

Gastrointestinálna toxicita, hepatotoxicita a nefrotoxicita cielenej liečby

MUDr. Branislav Bystrický¹, MUDr. Alexandra Szabová²

¹Onkologické oddelenie FN Trenčín

²Interné oddelenie NsP Partizánske

V súčasnosti sme svedkami nevídaného rozvoja liečby malígnych ochorení; pokroky v chirurgickej liečbe, zdokonalenie radiačných techník a zavedenie cielenej systémovej liečby za posledné desaťročie zlepšujú prognózu onkologických pacientov. Cielené, „targetové“ lieky majú často svoju špecifickú toxicitu, rozdielnu od toxicity vyvolanej klasickou cytotoxickou chemoterapiou. V nasledujúcom príspevku sme zhrnuli časté alebo klinicky závažné nežiaduce účinky dostupných cielenej liekov na gastrointestinálny trakt, pečeň a obličky s odporúčanými preventívnymi a liečebnými postupmi.

Kľúčové slová: inhibítory tyrozínkináz, inhibítory mTOR, monoklonové protilátky, hepatotoxicita, nefrotoxicita, gastrointestinálna toxicita.

Gastrointestinal toxicity, hepatotoxicity and nephrotoxicity of targeted treatment

We have witnessed marked advancement in the treatment of malignant diseases. Progress in surgical techniques, new technologies in radiation oncology and incorporation of targeted treatment in the last decade undoubtedly improved prognosis of our patients with malignancies. Targeted agents often have their own, intrinsic toxicities, different from cytotoxic chemotherapy. We have summarized common or clinically significant side effects of available targeted agents on the gastrointestinal system, liver and kidneys. Several preventative follow-up schedules for these patients are noted.

Key words: tyrosine-kinase inhibitors, mTOR inhibitors, monoclonal antibodies, hepatotoxicity, nephrotoxicity, gastrointestinal toxicity.

Úvod

Cielená liečba v onkológii je čoraz viac využívaná modalita pri mnohých onkologických diagnózach. V tejto skupine liečiv bolo v posledných rokoch výrazne rozšírené spektrum dostupných preparátov a ich indikácií. Onkologická liečba cieľovými preparátmi sa často podáva až do progresie, prípadne sa s ňou pokračuje po zmene komplementnej chemoterapie, napríklad pri liečbe trastuzumabom pri karcinóme prsníka po progresii (tzv. „trastuzumab beyond progression“). Dlhodobé podávanie tak môže spôsobovať kumulatívnu toxicitu na rôzne orgánové systémy. V nasledujúcom prehľadovom článku sa zaoberáme toxicitou targetových liekov na gastrointestinálny trakt v širšom zmysle slova (zahrnujúc hepato-pankreato-biliárny systém) a ich nefrotoxicitou. Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov je dostupná každému lekárovi v SPC (summary of product characteristics) letáku lieku klasifikovaná podľa MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) terminológie a frekvencie výskytu podľa geometrického radu na veľmi časté (nad jeden prípad na 10 liečených pacientov), časté (nad 1 : 100), menej časté (nad 1 : 1 000) a zriedkavé či veľmi zriedkavé (nad, respektíve menej ako 1 : 10⁴). Klasifikácia nežiaducich účinkov a ich stupeň závažnosti (grading) sú prísne sledované v klinických štúdiách a hlásené zádávateľovi štúdie použitím medzinárodnej klasifikácie

CTCAE verzia 4.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events). Bolo by vhodné, aby sa nežiaduce účinky liečby zaznamenávali do chorobopisu pacienta podľa tejto medzinárodne uznávanej stupnice aj na onkologických oddeleniach alebo ambulanciách. Najväčšie a najrozmanitejšie spektrum nežiaducich účinkov targetových liekov je pozorované pri gastrointestinálnom trakte (GIT). Ako najčastejšie uvedené sú hnačka, vracanie, nauzea, nechutenstvo, mukozitída či stomatitída, bolesti v rôznych častiach GIT, zvýšenie pankreatických a hepatálnych enzýmov, ikterus a pod.

Toxicita zo strany uropoetického traktu nie je častá, vo väčšine prípadov ide o nežiaduce účinky miernejšieho charakteru. Najviac pozorované býva mierne zvýšenie sérového kreatinínu, urey, proteinúria, bolesti obličiek, hematúria, častejšie močenie či infekcie močových ciest, ako najmenej časté nefrotický syndróm, akútne renálne zlyhanie a pod.

Inhibítory tyrozínkináz

Inhibítory tyrozínkináz (TKI) predstavujú najpočetnejšiu skupinu targetových onkologických liekov. Tyrozínkinázy sú enzýmy, ktoré fosforylujú regulačné proteíny, takto ich zväčša aktivujú, a tak následne spúšťajú proces signálnej kaskády v bunke. Takéto signálne dráhy môžu regulovať proliferáciu, apoptózu a tvorbu vzdialených metastáz. Generický názov týchto orálne podávaných

Onkológia (Bratisl.), 2013; roč. 8(1): 15–20

liekov sa končí na -nib a často sa označujú ako „-nibs“. Na Slovensku je v súčasnosti na liečbu onkologických ochorení kategorizovaných deväť TKI (erlotinib, gefitinib, sunitinib, sorafenib, pazopanib, lapatinib, imatinib, dasatinib a nilotinib) (1). Ďalšie štyri TKI (vemurafenib, axitinib, vandetanib a crizotinib) majú už schválenie EMA (European Medicines Agency) a iné (vismodegib, regorafenib, cabozatinib) sú schválené v USA.

Erlotinib a gefitinib

Erlotinib aj gefitinib sú TKI inhibujúce tyrozínkinázovú doménu EGFR (receptora pre epidermový rastový faktor). Ukázalo sa, že existujú tzv. aktivačné mutácie tohto receptora, ktoré vedú k nevhodnej aktivácii anti-apoptických kaskád, vedúce k nekontrolovateľnému rastu. Erlotinib aj gefitinib sú práve najaktívnejšie, ak nádorové tkanivo exprimuje niektoré takéto aktivačné mutácie. Na Slovensku sa indikujú pri nemalobunkovom karcinóme pľúc s aktivačnými EGFR mutáciami, prípadne historicky v druhej línii aj bez ich vyšetrenia. Okrem často vyskytujúceho sa kožného exantému pri týchto TKI sa stretávame s hnačkami, nauzeou, so stomatitídou a zvýšením pečeneňových testov. Menej často sú opisované elevácie dusíkatých látok, proteinúria, krvácanie či perforácia GITu (2). Odporúča sa monitorovanie pečeneňových enzýmov po dvoch týždňoch od začatia liečby týmito liekmi a ďalej raz za štyri

týždne. Prísnejšie sledovanie je na mieste u pacientov s preexistujúcim poškodením pečene alebo na iných hepatotoxických liekoch. Hnačky sú zväčša časovo ohraničené, postup je symptomatický s antiidiarhoetikami. Manažment a prevencia nežiaducich účinkov (NÚ) sú zhrnuté v tabuľke 1 (3, 4).

Sunitinib, sorafenib, pazopanib

Sunitinib, sorafenib a pazopanib inhibujú niekoľko tyrozínkináz naraz, ako napríklad PDGFR (receptory pre rastový faktor doštičiek), VEGFR (receptory pre vaskulárny rastový faktor), RET, Raf a iné. Inicialne boli indikované na liečbu renálneho karcinómu zo svetlých buniek (clear cell), avšak preukázali prínos aj pri iných diagnózach, ako sú napríklad neuroendokrinné tumory, sarkómy a hepatocelulárny karcinóm. Najčastejšie dominujú kožné príznaky, napríklad syndróm planto-palmárnej erytrodyzestézie pri sorafenibe a žlté sfarbenie pri sunitinibe. Častejšie sú zaznamenané stomatitídy, nauzea, vracanie, nechutenstvo, elevácie hepatálnych testov, kreatinínu, lipázy, menej často zlyhanie pečene, obličiek, pankreatitída, perforácia či krvácanie do GITu (2). Špecifické odporúčania redukcie dávok existujú pre pazopanib, neodporúča sa pri vzostupe bilirubínu nad 3x normy, ak vzostup je nad 2x spolu so vzostupom transamináz nad 3x, SPC lieku odporúča vyšetriť priamy bilirubín a vynechať liek, ak tento je nad 35 % z celkového bilirubínu. Konzervatívnejší a prehľadnejší postup sumarizuje tabuľka 2 podľa kanadských odporúčaní (4 – 6). U pacientov po nefrektómii dochádza v priebehu troch rokov ku kompenzačnej hypertrofii ostávajúcej obličky, elevácii sérového kreatinínu v prvom roku s následným poklesom. Zdá sa, že v prvom rade dochádza k zvýšeniu prietoku krvi v hypertrofovej solitárnej obličke a až neskôr k zvýšeniu glomerulárnej filtrácie a poklesu kreatinínu (7). Ukazuje sa, že je možné podávať tieto preparáty aj u pacientov s výrazne obmedzenou funkciou obličiek či dokonca u pacientov na hemodialýze (8).

Lapatinib

Lapatinib je duálny tyrozínkinázový inhibítor, inhibuje HER2 a EGFR signálne cesty v bunke. Indikuje sa v prvej línii u pacientok s metastatickým karcinómom prsníka spolu s inhibítormi aromatáz alebo v následných líniiach po zlyhaní chemoterapie a trastuzumabu. Najčastejší nežiaduci účinok na GIT je hnačka, ktorá môže viesť až k dehydratácii, ďalej sú opisované nauzea, dyspepsia a stomatitída, prípadne hyperbilirubinémia. Zvýšené transaminázy nad trojnásobok normy a bilirubín nad dvojnásobok

Tabuľka 1. Manažment a prevencia NÚ TKI erlotinib a gefitinib

	GIT toxicita	Nefrotoxicita
Prevenia	Kontrola pečeňových testov za 2 t, potom à 4 t Nepodávať, ak je zlyhávanie pečene (Child-Pugh > 7 – 9) Bez profylaxie hnačiek	
Liečba	Redukcia dávok a loperamid, ak sú nekontrolovateľné hnačky Ukončiť liečbu pri perforácii GITu	
	Redukcie pre erlotinib:	Nie sú dáta pri Kreat > 1,5x normy
	Bi < 1,5x a ALT < 2,5x normy	Plná dávka
	Bi > 1,5 – 3x a/alebo ALT 2,5 – 5x normy	Vynechať do úpravy Potom ½ dávka
	Bi > 3x alebo ALT > 5x normy	Vynechať
Vysvetlivky: t – týždne, Bi – bilirubín, Kreat – kreatinín, ALT – alanín aminotransferáza		

Tabuľka 2. Manažment a prevencia NÚ TKI sunitinib, sorafenib a pazopanib

	GIT toxicita	Nefrotoxicita				
Prevenia	Kontrola pečeňových testov à 4 t Bezpečné do Bi < 1,5x normy a do ALT < 2x normy	Laboratórne odbery (KO, biochémia, moč) každý cyklus Bezpečné do Kreat < 2x normy				
Liečba	Redukcie pre pazopanib					
	Bi < 1,5x a ALT < 2x normy	100 %				
	Bi > 1,5x a ALT 2-3x normy	Vynechať do úpravy ½ dávka, ak ALT < 2,5x normy Týždenne kontroly	Prerušit liečbu pri proteinúrii Gr 4 (nefrotický syndróm)			
	Bi > 1,5x a ALT > 3x normy	Vynechať				
	Redukcie pre sorafenib					
	Child-Pugh	Bi	Alb	Dávka	Klírens Kr (ml/min)	Dávka
A	a Bi < 1,5x		400/2x d	> 40	400/2x d	
B	a/alebo Bi 1,5 – 3x		200/2x d	20 – 40	200/2x d	
C	a/alebo Bi > 3x		Vynechať	< 20	Vynechať	
			≤ 25	200/1x d		
Vysvetlivky: t – týždne, d – deň, Bi – bilirubín, Kreat, Kr – kreatinín, ALT – alanín aminotransferáza, Alb – albumín						

Tabuľka 3. Manažment a prevencia NÚ TKI lapatinib

	GIT toxicita	Nefrotoxicita
Prevenia	Kontrola pečeňových testov à 3 t Opatrnosť, ak Bi > 50, zvážiť redukciu dávky	Kontrola Kr à 3 t
Liečba	Loperamid, redukcia dávok, ak sú nekontrolovateľné hnačky	
	4 – 6 hnačiek/d	Vynechanie až do úpravy
	Hnačky v noci	Redukcie pri opakovaní
	7 – 10 hnačiek/d	Vynechanie až do úpravy
	Inkontinencia Malabsorpcia	Redukcia dávky Pri opakovaní úplne vynechať
	>10 hnačiek/d Krvavé hnačky Parenterálna podpora Dehydratácia	Úplne vynechať (príp. redukcia na 50 % po úprave)
Vysvetlivky: t – týždne, d – deň, Bi – bilirubín, Kr – kreatinín		

vedú k zvýšenej toxicite, preto je pri takýchto parametroch odporúčaná redukcia dávky na 60 % (750 mg p.o. raz denne) Lapatinib podlieha metabolizmu cez cytochróm CYP 3A4, inhibuje ho a takisto aj CYP C28. Lapatinib sa neodporúča kombinovať s inhibítormi 3A4 (napr. makrolidy, azolové antimykotiká, grapefruitová šťava) alebo jeho induktormi (napr. fenytoín, karbamazepín, steroidy – viac ako 10 mg prednizónu/d) (3, 4). Manažment toxicity lapatinibu na GIT je zhrnutý v tabuľke 3.

Imatinib, dasatinib, nilotinib

Imatinib, jeden z prvých „targetových“ liekov, bol schválený v roku 2001 na liečbu chronickej myeloidnej leukémie (CML) ako špecificky vyselektovaná chemická zlúčenina inhibujúca hyperaktívny BCR/ABL proteín. Imatinib je takisto schválený na liečbu Philadelphia-pozitívnej akútnej lymfoblastovej leukémie (ALL), gastrointestinálneho stromálneho sarkómu, hypereosinofilného syndrómu a niektorých myelodysplastických/myeloproliferatívnych ochorení. Dasatinib je

Tabuľka 4. Manažment a prevencia NÚ TKI imatinib

	GIT toxicita	Nefrotoxicita
Prevenčia	Kontrola pečeňových testov, ALP, Bi, LDH à 4 t, po 3 m ďalej à 3 m	Kontrola Kreatinínu à 4 t po 3 m ďalej à 3 m
Liečba	Hepatotoxicita	Porucha funkcie obličiek
	Bi > 1,5x a AST/ALT nad normu	Klírens Kr
	Bi 1,5 – 3x normy a normálne AST/ALT	Maximálna dávka 400 mg
	Bi > 3x normy	Maximálna dávka 400 mg
	AST/ALT > 5x normy	200 mg → 300 mg
	Počas liečby: vynechať do úpravy Bi < 1,5x normy a AST/ALT < 2,5x normy, potom redukcia dávky	Klírens Kr < 20 ml/min Ukončiť
Vysvetlivky: t – týždeň, m – mesiac, Bi – bilirubín, Kr – kreatinín, AST/ALT – aspartát a alanín aminotransferáza, ALP – alkalická fosfatáza, LDH – laktát dehydrogenáza		

Tabuľka 5. Manažment a prevencia NÚ mTOR inhibítorov

	GIT toxicita	Nefrotoxicita
Prevenčia	Kontrola pečeňových testov, ALP, Bi, LDH à 4 t (spolu s lipidovým profilom, glykémia)	Kontrola kreatinínu a urey à 4 t
Liečba	Hepatotoxicita – temsirolimus	Porucha funkcie obličiek
	Bi v norme, AST zvýšené	15 mg
	Bi ≤ 1,5x normy	Zvážiť redukciu
	Bi > 1,5x normy	Vynechať
	Hepatotoxicita – everolimus	
	Child-Pugh A	7,5 mg (→ 5 mg)
	Child-Pugh B	5 mg (→ 2,5 mg)
	Child-Pugh C	2,5 mg → až vynechať
	Stomatitída	Oba bezpečné do Kr ≤ 2x normy
	Gr 1	100 %, výplachy DÚ
	Gr 2	Prerušiť až do úpravy Lokálne analgetiká (napr. Drill© pastilka) Redukcia dávky pri recidíve
	Gr 3	Prerušiť až do úpravy Lokálne analgetiká/steroidy Redukcia dávky
Gr 4	Ukončenie liečby	
Vysvetlivky: t – týždeň, Bi – bilirubín, Kr – kreatinín, ALP – alkalická fosfatáza, LDH – laktát dehydrogenáza		

schválený na liečbu CML a Philadelphia-pozitívnej ALL, nilotinib na liečbu CML. Spoločné časté NÚ u pacientov sú nauzea, poruchy motility GITu, dyspepsia, zvýšenie pečeňových enzýmov, prípadne gastritída. Pri dasatinibe sa navyše vyskytlo krvácanie do GITu, mukozitída a neutropenické kolitídy. Pri nilotinibe sú opisované aj elevácie pankreatických enzýmov, menej často však klinická pankreatitída (2). Manažment NÚ pri imatinibe je zhrnutý v tabuľke 4, podobne sa postupuje aj pri nilotinibe, kde je napríklad indikovaná redukcia dávky na 50 % pri hepatotoxicite alebo pri symptomatickom vzostupe lipázy alebo amylázy, avšak až po úprave takejto toxicity (3, 4).

Inhibítory mTOR

m-TOR (cicavčia cieľová kináza rapamycínu, mammalian target of rapamycin) je intracelulárny proteín, špecifická serín/treonínová kináza, ktorá sa radí medzi fosfatidyl inozitolové kinázy. Tento proteín bol objavený počas výskumu rezistentných kmeňov kvasiniek na rapamycín, čo je prírodné sa

vyskytujúce imunopresívum objavené v pôde Veľkonočného ostrova Rapa Nui. mTOR integruje a reguluje podnety zo signálnych dráh závislých od rastových faktorov, inzulínu a iných aminokyselín. Rozhoduje o tom, či budú v bunke prevažovať katabolické či anabolické deje, reguluje nutričné zásobenie, bunkový rast, delenie a angiogénu (9). Napríklad rastové faktory ovplyvňujú mTOR, respektíve mTOR komplex (mTORC1,2) cez sériu iných regulačných proteínov a kaskád, ako napríklad Akt, ERK, Wnt. mTOR inhibítory sa objavili ako zaujímavá targetová liečba, ktorá by sa mohla vhodne kombinovať aj s inhibítormi iných signálnych kaskád v bunke. Na Slovensku v liečbe onkologických ochorení sú schválené dva mTOR inhibítory – everolimus a temsirolimus.

Temsirolimus a everolimus

Oba preparáty sú indikované na liečbu pacientov s pokročilým karcinómom obličky zo svetlých buniek, everolimus má navyše schválenie EMA aj pri renálnom angiomyolipóme a subep-

endymálnom veľkobunkovom astrocytóme pri tuberóznej skleróze. Pozitívne vyjadrenie EMA je očakávané aj pri indikácii karcinómu prsníka po zlyhaní liečby nesteroidnými inhibítormi aromatáz a pri neuroendokrinnom karcinóme pankreasu. Veľmi časté NÚ pri oboch preparátoch sú nauzea, hnačka, stomatitída až ulcerácie a afly v dutine ústnej hlavne pri everolime, zvýšené hepatálne testy, bilirubín, častá je elevácia kreatinínu až zlyhanie obličiek. Taktiež často bolo pozorované GIT krvácanie z rôznych etáží, gastritída, menej často sú pozorované GIT perforácie (2). Temsirolimus a everolimus podliehajú metabolizmu cez cytochróm CYP 3A4, inhibujú ho a takisto aj CYP 2D6. mTOR inhibítory sa neodporúča kombinovať s inhibítormi alebo induktormi CYP 3A4/5, opatrnosť treba aj pri kombinácii so substrátmi CYP 3A4/5, napríklad so statínmi, kde môže dôjsť k ich toxicite (rabdomyolýza). Monitorovanie počas liečby a manažment NÚ mTOR inhibítorov je zhrnutý v tabuľke 5 (3, 4).

Monoklonové protilátky

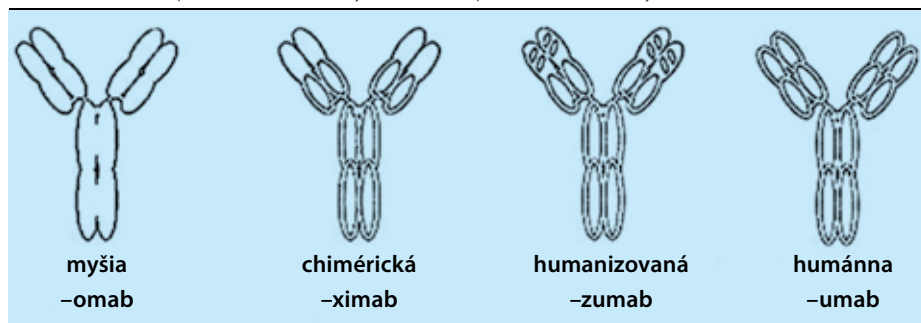
Účinnosť monoklonových protilátok v protinádorovej liečbe je závislá od prítomnosti a stavu príslušných receptorov. Medzi monoklonové protilátky zaraďujeme inhibítory receptorov pre epidermálne rastové faktory, inhibítory angiogénu a protilátky proti povrchovým antigénom lymfocytov (10). Monoklonové protilátky boli najprv vyrobené pomocou imortalizácie B-buniek fúzaním s myelómovými bunkami, neskôr sa pridali techniky rekombinantnej DNA, transgénnych myší a iné. Iničiálne monoklonové protilátky boli myšieho pôvodu, samy osebe boli imunogénne a spôsobovali hypersenzitívne reakcie (obrázok 1). Označovali sa príponou -omab. Predstaviteľom tejto skupiny na liečbu folikulového lymfómu je na Slovensku schválený ibritumomab, na ktorý sa viaže rádioaktívne ⁹⁰Y. Pridaním humánnych konštantných regiónov v protilátke vznikli chimerické protilátky označované príponou -ximab. Z tejto skupiny sa používajú u nás dve monoklonové protilátky, cetuximab pri liečbe karcinómu čreva, hlavy a krku a rituximab pri liečbe lymfómov, chronickej lymfocytárnej leukémie (CLL) a niektorých ochorení v reumatológii. Ponechaním iba hypervariabilných regiónov myšacieho pôvodu vznikli humanizované protilátky s nižšou imunogenicitou označované príponou -zumab. V onkologickej praxi na Slovensku sa z tejto skupiny používa trastuzumab na liečbu karcinómu prsníka, alemtuzumab pri liečbe CLL a bevacizumab v liečbe karcinómu čreva, so schválením aj na liečbu nemalobunkového nonskvamózneho karcinómu pľúc a karcinómu prsníka v štádiu

pokročilej choroby. EMA nedávno schválila bevacizumab aj v liečbe pokročilého karcinómu ovária spolu s chemoterapiou v prvej a druhej línii. Plne humánne monoklonové protilátky vyrobené pomocou transgénnych myší alebo bakteriofágov majú príponu -umab. Z tejto poslednej skupiny sa používa panitumumab pri liečbe karcinómu čreva a denosumab pri liečbe kostných metastáz. Mnohé iné monoklonové protilátky sú už schválené EMA (ipilimumab, brentuximab, ofatumumab, a iné), alebo čakajú na skoré schválenie (pertuzumab, aflibercept – časť receptora naviazaného na Fc fragment monoklonovej protilátky).

Bevacizumab

Bevacizumab bol jedna z prvých monoklonových protilátok zavedených do onkologickej praxe na Slovensku, iniciálne na liečbu metastatického karcinómu hrubého čreva. Bevacizumab sa viaže na cirkulujúci vaskulárny endotelálny rastový faktor (VEGF), vytvorí s ním komplexy a zabráni jeho väzbe na receptory. Efektívne takto znižuje novotvorbu ciev. Novovytvorené cievy nádoru majú okrem vyživovacej funkcie významný podiel aj na uľahčení prieniku nádorových buniek do krvného obehu a tým vzniku metastáz. Blokádou angiogenézy, najmä blokádou VEGF, spôsobuje regresiu vaskularizácie, čím zamedzuje rastu nádorov. Špecifické NÚ bevacizumabu, okrem nauzey alebo hnačky, sú krvácanie do GITu, tvorba fistúl, a proteinúria. Pacienti s karcinómom rekta majú vyšší výskyt Gr ≥ 3 krvácania ako tí s karcinómom kolonu (12). Niektoré príručky uvádzajú vysadenie kyseliny acetylsalicylovej, ak je denná dávka väčšia ako 325 mg a NSAIDs, ale neexistujú jednoznačné odporúčania. Bevacizumab sa vynecháva z liečby pri krvácaní Gr ≥ 3 (tzn. potreba elektívnej intervencie, operácie, transfúzie krvi). Liečba bevacizumabom zvyšuje riziko perforácie GITu, výskyt fistúl u pacientov liečených bevacizumabom sa udáva až 2 % pri kolorektálnom karcinóme. Manažment sa riadi podľa stupňa závažnosti – konzervatívny alebo chirurgický postup (s následným rizikom hojenia rán po nedávnom podaní bevacizumabu). Je nutné ukončiť liečbu bevacizumabom. Výskyt proteinúrie ako znak glomerulárnej trombotickej mikroangiopatie a hypertenzie pri bevacizumabe sa vyskytuje u polovice pacientov (13). Existuje dôkaz, že proteinúria môže byť závislá od dávky bevacizumabu. Pred začiatkom liečby a počas nej sa odporúča sledovať proteinúriu pomocou analýzy moču lakmusovým papierikom. Liečba sa musí ukončiť u pacientov s nefrotickým syndrómom. Manažment proteinúrie je zhrnutý v tabuľke 6. V liečbe sú prínosom ACE inhibítory a blokátory angiotenzínového receptora (ARB) (3).

Obrázok 1. Postupné nahrádzanie myšiacich častí protilátok humánymi. Podľa Ref.(11)



Tabuľka 6. Manažment proteinúrie bevacizumabu

Semikvantitatívna proteinúria pred podaním bevacizumabu	
0 – 1+	Podanie bevacizumabu
2+ – 3+	Podanie bevacizumabu Plánovanie zberu 24 h moču pred ďalším cyklom
4+	Vynechanie bevacizumabu, zber 24 h moču
Kvantitatívna proteinúria pred podaním bevacizumabu	
≤ 2 g/24 h	Podanie bevacizumabu, sledovanie 24 h moču pred každým cyklom, ak > 1 g/24 h
2 – 4 g/24 h	Vynechanie bevacizumabu až do úpravy proteinúrie pod 2 g/24 h (à 2 t kontroly)
> 4 g/24 h	Vynechanie bevacizumabu

Tabuľka 7. Manažment NÚ EGFR inhibitorov

	GIT toxicita	Nefrotoxicita
Prevenčia		Kontrola ionogramu, Mg, Ca každý cyklus (aj po skončení liečby ešte 2 mesiace) Hypomagnezémia spodná hranica – 0,5 mmol/L
Liečba	Hnačky – loperamid	100 %, skúsiť substitúciu p.o.
		100 %, substitúcia p.o. (napr. mliečnan horečnatý 500 mg tbl)
		Vynechať, znova nasadiť, ak Mg $\geq 0,4$ mmol/L MgSO ₄ i.v. à 1 t
		Vynechať, znova nasadiť, ak Mg $\geq 0,4$ mmol/L MgSO ₄ i.v. à 2 – 3 d

Cetuximab a panitumumab

Cetuximab aj panitumumab sú monoklonové protilátky, ktoré sa viažu na EGFR receptor (extracelulárnu časť na rozdiel od TKI) a blokujú túto signálnu cestu. Na úspešnú blokádu signálnej cesty je potrebný funkčný (nezmutovaný) KRAS proteín, a preto sa stav KRAS génu vyšetruje pred začatím liečby EGFR inhibitorami pri karcinóme čreva. Vyšetrenie KRAS génu v bežnej klinickej praxi je prvým príkladom personalizácie cieľenej liečby v onkológii. Časté NÚ sú hnačka, zvýšenie transamináz, nauzea, bolesti brucha, stomatitída a hypomagnezémia pri zvýšených stratách Mg²⁺ močom (2). Zaujímavý je fakt, že klinicky relevantná hypomagnezémia sa nevyskytuje pri liečbe EGFR TKI (gefitinib, erlotinib) pri nemalobunkovom karcinóme pľúc. Patofyziologicky ide o inhibíciu EGFR v distálnom tubule, poruchu funkcie Mg²⁺ kanála TRPM6 s poruchou reabsorpcie a stratami Mg²⁺ (14). Pokles sérového Mg²⁺ môže byť sprevádzaný aj hypokalcémiou, prípadne hypokalémiou. Je odporúčané monitorovať hladiny týchto minerálov à 2 – 4 týždne počas liečby a do 2 mesiacov po skončení liečby anti-EGFR protilátkami (3, 4). Každý

pacient s hypomagnezémiou pod 0,4 mmol/L musí dostávať substitúciu Mg²⁺, výrazný pokles sérového Mg²⁺ môže spôsobiť predĺženie QT intervalu a riziko arytmie. Perorálna substitúcia magnézia je sporná a často nemožná pre hnačky, ktoré vyššie dávky magnézia spôsobujú. Hladina Mg²⁺ po i.v. substitúcii klesá po 2 dňoch, je preto nutná opakovaná substitúcia pri závažnej hypomagnezémii. Prehľad manažmentu NÚ EGFR inhibitorov cetuximabu a panitumumabu je v tabuľke 7.

Trastuzumab

Trastuzumab je monoklonová protilátka proti HER-2 (EGFR2) receptoru. Väzbou na receptor inhibuje proliferáciu buniek a spúšťa protilátkou sprostredkovanú cytotoxickú reakciu. Z nežiaducich účinkov na GIT sa vyskytujú poruchy motility, nauzea, vracanie, ojedinele zlyhanie obličiek (2). Nie je nutná úprava dávky pri hepatopatii alebo nefropatii.

Rituximab, ibritumomab, alemtuzumab

Cielená liečba monoklonovými protilátkami sa stala neoddeliteľnou súčasťou liečby hematologických malignít. Monoklonové protilátky sa

Tabuľka 8. Manažment NÚ lenalidomidu

	GIT toxicita	Nefrotoxicita
Prevenčia	Kontrola pečeňových testov	Kontrola kreatinínu, kalcia à 2 t počas 4 cyklov, potom à 4 t
	Porucha funkcie pečene	Porucha funkcie obličiek (dávkovanie 3 t /1 t pauza)
Liečba	Nie sú dostatočné dáta	Klírens Kr > 60 ml/min 25 mg/d
		Klírens Kr 30 –59 ml/min 10 mg/d (možnosť zvýšiť po 2 cykloch, ak nie je odpoveď)
		Klírens Kr < 30 ml/min (bez dialýzy) 15 mg obdeň
		Klírens Kr < 30 ml/min (na dialýze) 5 mg/d V dňoch dialýzy podať po dialýze

Tabuľka 9. Manažment NÚ bortezomibu

	GIT toxicita	Nefrotoxicita
Prevenčia	Kontrola pečeňových testov, Bi	Kontrola kreatinínu a kalcia
	Hepatotoxicita	Porucha funkcie obličiek
	Bi v norme, AST zvýšené	100 %
Liečba	Bi ≤ 1,5x normy	100 %
	Bi > 1,5x normy	Redukcia na 0,7 mg/m ² , eskalácia (na 1,0)/redukcia (na 0,5 mg/m ²) podľa tolerancie
	Hnačka	
	Loperamid 2 mg p.o. à 2 hodiny cez deň (à 4 hodiny v noci)	Liečba loperamidom, pokiaľ nie je 12-hodinový interval bez hnačiek
Počas cyklu	Grade 3 Dehydratácia Hlieny	Bez redukcie dávky Podať po dialýze
	Podanie bortezomibu, ak < 2 hnačky/deň	
Po cykle	Predchádzajúca epizóda ≤ grade 2	Dávka bortezomibu ako v predchádzajúcom cykle
	Predchádzajúca epizóda > grade 3, dehydratácia, hlieny	80 % dávky bortezomibu z predchádzajúceho cyklu

viažu na špecifické CD receptory nachádzajúce sa na lymfocytoch (napr. CD20, CD52) a táto väzba vedie k cytotoxicite závislej od protilátky, komplementu alebo priamej deštrukcie okolitých buniek pri použití rádioaktívneho ⁹⁰Y. Časté nežiaduce účinky sú nauzea, vracanie, poruchy motility, stomatitída, menej často dyzúria alebo zlyhanie obličiek (2). Boli opísané perforácie a obštrukcie GITu pri liečbe rituximabom spolu s chemoterapiou. U pacientov s veľkou nádorovou masou môže dôjsť k tzv. „tumor lysis syndrome“, syndrómu lýzy tumoróznych buniek (hyperurikémia, hyperkalémia, hypokalcémia, hyperfosfatémia, akútne zlyhanie obličiek a iné). U takýchto pacientov je vhodná profylaxia (alopurinol, hydratácia) a intenzívne laboratórne sledovanie. Liečba monoklonovými protilátkami proti B-receptorom má imunopresívne účinky, a preto je vhodné u pacientov vyšetrovať HbsAg a HbcAg na odhalenie potenciálnych reaktivátorov HBV infekcie počas liečby. Pozitivita jedného z testovaných antigénov je indikáciou na p.o. liečbu lamivudínom počas trvania chemoterapie a ďalších 6 mesiacov po jej ukončení. Takíto pacienti musia

byť laboratórne intenzívne sledovaní (pečeňové testy, HBV DNA à 2 mesiace) (3). Všeobecne nie sú nutné úpravy dávky pri renálnom či hepatálnom poškodení, je na zváženie ukončenie liečby pri hepatitíde.

Denosumab

Denosumab je plne humánna monoklonová protilátka cieleňá na tzv. RANKL – „receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand“, receptor pre ligand aktivátora nukleárneho faktora kappa-B. Denosumab tak inhibuje vyzrievanie osteoklastov, mimikujúc funkciu endogénneho RANKL inhibítora, osteprotegerínu. Na Slovensku sa používa u pacientov s kostnými metastázami pri karcinóme prostaty alebo prsníka. Časté nežiaduce účinky sú nauzea, vracanie, poruchy motility, mukozitída, zvýšenie kreatinínu. Na základe štúdií fázy III sa ukazuje, že pri liečbe týmto preparátom sa vyskytuje menej renálnej toxicity ako pri použití kyseliny zolendronovej (15). Nie sú dostatočné údaje u pacientov s hepatopatiou, pacienti s nefropatiou (Klírens Kr < 30 ml/min) mali zvýšené riziko ťažkej hypokalcémie (4).

Imunomodulačné lieky a inhibítory proteazómu

Lenalidomid

Lenalidomid je imunomodulačný liek a nástupca úspešne používaného talidomidu pri liečbe mnohopočetného myelómu. Na Slovensku je lenalidomid kategorizovaný v tejto indikácii v druhej línii u pacientov nevhodných na transplantáciu kostnej drene. Lenalidomid inhibuje produkciu zápalových cytokínov (napr. TNF- α , IL-1, 6, 12), stimuluje produkciu protizápalového interleukínu 10, interaguje s T- a NK-bunkami imunitného systému a má aj antiangiogénne vlastnosti (16). Časté nežiaduce účinky sú nauzea, vracanie, poruchy motility, stomatitída, zmeny vnútorného prostredia. Lenalidomid sa vylučuje z tela v nezmenenej podobe prevažne obličkami, úprava dávok je zhrnutá v tabuľke 8 (3).

Bortezomib

Bortezomib ako prvý liek zo skupiny inhibítorov proteazómu je kategorizovaný na Slovensku v liečbe mnohopočetného myelómu v prvej línii u pacientov nevhodných na transplantáciu kostnej drene alebo v druhej línii. Bortezomib je maličký peptid skladajúci sa iba z dvoch aminokyselín (fenylalanínu a leucínu), miesto karboxylovej kyseliny je kyselina boronová. Borón sa viaže na proteazóm, komplexný enzým zodpovedný za degradáciu proteínov. Väzba spôsobuje inhibíciu degradácie takýchto často signálnych a pro-apoptických proteínov v nádorovej bunke s následnou celulárnou smrťou nádorovej bunky. Zvýšená citlivosť myelómových buniek na inhibítory proteazómu zatiaľ nebola objasnená. Časté NÚ na GIT systém boli poruchy motility, nauzea, vracanie, bolesti brucha, stomatitída. Zriedkavejšie boli opisované hepatotoxicita, zlyhanie obličiek, retencia moču. Úpravy dávok bortezomibu pri hepatotoxicite a pri hnačkách sú zhrnuté v tabuľke 9, po dvoch redukciami dávky sa odporúča zvážiť pomer rizika/benefitu pre pacienta v ďalšej liečbe bortezomibom (3).

Záver

Cielená liečba má pevné miesto v systémovej liečbe karcinómov prsníka, GITu, pľúc, karcinómu z obličkových buniek clear cell histológie, hepatocelulárneho karcinómu, ovárií a hematologických malignít. Nové poznatky onkologického výskumu týchto liekov vo výbere molekulárne-definovanej populácie pacientov sa rýchlo dostávajú do klinickej praxe. Iba

pomocou dobre plánovaných klinických štúdií s translačným výskumom je možné posunúť sa do skutočne „personalizovanej“ liečby v onkológii. Selektívne molekularne-definovanej populácie pacientov (napr. KRAS status) vedie k zvýšenej efektívnosti u týchto pacientov a vynechanie často toxickej liečby u pacientov, kde efektívnosť nie je dokázaná. Malo by byť snahou nás onkológov podporovať klinický výskum a ponúkať účasť v klinických štúdiách našim pacientom. Vedenie ústavov, fakultných/krajských nemocníc a nakoniec aj zdravotných poisťovní by malo takisto podporovať účasť pacientov v klinických štúdiách (opak je v súčasnosti praxou), nielen pre prestíž pracoviska, ale aj pre úsporu financií zdravotníckemu zariadeniu či poisťovni.

Literatúra

1. MZSR. Zoznam kategorizovaných liekov. 2013 [cited 2013 2.1.]; Available from: <<http://www.health.gov.sk/?zoznam-kategorizovanych-liekov>>.
2. European Medicines Agency. European public assessment reports. 2013 [cited 2013 1.1.]; Available from: <<http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp>>.

3. BC Cancer Agency. Chemotherapy Protocols. 2013 [cited 2013 1.1.]; Available from: <<http://www.bccancer.bc.ca/HPI/ChemotherapyProtocols/default.htm>>.
4. Cancer Care Ontario. Drug Formulary. 2013 [cited 2013 1.1.]; Available from: <<https://www.cancercare.on.ca/toolbox/drugs/drugformulary/>>.
5. Miller AA, et al. Phase I and pharmacokinetic study of sorafenib in patients with hepatic or renal dysfunction: CALGB 60301. *J Clin Oncol* 2009; 27(11): 1800–1805.
6. Zhu AX, Clark JW. Commentary: Sorafenib use in patients with advanced hepatocellular carcinoma and underlying Child-Pugh B cirrhosis: evidence and controversy. *Oncologist* 2009; 14(1): 67–69.
7. Sugaya K, et al. Compensatory renal hypertrophy and changes of renal function following nephrectomy. *Hinyokika Kyo* 2000; 46(4): 235–240.
8. Masini C, et al. Use of tyrosine kinase inhibitors in patients with metastatic kidney cancer receiving haemodialysis: a retrospective Italian survey. *BJU Int* 2012; 110(5): 692–698.
9. Honova H. Biologická liečba v onkológii. *Postgraduálni Medicína* 2009; 3: 266.
10. Masarova L, Mego M. Využitie biologickej liečby v onkológii. *Via pract* 2011; 8(6): 265–269.
11. Dietel M. Targeted Therapies in Cancer. Recent Results in Cancer Research. Vol. 176. 2007: Springer.
12. Kozloff M, et al. Clinical outcomes associated with bevacizumab-containing treatment of metastatic colorectal cancer: the BRiTE observational cohort study. *Oncologist* 2009; 14(9): 862–870.

13. Wu S, et al. Bevacizumab increases risk for severe proteinuria in cancer patients. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21(8): 1381–1389.
14. Costa A, et al. Hypomagnesaemia and targeted anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) agents. *Target Oncol* 2011; 6(4): 227–233.
15. Stopeck AT, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 2010; 28(35): 5132–5139.
16. Kotla V, et al. Mechanism of action of lenalidomide in hematological malignancies. *J Hematol Oncol* 2009; 2: 36.

MUDr. Branislav Bystrický

Onkologické oddelenie FN Trenčín
Legionárska 28, 911 71 Trenčín
branislav.bystricky@fntrn.sk

- Slovenská onkologická spoločnosť
- Slovenská lekárska spoločnosť
- Slovenská chemoterapeutická spoločnosť
- spoločnosť SOLEN
- časopis Onkológia

Vás pozývajú na

Bratislavské onkologické dni

L. ročník



10. – 11. október 2013

Hotel Holiday Inn, Bratislava

www.solen.sk



SLOVENSKÁ
CHEMOTERAPEUTICKÁ
SPOLOČNOSŤ

Podujatie bude ohodnotené
CME kreditmi

SOLEN
MEDICAL EDUCATION