitev stika s kemičnimi agensi) ter uporabo kreme z 10 % Ureo 3x dnevno. Pred uvedbo zdravljenja z 5-fluorouracilom in kapecitabinom je smiselno določiti mutacije gena za dihidropirimidin dehidrogenazo, v primeru zmanjšane oziroma neaktivne različice encima je potrebno odmerke kemoterapevtika prilagoditi oziroma je zdravljenje kontraindicirano. V primeru pojava sindroma roka-noga stopnje III ali IV je potrebna oskrba sprememb, po presoji lečečega onkologa tudi prilagoditev doze ali intervala odmerjanja. Raziskave so pokazale statistično večje celokupno preživetje in preživetje brez napredovanja bolezni pri bolnikih z bolj izraženim sindromom roka-noga.

## 4. Reakcija roka-noga

Reakcija roka-noga je reakcija, ki je praviloma odvisna od odmerka in je lokalizirana na mesta večje obremenitve. Pojavi se pri uporabi B-Raf serin-treonin kinaznih (BRAF) inhibitorjev, sorafeniba (10%-62%), kabozantiniba (40%-60%), sunitiniba (10%-50%) in regorafeniba (47%). V 5-20 % so spremembe stopnje III ali IV. Raziskave so pokazale statistično večje celokupno preživetje in preživetje brez napredovanja bolezni pri bolnikih z bolj izraženo reakcijo roka-noga.

## 5. Oniholiza in paronihija

Oniholiza je odstop nohta od nohtne plošče, ki se pogosto pojavi pri uporabi paklitaksela (43.7%) ali docetaksela (34.9%), v blažji obliki tudi pri kapecitabinu, etopozidu, citarabinu, ciklofosfamidu, doksorubicinu ali tarčni terapiji. Pri 16–20 % pacientov zdravljenih z inhibitorji receptorja za epidermalni rastni faktor (EGFR) se pojavijo tudi spremembe kože okoli nohtov, ki se kažejo z bolečino, oteklino, rdečino, razpokami in vraščenim nohtom. Svetuje se preventivna nega nohtov in preprečevanje poškodb, ob terapiji s Taksani tudi uporaba hladilnih rokavic in nogavic po presoji lečečega onkologa. Raziskave niso pokazale statistično večjega celokupnega preživetja pri bolnikih z bolj izraženo oniholizo in paronihijo.

## 6. Akneiformni izpuščaj

Akneiformni izpuščaj je reakcija z izbruhom papul in pustul po področju glave, obraza in zgornjega dela trupa. Pri bolnikih, ki so zdravljeni z EGFR inhibitorji (zaviralci tirozin kinaznega receptorja za EGFR, cetuksimab, panitumumab) se pojavi v 75-90 %, od tega 10-20 % stopnje III ali IV, pri do 38 % je prisotna bakterijska infekcija. Pri bolnikih, zdravljenjih z zaviralci mitogen aktivirane protein kinaze (MEK) (na primer Trametinib, Kobimetinib) se pojavi v 74-85 %, od tega 5-10 % stopnje III ali IV. Priporoča se izogibanje pogostemu čiščenju z vročo vodo, izpostavitvi kemičnim agensom ter izpostavljenosti soncu. Za preprečevanje nastanka izpuščaja je indicirana uporaba kreme za sončenje z zaščitnim faktorjem nad 15 ter uporaba vlažilnih krem z ureo 5-10 %, ob pojavu pustul in obsežnega izpuščaja lahko lečeči onkolog predpiše topično zdravljenje s Klindamicinom, sistemsko zdravljenje z Doksiciklinom ter zdravljenje s topičnimi ali sistemskimi kortikosteroidi. Raziskave so pokazale statistično večje celokupno preživetje pri bolnikih z bolj izraženim akneiformnim izpuščajem.

## 7. Pruritus

Srbečica, ki nastane kot posledica aplikacije zdravila in je kronična po 6 tednih. Pogosto se pojavi v kombinacijami z drugimi kožnimi manifestacijami. Pojavi se pri tarčni terapiji in imunoterapiji, najpogostejše pri EGFR inhibitorjih. Pruritus stopnje I je blag in lokalno omejen, pri stopnji II je bolj intenziven, pojavi se na večjem predelu telesa, še vedno občasno izgine. Pruritus stopnje III in IV postane konstanten, omejuje vsakodnevne aktivnosti in spanje. Lokalne aplikacije kreme z mentolom 0,5 % in topičnimi kortikosteroidi pomagajo pri obvladovanju lokalno omejenega pruritusa, za sistemsko zdravljenje v prvi liniji predpišemo antihistaminike (druge generacije, če so težave podnevi in prve generacije, če so težave ponoči ponoči), v drugi liniji antiepileptike, po potrebi tudi triciklične antidepressive, sistemske kortikosteroide in Nevrokinin-1 (NK-1) receptorske antagonist.

## 8. Kožna toksičnost imunoterapije

Kožna toksičnost imunoterapije predstavlja >50 % stranskih učinkov imunoterapije. Večina kožne toksičnosti imunoterapije je stopnje I (<10 % površine kože) ali II (10-30 % površine kože), reakcije stopnje III (>30 % površine kože) ali IV (smrtno nevaren zaplet) se pojavijo < 5%. Bolj pogosto se srečamo z nespecifičnimi makulopapuloznimi izpuščaji, pruritusom, lihenoidnim dermatitisom, psorazio, sarkoidozo in granulomatoznimi spremembami, buloznimi spremembami ter vitiligom. Nujno je potrebno prepoznati redke smrtno nevarne zaplete kot so Stevens-Johnson sindrom, DRESS sindrom, vaskulitis majhnih žil, toksično nekrolizo in Sweet sindrom. Pri obvladovanju simptomov stopnje I in II predpišemo topične kortikosteroide in sistemske antihistaminike, pri obvladovanju persistentnih in motečih simptomov pri reakciji stopnje II ter reakciji stopnje III in IV je indicirano zdravljenje s sistemskimi kortikosteroidi in prekinitev imunoterapije. Uporabimo lahko Prednizolon 0,5-1 mg/kg pri reakciji stopnje II ali III ter 1-2 mg/kg pri reakciji stopnje IV, ob ustreznem odgovoru odmerok postopoma znižamo preko 4 tednov. Pri reakcijah stopnje II in III lahko zdravljenje z imunoterapijo nadaljujemo, ko so simptomi obvladani (ne presegajo kriterijev za stopnjo I) ter smo dosegli ustrezno znižanje dnevne doze sistemskih kortikosteroidov (pod 10 mg/dan). Pri reakcijah stopnje IV je nadaljevanje z imunoterapijo kontraindicirano.

Vitiligo je stranski učinek imunoterapije, pri katerem se pri bolniku pojavijo področja razbarvanja kože in/ali dlak po telesu. Pojavi se pri 5-25 % pacientov, ki so zdravljeni z imunoterapijo. Raziskave so pokazale statistično daljše celokupno preživetje in preživetje brez napredovanja bolezni pri bolnikih pri katerih se pojavi vitiligo.

## 9. Zaključek

Kožna toksičnost sistemskega zdravljenja raka pomembno vpliva na kvaliteto življenja bolnikov in lahko vodi v prekinitev in prilagoditev zdravljenja 36-76 %. Ob pojavu kožne toksičnosti moramo v klinični praksi presoditi, kdaj in pod kakšnimi pogoji lahko s sistemsko terapijo nadaljujemo in kdaj sprememba

kliničnega stanja predstavlja smrtno nevaren zaplet, ki zahteva prekinitev zdravljenja oziroma prilagoditev terapije. Raziskave so pokazale, da nekateri neželeni učinki, ki nastanejo kot posledica kožne toksičnosti sistemske terapije, statistično podaljšajo celokupno preživetje in/ali preživetje brez napredovanja bolezni.

## Literatura

- Lacouture ME, Sibaud V, Gerber PA, van den Hurk C, Fernández-Peñas P, Santini D, Jahn F, Jordan K; ESMO Guidelines Committee. Prevention and management of dermatological toxicities related to anticancer agents: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2021 Feb;32(2):157-170. doi: 10.1016/j.annonc.2020.11.005. Epub 2020 Nov 25. PMID: 33248228.
- Haanen JBAG, Carbonnel F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, Jordan K; ESMO Guidelines Committee. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017 Jul 1;28(suppl\_4):iv119-iv142. doi: 10.1093/annonc/mdx225. Erratum in: *Ann Oncol.* 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv264-iv266. PMID: 28881921.
- Weber JS, Kähler KC, Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *J Clin Oncol.* 2012 Jul 20;30(21):2691-7. doi: 10.1200/JCO.2012.41.6750. Epub 2012 May 21. PMID: 22614989.
- Lacouture ME, Anadkat MJ, Bensadoun RJ, Bryce J, Chan A, Epstein JB, Eaby-Sandy B, Murphy BA; MASCC Skin Toxicity Study Group. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of EGFR inhibitor-associated dermatologic toxicities. *Support Care Cancer.* 2011 Aug;19(8):1079-95. doi: 10.1007/s00520-011-1197-6. Epub 2011 Jun 1. PMID: 21630130; PMCID: PMC3128700.
- Stintzing S, Fischer von Weikersthal L, Vehling-Kaiser U, Stauch M, Hass HG, Dietzfelbinger H, Oruzio D, Klein S, Zellmann K, Decker T, Schulze M, Abenhardt W, Puchtler G, Kappauf H, Mittermüller J, Haberl C, Giessen C, Moosmann N, Heinemann V. Correlation of capecitabine-induced skin toxicity with treatment efficacy in patients with metastatic colorectal cancer: results from the German AIO KKK-0104 trial. *Br J Cancer.* 2011 Jul 12;105(2):206-11. doi: 10.1038/bjc.2011.227. PMID: 21750558; PMCID: PMC3142807.
- V Sagar, S Wu, MN Dickler, ME Lacouture, Alopecia With Endocrine Therapies in Patients With Cancer, *The Oncologist*, Volume 18, Issue 10, October 2013, Pages 1126–1134, doi: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2013-0193>.
- Ensslin CJ, Rosen AC, Wu S, Lacouture ME, Pruritus in patients treated with targeted cancer therapies: Systematic review and meta-analysis, *Journal of the American Academy of Dermatology*, Volume 69, Issue 5, 2013, Pages 708-720, ISSN 0190-9622, doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.06.038>.
- Thomas R, Williams M, Cauchi M, Berkovitz S, Smith SA. A double-blind, randomised trial of a polyphenolic-rich nail bed balm for chemotherapy-induced onycholysis: the UK polybalm study. *Breast Cancer Res Treat.* 2018 Aug;171(1):103-110. doi: 10.1007/s10549-018-4788-9. Epub 2018 May 7. PMID: 29736742.
- Ocvirk J. Neželeni učinki zdravil za sistemsko zdravljenje raka na koži. *Onkologija (Ljubljana) letnik 13. številka 1 (2009) str. 37-40.*
- Stintzing S, Fischer von Weikersthal L, Vehling-Kaiser U, Stauch M, Hass HG, Dietzfelbinger H, Oruzio D, Klein S, Zellmann K, Decker T, Schulze M, Abenhardt W, Puchtler G, Kappauf H, Mittermüller J, Haberl C, Giessen C, Moosmann N, Heinemann V. Correlation of capecitabine-induced skin toxicity with treatment efficacy in patients with metastatic colorectal cancer: results from the German AIO KKK-0104 trial. *Br J Cancer.* 2011 Jul 12;105(2):206-11. doi: 10.1038/bjc.2011.227. PMID: 21750558; PMCID: PMC3142807.
- Dousset L, Pacaud A, Barnette T, Kostine M, Dutriaux C, Pham-Ledard A, Beylot-Barry M, Gérard E, Prey S, Andreu N, Boniface K, Seneschal J. Analysis of tumor response and clinical factors associated with vitiligo in patients receiving anti-programmed cell death-1 therapies for melanoma: A cross-sectional study. *JAAD Int.* 2021 Oct 19;5:112-120. doi: 10.1016/j.jdin.2021.09.002. PMID: 34712997; PMCID: PMC8529074.
- Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Cohen RB, Jones CU, Sur RK, Raben D, Baselga J, Spencer SA, Zhu J, Youssoufian H, Rowinsky EK, Ang KK. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced



head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol.* 2010 Jan;11(1):21-8. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70311-0. Epub 2009 Nov 10. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2010 Jan;11(1):14. PMID: 19897418.

## Kožna toksičnosti sistemskega zdravljenja raka – prikaz dveh kliničnih primerov Cutaneous toxicity of systemic anticancer therapies – report of two clinical cases

dr. Mičo Božič, dr. med.<sup>1,2</sup>, doc. dr. Tanja Mesti, dr. med.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor internistične onkologije, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

<sup>2</sup>Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

### Izveček

Koža je eden izmed najpogosteje prizadetih organov med oz. zaradi sistemskega zdravljenja raka. V večini primerov je ta prizadetost blaga, možen pa je tudi nastanek življenje ogrožajočih stanj. V prispevku sta prikazana dva klinična primera, ki opisujeta pojav redkih vendar hudih neželenih kožnih učinkov, tj. Stevens-Johnsonovega sindroma in reakcije na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS sindrom), nastalih pri zdravljenju bolnikov z melanomom z zaviralci imunskih nadzornih točk in zaviralci BRAF in MEK.

**Ključne besede:** melanom, neželeni učinki zdravljenja, kožna toksičnost, zaviralci imunskih nadzornih točk, zaviralci BRAF in MEK, Stevens-Johnsonov sindrom, sindrom DRESS.

### Abstract

The skin is one of the most frequently affected organs among or due to systemic cancer treatment. In most cases, this impairment is mild, but the development of life-threatening conditions is also possible. The article presents two clinical cases that describe the occurrence of rare but severe adverse skin effects, i.e. Stevens-Johnson syndrome and drug reactions with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS syndrome) occurring during treatment of melanoma patients with immune checkpoint inhibitors and BRAF and MEK inhibitors.

**Keywords:** melanoma, treatment side effects, skin toxicity, immune checkpoint inhibitors, BRAF and MEK inhibitors, Stevens-Johnson syndrome, DRESS syndrome.

## 1. Prikaz prvega kliničnega primera

55-letna ženska s kronično urtikarijo, recidivnim angioedemom, fibromialgijo, arterijsko hipertenzijo in osteoartrozo je imela leta 2015 kirurško odstranjeno kožno spremembo v lasišču za levim uhljem, ki jo je prvič opazila 4 leta pred tem. Patohistološki izvid slednje je odkril kožni melanom, globina invazije po Breslowu je znašala 6 mm, s 25 mitozami na mm<sup>2</sup> in satelitskimi mikroinfiltrati v dermisu. Opravljena je bila reekscizija ležišča tumorja in biopsija varovalne bezgavke, ki sta pokazali rezidualne satelitske mikroinfiltrate v dermisu ležišča tumorja in negativne bezgavke. Zamejitveni PET-CT ni pokazal razsoja bolezni. Obravnavana je bila na multidisciplinarnem konziliju, ki je priporočil sledenje, saj je bilo adjuvantno sistemsko zdravljenje z interferonom  $\alpha$  kontraindicirano zaradi pridruženih alergijskih bolezni. Po 10ih mesecih je prišlo do razsoja bolezni v okcipitalne bezgavke levo, zaradi česar je bila opravljena modificirana vratna disekcija levo in pooperativno obsevanje. V nadaljnjih dveh letih so se pojavile še tri lokalne ponovitve bolezni, ki so bile zdravljene s kirurško ekscizijo, pooperativnim obsevanjem in kremo z imikvimodom (5 %); sledil je izrazitejši lokoregionalni progres bolezni, zaradi katerega je multidisciplinarni konzilij priporočil pričetek sistemskega zdravljenja. Molekularno genetska preiskava je potrdila mutacijo v genu BRAF (V600E), kar je omogočilo uvedbo sistemskega zdravljenja z zaviralcema BRAF in MEK, tj. dabrafenibom in trametinibom; opravljena je bila tudi elektrokemoterapija sedmih in-transit zasevkov na skalpu in vratu levo. Po 27ih ciklikih tarčnega zdravljenja je prišlo do ponovnega lokalnega progressa bolezni, zaradi česar smo prešli na sistemsko zdravljenje z nivolumabom, zaviralcem imunskih nadzornih točk. Že po 4h ciklikih slednjega zdravljenja se je pojavil nov progres bolezni, nakar smo se odločili za reindukcijo sistemskega zdravljenja z zaviralcema BRAF in MEK, tokrat z vemurafenibom in kobimetinibom.

Dva tedna po pričetku zdravljenja je pričela opazovati oslabeledost, omotico, bolečine v mišicah, slabost, bruhanje, diarejo, vročino in mrzlico; čez nekaj dni so se pojavile srbeče kožne spremembe, makulopapulozne eflorescence, ki so se zlivala v večja eritematozna področja; te so bile prisotne predvsem na koži skalpa, obraza in vratu, v manjši meri pa tudi na koži trupa in okončin. Istega dne je bila hospitalizirana, pričela je prejemati empirično antibiotično terapijo s cefuroksimom. Po sprejemu je večkrat ponovno postala febrilna, kožne spremembe so postale intenzivnejše in lividno obarvane, pojavile so se razjede ustne sluznice. Eventualnega povzročitelja okužbe nismo dokazali. Stanje smo po konzultaciji z dermatologom opredelili kot Stevens-Johnsonov sindrom, pričeli smo s sistemskim in lokalnim zdravljenjem z glukokortikoidi; predhodno odvzeta biopsija kože ni pokazala nekroze epidermisa ali tvorbe subepidermalnih vezikul, imunofluorescenčna preiskava je pokazala neznačilne spremembe. Po enem tednu opisanega zdravljenja so spremembe na koži in ustni sluznici pričele izzvenevati, odmerek glukokortikoida smo postopoma nižali do ukinitve, 15. dan zdravljenja je bila odpuščena v domačo oskrbo. Ponovna uporaba vemurafeniba in kobimetiniba je bila kontraindicirana, sistemsko zdravljenja melanoma je bilo tako izčrpano.

## 2. Stevens-Johnsonov sindrom in Toksična epidermalna nekroliza

Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) in toksična epidermalna nekroliza (TEN) označujeta isto bolezen oz. reakcijo, za katero je značilna huda prizadetost kože in sluznic, ki jo v večini primerov sproži uporaba določenih zdravil. Bolezen opredelimo kot SJS, če je prizadetih manj kot 10 % površine kože, kot TEN, če je prizadetih več kot 30 % površine kože, vmesno stopnjo pa poimenujemo prekrivanje SJS/TEN (angl. *SJS/TEN overlap*). Vsa navedena stanja so redka, njihova skupna letna incidenca je ocenjena na 1 do 2 primera na 1.000.000 prebivalcev. Najpogostejši sprožilci so zdravila, predvsem iz skupine sulfonamidov, alopurinol, antiepileptiki in nesteroidni antirevmatiki (iz podskupine oksikamov), dokazana pa je tudi povezava z zaviralci imunskih nadzornih točk, cetuksimabom in vemurafenibom. Pomemben sprožilec je tudi okužba z *Mycoplasma pneumoniae*. Mehanizem nastanka bolezni ni povsem poznan, najverjetneje so v slednjo vpleteni citotoksični limfociti T in naravne celice ubijalke ter drugi imunološki procesi.

Bolezen se sprva manifestira s prodromalno fazo, ki se kaže z nespecifičnimi težavami kot so oslabeledost, anoreksija in vročina, tej pa sledi pojav bolečih kožnih in sluzničnih sprememb. Za kožno prizadetost je značilen nastanek zlivajočih eritematoznih makul in mehurjev ter odstopanje povrhnjice, biopsija prizadete kože v tej fazi pokaže nekrozo epidermisa, subepidermalne bule in različno stopnjo vnetja v povrhnjem epidermisu. Poglavitni zaplet in vzrok umrljivosti je sepsa, okvare nosno-žrelne, ezofagealne in genitalne sluznice z erozijami in mehurji pa lahko vodijo v nastanek sekundarnih striktur. Diagnozo postavimo klinično, za oceno stopnje prizadetosti uporabljamo točkovnik SCORTEN (angl. *severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis*). SJS/TEN predstavljajo urgentno stanje, ki terja zgodnjo prepoznavo in ustrezno ukrepanje. Nujna je takojšnja ukinitvev zdravljenja s sprožilnim zdravilom in dobra podporna terapija, pri zdravljenju se najpogosteje uporabljajo sistemski glukokortikoidi, intravenski imunoglobulini in ciklosporin.

## 3. Prikaz drugega kliničnega primera

36-letni moški brez pridruženih bolezni in redne terapije je zaznal novonastale spremembe nevusa na koži hrbta, ki jih je spremljala srbečica. Sprememba je bila kirurško odstranjena, patohistološki izvid slednje je odkril kožni melanom z ulceracijo, globina invazije po Breslowu je znašala 5,2 mm, z 12 mitozami na mm<sup>2</sup>. Opravljena je bila reekscizija ležišča tumorja in biopsija varovalne bezgavke, ki sta pokazali zasevke v edini odstranjeni bezgavki, molekularno genetska preiskava je potrdila mutacijo v genu BRAF (V600E). PET-CT je izključil razsoj bolezni. Obravnavan je bil na multidisciplinarnem konziliju, ki je priporočil adjuvantno sistemsko zdravljenje, pričel je s terapijo z dabrafenibom in trametinibom. Po 6ih ciklikih slednje je prišlo do progressa bolezni v bezgavkah v prsnem košu kot tudi supraklavikularnih in aksilarnih

bezgavkah, zaradi česar je prešel na sistemsko zdravljenje I. reda z nivolumabom, ki ga je prejemal 23 mesecev. Sledil je vnovičen progres bolezni z razsojem v skelet in skeletne mišice, ob katerem smo se odločili za reindukcijo sistemskega zdravljenja z zaviralcema BRAF in MEK, in sicer z vemurafenibom in kobimetinibom.

Na kontrolnem pregledu po zaključenem 1. ciklusu slednje terapije je poročal o slabšem počutju, omotici, bolečinah v žrelu, disfagiji in kožnem izpuščaju; težave so se pričele 10. dan po uvedbi terapije. V kliničnem statusu so izstopale: hipotenzija, makulopapulozen eksantem, ki je bil prisoten na koži glave, trupa in zgornjih okončin, edem obraza ter enantem žrela. V izvidih laboratorijskih preiskav smo beležili: močno povečane vnetne parametre, akutno ledvično odpoved in pancitopenijo. Zaradi nastajajočega septičnega šoka je bil sprejet v enoto intenzivne terapije, kjer se je ob vazoaktivni podpori in diuretični terapiji pojavila anurija, prehodno je potreboval dializno zdravljenje. Prejel je empirično antibiotično terapijo s piperacilinom/tazobaktamom in azitromicinom kot tudi sistemski glukokortikoidi v visokem odmerku. Kljub normalnim vrednostim števila eozinofilcev in odsotnosti atipičnih limfocitov ter limfadenopatije smo stanje opredelili kot reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS sindrom), po točkovniku RegiSCAR je bil prejel 3 točke (DRESS sindrom je možna diagnoza). Biopsija kože je pokazala perivaskularni infiltrat z maloštevilnimi eozinofili v povrhnjem papilarnem in retikularnem dermisu. Ob zgoraj opisani terapiji je prišlo do kliničnega izboljšanja z regresijo kožnih sprememb, vzpostavitev ustreznih diurez in izboljšanja ledvične funkcije. Odmerek glukokortikoida smo postopoma nižali, 21. dan zdravljenja je bil odpuščen v domačo oskrbo. Tekom hospitalizacije smo beležili tudi prehodni blagi porast jetrnih transaminaz. Predvideno je nadaljnje spremljanje pri internističnem onkologu in nefrologu ter odločitev glede prihodnjega sistemskega zdravljenja.

#### **4. Reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS sindrom)**

Reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS sindrom, angl. *Drug reaction with eosinophilia and systemic symptom*) je z zdravilom sprožena preobčutljivostna reakcija, ki se kaže s prizadetostjo kože, limfadenopatijo, spremembami v krvni sliki in okvarami notranjih organov. Prvotno je bila povezana predvsem z uporabo antiepileptikov, kot so fenitoin, karbamazepin in fenobarbital, do danes pa so bili prepoznani še številni drugi sprožilci, med najpogostejše spadajo zdravila iz skupine sulfonamidov in nekateri antibiotiki.

Klinična slika se tipično razvije po latentni dobi dveh do osmih tednov od pričetka uporabe zdravila. Sprva se pojavijo nespecifični simptomi in znaki, predvsem vročina in srbečica, ki jim sledi nastanek kožnih sprememb. Te se najpogosteje kažejo z morbiliformnim eksantemom, ki nastane na koži obraza, zgornjega dela trupa in zgornjih okončinah, ter se nato razširi na kožo spodnjih okončin; pogosto jih spremlja izrazit edem obraza. Limfadenopatija se pojavi pri približno 75 % primerov, hematološka prizadetost se v hemogramu oz. diferencialni krvni sliki kaže z levkocitozo, eozinofilijo in pojavom atipičnih limfocitov, med visceralnimi organi so najpogosteje prizadeta jetra; fulminantna okvara slednjih je tudi najpogostejši vzrok smrtnosti. Zelo razširjeno orodje za postavitev diagnoze je točkovnik RegiSCAR, ki diagnozo bodisi izključi bodisi jo opredeli kot možno, verjetno ali dokončno. Temelj zdravljenja sindroma DRESS je ukinitve zdravljenja s sprožilnim zdravilom in uporaba sistemskih glukokortikoidov.

V času od leta 2018 se je pojavilo več poročil kliničnih primerov oz. serij kliničnih primerov, ki so opisali pojavljanje sindroma DRESS ob zdravljenju z zaviralci BRAF po predhodnem zdravljenju z zaviralci imunskih nadzornih točk. Mehanizem tega pojava ni pojasnjen. V opisanih primerih so zaznali tudi nekaj posebnosti, kot so krajša latentna doba in pogostejše pojavljanje hipotenzije, angioedema, citopenij in orofaringealne prizadetosti, med tem ko sta bili limfadenopatija in eozinofilija redkeje prisotni v primerjavi z značilnim potekom sindroma DRESS.

## Literatura

- Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part I. Clinical perspectives. *J Am Acad Dermatol*. 2013 May;68(5):693.e1-14; quiz 706-8. doi: 10.1016/j.jaad.2013.01.033.
- Lerch M, Mainetti C, Terziroli Beretta-Piccoli B, Harr T. Current Perspectives on Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018 Feb;54(1):147-176. doi: 10.1007/s12016-017-8654-z.
- Rana J, Maloney NJ, Rieger KE, Pugliese SB, Strelo JL, Liu A, Zaba LC, Kwong BY. Drug-induced hypersensitivity syndrome like reaction with angioedema and hypotension associated with BRAF inhibitor use and antecedent immune checkpoint therapy. *JAAD Case Rep*. 2021 May 13;13:147-151. doi: 10.1016/j.jdc.2021.04.033.
- Quach HT, Johnson DB, LeBoeuf NR, Zwerner JP, Dewan AK. Cutaneous adverse events caused by immune checkpoint inhibitors. *J Am Acad Dermatol*. 2021 Oct;85(4):956-966. doi: 10.1016/j.jaad.2020.09.054.

## **Obravnava utrudljivosti kot posledice raka in zdravljenja raka**

### **Management of cancer-related fatigue**

Ela Markočič Rojc, dr. med.<sup>1,2,3</sup>, dr. Maja Ebert Moltara, dr. med.<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Splošna bolnišnica Izola, Polje 40, 6310 Izola

<sup>2</sup>Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor internistične onkologije, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

<sup>3</sup>Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

#### **Izvleček**

Utrudljivost je zelo pogost simptom pri bolnikih z rakom in je pogosto spregledan. Jasen mehanizem nastanka utrudljivosti ni poznan, najverjetneje je ključna vloga citokinov. Pomembno je presejanje. Učinkoviti nefarmakološki ukrepi so fizična aktivnost, izobraževanje pacientov in svojcev ter psihološke intervencije. Poskusimo lahko tudi s kortikosteroidi. Ključno je zdravljenje pridruženih bolezni in stanj, ki pripomorejo k utrudljivosti.

**Ključne besede:** utrudljivost, fizična aktivnost, psihološke intervencije, kortikosteroidi, celostna rehabilitacija

#### **Abstract**

Fatigue is a very common symptom in cancer patients and is often overlooked. A clear mechanism of fatigue is not known, most likely the key role of cytokines. Screening is important. Effective non-pharmacological measures are physical activity, education of patients and relatives, and psychological interventions. We can also try corticosteroids. The key is to treat co-morbidities and conditions that contribute to fatigue.

**Keywords:** fatigue, physical activity, psychological interventions, corticosteroids, comprehensive rehabilitation

### **1. Uvod**

Utrudljivost je pri zdravi populaciji občutek, da potrebujemo počitek. Utrudljivost kot posledica raka je neproporcionalna glede na aktivnost. Poleg tega pa se ne izboljša po počitku ali spanju. Gre za pogost simptom pri bolnikih z rakom, prevalenca je višja od 60%, po nekaterih raziskavah je tudi do 90%. Zdravniki je pogosto ne prepoznamo in ne zdravimo. Pojavlja se pred diagnozo, med zdravljenjem in več let po zaključenem zdravljenju. Ločimo fizično, psihično utrudljivost in zmanjšano motivacijo, pogosto pa se prepletajo vse tri komponente.

### **2. Delitev**

Utrudljivost delimo na centralno in periferno. Centralna utrudljivost se kaže kot nezmožnost izvajanja fizične ali mentalne naloge, ki potrebuje notranjo motivacijo brez dokazane kognitivne motnje ali šibkosti mišic. Težava se pojavi pri začetku in vzdrževanju aktivnosti. Izvira v centralnih poteh v cerebralnem korteksu. Periferna se manifestira na nevro-mišičnih zvezah in v mišicah in se kaže kot nezmožnost perifernega nevro-mišičnega aparata, da izvede nalogo v odgovor na stimulacijo iz CZS. Vzrok je pomanjkanje ATP in kopičenje metabolitov.

### **3. Patofiziologija**

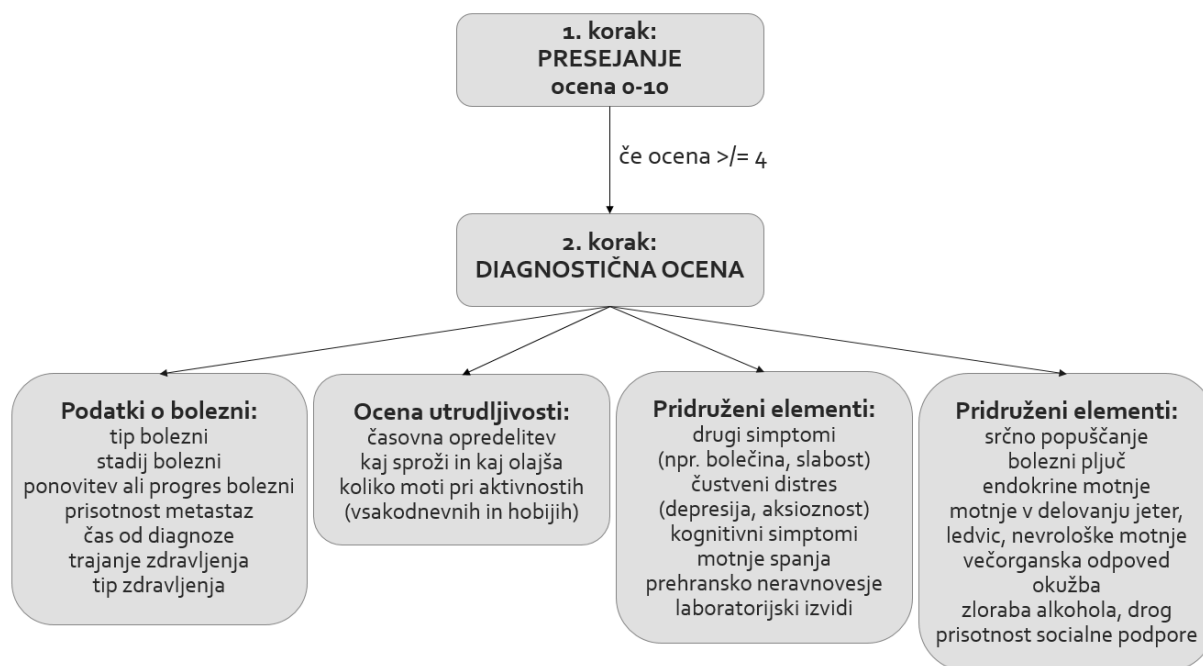
Patofiziologija ni popolnoma razjasnjena. Ugotavljali so povezavo z motnjami v regulaciji serotonina, motnjami v delovanju zveze hipotalamus - hipofiza – nadledvičnici, motnjami v cirkadianem ritmu in spremenjenim metabolizmu v mišicah (motnje v metabolizmu ATP). Vsi mehanizmi nastanka so povezani z motnjami v regulaciji citokinov, predvsem IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ .

Dejavniki tveganja so demografski, medicinski, vedenjski, psihosocialni in genetski.

Pomemben je tudi vpliv pridruženih stanj in bolezni, ki so pogosto prisotne pri bolnikih z rakom. Sem sodijo med drugim tudi anemija, kaheksija, depresija, motnje spanja in endokrinološke motnje.

#### 4. Presejanje in ocena tveganja

Začetno presejanje je preprosta ocena utrudljivosti od 0 do 10. V kolikor bolnik oceni utrudljivost za 4 ali več, je potrebna nadaljnja obravnava. Pomembni so podatki o rakavi bolezni, natančnejša ocena utrudljivosti, ocena morebitnih pridruženih elementov in bolezni ali stanj (slika 1).



Slika 1: Presejanje in ocena utrudljivosti, povzeto po ESMO smernicah.

#### 5. Zdravljenje

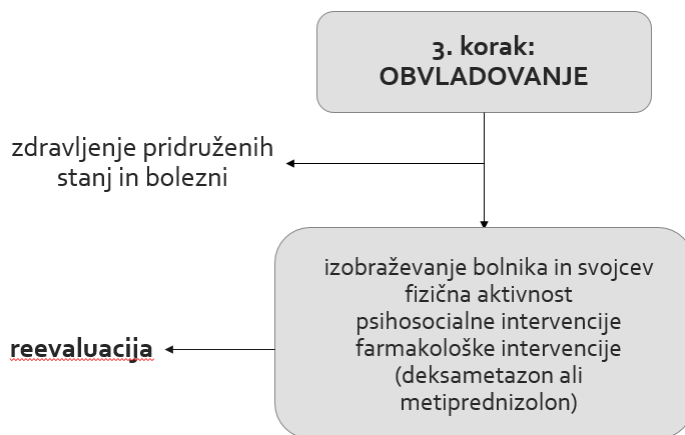
Za zdravljenje utrudljivosti so preizkušali več farkamoloških in nefarmakoloških ukrepov. Od nefarmakoloških ukrepov sta se za najbolj učinkoviti izkazali telesna aktivnost in psihološke intervencije. Manj dokazov je za jogo in čuječno meditacijo, akupunktura in bioenergetsko zdravljenje pa sta enako učinkovita kot lažni posegi.

Fizična aktivnost naj bi bila zmerna, priporočena je vzdržljivostna vadba in vadba z lažjimi utežmi. Po potrebi se lahko v obravnavo vključi tudi fizioterapevte. Od psiholoških intervencij lahko uporabimo kognitivno vedenjsko terapijo, pomembni pa so tudi ostali ukrepi kot je higiena spanja, omejitev popoldanskih počitkov na manj kot 1 uro dnevno in postavljanje prioritete pri aktivnostih.

O farmakološkem zdravljenju je bilo narejenih že veliko raziskav, pri katerih so preučevali psihostimulanse, antidepresive, inhibitorje acetilholina, kortikosteroide in nekatera druga zdravila. V ESMO smernicah so kot učinkovite vključili le kortikosteroide – deksametazon 4 mg na 12 ur ali metiprednizolon 16 mg na dan. Ameriške smernice so ocenile, da so bolj kot kortikosteroidi učinkoviti psihostimulansi.

Ključnega pomena je obravnava in zdravljenje pridruženih stanj in bolezni.

Po vsakem ukrepu je potrebna ponovna evaluacija utrudljivosti, da ocenimo učinkovitost ukrepa. (Slika 2)



Slika 2: Obvladovanje utrudljivosti, povzeto po ESMO smernicah.

## 6. Predstavitev rezultatov projekta OREH

Slovenska raziskovalna skupina je opravila raziskavo, kjer so ugotavljali učinkovitost celostne rehabilitacije na utrudljivost pri bolnicah z rakom dojke. V študijo so vključili 600 bolnic z rakom dojke in jih randomizirali v dve skupini po 300. Kontrolna skupina je bila deležna obravnave kot do sedaj, intervencijska pa je bila deležna celostne rehabilitacije, prilagojene na potrebe. Vključeni so bili osebni zdravniki bolnic, prehranski tim, fizioterapevti, psihologi in psihiatri, kineziologi, ginekologi ter protibolečinska ambulanta. Vse bolnice so ob začetku zdravljenja in 6 mesecev po začetku zdravljenja izpolnile več vprašalnikov (EORTC QLQ C30, EORTC QLQ B23, NCCN vprašalniki).

Pred začetkom zdravljenja sta obe skupini poročali o utrudljivosti v 50%, hujšo utrudljivost pa v 9% pri intervencijski skupini in v 10% pri kontrolni skupini. Po 6 mesecih zdravljenja je utrudljivost navajalo 66% bolnic v intervencijski skupini in 70% v kontrolni skupini ( $p = 0,69$ ). Večja razlika je bila v hujši utrudljivosti, ki jo je navajalo 17% bolnic v intervencijski skupini in 26% bolnic v kontrolni skupini ( $p = 0,02$ ).

Raziskava je pokazala pomen celostne rehabilitacije v obravnavi bolnikov za rakom za zmanjševanje utrudljivosti.

## 7. Zaključek

Utrudljivost je zelo pogost simptom pri bolnikih z rakom. Pogosto ga spregledamo in ne zdravimo. Ključna je prepoznava in ukrepanje. Pomagamo lahko z poučevanjem bolnikov in svojcev o različnih nefarmakoloških ukrepih kot je fizična aktivnost. Bolnike lahko napotimo na psihoonkološko obravnavo. Na voljo so tudi farmakološki ukrepi – kortikosteroidi. Nujna je tudi prepoznava in zdravljenje pridruženih bolezni in stanj, ki pripomorejo k utrudljivosti. Smiselno bi bilo zastaviti program celostne rehabilitacije za zmanjševanje utrudljivosti povezane z rakom in zdravljenjem raka.

## Literatura

- A. Fabi et al. Cancer-related fatigue: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis and treatment. *Annals of Oncology*, 1st June 2020, 31(6): 713-723.
- J. Bower. Cancer-related fatigue: Mechanisms, risk factors, and treatments. *Nat Rev Clin Oncol*, October 2014, 11(10): 597-609.
- J. Ryan, J. Carroll, E. Ryan, K. Mustian, K. Fiscella, G. Morrow. Mechanisms of Cancer-Related Fatigue. *The Oncologist*, 2007, 12(1): 22-34.



- A. Berger et al. Cancer-Related Fatigue, Version 2.2015. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Journal of the National Comprehensive Cancer Network, August 2015, [https://www.researchgate.net/publication/281141256\\_Cancer-Related\\_Fatigue\\_Version\\_22015](https://www.researchgate.net/publication/281141256_Cancer-Related_Fatigue_Version_22015)
- N. Bešić et al. The association of early integrated rehabilitation and moderate or severe fatigue in 600 patients with breast cancer: A comparison between the intervention group and control group in a prospective study. Journal of Clinical Oncology 2022 40:16\_suppl, 12074-12074.

## **Obnavna utrudljivosti kot posledice raka in zdravljenja raka – klinični primer** **Treatment of fatigue caused by cancer and treatment of cancer – case report**

Mirjana Amon, dr.med.<sup>1,2</sup>, doc. dr. Martina Reberšek, dr.med.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor internistične onkologije, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

<sup>2</sup>Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

### **Izveček**

Utrudljivost je zelo pogosta pri bolnikih z rakom in pomembno vpliva na njihovo kvaliteto življenja. Predstavlja najpogostejši stranski učinek zdravljenja raka. Njena osnovna značilnost je, da ne izzveni po počitku ali spanju. Veliko število bolnikov z rakom (80-90%) navaja težave z občutkom utrujenosti, kar je najbolj izraženo tekom sistemskega zdravljenja. Glede na čas trajanja razlikujemo: akutno utrudljivost, ki traja do štiri tedne in kronično utrudljivost, ki traja več kot štiri tedne do nekaj mesecev ali ves čas zdravljenja.

V nadaljevanju je opisan primer bolnice z napredovalim, metastaskim melanomom levega očesa, z metastazami v jetrih, pri kateri je prišlo do razvoja utrujenosti ob hudi insuficienci nadledvične žleze, povzročene z imunoterapijo.

**Ključne besede:** utrudljivost, vzroki, obravnava, terapija.

### **Abstract**

Fatigue is very common in cancer patients and has a significant impact on their quality of life. It is the most common side effect of cancer treatment. Its main characteristic is that it does not disappear after rest or sleep. A large number of cancer patients (80-90%) report problems with feeling tired, which is most pronounced during systemic treatment. Depending on the duration, we distinguish: acute fatigue lasting up to four weeks and chronic fatigue lasting more than four weeks to several months or the entire duration of treatment.

The following describes the case of a patient with advanced, metastatic melanoma of the left eye, with metastases in the liver, who developed fatigue due to severe adrenal insufficiency caused by immunotherapy.

**Key words:** fatigue, causes, treatment, therapy.

## **1. Uvod**

Utrudljivost je lahko posledica osnovne bolezni. K njenem nastanku lahko prispeva več različnih vzrokov kot so: zdravljenje raka s sistemsko kemoterapijo, z obsevanjem, imunoterapijo, hormonsko terapijo, kirurško zdravljenje, transplantacija kostnega mozga in drugo.

V primeru, če je povzročena s kemoterapijo ponavadi traja prvih nekaj dni po aplikaciji kemoterapije in nato izzveni, lahko pa je prisotna tudi dlje časa. Nekoliko bolj je izrazita pri uporabi vinkristina, vinblastina in cisplatina v sistemskega zdravljenju. Po radioterapiji ima pogosto kumulativni efekt, najpogosteje je prisotna 3-4 tedne po zaključenem obsevanju.

Pri hormonski terapiji je najbolj izrazita pri bolnicah z rakom dojke s prekomerno telesno težo, ki so mlajše od 55 let.

Utrudljivost je lahko posledica anemije, hormonskega neravnovesja, okužbe, stresa, nespečnosti, depresije in anksioznosti, slabosti, bruhanja in driske s posledično dehidracijo, prav tako bolečine in drugih stanj, ki so komplikacija samega zdravljenja raka (na primer: pnevmonitisi, srčno popuščanje in drugo).

Za pravilno obravnavo utrudljivosti je potrebno ugotoviti možen vzrok njenega nastanka. Pomembna je dobra obravnava bolnika, ki vključuje natančno anamnezo, klinični pregled, prav tako dodatno laboratorijsko in slikovno diagnostiko.

Zdravljenje vzrokov lahko pomaga pri obvladovanju utrudljivosti in pomembnem izboljšanju kvalitete življenja bolnika z rakom.

Specifično zdravljenje utrudljivosti ne obstaja. V kliničnih študijah se je izkazalo, da uporaba kortikosteroidov bistveno izboljša kvaliteto življenja ter zmanjša občutek utrujenosti pri bolnikih z napredovalo ali metastatsko boleznijo.

## 2. Prikaz primera

39-letna bolnica v dobri psihofizični kondiciji (PS po WHO 0), s stanjem po brahiterapiji z rutenijevo ploščico zaradi melanoma choroideae levega očesa (leta 2018) je bila obravnavana na melanomskem konziliju marca 2020 zaradi potrjenega recidiva oz. razsoja bolezni z novo nastalim zasevkom na meji med 8. in 5. jetrnim segmentom. Patohistološki izvid opravljene citološke punkcije tumorske formacije v jetrih je potrdil, da pri bolnici gre za razsoj malignega melanoma. Konzilij je bil mnenja, da pri bolnici pride v poštev sistemsko zdravljenje z imunoterapijo, predlagal je tudi predstavitev kirurgu za oceno operabilnosti jetrnega zasevka.

Aprila 2020 je bolnica začela s sistemskim zdravljenjem z imunoterapijo. Najprej je prejela 1. cikel imunoterapije z nivolumabom v monoterapiji, nato je nadaljevala s kombinirano imunoterapijo (z nivolumabom in ipilimumabom). MR glave je pokazal suspekten recidiv melanoma v levem zrklju ter levkoaraiozo v možganovini. Bolnica je bila obravnavana pri okulistu, ki ni zaznal znakov rasti v predelu tvorbe levega očesa.

Maja 2020 je bila bolnica obravnavana s strani tirologa. V laboratorijskih izidih je izstopala povišana vrednost tiroglobulina, znižane vrednosti TSH ter normalne vrednosti FT3 in FT4, zaradi česar je tirolog predlagal le sledenje.

Bolnica je prejela celokupno 4 ciklusa kombinirane imunoterapije, nato je nadaljevala z nivolumabom v monoterapiji.

Oktobra 2020, po 3. aplikaciji nivolumaba v monoterapiji je bolnica opravila MR jeter, ki je pokazal stagnacijo bolezni. Ob kontrolnem pregledu pri tirologu je bila postavljena diagnoza Hashimotovega tiroiditisa, vrednosti ščitničnih hormonov so bile znižane, zaradi česar je bila uvedena substitucijska terapija. MR hipofize je pokazal pinealne ciste. CT trebuha ni pokazal posebnosti v nadledvičnicah.

Pri bolnici je nenadoma prišlo do poslabšanja stanja, navajala je izrazito utrujenost in upad energije. Tožila je na bolečine v mišicah in sklepih. Imela je zmanjšan apetit, hujšala je. Na obrazu je imela področja hipopigmentacije. Bila je brez znakov okužbe. Vrednosti krvnega pritiska je imela nekoliko nižje. V laboratorijskih izidih niso beležili elektrolitskih motenj. Opravila je nujno, predčasno kontrolo pri tirologu, ki je ugotovil, da je hipotiroza ustrezno substituirana. Hitri ACTH test je pokazal hudo insuficienco nadledvične žleze, kar je zahtevalo nujno hospitalizacijo.

Tekom hospitalizacije v Splošni bolnišnici Celje je bolnica prejela hidrokortizon i.v.. Opravljeno je bilo testiranje vseh hormonskih osi, ki je potrdilo odstopanja pri določitvi ACTH bazalno ter pri hitrem ACTH testiranju. Izvidi ostalih testiranj so bili brez posebnosti. Novembra 2020 je bila bolnica odpuščena v domačo oskrbo, v redno terapijo je bil uveden hidrokortizon po shemi in Euthyrox®. Ob kontrolah pri endokrinologu ni bilo posebnosti, bolnica je bila ustrezno substituirana.

Nato je bolnica nadaljevala s sistemskim zdravljenjem z nivolumabom v monoterapiji, prejela je celokupno 12 aplikacij (oz. 8 aplikacij v monoterapiji).

Marca 2021 pri bolnici beležimo porast vrednosti LDH in tumorskega markerja S-100. MR jeter je pokazal hiperprogres bolezni v jetrih, jetrne metastaze so bile številčnejše in večje. Uvedena je bila sistemska terapija II. reda z dakarbazinom. Po aplikaciji 1. ciklusa je sledila prolongirana nevtropenija.

Bolnica je prejela celokupno 5 ciklusov sistemske kemoterapije z dakarbazinom. Potrebovala je podporo z rastnimi dejavniki.

Julija 2021 beležimo ponoven porast vrednosti LDH in S-100. MR jeter pokaže progres bolezni. Avgusta 2021 je bolnica pridobila drugo mnenje. Radiolog iz ZC Rogaška Slatina je bil mnenja, da pri bolnici gre za stagnacijo bolezni. Dr. Nela Sršen iz ZC Padova je predlagala TACE jetrnih zasevkov ter nadaljevanje s sistemskim zdravljenjem z dakarbazinom.

Glede na to, da se ta poseg ni izvajal v Sloveniji, je bila bolnica obravnavana v ZC Padova. Septembra 2021 je opravila TACE v kombinaciji s kemoterapijo z irinotekanom. Po opravljenem posegu je prišlo do zapleta, razvil se je pankreatitis s klinično sliko akutnega abdomna. Oktobra 2021 je bila opravljena urgentna laparoskopjska holecistektomija in izpiranje trebuha zaradi akutnega holecistitisa in biliarnega peritonitisa. Kontrolne CT preiskave so pokazale dober odgovor na zdravljenje. Na CT prsnega koša ni bilo videti posebnosti.

Februarja 2022 je sledila predstavitev melanomskem konziliju zaradi povrnitve stroškov posega v tujini. Ob takratni obravnavi je bil prisoten oftalmolog, ki je pri bolnici ob kontrolnem pregledu ugotovil 2mm nad levim očesom 1 cm veliko tumorsko formacijo, citološka verifikacija je potrdila, da gre za metastazo malignega melanoma. Marca 2022 je melanomski konzilij svetoval ekzenteracijo leve orbite, kar je bolnica tudi opravila.

Avgusta 2022 je pri bolnici prišlo do poslabšanja splošnega stanja, ponovne utrujenosti, vrtoglavic, imela je težave z neobvladljivo bolečino v trebuhu. Glede na to, da je bilo izčrpano sistemsko zdravljenje, konzilij je bil mnenja, da pri bolnici pride v poštev le paliativno podporno zdravljenje. Zaradi suma na progres bolezni je bila svetovana dodatna diagnostika (CT glave).

### 3. Zaključek

Utrudljivost je zelo pogosta pri bolnikih z rakom. Na njen pojav vpliva več različnih dejavnikov. Nekateri vzroki utrudljivosti lahko ostanejo neprepoznani ali so skriti pod klinično sliko drugih možnih vzrokov za njen nastanek. Pravilen pristop pri obravnavi utrudljivosti in odpravljanje njenih vzrokov lahko izboljša bolnikovo kvaliteto življenja, potek zdravljenja in spopadanje z boleznijo in težavam, ki jih prinaša diagnoza raka.

### Viri

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Cancer-Related Fatigue.(Version 2) NCCN, Fort Washington, PA2018
- Horneber M. Fischer I. Dimeo F. et al. Cancer-related fatigue: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Dtsch Arztebl.* 2012; 109: 161-167
- Morrow G.R. Cancer-related fatigue: causes, consequences, and management. *Oncologist.* 2007; 12: 1-3
- Bower J.E. Cancer-related fatigue--mechanisms, risk factors, and treatment. *Nat Rev Clin Oncol.* 2014; 11: 597-609

**SIMPOZIJ "DNEVI INTERNISTIČNE ONKOLOGIJE - 2022-: obravnava neželenih učinkov sistemskega zdravljenja" SO PODPRLE NASLEDNJE ZDRUŽBE:**

**BRISTOL MYERS SQUIBB/  
SWIXX BIOPHARMA**

**JANSSEN**

**MSD**

**BAYER**

**TEVA**

**ASTRAZENECA**

**SERVIER**

**ASTELLAS**

**EWOPHARMA**

**LILLY**

**AMGEN**

**TAKEDA**

**STADA**

**NOVARTIS**

**MERCK**

**LEK**

**PFIZER**

**ROCHE**

# Tagrisso

## Prelomnica v zdravljenju

Lokalno napredovali ali metastatski NSCLC, katerega EGFR ima aktivirajoče mutacije

**38,6 vs 31,8** mesecev mediana OS za zdravilo Tagrisso

v primerjavi z gefitinibom/erlotinibom v raziskavi FLAURA; **ROg = 0,80** (95,05% IZ: 0,641, 0,997; p=0,0462)<sup>1</sup>

Resektabilni NSCLC, katerega EGFR ima Del19 ali L858R

**80%** zmanjšana verjetnost ponovitve bolezni ali smrti

v primerjavi s placebom v raziskavi ADAURA **ROg = 0,20** (99,12% IZ: 0,14, 0,30; p<0,001)<sup>2</sup>



OS...celokupno preživetje; EGFR...receptor za epidermalni rastni faktor; NSCLC...nedrobnocelični rak pljuč; m...mesece; ROg...razmerje ogroženosti

### ZDRAVILO TAGRISSO JE KOT MONOTERAPIJA INDICIRANO ZA:

- adjuvantno zdravljenje po popolni resekciji tumorja pri odraslih bolnikih z nedrobnoceličnim rakom pljuč v stadiju IB-IIIa (NSCLC - non-small cell lung cancer), pri katerem ima tumorski receptor za epidermalni rastni faktor (EGFR - epidermal growth factor receptor) delecije eksona 19 ali substitucije eksona 21 (L858R).
- prvo linijo zdravljenja odraslih bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim NSCLC, katerega EGFR ima aktivirajoče mutacije.
- zdravljenje odraslih bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim NSCLC, pozitivnim za mutacijo T790M EGFR.

### SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

**TAGRISSO 40 mg** filmsko obložene tablete / **TAGRISSO 80 mg** filmsko obložene tablete

**SESTAVA:** Ena filmsko obložena tableta vsebuje 40 ali 80 mg osimertiniba. **INDIKACIJE:** Zdravilo Tagrisso je kot monoterapija indicirano za: adjuvantno zdravljenje po popolni resekciji tumorja pri odraslih bolnikih z nedrobnoceličnim rakom pljuč v stadiju IB-IIIa (NSCLC - non-small cell lung cancer), pri katerem ima tumorski receptor za epidermalni rastni faktor (EGFR - epidermal growth factor receptor) delecije eksona 19 ali substitucije eksona 21 (L858R). • prvo linijo zdravljenja odraslih bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim NSCLC, pozitivnim za mutacijo T790M EGFR. **ODHREJANJE IN NAČIN UPORABE:** Zdravljenje z zdravilom Tagrisso mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem raka. Pri odločanju o uporabi zdravila Tagrisso je treba določiti stanje mutacije EGFR (v zrcalni plazmi pri adjuvantnem zdravljenju in v zrcalni plazmi pri lokalno napredovalim ali metastatskim rakom) z uporabo validirane testne metode. Odrmerjanje: Priporočeni odmerak je 80 mg osimertiniba enkrat na dan. Bolniki na adjuvantnem zdravljenju morajo zdravljenje jemati do ponovitve bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov. Zdravljenje dolžeje od 3 let niso preužili. Bolniki z lokalno napredovalim ali metastatskim rakom pljuč morajo zdravljenje jemati do napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov. Če bolnik izpusti odmerak zdravila Tagrisso, ga mora vzeti razen če je do naslednjega odmerka že manj kot 12 ur. Zdravilo Tagrisso je mogoče vzeti s hrano ali brez nje, vsak dan ob istem času. Prilagoditve odmerka: Glede na varnost in prenašanje pri posameznem bolniku je lahko potrebna prekinitev odmerjanja in/ali zmanjšanje odmerka. V primeru potrebe po zmanjšanju odmerka je treba odmerak zmanjšati na 40 mg enkrat na dan. Smernice za zmanjšanje odmerka v primeru neželenih učinkov/toksičnosti so navedene v preglednici. To zdravilo je namenjeno za peroralno uporabo. Tableto je treba zaužiti celo z vodo in se je ne sme drobiti. Lomiti ali gristi. **KONTRAINDIKACIJE:** Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov. Sestaneževke se ne sme uporabljati skupaj z zdravilom Tagrisso. **OPAZORILA IN PREVIDNOSTNI UKREPI:** Pri odločanju o uporabi zdravila TAGRISSO za adjuvantno zdravljenje bolnikov z NSCLC po popolni resekciji tumorja je treba pomembno določiti prisotnost mutacije EGFR (delecije eksona 19 (E19del) ali substitucije eksona 21 (L858R)). V kliničnem laboratoriju je treba opraviti validirano preiskavo tumorske DNK iz vzorca tkiva, pridobljenega z biopsijo ali kirurškim posegom. Pri odločanju o uporabi zdravila Tagrisso za zdravljenje lokalno napredovalnega ali metastatskega NSCLC je pomembno določiti stanje mutacije EGFR (delecije eksona 19 (E19del) ali substitucije eksona 21 (L858R)). Opreavi je treba validirano preiskavo tumorske DNK, dobljene iz vzorca tkiva, ali tumorske DNK v obtoku (ctDNA - circulating tumor DNA), dobljene iz vzorca plazme. Določitev prisotnosti mutacije EGFR (aktivirajoče mutacije EGFR pri prvi liniji zdravljenja ali mutacije T790M po napredovanju bolezni med zdravljenjem ali po zdravljenju z zaviranjem tirozin kinaze receptorja za epidermalni rastni faktor) v vzorcu tkiva ali plazme pomeni, da je bolnik primeren za zdravljenje z zdravilom TAGRISSO. A če je uporabljena preiskava za ctDNA iz plazme in je izvid negativen, je priporočljivo opraviti še preiskavo tkivnega vzorca, če je to mogoče. Pri preiskavi vzorcev plazme namreč obstaja možnost lažno negativnih rezultatov. Uporabiti se sme le robustne, zanesljive in občutljive preiskave, ki dokazujejo uporabnost za določanje stanja mutacije EGFR v tumorski DNK (iz vzorca tkiva ali plazme). O intersticijski bolezni pljuč (IBP) ali neželenih učinkih, podobnih IBP, so poročali pri 3,7 % od 1479 bolnikov, ki so v študijah ADAURA, FLAURA in AURA prejeli zdravilo Tagrisso. Pri zdravljenju lokalno napredovalnega ali metastatskega raka so poročali o petih smrtnih primerih. Pri adjuvantnem zdravljenju niso poročali o smrtnih primerih. Pojavnost IBP je bila pri bolnikih japonske etnične pripadnosti 10,49 %, pri bolnikih azijske etnične pripadnosti 16 % in pri neazijskih bolnikih 2,5 %. Vse bolnike z akutnim nastankom in/ali nepojasnjenim poslabšanjem pljučnih simptomov (dispneja, kašelj, zvišana telesna temperatura) je treba skrbno pregledati, da bi izključili IBP. V času preiskovanja teh simptomov je treba zdravljenje s tem zdravilom prekiniti. Če je diagnosticirana IBP, je treba ukiniti zdravljenje z zdravilom Tagrisso in uvesti ustrezno zdravljenje, kot je potrebno. Ponovna uvedba zdravila Tagrisso pride v poštev le po skrajnem pretehtanju koristi in tveganj pri posameznem bolniku. Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) v povezavi z zdravljenjem z zdravilom TAGRISSO so poročali o redkih primerih SJS. Pred uvedbo zdravljenja je treba bolnike seznaniti z znaki in simptomi SJS. Če se pojavijo znaki SJS, je treba zdravljenje z zdravilom TAGRISSO nemudoma prekiniti ali končati. Podaljšanje intervala QTc: Bolnikom, zdravljenim z zdravilom Tagrisso, se pojavi podaljšanje intervala QTc. Takšno podaljšanje lahko poveča tveganje za ventrikularne tahikardije (npr. torsade de pointes) ali nenadno smrt. V študijah ADAURA, FLAURA ali AURA niso poročali o motnjah srčnega ritma. Uporabi osimertiniba se je treba pri bolnikih s prirojenim sindromom dolgega intervala QT izogibati. Če je to mogoče, o rednih kontrolah elektrokardiograma (EKG) in elektrolitov je treba razmisлити pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem, elektrolitskimi motnjami in prejemnikih zdravil, za katera je znano, da podaljšajo interval QTc. Prekinite uporabo pri bolnikih, ki se jim interval QTc podaljša preko 500 msec na vsaj 2 ločenih posnetkih EKG in ga ne uporabljajte, dokler ni interval QTc manj kot 481 msec ali več. Potem začnite zdravljenje Tagrisso znova uporabljati v manjšem odmerku. Trajno ukinite zdravljenje z osimertinibom, če se bolniku pojavi podaljšanje intervala QTc v kombinaciji s čimer koli od naslednjih: torsade de pointes, polimorfna ventrikularna tahikardija, znaki/simptomi resne motnje srčnega ritma. Spremembe v krevčivosti srca: V kliničnih preskušanjih se je zmanjšalo iztisnega deleža levega prekata (LVEF - left ventricular ejection fraction) za >= 10 odstotnih točk ali na manj kot 50 % pojavilo pri 3,2 % (40/1233) bolnikov, zdravljenih z zdravilom TAGRISSO, ki so imeli LVEF izmerjen izhodnično in vsaj še enkrat med obdobjem spremljanja. Pri bolnikih s srčnimi dejavniki tveganja in bolnikih s stanji, ki prizadenejo LVEF, je treba razmisлити o nadziranju delovanja srca, vključno z ocenjevanjem LVEF izhodnično in med zdravljenjem. Pri bolnikih, ki se jim med zdravljenjem pojavijo pomembni srčni znaki ali simptomi, je treba razmisлити o nadziranju delovanja srca, vključno z ocenjevanjem LVEF. V placebom nadzorovanem preskušanju adjuvantnega zdravljenja (ADAURA) se je zmanjšanje LVEF za >= 10 odstotnih točk ali na manj kot 50 % pojavilo pri 1,6 % (5/312) bolnikov, zdravljenih z zdravilom TAGRISSO, in 1,5 % (5/331) bolnikov, zdravljenih s placebom. Keratitis: O keratitisu so poročali pri 0,7 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Tagrisso v študijah ADAURA, FLAURA in AURA. Bolnike z znaki in simptomi, ki nakazujejo keratitis (na primer vnetje očesa, solzenje, občutljivost na svetlobo, zamegljen vid, bolečine v očesu in/ali pordelost očesa), je treba nemudoma napotiti k specialisti oftalmologu. Aplastična anemija: V povezavi z zdravljenjem z osimertinibom so poročali o redkih primerih aplastične anemije, vključno s smrtnimi primeri. Pred uvedbo zdravljenja je treba bolnike seznaniti z znaki in simptomi aplastične anemije, ki vključujejo, a niso omejeni le na dolgotrajno zvišano telesno temperaturo, podplute, krvavitve, bledico, okužbe in utrujenost. Če se pojavijo znaki in simptomi, ki kažejo na aplastično anemijo, je treba razmisлити o natančnem nadziranju bolnika ter o prekinitvi ali prenehanju zdravljenja z osimertinibom. Pri bolnikih z potrjenjo aplastično anemijo je treba zdravljenje z osimertinibom ukiniti. Starost in telesna masa: Pri bolnikih starih nad 65 let ali bolnikih z telesno maso pod 50 kg je lahko prisotno povečano tveganje za pojav neželenih učinkov 3. ali višje stopnje. Pri teh bolnikih je priporočeno skrbno spremljanje. **HESEBNO DELOVANJE Z DRUGIMI ZDRAVILI:** Močni induktorji CYP3A4 lahko zmanjšajo izpostavljenost osimertinibu. Osimertinib lahko poveča izpostavljenost substratom BCPR in P-glikoproteina (P-gp). Študije in vitro so pokazale, da poteka presnova 1. faze osimertiniba pretežno s CYP3A4 in CYP3A5. Podatki iz klinične farmakokinetične študije so pokazali, da ni verjetno, da bi zaviralci CYP3A4 vplivali na izpostavljenost osimertinibu. Dodatni klinični preskušanja niso odkrili. Podatki klinične farmakokinetične študije o sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A4 (npr. rifampicina, rifabutin, karbamazepina) in zdravila Tagrisso priporočajo izogibati. Izpostavljenost osimertinibu lahko zmanjšajo tudi zmernejši induktorji CYP3A4 (npr. bosentan, efavirenz, etravirin, modafinil), zato jih je treba uporabljati previdno oziroma se jim je treba izogibati, če je mogoče. Kliničnih podatkov, ki bi omogočali priporočilo za prilagoditev odmerka zdravila Tagrisso, ni na voljo. Sočasna uporaba šnitjanjeve je kontraindicirana. Glede na podatke klinične farmakokinetične študije je pri sočasni uporabi zdravila Tagrisso in rosuvastatina ter ostalih zdravil, katerih odstranjevanje je odvisno od BCPR in imajo ozek terapevtski indeks, treba bolnike skrbno spremljati glede zmanjšane sprejemnosti prenašanja zaradi večje izpostavljenosti sočasnemu zdravilu med prejemanjem zdravila Tagrisso. Tveganja za manjšo izpostavljenost hormonskim kontraceptivom ni mogoče izključiti. Bolnike, ki sočasno jemljejo zdravila, katerih odstranjevanje je odvisno od P-gp in imajo ozek terapevtski indeks (npr. diploksin, dabigatran, in aliskiren), je treba skrbno spremljati glede znakov spreminjanja zaradi večje izpostavljenosti sočasnemu zdravilu v času prejemanja zdravila Tagrisso. **NEZELENI UČINKI:** Podatki iz treh randomiziranih študij III. faze (ADAURA - adjuvantno zdravljenje, FLAURA - prva linija in AURA3 - le druga linija) in iz dveh študij z eno samo skupino (AURA2 in AURA2 - druga linija ali več) in eni študiji I. faze (AURA1 - prva linija ali več) povezujejo izpostavljenost zdravilu Tagrisso pri 1479 bolnikih z nedrobnoceličnim rakom pljuč in pozitivno mutacijo EGFR. Večina neželenih učinkov je bila glede na resnost 1. ali 2. stopnje. Najpogostejši neželeni učinki zdravila so bili driska (47 %), izpuščaj (45 %), paronihija (33 %), suha koža (32 %) in stomatitis (24 %). V vseh študijah skupaj je bilo neželenih učinkov 3. stopnje 10 % in 4. stopnje 0,1 %. Med bolniki, ki so prejeli zdravilo Tagrisso 80 mg enkrat na dan, so zaradi neželenih učinkov odmerak zmanjšali 3,4 % bolnikov. Ukinitve uporabe zdravila zaradi neželenih učinkov je bilo 4,8 %. Zelo pogosti neželeni učinki: zmanjšani apetit, driska, stomatitis, izpuščaj, suha koža, paronihija, srbenje ter zmanjšano število levkocitov, limfocitov trombocitov in nevtrofilcev. Pogosti neželeni učinki: epistaksa, intersticijska bolezen pljuč, alopecija, urtikarija, sindrom palmarne-plantarne eritrodizestezijske, zvišanje ravni kreatinina v krvi, zvišanje ravni kreatinina fosfatke v krvi, zmanjšanje iztisnega deleža levega prekata. **VRSTA IN VSEBINA OVOJNICE:** AIAI perforirani pretisni omoti za enkratni odmerak. Škatle z 28 x 1 tableto (4 pretisni omoti). **NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA:** samo na recept. **DATUM REVIZIJE BESEDILA:** 19.3.2022 (SI-2465)

**INFORMATIVNA DOVOLJENJA ZA PROMET:** AstraZeneca AB, S-161 85, Soderstråket, Švedska

Zdravilo Tagrisso v Sloveniji še ni razvzročeno na listo zdravil za adjuvantno zdravljenje po popolni resekciji tumorja pri odraslih bolnikih z nedrobnoceličnim rakom pljuč v stadiju IB-IIIa (NSCLC - non-small cell lung cancer), pri katerem ima tumorski receptor za epidermalni rastni faktor (EGFR - epidermal growth factor receptor) delecije eksona 19 ali substitucije eksona 21 (L858R).

**Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila.**

Dodatne informacije so na voljo pri družbi AstraZeneca UK Limited, Podružnica v Sloveniji, Verovškova 55, Ljubljana, telefon +386 1 51 35 800.

Reference: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Tagrisso september 2022. 2. Wu YL, Tsoumi M, He J, et al. Osimertinib in resected EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2022;383(18):1771-1783.



Samo za strokovno javnost. Informativna priprava oktobra 2022.

SI-2472

# ŽIVETI NAD PRIČAKOVANJI<sup>1-5</sup>

Življenje je pred vami<sup>5-7</sup>

Stopnjo celokupnega preživetja pri prvem zdravljenju KLL z zdravilom IMBRUVICA podpira 8 let kliničnih izkušenj.<sup>1</sup>

KLL = kronična limfocitna levkemija

**Reference:** 1. Barr PM, et al. Up to 8 years follow-up from RESONATE-2: first-line ibrutinib treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood Adv.* 2022; doi:10.1182/bloodadvances.2021006434. 2. Buske C, et al. Ibrutinib plus rituximab versus placebo plus rituximab for Waldenström's macroglobulinemia: final analysis from the randomized phase III INNOVATE study. *J Clin Oncol.* 2022;40(1):52-62. 3. Dreyling M, et al. Long-term outcomes with ibrutinib treatment for patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma: a pooled analysis of 3 clinical trials with nearly 10 years of follow-up. *HemaSphere.* 2022;6(5):e712. 4. Shanafelt TD, et al. Long-term outcomes for ibrutinib-rituximab and chemoimmunotherapy in CLL: updated results of the E1912 trial. *Blood.* 2022; doi:10.1182/blood.202104960. 5. Eichhorst B, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2021;32(1):23-33. 6. Delgado A, Guddati AK. Clinical endpoints in oncology - a primer. *Am J Cancer Res.* 2021;11(4):1121-1131. PMID: 33948349; PMCID: PMC8085844. 7. Driscoll JJ, et al. Overall survival: still the gold standard. Why overall survival remains the definitive end point in cancer clinical trials. *Cancer J.* 2009;15(5):401-5. doi: 10.1097/PP0.0b013e3181bdc2e0. PMID: 19826360.

Zdravilo IMBRUVICA je bilo razvito v sodelovanju z družbo Pharcymedics. Janssen-Cilag International NV je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in Janssen-Cilag International NV je odgovorni urednik tega dokumenta.

## SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

**Ime zdravila:** IMBRUVICA 140 mg/280 mg/420 mg/560 mg filmsko obložene tablete **Kakovostna in količinska sestava:** 140/280/420 ali 560 mg ibrutiniba, brezvodni koloidni silicijev dioksid, premrežen natrijev karmelozat, laktoza monohidrat, magnezijev stearat, mikrokrizalna celuloza, natrijev lavrisulfat (E487), povodni; filmska obloga: makrogol, polivinilalkohol, smukec, titanov dioksid (E171), črni železov oksid (E172), rumeni železov oksid (E172) – 140, 420 in 560 mg, rdeči železov oksid (E172) – 280 in 560 mg **Indikacije:** Kot samostojno zdravlilo: zdravljenje odraslih bolnikov s ponovno v limfomno plaščini celic (MCL) ali z ne zdravljenju neodvisno obliko te bolezni, zdravljenje odraslih bolnikov z Waldenströmovo makroglobulinemijo (WM - Waldenström's macroglobulinemia), ki so predhodno prejeli vsaj eno vrsto zdravilne zdrave v prvi liniji pri bolnikih, ki niso primerni za kemoterapijo. **Kot samostojno zdravlilo ali v kombinaciji z rituksimabom, obiturnumom ali venetoklaksom** za zdravljenje odraslih bolnikov s predhodno nezdravljeno kronično limfocitno levkemijo (KLL)/z bendamustinom in rituksimabom za zdravljenje odraslih bolnikov s KLL, ki so predhodno prejeli vsaj eno vrsto zdravljenja. **V kombinaciji z rituksimabom** za zdravljenje odraslih bolnikov z WM. **Odmerjanje:** Zdravilo je treba jemati peroralno enkrat na dan s kozarcem vode, in sicer vsake 24 ur približno istem času. Tablete je treba pogoltniti cele z vodo. Tablete se ne sme drobiti ali žvečiti. Zdravljenje mora urediti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje s uporabo onkoloških zdravil. MCL: priporočeni odmerjek je 560 mg enkrat na dan. KLL in WM (samostojno ali v kombinaciji): priporočeni odmerjek je 420 mg enkrat na dan. Z zdravljenjem je treba nadaljevati do napredovanja bolezni oz. dokler bolnik zdravilo preneša. V kombinaciji z venetoklaksom je za zdravljenje KLL treba zdravlilo v prvih 3 krogih (1 krog je 28 dni) odmerjati samostojno, nato pa 12 krogov odmerjati zdravilo skupaj z venetoklaksom. Za celotne informacije o odmerjanju venetoklaksa s PMPC za venetoklaksa. Pri odmerjanju tega zdravila v kombinaciji z zdravilom, ki je usmerjeno proti CD20, je priporočljivo vzeti ibrutinib pred zdravilom, ki je usmerjeno proti CD20, kadar je to treba vzeti na isti dan. Podrobna navodila za odmerjanje pri posebnih skupinah bolnikov in za prilagajanje odmerka v primeru sočasne uporabe z zmenimi in močnimi zaviralci CYP3A4 in ob pojavu hematološke toksičnosti so navedena v Povzetku glavnih značilnosti zdravila. Če bolnik izpusti odmerjek, ga lahko vzame čimprej istega dne, naslednjega dne pa spet začne z odmerjanjem po običajnem razporedu. Bolnik naj ne jemlje dodatnih tablet, da bi nadomestil pozabljeni odmerjek. Zdravilo ni namenjeno za uporabo pri otrocih in mladostnikih, starih od 0 do 18 let, ker učinkovitost ni bila dokazana. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, sočasna uporaba pripravkov rastlinskega izvora s šentjanževko (*Hypericum perforatum*). **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Poročali so o krvavitvah s trombotično zapletenostjo ali brez nje (vključno z manjšimi hemoragičnimi dogodki [podplutbe, krvavitve iz nosu, petehije] ter večjimi krvavitvami [gastrointestinalna in intrakranialna krvavitve, hematurija]). Sočasno se ne sme jemati varfarina in drugih antagonistov vitamina K. Izogibati se je treba prehranskim dodatkom (npr. pripravki ribjega olja ali vitamina E). Pri sočasnem zdravljenju z antioksidanti je potrebna posebna previdnost. Zdravilo se ne sme jemati najmanj 3 do 7 dni (odvisno od vrste kirurške posega in tveganja za krvavitve) pred kirurškim posegom in po njem. Poročali so o primerih levkostaze. Veliko število cirkulirajočih limfocitov (< 400 000/mikroliter) lahko pomeni povečano tveganje; treba je razmisлити o začasni prekinitvi jemanja zdravila, bolnika skrbno spremljati in po potrebi uvesti podpirne ukrepe vključno s hidracijo in/ali citoredukcijo. Po prekinitvi zdravljenja z ibrutinibom so poročali o primerih nprurite vnanje. Opazilo so okužbe; bolnike je treba spremljati glede morebitnega pojava zvišane telesne temperature, nenormalnih izvidov preiskav delovanja jeter, nevropatije in okužbe ter po potrebi uvesti ustrezno protimikrobno zdravljenje. Pri bolnikih s povečanim tveganjem za oportunistično okužbo razmislite o standardnih ukrepih za njihovo preprečevanje. Po uporabi ibrutiniba so poročali so o primerih invazivnih glivičnih okužb,

vključno s primeri aspergiloze, kriptokokozne in okužbe s *Pneumocystis jirovecii*. Pri uporabi ibrutiniba ob predhodni ali sočasni uporabi imunosupresivnega zdravljenja so poročali o PML, vključno s smrtnimi primeri. PML je treba upoštevati v diferencialni diagnozi pri bolnikih z novimi ali poslabšanimi obstoječimi nevrološkimi, kognitivnimi ali vedenjskimi znaki ali simptomi. Če obstaja sum na PML, je treba opraviti diagnostične preiskave in zdravljenje prekiniti dokler PML ni izključena. Pri bolnikih, zdravljenih z ibrutinibom so se pojavili primeri hepatotoksičnosti, reaktivacije virusa hepatitisa B in primeri hepatitisa E, ki so lahko kronične narave, prišlo je tudi do odpovedi jeter, vključno s smrtnimi izidmi. Pred uvedbo zdravljenja je treba preveriti delovanje jeter in prisotnost virusa hepatitisa B. Poročali so tudi o citopenijah, zato je treba enkrat mesečno doletati celotno krvno sliko. Pri bolnikih, ki so jemali to zdravilo so poročali o primerih ILD. Bolnike je treba spremljati glede pljučnih simptomov ILD. Če se simptomi pojavijo, je treba zdravljenje prekiniti in ILD ustrezno zdraviti. Če simptomi vztrajajo, je treba oceniti tveganje in korist zdravljenja in upoštevati smerice za prilagoditev odmerjanja. Pri bolnikih, ki so jemali ibrutinibo, je prišlo do smrti zaradi aritmije in do resnih srčnih aritmij ter srčnega popuščanja. Pri ostalih bolnikih je ocenilo splošne zmogljivosti po lestvici ECOG-2 ali s sočasnim boleznimi srca obstaja povečano tveganje za dogodke, ki vključujejo nenadne srčne dogodke s smrtnim izidom. Poročali so o primerih atrijske fibrilacije, atrijske undulacije, ventrikularne tahiaritmije in srčnega popuščanja, zlasti pri bolnikih z akutnimi okužbami ali dejavnimi tveganji za bolezni srca, kar vključuje hipertenzijo in sladkorno bolezen, ter pri bolnikih z aritmijo v anamnezi. Pred uvedbo zdravljenja je treba opraviti ustrezno klinično oceno anamneze srčnih bolezni in oceniti razmerje med koristjo in tveganjem. Pri bolnikih z srčnim popuščanjem ali boleznimi srca je treba skrbno spremljati glede znakov kliničnega slabšanja srčne funkcije ter bolnike ustrezno zdraviti. Pri bolnikih pri katerih so kardiovaskularni pomisleki je potrebno razmisliti o nadaljnjih preiskavah (npr. EKG, ultrazvok srca/preiskava srca). Pri bolnikih s pomembnimi dejavnimi tveganji za srčne dogodke je treba pred uvedbo zdravljenja temeljito oceniti razmerje med koristjo in tveganjem ter razmisliti tudi o drugih možnostih zdravljenja. Pri bolnikih, pri katerih so se pojavili simptomi in/ali znaki ventrikularne tahiaritmije je treba zdravljenje s tem zdravilom začasno prekiniti. Pred ponovno uvedbo je treba temeljito oceniti klinično razmerje med koristjo in tveganjem. Pri bolnikih z obstoječo atrijsko fibrilacijo, ki potrebujejo zdravljenje z antioksidanti, je treba razmisliti o drugih možnostih zdravljenja. Če se atrijska fibrilacija pojavi med zdravljenjem, je treba temeljito oceniti tveganje za tromboembolične bolezni. Pri bolnikih z velikim tveganjem in kadar druge možnosti zdravljenja niso primarne, je treba razmisliti o skrbno nadzorovanem zdravljenju z antioksidanti. Bolnike je treba med zdravljenjem skrbno spremljati glede znakov in simptomov srčnega popuščanja. Pri bolnikih, ki so prejeli ibrutinib, so poročali o primerih cerebrovaskularnega insultra, prehodnega ishemičnega napada in ishemične možganske kapi s sočasno atrijsko fibrilacijo in/ali hipertenzijo ali brez nje. Med primeri, ki so bili poročani z zakasnitvijo, je od začetka zdravljenja do pojavnosti ishemičnih žilnih bolezni osrednjega živčevja večina minilo nekaj mesecev. Bolnike je večjo mamo tumorja pred začetkom zdravljenja je treba skrbno spremljati zaradi srčnega tveganja za pojav sindroma razpada tumorja. Med zdravljenjem je treba bolnike spremljati glede morebitnega pojava nemelemanskega kožnega raka. Bolnikom, ki prejemajo ibrutinibo, je treba med celotnim potekom zdravljenja redno meriti krvni tlak in jim po potrebi uvesti ali prilagoditi odmerjanje antihipertenzivnih zdravil. Poročali so tudi o primerih hemagloctine limfostatozije, vključno s smrtnimi primeri. Pri sočasni uporabi z zmerimimimicnimi zaviralci CYP3A4 lahko pride do povečane izpostavljenosti ibrutinibu in večjega tveganja za pojav toksičnosti, pri sočasni uporabi z induktorji CYP3A4 pa do zmanjšane izpostavljenosti in tveganja za pomanjkanje učinkovitosti. Zato se je treba sočasni uporabi z močnimi zaviralci CYP3A4 in močnimi ali zmerimi induktorji CYP3A4 izogibati. O sočasni uporabi lahko razmislite samo, kadar prikažovane koristi nadvomno presegajo morebitno tveganje. Pri bolnikih, ki morajo jemati zaviralec CYP3A4, je treba skrbno spremljati morebitne znake toksičnega delovanja zdravila; pri tistih, ki jemljejo induktorje CYP3A4 pa znake pomanjkanja učinkovitosti. Bolniki z redno delno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila. Ena filmsko obložena tableta vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) kar v bistvu pomeni "brez natrija". **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Sočasna uporaba z zdravili, ki močno/zmerno zavirajo CYP3A4, lahko poveča izpostavljenost ibrutinibu, zato se je treba uporabiti močnih zaviralcev CYP3A4 izogibati. Če mora bolnik jemati katerega od močnih zmerih zaviralcev CYP3A4, je treba odmerjek zdravila Imbruvica prilagoditi (glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila), bolnike pa skrbno spremljati. V kombinaciji s šibkimi zaviralci prilagajanje odmerjanja ni potrebno. Bolnike je treba skrbno spremljati in po potrebi upoštevati smerice za prilagajanje odmerka. Med zdravljenjem se je treba izogibati uživanju grenkih in sevilijskih pomaranč, ker vsebujejo zmerne zaviralce CYP3A4. Sočasna uporaba zdravila Imbruvica z induktorji CYP3A4 lahko zmanjša koncentracijo ibrutiniba v plazmi. Razmislite večjo uporabo drugih učinkovnin, ki v manjši meri inducirajo CYP3A4. Če je potrebna uporaba močnega ali zmerne induktorja CYP3A4 in pričakovana korist presega morebitno tveganje, je treba bolnika skrbno spremljati glede znakov pomanjkanja učinkovitosti. Zdravilo se lahko sočasno uporablja z blagimi induktorji, vendar je treba bolnika skrbno spremljati glede znakov pomanjkanja učinkovitosti. Tugnost ibrutiniba je odvisna od pH in je pri višjem pH manjša. In vitro ibrutinib zavira P-glikoprotein in BCRP; zato je treba substrata P-glikoproteina in BCRP, ki imajo ozko genotipno terapevtsko okno (npr. digoksin, metotretskati) jemati najmanj 6 ur pred oz. najmanj 6 ur po odmerjanju zdravila Imbruvica. Ibrutinib lahko zavira tudi BCRP v jetrih in zveča izpostavljenost zdravilom, katerih izločanje skozi jetra je povezano z BCRP (rosuvastatin). V študijah pri bolnikih s KLL so pri uporabi ibrutiniba (420 mg) v kombinaciji z venetoklaksom (400 mg) izmerili večjo izpostavljenost (približno 1,8 krat večjo na osnovi AUC) venetoklaksu v primerjavi s podatki za monoterapijo z venetoklaksom. V študiji medsebojnega delovanja z drugimi zdravili pri bolnikih z malignimi celic B, ibrutinib v enkratnem, 560 mg odmerku ni klinično pomembno vplival na izpostavljenost substratu CYP3A4 midazolamu. V isti študiji, z 28 dnevno zdravljenjem z ibrutinibom in odmerku 560 mg na dan, ni klinično pomembno vplivalo na farmakokinetične oralne kontraceptive (etniletinrat in levomegestrol), substrata CYP3A4 midazolama ali substrata CYP2B6 bupropiona. **Nosečnost, dojenje in plodnost:** Zenske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in še tri mesece po zaključku zdravljenja uporabljati zelo učinkovito metodo kontracepcije. Zdravilo ne smejo uporabljati pri nosečnicah. Med zdravljenjem je treba prenehati z dojenjem. Podatkov o vplivu ibrutiniba na plodnost pri ljudeh ni na voljo. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev:** Zdravilo ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri nekaterih bolnikih so poročali o utrujenosti, omotičnosti in asteniji, kar je treba upoštevati pri presoji bolnikove sposobnosti za vožnjo in upravljanje strojev. **Neželeni učinki:** pljučnica, okužba zgornjih dihal, sinusitis, sepsa, kriptokokalna/pnevmocistična okužba, okužba z aspergilusom, reaktivacija hepatitisa B, nemelemanska kožni raki, okužba sečil, okužba kože, nevropatija, trombotičnost, limfocitoza, anemija, feline nevropatija, levkocitoza, sindrom levkostaze, ILD, deliracija, hiperurikemija, sindrom razpada tumorja, omotičnost, glavobol, periferne nevropatije, cerebrovaskularni insultra, prehodni ishemični napad, ishemična možganska kap, zamegljen vid, očesna krvavitev, srčno popuščanje, atrijska fibrilacija, ventrikularna tahiaritmija, zastoi srca, krvavitve, podplutba, petehije, subduralni hematom, krvavitve iz nosu, diareja, bruhanje, stomatitis, navzea, obdobja, dispneja, suha usta, odpoved jeter, izpuščaj, angioedem, pankulitis, nevtrifilna dermatitoza, vnetična, eritem, lomljenje nohtov, Stevens-Johnsonov sindrom, artalgija, mišičnoskeletne bolečine, zvišana telesna temperatura, periferni edem, zvišanje kreatinina v krvi (vključno s pogostimi v povzetku glavnih značilnosti zdravila). **Način in režim izdajanja zdravila:** Po/Spc. **Imetnik DP:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgija. **Predstavniki Imetnika DP v Sloveniji:** Johnson & Johnson d.o.o., Šmartinska cesta 53, 1000 Ljubljana **Datum zadnje revizije besedila:** 24. avgust 2022. Povzetek glavnih značilnosti zdravila s podrobnejšimi informacijami o zdravilu je dostopen pri predstavniki imetnika dovoljenja za promet.

# ZAUSTAVITE NAPREDOVANJE BOLEZNI IN PODALJŠAJTE PREŽIVETJE

## Pri bolnikih z mHSPC, zdravljenje samo z ADT ni dovolj.

**ZDRAVILO ERLEADA® JE SEDAJ ODOBRENO TUDI ZA ZDRAVLJENJE BOLNIKOV S HORMONSKO OBČUTLJIVIM, METASTATSKIM RAKOM PROSTATE (mHSPC).<sup>1</sup>**

Zgodnja uporaba zdravila ERLEADA+ADT v primerjavi z ADT pomembno podaljša preživetje bolnikov in zmanjša tveganje za napredovanje bolezni, hkrati pa prihrani druge oblike zdravljenja za kasnejše stadije bolezni.<sup>1-3</sup>

### Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila ERLEADA\*

▽ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila, kako poročati o neželenih učinkih.

**Ime zdravila:** Erleada 60 mg filmsko obložene tablete. **Kakovostna in količinska sestava:** 60 mg apalutamida; pomožne snovi: brezvodni koloidni silicijev dioksid, premreženi natrijev karmelozat, hipromeloza acetat sukcinat, magnezijev stearat, mikrokristalna celuloza, mikrokristalna celuloza (silicifirana), črni in rumeni železov dioksid, makrogol, polivinilalkohol (delno hidroliziran), smukec, titanov dioksid. **Indikacije:** Zdravljenje odraslih moških z nemetastatskim, na kastracijo odpornim rakom prostate (nmCRPC), pri katerih obstaja veliko tveganje za razvoj metastatske bolezni. Za zdravljenje odraslih moških s hormonsko občutljivim metastatskim rakom prostate (mHSPC) v kombinaciji z zdravljenjem z odtegnitvijo androgenov. **Odmerjanje in način uporabe:** Priporočeni odmerek je 240 mg (štiri 60 miligramske tablete) v enkratnem peroralnem odmerku na dan. Med zdravljenjem je treba pri bolnikih, ki niso bili kirurško kastrirani, nadaljevati medicinsko kastracijo z analogom gonadoliberina. V primeru izpuščenega odmerka je treba zdravilo vzeti čimprej še isti dan, naslednji dan pa se naj odmerjanje nadaljuje po običajnem razporedu. Dodatnih tablet za nadomestitev pozabljenega odmerka se ne sme vzeti. Če se pri bolniku pojavijo toksični učinki  $\geq 3$ . stopnje ali nesprejemljivi neželeni učinki, je treba uporabo zdravila prekiniti začasno in ne dokončno, dokler se simptomi ne izboljšajo na  $\leq 1$ . stopnjo oziroma na začetno stopnjo, nato pa z zdravljenjem nadaljevati z enakim ali manjšim odmerkom (180 mg ali 120 mg), če je potrebno. Starejšim bolnikom, bolnikom z blago do zmerno okvaro ledvic ali jeter odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je potrebna previdnost, pri bolnikih s hudo okvaro jeter pa uporaba ni priporočljiva. Tablete je treba pogoltniti cele in se jih lahko jemlje s hrano ali brez nje. Apalutamid ni namenjen za uporabo pri pediatrični populaciji. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, nosečnice in ženske, ki bi lahko zanosile. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Uporaba zdravila ni priporočljiva pri bolnikih z anamnezo konvulzij ali drugimi predispozicijskimi dejavniki, med drugim tudi pri bolnikih s poškodbo možganov, nedavno kapjo (v zadnjem letu), pri bolnikih s primarnimi možganskimi tumorji ali metastazami v možganih. Pri bolnikih, ki so prejeli apalutamid je prišlo do padcev in zlomov, zato je treba pred uvedbo zdravljenja pri bolnikih oceniti tveganje za zlome in padce, bolnike pa spremljati po ustaljenih smernicah in premisлити o uporabi učinkovin, ki delujejo na kosti. Bolnike je treba spremljati tudi glede znakov in simptomov ishemične bolezni srca in ishemičnih možganskožilnih bolezni ter optimizirati obvladovanje dejavnikov tveganja, kot so hipertenzija, diabetes ali dislipidemija, skladno s standardno oskrbo. Sočasni uporabi apalutamida z zdravili, ki so občutljivi substrati več presnovnih encimov ali prenašalcev, se je načeloma treba izogibati, če je terapevtski učinek teh zdravil za bolnika zelo pomemben in njihovega odmerjanja ni mogoče enostavno prilagajati na osnovi spremljanja učinkovitosti ali koncentracij v plazmi. Sočasni uporabi z varfarinom ali kumarinskimi antikoagulansi se je treba izogibati. Če se predpiše apalutamid, je treba pri bolnikih s klinično pomembnimi boleznimi srca in ožilja spremljati dejavnike tveganja kot so hiperholesterolemija, hipertrigliceridemija ali druge srčno presnovne bolezni. Zdravljenje z odtegnitvijo androgenov lahko podaljša interval QT. Bolnike je treba opozoriti na znake in simptome, ki nakazujejo na SJS/TEN. Ob pojavu teh simptomov je treba zdravljenje z zdravilom nemudoma prekiniti, bolniki pa morajo takoj poiskati zdravniško pomoč. Zdravila se ne sme ponovno uvedi pri bolnikih, pri katerih se je pojavil SJS/TEN med jemanjem zdravila. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Apalutamid je

induktor encimov in prenašalcev in lahko povzroči povečan obseg odstranjevanja številnih pogosto uporabljenih zdravil. Pri sočasnem odmerjanju tega zdravila s katerim od močnih zaviralcev CYP2C8 ali močnih zaviralcev CYP3A4 začetnega odmerka ni treba prilagajati, premisлити pa velja o zmanjšanju odmerka zdravila Erleada na osnovi prenašanja zdravila. Ni pričakovati, da bi induktorji CYP3A4 ali CYP2C8 klinično pomembno vplivali na farmakokinetiko apalutamida in aktivnih frakcij. Pri sočasni uporabi s substrati CYP2B6 je treba spremljati neželene učinke in oceniti izgubo učinka substrata ter za zagotovitev optimalnih plazemskih koncentracij morda prilagoditi odmerek substrata. Sočasna uporaba z zdravili, ki se primarno presnavljajo s CYP3A4 (kot so darunavir, felodipin, midazolam in simvastatin), s CYP2C19 (kot sta diazepam in omeprazol) ali s CYP2C9 (kot sta varfarin in fenitoin), lahko povzroči zmanjšanje izpostavljenosti tem zdravilom. Pri sočasni uporabi s substrati UDP glukuronil transferaze je potrebna previdnost. Pri sočasni uporabi s substrati P gp, BCRP ali OATP1B1 je potrebna ocena obsega zmanjšanja učinka ter za zagotovitev optimalnih plazemskih koncentracij morda prilagoditi odmerek substrata. Ni mogoče izključiti možnosti, da apalutamid in njegov N desmetil presnovek zavirata prenašalce OCT2, OAT3 in MATE. Pri preiskovancih z mHSPC, ki so prejeli levoprolinijev acetat (analog GnRH), sočasna uporaba apalutamida ni bistveno vplivala na izpostavljenost leuproliidu v stanju dinamičnega ravnovesja. Skrbna presoja je potrebna tudi pri sočasni uporabi z zdravili, za katera je ugotovljeno, da podaljšujejo interval QT, oziroma z zdravili, ki lahko izzovejo Torsades de pointes. **Plođnost, nosečnost in dojenje:** Ni znano, ali so apalutamid ali njegovi presnovki prisotni v spermi, zato lahko to zdravilo škoduje plodu v razvoju. Bolniki, ki imajo spolne odnose z žensko v rodni dobi, morajo med zdravljenjem in še 3 mesece po zadnjem odmerku zdravila Erleada uporabljati kondome skupaj s še katero od drugih visoko učinkovitih metod kontracepcije. Zdravilo je kontraindicirano pri nosečnicah in ženskah, ki bi lahko zanosile in se ne sme uporabljati med dojenjem. **Neželeni učinki:** Hipotroidizem, zmanjšan apetit, hiperholesterolemija, hipertrigliceridemija, disgevgzija, ishemične možganskožilne bolezni, konvulzije, ishemična bolezen srca, podaljšanje intervala QT, vročinski krči, utrujenost, zmanjšanje telesne mase, padci. Za popoln seznam neželenih učinkov glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila. **Imetnik Dzp:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgija **Predstavnik imetnika Dzp v Sloveniji:** Johnson & Johnson d.o.o., Šmartinska cesta 53, Ljubljana **Režim izdajanja zdravila:** Rp/Spec **Datum zadnje revizije besedila:** 10. februar 2022 **Povzetek glavnih značilnosti zdravila s podrobnejšimi informacijami o zdravilu je dostopen pri predstavniku imetnika dovoljenja za promet.**

Viri:

1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila ERLEADA\* (apalutamid).
2. Chi KN, et al. N Engl J Med. 2019;81(1):13-24
3. Chi KN, et al. N Engl J Med. 2019;81(1):13-24. Supplementary information.











# Zdravilo Alunbrig se uporablja kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalim nedrobnoceličnim pljučnim rakom (NSCLC – non small cell lung cancer), pozitivnim na anaplastično limfomsko kinazo (ALK), ki še niso bili zdravljeni z inhibitorjem ALK. <sup>1</sup>

## SKRAJŠANI POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA ALUNBRIG

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. **Pred predpisovanjem preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC).**

**Ime zdravila:** ALUNBRIG 30 mg filmso obložene tablete; ALUNBRIG 90 mg filmso obložene tablete; ALUNBRIG 180 mg filmso obložene tablete

**Kakovostna in količinska sestava:** ALUNBRIG 30 mg filmso obložene tablete. Ena filmso obložena tableta vsebuje 30 mg brigatiniba. ALUNBRIG 90 mg filmso obložene tablete. Ena filmso obložena tableta vsebuje 30 mg brigatiniba. ALUNBRIG 180 mg filmso obložene tablete. Ena filmso obložena tableta vsebuje 30 mg brigatiniba. **Indikacije:** Zdravilo Alunbrig se uporablja kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalim nedrobnoceličnim pljučnim rakom (NSCLC – non small cell lung cancer), pozitivnim na anaplastično limfomsko kinazo (ALK), ki še niso bili zdravljeni z inhibitorjem ALK. Zdravilo Alunbrig se uporablja kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalim NSCLC pozitivnim na ALK, ki so bili predhodno zdravljeni z zdravilom krizotinib. **Odmernje/način uporabe:** Priporočeni začetni odmerek je 90 mg enkrat na dan prvih 7 dni, nato pa 180 mg enkrat na dan. Če se je jemanje zdravila Alunbrig prekinje za 14 dni ali dlje iz drugega razloga kot so neželeni učinki, je treba zdravljenje nadaljevati z odmerkom 90 mg enkrat na dan za obdobje 7 dni, preden se odmerek poveča na predhodno toleriran odmerek. Če odmerek ni bil zaužit ali se je po zaužitju pojavilo bruhanje, se dodatnega odmerka ne sme zaužiti in je potrebno naslednji odmerek zaužiti ob predhodno načrtovanem času. **Prilagoditve odmerka:** Huda okvara jeter: priporočilo zmanjšan začetni odmerek 60 mg enkrat na dan v prvih 7 dneh, ter nato 120 mg enkrat na dan. Huda okvara ledvic: priporočilo zmanjšan začetni odmerek 60 mg enkrat na dan v prvih 7 dneh, ter nato 90 mg enkrat na dan. Starejši: odmerek ni treba prilagajati. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi (pri uporabi brigatiniba):** Neželeni učinki na pljuča: Pri bolnikih lahko pride do hudih, življenjsko nevarnih in smrtnih neželenih učinkov na pljučih, vključno z značilnostmi, ki so enake kot pri IPB/pneumonitisu. Večina neželenih učinkov na pljuča je bila opažena v prvih 7 dneh zdravljenja. Neželeni učinki na pljuča stopnje 1-2 so bili odpravljeni s prekinitvijo zdravljenja ali spremembo odmerka. Višja starost in kratak interval (manj kot 7 dni) med zadnjim odmerkom krizotiniba in prvim odmerkom zdravila Alunbrig sta bila neodvisno povezana s povečano stopnjo teh neželenih učinkov na pljuča. Nekateri bolniki so zaradi pneumonitisa zboleli kasneje med zdravljenjem z zdravilom Alunbrig. Bolnike je zlasti v prvem tednu zdravljenja treba skrbno spremljati zaradi novih ali poslabšanih simptomov dihala (npr. dispneja, kašelji itd.). Bolnike, pri katerih so se pojavili znaki pneumonitisa s poslabšanimi simptomi bolezi dihala, je treba nemudoma pregledati. Če sumite na pneumonitis, je treba odmerjanje zdravila Alunbrig začasno prekiniti, bolnika pa oceniti glede morebitnih drugih vzrokov simptomov (npr. pljučne embolije, napredovanje tumorja, infekcijska pljučnica). Odmerek je treba ustrezno spremeniti. **Hipertenzija:** treba je redno nadzorovati krvni tlak. **Bradikardija:** Redno je treba spremljati srčni utrip in krvni tlak. **Motnje vida:** Bolnikom je treba svetovati, naj poročajo o kakršnih koli simptomih motenj vida. Pri novih ali poslabšanih hudih motnjah vida je treba upoštevati oftalmološko oceno in razmisлити o zmanjšanju odmerka. **Zvišanje kreatin fosfokinaze (CPK):** Bolnikom je treba svetovati, naj poročajo o kakršnih koli nepojasnenih bolečinah v mišicah, občutljivosti ali šibkosti mišic. **Zvišanje encimov trebušne slinavke:** treba je redno nadzorovati koncentracijo amilaze in lipaze. **Hepatotoksičnost:** pojavilo se je zvišanje jetrnih encimov (aspartat-aminotransferaza, alanin-aminotransferaza) in bilirubin. Glede na resnost laboratorijsko odkritih nepravilnosti je treba zdravljenje začasno prekiniti in ustrezno spremeniti odmerek. **Medsedbojno delovanje zdravil:** Izogibati se je treba sočasni uporabi zdravila Alunbrig z močnimi zaviralci CYP3A. Če se sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A ni mogoče izogniti, je treba odmerek zdravila Alunbrig zmanjšati s 180 mg na 90 mg ali z 90 mg na 60 mg. Po prekinitvi uporabe močnega zaviralca CYP3A je treba zdravljenje z zdravilom Alunbrig nadaljevati z odmerkom, ki ga je bolnik prenešal pred začetkom uporabe močnega zaviralca CYP3A. Izogibati se je treba sočasni uporabi zdravila Alunbrig z močnimi in zmernejimi induktorji CYP3A. **Ploščnost, nosečnost in dojenje:** Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj med zdravljenjem in vsaj 3 mesece po zadnjem odmerku zdravila Alunbrig uporabijo učinkovito nehormonsko kontracepcijo. Moškim s partnericami v rodni dobi je treba svetovati, naj uporabijo učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in vsaj 4 mesece po zadnjem odmerku zdravila Alunbrig. Laktatoza: Zdravilo Alunbrig vsebuje laktozo monohidrat. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila. **Medsedbojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Učinkovine, ki lahko zvišajo koncentracijo brigatiniba v plazmi: Zaviralci CYP3A

brigatinibo je substrat CYP3A4/5. Sočasna uporaba večkratnih odmerkov itrakonazola, ki je močan zaviralec CYP3A, je povečala koncentracijo brigatiniba v krvi. Sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A z zdravilom Alunbrig, vključno z nekaterimi protivirusnimi zdravili (npr. indinavirjem, nefinavirjem, ritonavirjem, sekinavirjem), makrolidnimi antibiotiki (npr. klaritromicinom, telitromicinom, troleandomicinom), antitumorici (npr. ketokonazolom, vorikonazolom), mifepristolom in nefazodonom, se je treba izogibati. Zmerni zaviralci CYP3A (npr. diltiazem in verapamil) lahko povečajo AUC brigatiniba za približno 40%. Pri kombinaciji z zmernejimi zaviralci CYP3A prilagajanje odmerka ni potrebno. Grenivka ali sok grenivke lahko prav tako zviša koncentracije brigatiniba v plazmi in se ji je treba izogibati. Zaviralci CYP2C8: brigatinibo je substrat CYP2C8. Sočasna uporaba večkratnih odmerkov gemfibrozila, ki je močan zaviralec CYP2C8, je zmanjšala koncentracijo brigatiniba v krvi. Pri sočasnem odmerjanju močnih zaviralcev CYP2C8 prilagajanje odmerka ni potrebno. Zaviralci P-gp in BCRP: Pri sočasni uporabi z zaviralci P-gp in BCRP prilagajanje odmerka zdravila Alunbrig ni potrebno. Učinkovine, ki lahko znižajo koncentracijo brigatiniba v plazmi: Induktorji CYP3A: sočasna uporaba večkratnih odmerkov rifampicina, je zmanjšala koncentracijo brigatiniba v krvi. Treba se je izogibati sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A z zdravilom Alunbrig, vključno z rifampicinom, karbamazepenom, fenitoinom, rifabutinom, fenobarbitalom in šentjanževko. Zmerni induktorji CYP3A lahko zmanjšajo AUC brigatiniba za približno 50%. Izogibati se je treba sočasni uporabi zmernih induktorjev CYP3A z zdravilom Alunbrig, vključno z, vendar ne omejeno na efavirenz, modafinil, bosentan, etravirin in nafcilin. Učinkovine, katerim lahko brigatinibo spremeni koncentracijo v plazmi: Substrati CYP3A: brigatinibo je induktor CYP3A4. Zmanjšala lahko koncentracije v plazmi pri sočasno uporabljenih zdravilih, ki se v glavnem presnavljajo s CYP3A. Zato je treba pri sočasni uporabi zdravila Alunbrig s substrati CYP3A z ozkim terapevtskim indeksom (npr. afeintanilom, fentaniolom, križdinom, ciklosporinom, srolimusom, takrolimusom) izogibati, ker se lahko zmanjša njihova učinkovitost. Zdravilo Alunbrig lahko inducira tudi druge encime in transporte (npr. CYP2C, P-gp) preko enakih mehanizmov, ki so odgovorni za indukcijo CYP3A (npr. aktivacija pregnanskega X receptorja). Transportni substrati: Sočasna uporaba brigatiniba s substrati P-gp (npr. digoksin, dabigatran, kolchicin, pravastatin), BCRP (npr. metoteksat, rosuvastatin, sulfasalazin), organskim kationskim prenašalcem 1 (OCT1), proteini za ekstruzijo več zdravil in toksinov 1 (Mate1), in 2K (MATE2K) lahko poveča njihovo koncentracijo v plazmi. Bolnike je treba skrbno spremljati, ko je zdravilo Alunbrig sočasno uporabljeno s substrati teh transporterjev z ozkim terapevtskim indeksom (npr. digoksin, dabigatran, metoteksat). **Ploščnost, nosečnost in dojenje:** Ženske v rodni dobi/Kontracepcija za moške in ženske: Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj ne zanosi in vsaj 4 mesece po zadnjem odmerku uporabijo učinkovito nehormonsko kontracepcijo in moškim, naj med zdravljenjem ne zaplodijo otroka. Moškim s partnericami v rodni dobi je treba svetovati, naj uporabijo učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in vsaj 3 mesece po zadnjem odmerku zdravila Alunbrig. **Nosečnost:** V primeru jemanja zdravila Alunbrig med nosečnostjo, lahko to povzroči okvaro ploda. Če se zdravilo Alunbrig uporablja med nosečnostjo ali če bolnica zanosi med jemanjem tega zdravila, je treba bolnico seznaniti s potencialno nevarnostjo za plod. **Dojenje:** Ni znano, ali se zdravilo Alunbrig zloča v materino mleko. **Ploščnost:** Na voljo ni nobenih podatkov o vplivu zdravila Alunbrig na ploščnost. **Neželeni učinki:** Najpogostejši neželeni učinki (≥25%), o katerih so poročali pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Alunbrig pri priporočeni režimu odmerjanja, so zvišana AST, hiperglikemija, hiperinsulinemija, anemija, zvišana CPK, navzea, povečana lipaza, zmanjšano število limfocitov, povečana ALT, diareja, povečana amilaza, utrujenost, kašelji, glavobol, povečana alkalna fosfataza, hipofosfatemija, zvišana vrednost APTT, izpuščaji, bruhanje, dispneja, hipertenzija, zmanjšano število belih krvnih celic, mialgija in periferne nevropatije. Najpogostejši resni neželeni učinki (≥2%), o katerih so poročali pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Alunbrig pri priporočeni režimu odmerjanja, razen pri učinkih, povezanih z napredovanjem neoplazme, so bili pneumonitis, pljučnica in dispneja. Za podroben profil neželenih učinkov zdravila Alunbrig in medsedbojno delovanje z drugimi zdravili glejte celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila. O katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila morate poročati na javno agencijo Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, Tel: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si. Posebna navodila za shranjevanje: Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom: Takeda Pharma A/S, Delta Park 45, 2865 Vallensbaek Strand, Danska. Datum priprave informacije: Marec 2022. Režim izdaje zdravila: Po/Spec. Dodatne informacije so na voljo pri: Takeda Pharmaceuticals d.o.o., Bleiweisova cesta 30, Ljubljana, tel: 059 082 480.

<sup>1</sup> Povzetek glavnih značilnosti zdravila ALUNBRIG; [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/alunbrig-epar-product-information\\_sl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/alunbrig-epar-product-information_sl.pdf), Datum revizije besedila: 25. feb. 2022





Zdravilo Lonsurf je indicirano v monoterapiji za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom (KRR), ki so bili predhodno že zdravljeni ali niso primerni za zdravljenja, ki so na voljo. Ta vključujejo kemoterapijo na osnovi fluoropirimidina, oksaliplatina in irinotekana, zdravljenje z zaviralci žilnega endoteljskega rastnega dejavnika (VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor) in zaviralci receptorjev za epidermalni rastni dejavnik (EGFR – Epidermal Growth Factor Receptor).<sup>1</sup>



Zdravilo Lonsurf je indicirano v monoterapiji za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim rakom želodca vključno z adenokarcinomom gastro-efozagealnega prehoda, ki so bili predhodno že zdravljeni z najmanj dvema sistemskima režimoma zdravljenja za napredovalo bolezen.<sup>1</sup>

# VEČ ČASA

za več trenutkov, ki štejejo

Podaljša celokupno preživetje  
v 3. liniji zdravljenja bolnikov z mCRC in mGC<sup>2,3</sup>



Literatura: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Lonsurf, december 2020.  
2. Mayer R et al. N Engl J Med. 2015;372:1909-19. 3. Shitara K et al. Lancet Oncol. 2018;19:1437-1448.

Družba Servier ima licenco družbe Taiho za zdravilo Lonsurf®.  
Pri globalnem razvoju zdravila sodelujeta obe družbi in ga tržita na svojih določenih področjih.

**Lonsurf**  
trifluridin/tipiracil

**Skrajsan povzetek glavnih značilnosti zdravila: Lonsurf 15 mg/6,14 mg filmsko obložene tablete in Lonsurf 20 mg/8,19 mg filmsko obložene tablete**

**SESTAVA:** Lonsurf 15 mg/6,14 mg: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 15 mg trifluridina in 6,14 mg tipiracila (v obliki klorida). Lonsurf 20 mg/8,19 mg: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg trifluridina in 8,19 mg tipiracila (v obliki klorida). **TERAPEVTSKE INDIKACIJE:**

Kolorektalni rak † v monoterapiji za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom, ki so bili predhodno že zdravljeni ali niso primerni za zdravljenja, ki so na voljo. Ta vključujejo kemoterapijo na osnovi fluoropirimidina, oksaliplatina in irinotekana, zdravljenje z zaviralci žilnega endoteljskega rastnega dejavnika (VEGF † Vascular Endothelial Growth Factor) in zaviralci receptorjev za epidermalni rastni dejavnik (EGFR † Epidermal Growth Factor Receptor). Rak želodca † v monoterapiji za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim rakom želodca vključno z adenokarcinomom gastro-efozagealnega prehoda, ki so bili predhodno že zdravljeni z najmanj dvema sistemskima režimoma zdravljenja za napredovalo bolezen.

**ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE:** Priporočeni začetni odmerki zdravila Lonsurf pri odraslih so 35 mg/m<sup>2</sup> odmerek peroralno dvakrat dnevno na 1. do 5. dan in 8. do 12. dan vsakega 28-dnevnega cikla zdravljenja, najpozneje 1 uro po zaključku jutranjega in večernega obroka (20 mg/m<sup>2</sup> odmerek dvakrat dnevno pri bolnikih s hudo ledvično okvaro). Odmerek, izračunan glede na telesno površino, ne sme preseči 80 mg/odmerek. Možne prilagoditve odmerka glede na varnost in prenašanje zdravila: dovoljena so zmanjšanja odmerka na najmanjši odmerek 20 mg/m<sup>2</sup> dvakrat dnevno (oz. 15 mg/m<sup>2</sup> dvakrat dnevno pri bolnikih s hudo ledvično okvaro). Potem ko je bil odmerek zmanjšan, povečanje ni dovoljeno.

**KONTRAINDIKACIJE:** Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov. **OPOMORILO IN PREVIDNOSTNI UKREPI:** Supresija kostnega mozga: Pred uvedbo zdravljenja in po potrebi za spremljanje toksičnosti zdravila, najmanj pred vsakim ciklom zdravljenja, je treba pregledati celotno krvno sliko. Zdravljenja ne smete začeti, če je absolutno število nevtrofilcev < 1,5 x 10<sup>9</sup>/l, če je število trombocitov < 75 x 10<sup>9</sup>/l ali če se je pri bolniku zaradi predhodnih zdravljenj pojavila klinično pomembna nehematološka toksičnost 3. ali 4. stopnje, ki še traja. Bolnike je treba skrbno spremljati zaradi morebitnih okužb, uvesti je treba ustrezne ukrepe, kot je klinično indicirano. **Toksičnost za prebavila:** Potrebna je uporaba antiemetikov, antiidiaroidov ter drugih ukrepov, kot je klinično indicirano. Če je potrebno, prilagodite odmerek. **Ledvična okvara:** Uporaba zdravila ni priporočljiva pri bolnikih s končno stopnjo ledvične okvare. Bolnike z ledvično okvaro je potrebno med zdravljenjem skrbno spremljati; bolnike z zmerno ali hudo ledvično okvaro je treba zaradi hematološke toksičnosti bolj pogosto spremljati. **Jetna okvara:** Uporaba zdravila Lonsurf pri bolnikih z obstoječo zmerno ali hudo jetno okvaro ni priporočljiva. **Proteinurija:** Pred začetkom zdravljenja in med njim je priporočljivo spremljanje proteinurije z urinskimi testnimi lističi. **Pomožne snovi:** Zdravilo vsebuje laktozo. **INTERAKCIJE:** Previdnost: Zdravila, ki medsebojno delujejo z nukleozidnimi prenašalci CNT1, ENT1 in ENT2, zaviralci OCT2 ali MATE1, substrati humane timidin-kinaze (npr. zidovudin), hormonski kontraceptivi. **PLODNOST, NOSEČNOST IN DOJENJE:** Ni priporočljivo. **KONTRACEPCIJA:** Ženske in moški morajo upoštevati metodo kontracepcije med zdravljenjem in do 6 mesecev po zaključku zdravljenja. **VPLIV NA SPOSOBNOST VOŽNJE IN UPRAVLJANJA STROJEV:** Med zdravljenjem se lahko pojavijo utrujenost, omotica ali splošno slabo počutje. **NEŽELENI UČINKI:** Zelo pogosti: navzea, slabost, driska, bolečina v trebuhu, zaprtje, stomatitis, bolečine v ustni votlini, hiperbilirubinemija, sindrom palmarne plantarne eritrodismestezijske izpuščaj, alopecija, pruritus, suha koža, proteinurija, pireksija, edem, vnetje sluznice, splošno slabo počutje, zvišanje jetrnih encimov, zvišanje alkalne fosfataze v krvi, zmanjšanje telesne mase. **Občasni:** septični šok, infekcijski enteritis, pljučnica, okužba zolčevoda, gripa, okužba sečil, gingivitis, herpes zoster, tinea pedis, okužba s kandido, bakterijska okužba, okužba, navnetropična sepsa, okužba zgornjih dihal, konjunktivitis, bolečina zaradi raka, pancytopenija, granulocitopenija, monocitopenija, eritropenija, hipokocitoza, monocitopenija, dehidracija, hiperkalemija, hipokalcemija, hipofosfatemija, hiponatremija, hipokalcemija, protin, anksioznost, nespečnost, nevrotoksičnost, disestezijska, hiperestezijska, hipostezijska, sinkopa, parestezija, pekoč občutek, letargija, omotica, glavobol, zmanjšana ostrina vida, zamegljen vid, diplopija, katarakta, suho oko, vrtoglavica, neugodje v ušesu, angina pektorisa, aritmija, palpacije, embolija, hipertenzija, hipotenzija, vročinski obliki, pljučna embolija, pleuralni izliv, izcedek iz nosu, distonija, orofaringealna bolečina, epistaksa, kašelj, hemoragični enterokolitis, krvavitve v prebavilih, akutni pankreatitis, ascites, ileus, sublieus, kolitis, refluksni gastritis, ezofagitis, moteno praznjenje želodca, abdominalna distenzija, analno vnetje, razjede v ustih, dispepsija, gastroezofagealna refleksna bolezen, proktalgija, bukalni polip, krvavitve dlesni, glositis, parodontalna bolezen, bolezen zob, siljenje na bruhanje, flatulenca, slab zadah, hepatotoksičnost, razširjeni žolčni vodovi, luščenje kože, urtikarija, preobčutljivostne reakcije na svetlobo, eritem, akne, hiperhidroza, žulji, boleži nohtov, otekanje sklepov, artralgijska, bolečina v kosteh, mialgija, mišično-skeletna bolečina, mišična oslabelost, mišični krči, bolečina v okončinah, ledvična odpoved, neinfektivni cistitis, motnje mikcije, hematurija, levkociturija, motnje menstruacije, poslabšanje splošnega zdravstvenega stanja, bolečina, občutek spremembe telesne temperature, kseroza, nelagodje, zvišanje kreatinina v krvi, podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu, povečanje mednarodnega umerjenega razmerja (INR), podaljšanje aktiviranega parcialnega trombotičnega časa (aPTT), zvišanje sečnine v krvi, zvišanje laktatne dehidrogenaze v krvi, znižanje celokupnih proteinov, zvišanje C-reaktivnega proteina, zmanjšan hematokrit. **Post-marketinske izkušnje:** intersticijska bolezen pljuč. **PREVELIKO ODMERJANJE:** Neželeni učinki, o katerih so poročali v povezavi s prevelikim odmerjanjem, so bili v skladu z uveljavljenim varnostnim profilom. Glavni pričakovani zaplet prevelikega odmerjanja je supresija kostnega mozga. **FARMAKODINAMIČNE LASTNOSTI:** Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe, antiemetična, oznaka ATC: L01BC59. Zdravilo Lonsurf sestavljata antineoplastični timidinski nukleozidni analog, trifluridin, in zaviralec timidin-kinaze fosforilira trifluridin. Ta se v celicah nato presnovi v substrat deoksiribonukleinske kisline (DNA), ki se vgradi neposredno v DNA ter tako preprečuje celično proliferacijo. TPaza hitro razgradi trifluridin in njegova presnova po peroralni uporabi je hitra zaradi učinka prvga prehoda, zato je v zdravilo vključen zaviralec TPaze, tipiraciljev klorid.

**PAKIRANJE:** 20 filmsko obložena tableta. **NAČIN PREDPISOVANJA IN IZDAJE ZDRAVILA:** Rp/Spec. **Imetnik dovoljenja za promet:** Les Laboratoires Servier, 50, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Francija. Številka dovoljenja za promet z zdravilom: EU/1/16/1096/001 (Lonsurf 15 mg/6,14 mg), EU/1/16/1096/004 (Lonsurf 20 mg/8,19 mg). **Datum zadnje revizije besedila:** december 2020. \*Pred predpisovanjem preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila. Celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila in podrobnejše informacije so na voljo pri: Servier Pharma d.o.o., Podmilščakova ulica 24, 1000 Ljubljana, tel: 01 563 48 11, www.servier.si.



ONKOLOŠKI INŠTITUT  
INSTITUTE OF ONCOLOGY  
LJUBLJANA

# Strokovna knjižnica za onkologijo

8 čitalniških mest

5.300 knjig

6.000 e-revij



vsak delovni dan od 8. do 15. ure  
[www.onko-i.si/strokovna\\_knjiznica](http://www.onko-i.si/strokovna_knjiznica)