

# **NEŽELJENI EFEKTI SPECIFIČNOG ONKOLOŠKOG LIJEČENJA**

**Priručnik namijenjen specijalistima/specijalizantima onkologije i specijalistima  
porodične medicine i drugim zdravstvenim profesionalcima**

**UDRUŽENJE ONKOLOGA REPUBLIKE SRPSKE**

Banja Luka, septembar 2022.

**Izdavač**

UDRUŽENJE ONKOLOGA REPUBLIKE SRPSKE

**Glavni i odgovorni urednik**

Saša Jungić

**Uređivački odbor**

Bojana Lazić Ivanka Rakita

Jelena Berendika Ljubica Bobar Pekić

Biljana Tubić Zdenka Gojković

Draško Kuprešak

**Tehnička obrada i priprema za štampu:**

„No limits“

**Štamparija:**

“Grafix” Banja Luka

CIP - Каталогизација у публикацији  
Народна и универзитетска библиотека  
Републике Српске, Бања Лука

616-006.6(036)

НЕЖЕЉЕНИ ефекти специфичног  
Neželjeni efekti specifičnog onkološkog liječenja : priručnik  
namijenjen specijalistima/specijalizantima onkologije i  
specijalistima porodične medicine i drugim zdravstvenim  
profesionalcima / [glavni i odgovorni urednik Saša Jungić ;  
uređivački odbor Bojana Lazić ... [i dr.]] . - Banja Luka : Udruženje  
onkologa Republike Srpske, 2022 (Banja Luka : Grafix). - 117 str. :  
илустр. ; 28 cm

Тираж 25. - Библиографија уз свако поглавље.

ISBN 978-99976-997-0-1

COBISS.RS-ID 136725761

## **GLAVNI UREDNIK**

---

### **SAŠA JUNGIĆ**

dr med, primarius, dr sc, specijalista interne medicine, subspecijalista medicinski onkolog; Klinika za onkologiju Univerzitetski klinički centar Republike Srpske, docent na Medicinskom fakultetu Univerzitetu u Banjoj Luci

---

### **UREĐIVAČKI ODBOR**

---

#### **BOJANA LAZIĆ**

dr med. specijalizant internističke onkologije, Klinika za onkologiju, Univerzitetski klinički centar Republike Srpske

#### **JELENA BERENDIKA**

dr med. specijalista internističke onkologije, Klinika za onkologiju, Univerzitetski klinički centar Republike Srpske

#### **BILJANA TUBIĆ**

dipl. ph, dr sc, specijalista ispitivanja i kontrole sredstva BiH; docent na Medicinskom fakultetu Univerzitetu u Banjoj Luci

#### **ZDENKA GOJKOVIĆ**

dr med, dr sc, specijalista interne medicine, subspecijalista medicinski onkolog  
Klinika za onkologiju Univerzitetski klinički centar Republike Srpske,  
profesor na Medicinskom fakultetu  
Univerzitetu u Banjoj Luci

#### **IVANKA RAKITA**

dr med, mr sc, specijalista interne medicine, subspecijalista medicinski onkolog;  
Klinika za onkologiju, Univerzitetski klinički centar Republike Srpske

#### **LJUBICA BOBAR PEKIĆ**

dr med. specijalizant internističke onkologije, Klinika za onkologiju, Univerzitetski klinički centar Republike Srpske

#### **DRAŠKO KUPREŠAK**

dr med, primarius, dr sc, specijalista porodične medicine, Dom zdravlja Čelinac



## **Predgovor**

Vodič je pisan u želji da bude od pomoći svim kolegama koji se, u svom radu, imaju priliku sresti sa onkološkim pacijentom kod kojeg se sprovodi specifično onkološko liječenje.

Namjera mu je da bude uputstvo u svakodnevno radu i da pruži informacije o optimalnim dijagnostičko-terapijskim postupcima u prepoznavanju i tretmanu neželjenih efekata hemoterapije, biološke i imunoterapije.

U dokumentu su iznesene posljednje naučne informacije i saznanja iz navedene oblasti koje u svom radu preporučuje američko (ASCO) i evropsko udruženje onkologa (ESMO).

Hvala uređivačkom odboru, na čelu sa dr Bojanom Lazić koja je svojim znanjem, trudom i energijom bila nosilac izrade vodiča.

Saša Jungić



## SADRŽAJ:

<b>1. NEŽELJENI EFEKTI HEMIOTERAPIJE .....</b>	9
<b>1.1. Neutropeniјa; Febrilna neutropeniјa .....</b>	10
<b>1.2. Trombocitopenija .....</b>	14
<b>1.3. Anemija .....</b>	16
<b>1.4. Gastrointestinalni neželjeni efekti.....</b>	18
<b>1.4.1. Mučnina i povraćanje .....</b>	18
<b>1.4.2. Dijareja izazvana hemoterapijom.....</b>	21
<b>1.4.3. Kaheksija.....</b>	26
<b>1.5. Neurotoksičnost uzrokovana hemoterapijom .....</b>	29
<b>1.6. Kožni neželjeni efekti hemoterapije i alopecija .....</b>	33
<b>1.8. Kardiološka toksičnost – kardiompatija i uticaj na krvne sudove .....</b>	38
<b>1.9. Umor i malaksalost.....</b>	39
<b>1. 10. Literatura .....</b>	41
<b>2. NEŽELJENI EFEKTI CILJANE TERAPIJE .....</b>	49
<b>2.1. “NIBOVI” .....</b>	51
<b>2.1.1. Erlotinib inhibitor receptora epidermalnog faktora rasta – EGFR .....</b>	51
<b>2.1.2. Pazopanib inhibitor receptora vaskularnog endoteljnog faktora rasta – VEGFR.....</b>	55
<b>2.1.3. Vemurafenib (<i>BRAF</i> inhibitor) i kobimetinib (MEK inhibitor) - inhibitor nereceptornih, odnosno citoplazmatskih tirozin i serin/treonin kinaze .....</b>	57
<b>2.1.4. Dabrafenib (<i>BRAF</i> inhibitor) i trametinib (MEK inhibitor) - inhibitor nereceptornih, odnosno citoplazmatskih tirozin i serin/treonin kinaza .....</b>	63
<b>2.1.5. Sorafenib - Multikinazni inhibitor .....</b>	73
<b>2.2. “MABOVI” .....</b>	75
<b>2.2.1. Cetuksimab inhibitor receptora epidermalnog faktora rasta – EGFR .....</b>	75
<b>2.2.2. Bevacizumab inhibitor receptora vaskularnog endoteljnog faktora rasta – VGFR .....</b>	79
<b>2.2.3. Pertuzumab inhibitor receptora humanog epidermalnog faktora rasta - HER2.....</b>	84
<b>2.2.4. Trastuzumab inhibitor receptora humanog epidermalnog faktora rasta - HER2 .....</b>	86
<b>2.2.5. Trastuzumab emtanzin – Kadcylla .....</b>	87
<b>2.3 Inhibitori kinaze zavisne od ciklina (CDK 4/6 inhibitori) .....</b>	91
<b>2.3.1. Ribociklib .....</b>	92
<b>2.4. Literatura .....</b>	96

<b>3. NEŽELJENI EFEKTI IMUNOTERAPIJE .....</b>	101
<b>3.1. Dermatološka toksičnost imunoterapije.....</b>	104
<b>3.2. Gastrointestinalna toksičnost .....</b>	106
<b>3.2.1. Kolitis.....</b>	106
<b>3.2.2. Hepatitis .....</b>	109
<b>3.3. Renalna toksičnost: nefritis i bubrežna disfunkcija.....</b>	112
<b>3.4. Neurotoksičnost .....</b>	113
<b>3. 5. Endokrina toksičnost .....</b>	114
<b>3.5.1. Hipofizitis .....</b>	114
<b>3.5.2. Primarni hipotireoiditis .....</b>	117
<b>3.6. Muskuloskeletni neželjeni efekti .....</b>	118
<b>3.7. Hematološki neželjeni efekti – anemija .....</b>	119
<b>3.8. Plućna toksičnost – pneumonitis .....</b>	121
<b>3.9. Literatura .....</b>	122

## 1. NEŽELJENI EFEKTI HEMIOTERAPIJE

Hemoterapija podrazumijeva upotrebu hemoterapijskih agenasa s ciljem uništavanja ćelija karcinoma. Ova vrsta liječenja djeluje tako što sprečava maligne ćelije da rastu i da se dijele, te se može koristiti u tretmanu gotovo svih tipova karcinoma. Kako je predstavljeno u Tabeli 1. hemoterapijski agensi se mogu podijeliti u velike grupe prema mehanizmu dejstva. (1)

Tabela 1. Podjela hemoterapije (1)

Vrsta hemoterapije	Glavni predstavnici
<b>1. Alkilirajući agensi</b>	Ciklofosfamid, ifosfamid, dakarbazin (DTIC), prokarbazin, streptomicin, cisplatin (CDDP), i karboplatin, temozolomid, tiotepa, oksaliplatin, nitrozourea (karmustin, lomustin, streptozocin)
<b>2. Antimetabolici</b>	5-Fluorauracil (5-FU), leukovorin, kapecitabin, Trifluridin i Tripiracil hidrohlorid (Lonsurf), gemcitabin, hidroksiurea, metotreksat, pemtreksed, fludarabin
<b>3. Antitumorski antibiotici</b>	Daktinomicin, bleomicin, doksorubicin, lipozomalni doksorubicin, epirubicin, mitramicin, mitomicin C, mitoskantron
<b>4. Inhibitori topoizomeraze</b>	Etopozid, topotekan, irinotekan, gefitinib
<b>5. Mitotički inhibitori</b>	Paklitaksel, Nab-paklitaksel, docetaksel, kabazitaksel, vinblastin, vinkristin, vindezin, vinorelbina, estramustina.

Pored uticaja na uništavanje tumorskih ćelija, tokom aktivnog liječenja hemoterapijom dolazi do oštećenja i zdravih ćelija, a posebno su osjetljive one ćelije koje se brzo dijele poput: hematopoetskih ćelija koštane srži, folikula dlake, ćelija gastrointestinalnog i reproduktivnog sistema. Takav mehanizam dejstva je odgovoran za neželjene efekte primjene hemoterapije.

Najčešći neželjeni efekti uzrokovani hemoterapijom su predstavljeni u nastavku, a manifestuju se u vidu: hematoloških neželjenih efekata (neutropenijska, anemija, trombocitopenija), gastrointestinalne toksičnosti (mučnina i povraćanje, gubitak apetita, kaheksija, zatvor, dijareja), dermatoloških neželjenih efekata (sindrom šaka i stopala, alopecija, promjene na noktima - oniholiza), neurološke toksičnosti (periferna neuropatija, centralna neurotoksičnost), ototoksičnost, ekstravazacije hemoterapije i flebitisa, kardiološke toksičnosti (kardiomiotopatija, uticaj na krvne sudove), umora i malaksalosti. (1, 2)

### 1.1. Neutropenijska febrilna neutropenijska

Neutropenijska je pad ukupnog broja neutrofila ispod  $2.0 \times 10^9 / L$  i česta je posljedica primjene hemoterapije. Neutropenijska je u velikom broju slučajeva praćena povišenom tjelesnom temperaturom i tada govorimo o febrilnoj neutropenijsi. Febrilna neutropenijska (FN), kao hitno stanje u onkologiji, podrazumijeva oralnu temperaturu  $> 38,3^{\circ}C$  ili temperaturu  $> 38,0^{\circ}C$  pri dva uzastopna mjerjenja tokom 2 sata, uz absolutni broj neutrofila  $< 0,5 \times 10^9 / L$ , ili sa tendencijom pada ispod  $0,5 \times 10^9 / L$ . U tabeli 2. prikazani su gradusi neutropenijske shodno absolutnom broju neutrofila. (3, 4)

Tabela 2. Stepen neutropenijske (3)

Gradus (Gr)	Absolutni broj neutrofila
0	$\geq 2.0 \times 10^9 / L$
1	$\geq 1.5 \text{ do } < 2.0 \times 10^9 / L$
2	$\geq 1.0 \text{ do } < 1.5 \times 10^9 / L$
3	$\geq 0.5 \text{ do } < 1.0 \times 10^9 / L$
4	$< 0.5 \times 10^9 / L$

Faktori koji povećavaju rizik od FN i njenih komplikacija su: starija životna dob, uznapredovala maligna bolest, pozitivna anamneza ranijih FN, mukozitis, loše opšte stanje (*engl. performance status - PS*) i/ili kardiovaskularna bolest. Najveći pad vrijednosti neutrofila očekuje se 10 - 14 dana od aplikacije hemoterapije. (5)

Neutropenijska je često asimptomatska, posebno ukoliko je nižeg gradusa, jer u tom slučaju organizam i dalje ima dovoljno neutrofila da se bori protiv infekcije. U slučaju infekcije kao posljedica neutropenijske javljaju se simptomi poput: groznice i povišene tjelesne temperature (febrilna neutropenijska), umora, upale grla (faringitis), uvećanih limfnih čvorova glave i vrata, bolnih afti u ustima, boli, otoka i osipa u slučaju infekcije kože, dijareje, preckanja pri mokrenju. (3, 6)

Infekcije su primarni uzrok morbiditeta i mortaliteta kod pacijenata oboljelih od karcinoma sa povišenom temperaturom i neutropenijskom. Ponovljene infekcije, takođe, mogu biti znak neutropenijske. Većina infekcija je bakterijska, ali je moguća i virusna ili gljivična etiologija. Uobičajene su infekcije uzrokovane gram-pozitivnim bakterijama: *Staphylococcus*, *Streptococcus* i *Enterococcus*. U težim slučajevima uzročnici su: *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Escherichia coli* i *Klebsiella*. (5, 7)

U slučaju FN, prognoza je najlošija kod pacijenata sa dokazanom bakteriemijom, sa stopom mortaliteta od 18% kod Gram-negativne i 5% kod Gram-požitivne bakterijemije. Smrtnost varira prema prognostičkom indeksu Multinacionalne asocijacije za podršku kod karcinoma (MASCC, Tabela 3): niža je od 5 % ako je MASCC skor  $\geq 21$ , te oko 40 % ako je MASCC skor  $< 15$ . (8)

Tabela 3. Indeks rizika od febrilne neutropenije MASCC (3, 8)

Karakteristike	Bodovanje
Nema simptoma ili su blagi	5
Umjereni simptomi	3
Teški simptomi	0
Nema hipotenzije (sistolni krvni pritisak $> 90$ mmHg)	5
Nema hronične opstruktivne bolesti pluća	4
Solidni tumor/limfom bez prethodne gljivične infekcije	4
Nema dehidratacije	3
Ambulatorni status (na početku povišene temperature)	3
Starost $< 60$ godina	2
<b>Nizak rizik od FN</b>	$\geq 21$
<b>Visok rizik od FN</b>	$< 21$

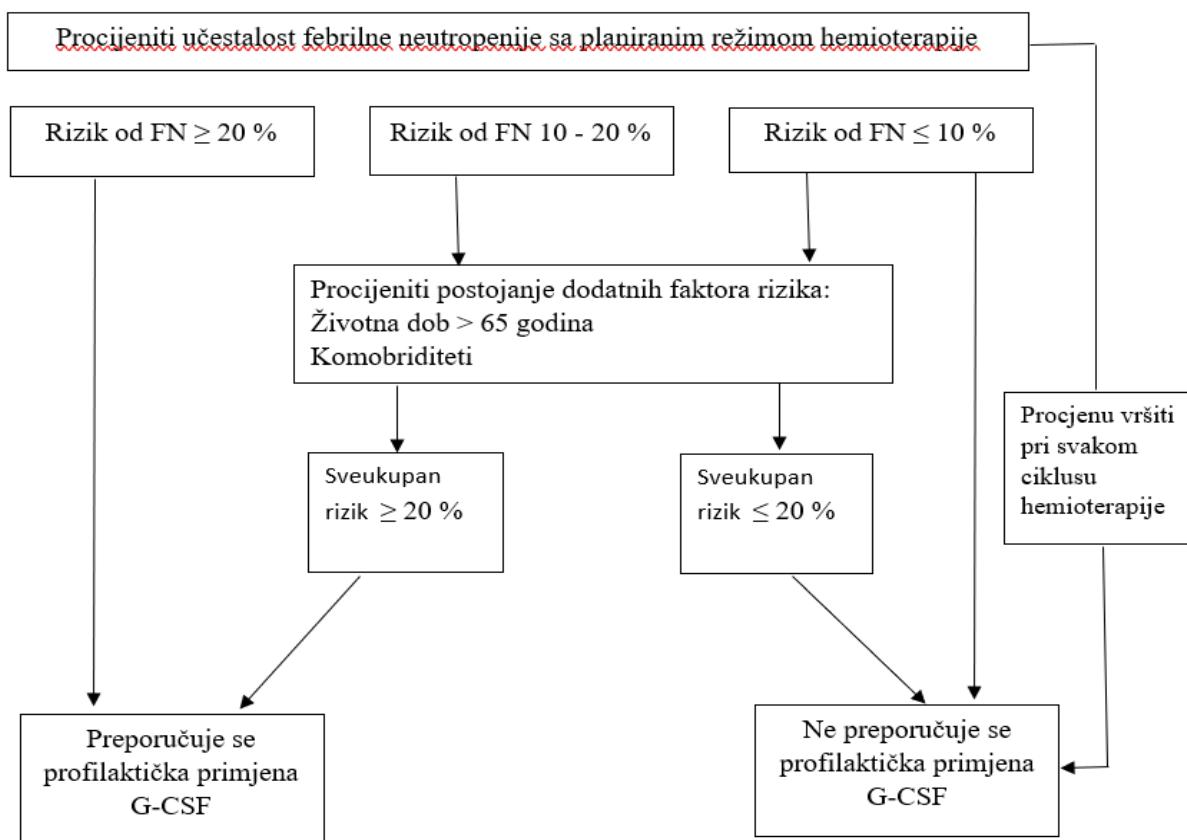
#### • Profilaksa i tretman neutropenija

**Primarna profilaksa** (odmah nakon prvog ciklusa hemioterapije) primjenom granulocito-stimulirajućih faktora rasta - G-CSF (filgrastima, pegfilgrastima ili bioloških preparata odobrenim od strane Evropske agencije za lijekove), preporučuje se ako je rizik od FN  $> 20\%$  za sve planirane cikluse hemioterapije. Za pacijente sa srednjim rizikom (10 – 20%), važno je uzeti u obzir dob pacijenta, a posebno komorbiditet. (Slika 1) (9)

Za pacijente sa srednjim rizikom od FN (10 – 20 %), starost i postojeći komorbiditeti su važni u procjeni potrebe za primarnog profilaksom. G-CSF se takođe profilaktički primjenjuje kod

pacijenata sa smanjenom rezervom koštane srži zbog opsežne radioterapije ili one koji su neutropenični zbog infekcije virusom humane imunodeficijencije (HIV).

**Sekundarna profilaksa** (profilaktička aplikacija G-CSF nakon neutropenije uzrokovane hemioterapijom) je indikovana ako smanjenje doze citostatika ili odlaganje hemioterapije nije poželjno, te ako je zbog neutropenije u dva ili više navrata redukovana doza hemioterapije ili je terapija odgađana. (9, 10)



Slika 1. Preporuke za primjenu G-CSF prema riziku od FN (9)

**Tri rekombinantna predstavnika G-CSF su filgrastim, pegfilgrastim (sintetisani od E. coli) i lenograstim.** Prva dva su kontraindikovana kod pacijenata preosjetljivih na proekte porijekla E. coli. U cilju profilakse neutropenije filgrastim je potrebno ordinirati najkasnije 24 sata prije i najmanje 24 sata nakon završetka hemoterapije i 12 sati nakon radioterapije u dozi 500000 i.j/kg dnevno subkutano (s,c). Neophodno je češće praćenje krvne slike pri njegovojoj primjeni. Primjena G-CSF se obavezno mora prekinuti pri nadiru, tj. ukupnom broju leukocita  $> 10 \times 10^9/L$  ili neutrofila  $> 1 \times 10^9/L$  u dva uzastopna dana. Pegfilgrastim se primjenjuje kao jednokratna injekcija 6 mg s.c. koja se ordinira jednom u toku hemoterapijskog ciklusa. On se ne smije ordinirati u periodu od 14 dana prije i najmanje 24 sata nakon hemoterapije, jer bi tom periodu dodatno povećavalo osjetljivost prekursora hematopoeze na hemoterapiju. (3, 6, 9)

Postoji nekoliko komplikacija povezanih s primjenom G-CSF. Najčešći se javlja umjereni bol u kostima koji se obično može suzbiti standardnim analgeticima ili premedikacijom sa acetaminofenom. Neutrofilija sa ukupnim brojem neutrofila  $> 40 \times 10^9 / L$  se često javlja kao posljedica primjene G-CSF i uglavnom je prolaznog karaktera nekoliko dana nakon primjene. (6)

**Antibiotska terapija** (11): Smjernice Europske organizacije za istraživanje i liječenje karcinoma (ESMO) i Američkog društva za kliničku onkologiju (ASCO) preporučuju ograničavanje antibakterijske profilakse samo na pacijente s visokim rizikom od FN (Tabela 4).

**Za niskorizične pacijente** preporučuje se oralna empirijska terapija fluorohinolonom uz amoksicilin/klavulansku kiselinsku u ambulantnim uslovima. Klindamicin se može koristiti kod alergije na penicilin. Ukoliko je pacijent febrilan 48 do 72 sata, potrebna je hospitalizacija. (3, 4)

**Za visokorizične pacijente** koji imaju febrilnu neutropeniju, intravensku antibiotsku terapiju treba ordinirati u roku od 1 sata nakon hospitalizacije. Kašnjenje u primjeni antibiotika povezano je sa značajnim produžavanje boravka u bolnici i povećanom smrtnošću. *Infectious Disease Society of America* preporučuje monoterapiju antipseudomonalnim beta-laktamskim antibioticima kao što su cefepim, karbapenemi ili piperacilin i tazobaktam. Vankomicin se ne preporučuje kao inicialna terapija, ali ga treba razmotriti ako se sumnja na infekciju povezanu sa kateterom, te infekcije kože ili mekih tkiva i upalu pluća. (3, 12, 13) Kombinovana primjena beta-laktamskih antibiotika i aminoglikozida je opravdana samo kod pacijenata sa teškom sepsom. Ako pacijenti ne reaguju na ordiniranu terapiju, potrebno je izmijeniti antibiotike i uključiti one za rezistentne uzročnike:

- Meticinil rezistentan *Staphylococcus aureus* (MRSA): vankomicin, linezolid I daptomicin;
- Vankomicin rezistentan enterokok (VRE): linezolid i daptomicin;
- Mikroorganizmi koji proizvode beta-laktamazu proširenog spektra (ESBL): karbapenemi;
- *Klebsiella pneumoniae*: karbapenemi, polimiksin, kolistin ili tigeciklin. (3, 12)

Tokom hospitalizacije pacijente je potrebno intenzivno pratiti, te ako je pacijent afebrilan i ima apsolutni broj neutrofila  $\geq 0,5 \times 10^9 / L$  u 48 h, nije pronađen infektivni agens, može se razmislati o prelasku na oralne antibiotike. Ako je pacijent u visokom riziku bez utvrđenog uzroka i na dvojnoj terapiji, aminoglikozid se može prekinuti. Kada se utvrdi uzročnik infekcije, potrebno je nastaviti sa odgovarajućom specifičnom terapijom. Pacijente sa perzistentnom groznicom uprkos oporavku neutrofila pregledati infektolog i razmotriti i antifungalnu terapiju. (3, 14, 15)

Tabela 4. Preporuke za prevenciju infekcija kod neutropeničnih pacijenata (15)

Prevenciju infekcija kod neutropeničnih pacijenata
1. Fluorohinoloni kao profilaksa za pacijente sa visokim rizikom od infekcije;
2. Antifungalna profilaksa oralnim triazolom kod pacijenata sa teškom neutropenijom;
3. Trimetoprim-sulfametoksazol je preporučen za pacijente koji primaju režime hemoterapije koji su povezani sa rizikom $\geq 3,5\%$ od upale pluća uzrokovane <i>Pneumocystis jirovecii</i> ;
4. Godišnja vakcinacija protiv gripe preporučuje se svim pacijentima koji primaju hemoterapiju;
5. Liječenje nukleozidnim inhibitorom reverzne transkripcije preporučuje se pacijentima s visokim rizikom od reaktivacije virusa hepatitisa B.

Shodno navedenom, pacijente treba edukovati da prate simptome, poput povišene tjelesne temperature, te im dati jasne pisane upute o tome kada i kako da kontaktiraju nadležnog ljekara. Važno je pacijentu dati preporuku za sedmičnu kontrolu kompletne krvne slike u toku aktivnog liječenja hemoterapijom.

## 1.2. Trombocitopenija

Trombocitopenije podrazumijevaju pad broja trombocita ispod  $150 \times 10^{12} / L$ . Najčešće se manifestuje krvarenjima koja mogu biti blaga, najčešće su u koži (petehije, ehimoze, hematomi) ili se manifestuju u vidu epistakse i gingivalnih krvarenja, dok se u težim slučajevima javljaju krvarenja u digestivnom traktu i retini. Do spontanih krvarenja obično dolazi pri vrijednostima trombocita ispod  $20 \times 10^{12} / L$ . (Tabela 4)

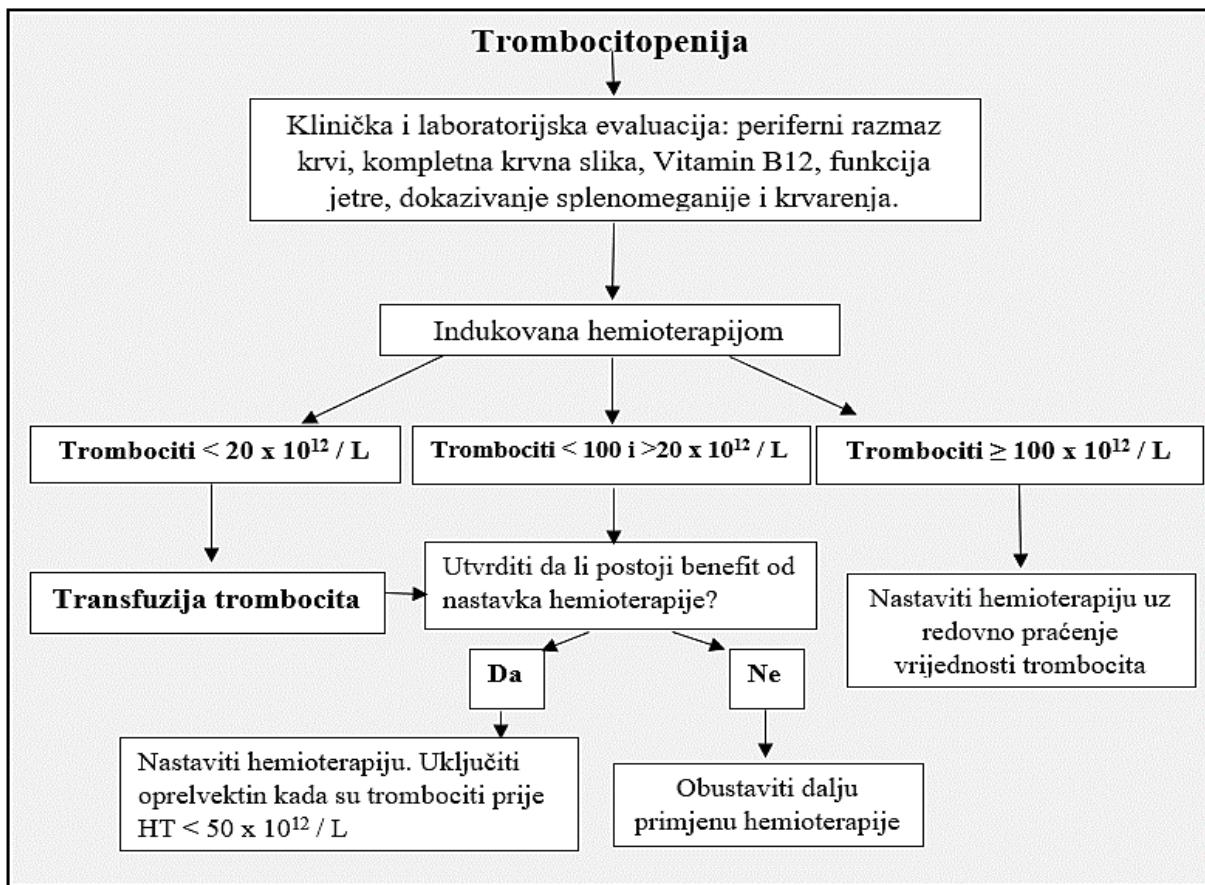
Jedan od uzroka trombocitopenija jeste primjena citostatika u sklopu specifičnog onkološkog liječenja. Hemoterapijski agensi koji najčešće uzrokuju trombocitopenije jesu **derivati platine**. Incidencija trombocitopenije kod pacijenata liječenih **oksaliplatinom** iznosi 70 %, najčešće Gr 1 i 2. Mehanizam kojim oksaliplatinina i ostali derivati platine dovode do trombocitopenije jeste mijelosupresivno dejstvo na koštanoj srži. Takođe, teška trombocitopenija se javlja prilikom primjene **temozolomida** koji se koristi u liječenju tumora mozga. (16)

Tabela 5. Podjela trombocitopenije prema gradusima (16)

Gradus	Apsolutni broj trombocita
0	$\geq 150 \times 10^{12} / L$
1	$\geq 75 \text{ do } < 150 \times 10^{12} / L$
2	$\geq 50 \text{ do } < 75 \times 10^{12} / L$
3	$\geq 25 \text{ do } < 50 \times 10^{12} / L$
4	$< 25 \times 10^{12} / L$

**Liječenje trombocitopenije** – U slučaju trombocitopenije uzrokovane hemoterapijom neophodno je, najprije, razmotriti koristi dalje primjene hemoterapije kod pacijenta. Slika 2. šematski prikazuje tretman trombocitopenije. U slučaju nastavka terapije, važno je razmišljati o smanjenju doze i/ili učestalosti hemoterapije, te o izmjeni hemoterapijskog potokola. Potrebno je isključiti drugu etiologiju, te liječiti eventualne infekcije, kontrolisati antikoagulantnu terapiju, itd. Transfuzije trombocita su indikovane u slučaju krvarenja ili ako je broj trombocita  $< 10 \times 10^{12} / L$  (ili broj trombocita  $< 20 \times 10^{12} / L$  ako je pacijent febrilan). Upotreba vinkristina, rituksimaba, prednizona, i.v. imunoglobulin, splenektomije ili anti-D imunoglobulina rijetko je opravdana kod pacijenata s trombocitopenijom izazvanom hemoterapijom, uprkos njihovoј širokoj upotrebi kod idiopatske trombocitopenije.

Antifibrinolitički agensi, poput epsilon-aminokaproične kiseline (2-24 g podijeljene u 3 – 4 doze) ili traneksamične kiseline (4-6 g podijeljeno u 3-4 doze) koriste se kod pacijenata s trombocitopenijom kako bi se smanjio rizik od krvarenja kada transfuzijama trombocita nije postignut dobar efekat. Upotreba interleukina 11 (oprelvektin) dala je dobre rezultate. (17, 18, 19, 20, 21)



Slika 2. Šematski prikaz tretmana trombocitopenije (20)

### 1.3. Anemija

Anemija i nedostatak gvožđa su česti kod pacijenata sa solidnim tumorima ili hematološkim malignitetima, posebno kod pacijenata liječenih hemoterapijski agensima. Anemija je često povezana sa umorom i narušenim kvalitetom života, te je glavni cilj u tretmanu anemije upravo rješavanje i smanjene simptoma uz poboljšanje kvaliteta života. (22)

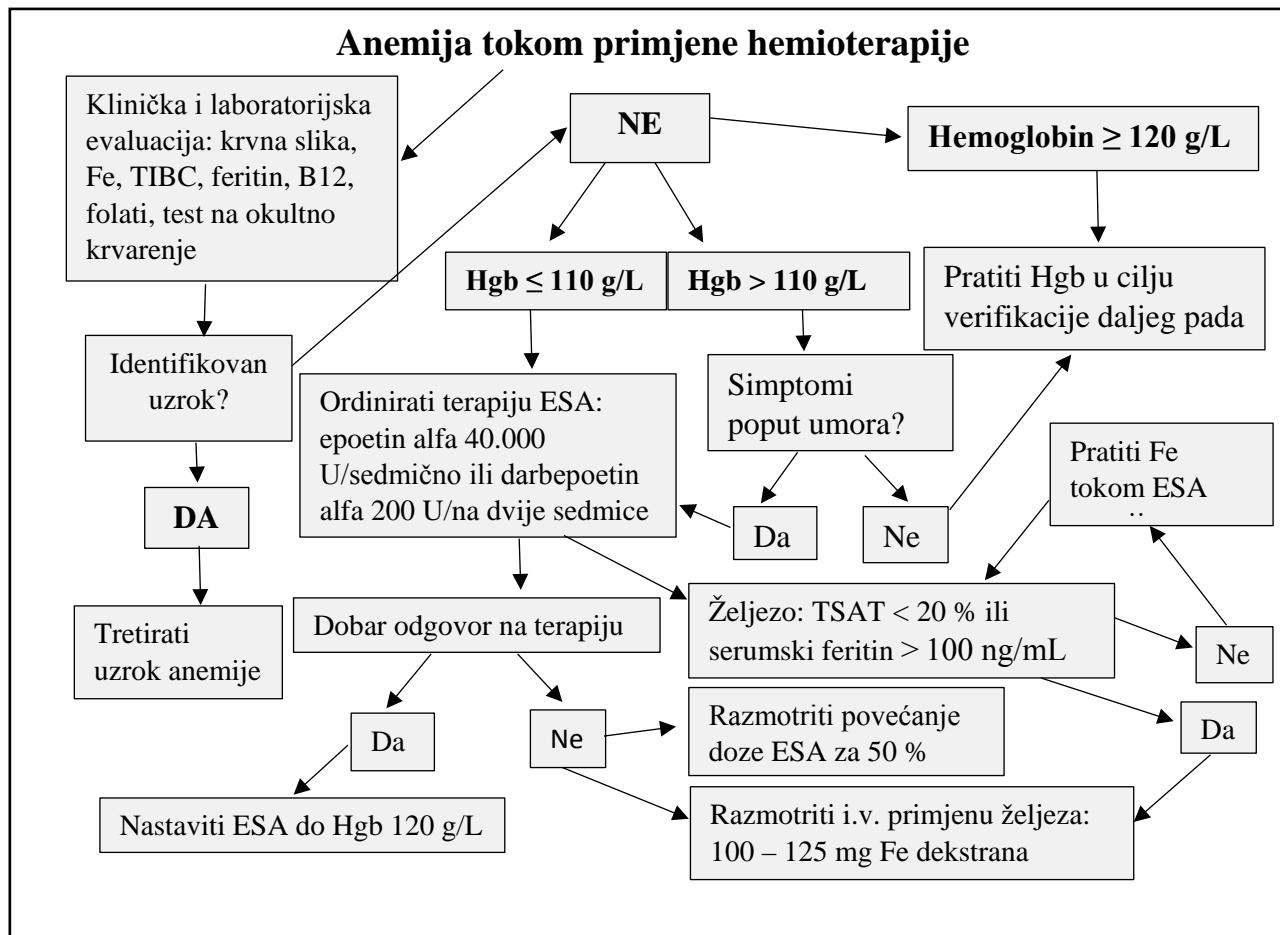
#### Primjena faktora stimulacije eritropoeze (erythropoiesis-stimulating agents – ESAs)

Liječenje anemije sa ESA treba razmotriti kod pacijenata koji u procesu aktivnog onkološkog liječenja hemoterapijom nakon korekcije deficitne željeza i drugih osnovnih anemije. ESA se preporučuje pacijentima sa simptomatskom anemijom tokom liječenja hemoterapijom ili kod kombinovane hemioradioterapije, a imaju  $Hgb \leq 110 \text{ g/L}$  (Slika 3), kao i kod pacijenata sa asimptomatskom anemijom koji dobijaju hemoterapiju i imaju  $Hgb < 80 \text{ g/L}$ . ESA se ne preporučuje kod pacijenata kod kojih nije u toku liječenje hemoterapijom. Ciljna vrijednost Hgb je oko  $120 \text{ g/L}$  bez transfuzije eritrocita. (23, 24)

Ovaj vid liječenja je prilično skup i teže dostupan u svakodnevnoj praksi. Pri doziranju treba slijediti preporuke pojedinačnih proizvoda; trenutno preporučena doza je približno 450 IU/sedmično/kg tjelesne težine za epoetine alfa, beta i zeta; 6,75 µg/kg tjelesne težine svake 3 sedmice ili 2,25 µg/kg tjelesne težine sedmično za darbepoetin alfa; i 20.000 IU jednom sedmično za epoetin theta. Osim za pacijente koji primaju epoetin theta, ne preporučuje se povećavanje doze ESA i prelazak s jednog ESA na drugi kod pacijenata koji ne reaguju unutar 4 - 8 sedmica od početka njihove primjene. Primjena ESA je relativno sigurna, osim što dovodi od povećanog rizika od venske tromboembolije. Primjećeno je da željezo značajno pojačava aktivnost ESA, ali dugoročni rezultati nisu dostupni. (22, 25, 26)

**Liječenje željezom** i.v. treba, takođe, ograničiti na pacijente koji su na aktivnom liječenju hemoterapijom. Kod pacijenata koji primaju kardiotoksičnu hemoterapiju i.v. željezo treba dati pre ili poslije (ne istog dana) primjene hemoterapije. Pacijenti koji primaju kontinuiranu hemoterapiju i imaju anemiju ( $Hbg \leq 110 \text{ g/L}$  ili smanjenje  $Hbg \geq 20 \text{ g/L}$  u odnosu na početnu vrijednost  $\leq 120 \text{ g/L}$ ) i absolutni deficit željeza (serumski feritin  $< 100 \text{ ng/mL}$ ) trebaju dobiti terapiju i.v. željeza u cilju korekcije deficit-a željeza. Ako se razmatra liječenje ESA, liječenje željezom treba početi prije početka i/ili tokom terapije ESA u slučaju funkcionalnog deficit-a željeza,  $TSAT < 20\%$  i serumskog feritina  $> 100 \text{ ng/mL}$  (Slika 3). Pacijenti sa potvrđenim absolutnim deficitom željeza trebaju primiti i.v. željezo prema preporukama za doziranje dostupnih proizvoda do korekcije deficit-a željeza. (22, 27, 28)

**Transfuzija eritrocita** je rezervisana prvenstveno za pacijente sa teškim simptomima anemije kojima je potrebno brzo poboljšanje Hgb i otklanjanje simptoma anemije, te se preporučuje za pacijente sa vrijednostima Hgb ispod 70 – 80 g/L. (29, 30)



Slika 3. Tretman anemije (20)

#### 1.4. Gastrointestinalni neželjeni efekti

##### 1.4.1. Mučnina i povraćanje

Uprkos značajnom napretku postignutom u posljednjih 30 godina, mučnina i povraćanje su i dalje među najtežim neželjenim efektima hemoterapije. Hemoterapeutici su klasifikovani u četiri grupe prema stepenu emetogenosti: visoko (rizik > 90 %), umjereno (30 – 90 %), nisko (10 – 30 %) i minimalno emetogeni (<10 %). (31, 32) U tabeli 6. predstavljeni su hemoterapeutici prema stepenu emetogenosti. (31)

Tabela 6. Emetogenost hemoterapeutika (31)

Stepen emetogenosti	Hemoterapeutik
Visoka	Kombinacija antraciklin/ciklofosfamid; karmustin; cisplatin; ciklofosfamid $\geq 1500 \text{ mg/m}^2$ ; dakarbazin; mekloretamin; streptozocin.
Umjerena	Bendamustin; karboplatin; ciklofosfamid $< 1500 \text{ mg/m}^2$ ; citarabin $> 1000 \text{ mg/m}^2$ ; daunorubicin; doktorubicin; epirubicin, idarubicin; ifosfamid; irinotekan; oksaliplatin; romidepsin; temozolomid; trabectedin.
Niska	Kabazitaksel; citarabin $\leq 1000 \text{ mg/m}^2$ ; docetaxel; etopozid; 5-Fluorouracil; gemcitabin; metotreksat; mitomicin; mitoksantron; Nab-paklitaksel; paklitaksel; pegilirani lipozomalni doktorubicin; temsirolimus; topotekan; vinflunin.
Minimalna	Bleomicin; vinblastin; vinkristin; vinorelbin.

**Prevencija mučnine i povraćanja kod primjene hemoterapije sa visokim emetogenim potencijalom (Tabela 7)** – prema MASCC/ESMO smjernicama preporučena je primjena kombinacije tri lijeka, uključujući antagonist serotoninskih receptora (5-HT3), deksametazon i antagonist neurokinin receptora (NK1) prije hemoterapije visokog emetogenog potencijala kako bi se spriječili akutna mučnina i povraćanje. Ukoliko NK1 antagonist nije dostupan, preporučuje se primjena palonsetrona kao 5HT3 antagonista. Takva preporuka važi za primjenu antraciklina kod pacijentkinja koje boluju od karcinoma dojke, te prilikom aplikacije cisplatine. U cilju prevencije odložene mučnine potrebno je 2. i 3. dan od aplikacije hemoterapije ordinirati aprepitant ili deksametazon, osim ako je prvi dan ordiniran fosaprepitant, netupitant ili rolapitant.

Tabela 7. Vrste antiemetika za visokoemetogene hemoterapijske agense (33)

Preporučena doza 5HT3 antagonistista	
<b>Ondansetron</b>	8 mg ili 0,15 mg/kg i.v. / 16 mg oralno
<b>Gransetron</b>	1 mg ili 0,01 mg/kg i.v. / 2 mg ili 1 mg oralno
<b>Dolasetron</b>	100 mg oralno
<b>Tropisetron</b>	5 mg i.v. / 5 mg oralno
<b>Palonosetron</b>	0,25 mg i.v. / 0,5 mg oralno
Preporučena doza NK1 antagonista	
<b>Aprepitant i fosaprepitant – akutna mučnina</b>	Aprepitant 125 mg 1x1 na dan HT ili fosaprepitant 150 mg i.v. 1x1 na dan HT
<b>Aprepitant i fosaprepitant – odložena mučnina</b>	Aprepitant 80 mg oralno 1x1 dva dana ili ništa ako je ordiniran fosaprepitant prvi dan
<b>Rolapitant</b>	180 mg oralno 1x1 na dan HT
<b>Netupitant</b>	300 g netupitanta / 0,5 mg palonosetrona oralno 1x1 na dan HT
Kortikosteroidi (deksametazon)	
<b>Visok rizik - akutna mučnina</b>	20 mg 1x1 (12 mg ukoliko je ordiniran (fos)aprepitant ili netupitant)
<b>Odložena mučnina</b>	8 mg 2 x dnevno 3 – 4 dana (8 mg 1x1 ukoliko je ordiniran (fos)aprepitant ili netupitant)
<b>Umjeren rizik - akutna mučnina</b>	8 mg 1x1
<b>Odložena mučnina</b>	8 mg dnevno 2 – 3 dana (ili 4 mg 2x dnevno)
<b>Niski rizik - akutna mučnina</b>	4 – 8 mg 1x1

**Prevencija mučnine i povraćanja kod primjene hemoterapije sa umjerenim emetogenim potencijalom** podrazumijeva primjenu deksametazona u kombinaciji sa 5HT3 antagonistima (npr. palonsetron) u slučajevima akutne mučnine i povraćanja. U slučaju da se očekuje odložena mučnina i povraćanje savjetuje se primjena deksametazona oralno nekoliko dana (npr. 2 x 4 mg 2 - 5. dana). Ipak, kod pacijenata koji se liječe umjerenom emetogenim agensima, poput oksaliplatine i karboplatine, savjetuje se primjena NK1 antagonista u kombinaciji sa deksametazonom i 5HT3 antagonistima u cilju prevencije akutne mučnine i povraćanja. Ukoliko se prvog dana hemoterapije ordinira NK1 antagonist fosaprepitant, netupitant ili rolapitant, nije potrebna njihova dalja primjena u cilju profilakse odložene mučnine, ali ako se prvi dan ordinira aprepitant preporučuje se njegova primjena još 2. i 3. dan. Za pacijente koji se liječe višednevnim hemoterapijskim protokolom sa cisplatinom savjetuje se primjena

deksametazona u kombinaciji sa 5HT3 antagonistom i aprepitantom u prevenciji akutne mučnine i povraćanja, a potom primjena deksametazona nekoliko dana u prevenciji odloženih tegoba. (34)

**Prevencija mučnine i povraćanja kod primjene hemoterapije sa niskim i minimalnim emetogenim potencijalom** - preporučuje se da se prilikom aplikacije hemoterapije ordinira jedan antiemetik poput deksametazona ili 5-HT3 antagonista ili antagonist dopaminskih receptora. Ako pacijent ima akutnu ili odgodenu mučninu ili povraćanje nakon hemoterapije niskog ili minimalnog emetogenog potencijala, savjetuje se da se, uz sljedeci ciklus hemoterapije, ordiniraju antiemetici za nivo jači od prethodno ordiniranih. Nijedan antiemetik se ne treba rutinski primjenjivati u profilaksi mučnine kod pacijenata koji se liječe hemoterapijom sa niskim i minimalnim emetogenim potencijalom, a u anamnezi ne daju podatak o mučnini i povraćanju. (31)

**Anticipatorna mučnina i povraćanje** podrazumijevaju naučen odgovor na hemoterapiju. Javlja se u 20 % slučajeva, a postoji rizik od porasta incidence sa brojem aplikovanih ciklusa hemoterapije. Kada se razvije, jako se teško kontroliše farmakološkim sredstvima. Najveću efikasnost u smanjenju pojave anticipatorne mučnine i povraćanja imaju benzodijazepini (alprazolam, diazepam i lorazepam). (35, 36)

U cilju prevencije mučnine i povraćanja kod pacijenata koji se liječe **visokodoznom hemoterapijom** zbog transplantacije koštane srži, preporučeno je prije hemoterapije ordinirati kombinovanu terapiju 5-HT3 antagonista s deksametazonom i aprepitantom (125 mg oralno prvog dana i 80 mg 2 – 4. dana).

Antiemetici postižu najbolji efekat kada se primjenjuju profilaktički, jer je akutno povraćanje mnogo teže kontrolisati antiemeticima, a njegova pojava povećava rizik od nastanka anticipatorne mučnine i povraćanja. Samim tim je poželjeno da se odmah na početku liječenja hemoterapijom koriste maksimalno efikasni antiemetici. (34)

#### **1.4.2. Dijareja izazvana hemoterapijom**

Dijareja podrazumijeva više od tri neformirane stolice u toku 24 sata i uobičajen je neželjeni efekat mnogih hemoterapijskih agenasa. Veliki broj hemoterapeutika izaziva dijareju blažeg stepena, ali u nekim slučajevima može biti izuzetno teška i opasna po život. (Tabela 8) Dijareja je čest simptom manifestacije nekoliko vrsta malignih tumora – gastroenteropankretični i neuroendokrini tumori pluća (NET), te kolorektalni karcinom su najčešći tumori povezani sa dijarejom (oko 20 % slučajeva). (37, 38)

Tabela 8. Podjela dijareje prema težini (37)

Gr 1	Gr 2	Gr 3	Gr 4
< 4 prolivaste stolice dnevno	<b>4 – 6 prolivastih stolica dnevno</b> Tretman: oralni rastvori ili po potrebi intravenska nadoknada tečnosti u trajanju < 24 sata	<b>≥ 7 prolivastih stolica, inkontinencija;</b> Tretman: potrebna hospitalizacija i intravenska nadoknada tečnosti > 24 sata	<b>Životno ugrožavajuće stanje (hemodinamski kolaps)</b>

Hemoterapijski agensi koji najčešće izazvaju dijareju su: **5 - fluorouracil (5-FU), irinotekan, kapecitabin, taksani, antraciklini i derivati platine.** Učestalost dijareja gradusa 3 i 4 i hemoterapijski agensi koji je uzrokuju predstavljeni su u tabeli 9.

Tabela 9. Hemoterapijski agensi i učestalost Gr 3 i 4 (37)

HEMIOTERAPIJA	Incidencia (%) Gr 3 - 4 dijareje
<b>Kapecitabin + Irinotekan</b>	<b>47</b>
<b>FOLFOXIRI</b>	<b>20</b>
<b>Bolus 5-FU uz Leucovorin (LV)</b>	<b>16</b>
<b>Irinotekan sa 5-FU i LV</b>	<b>15</b>
<b>Docetaksel sa kapecitabinom</b>	<b>14</b>
<b>FOLFIRI</b>	<b>14</b>
<b>FLOX</b>	<b>10</b>

#### • Dijareja uzrokovana 5 – fluorouracilom

Dijareja povezana s terapijom 5-FU može biti vodenasta, sa ili bez primjesa krvi. Poremećaj integriteta crijevne sluznice može omogućiti pristup crijevnim mikrorganizmima u krvotok, s rizikom od velike sepse, posebno ako se nadir granulocita poklapa sa dijarejom. Primjena 5-FU kod pacijenata s nedostatkom enzima dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD) može dovesti do komplikacija opasnih po život, uključujući tešku dijareju, upalu sluznice i pancitopeniju. (37, 39)

Faktori rizika: Dijareja se najčešće primećuje kada se 5-FU istovremeno primjenjuje sa LV. Nešto je češći prilikom primjene terapije u bolus, posebno kod visokih doza LV ( $\geq 500 \text{ mg/m}^2$ ), u odnosu na kontinuiranu primjene 5-FU. Prema kliničkim studijama primjene

terapije 5-FU/LV u sedmičnim intervalima, dijareja se javlja kod oko 50 % pacijenata, pri čemu je polovina njih zahtjevala hospitalizaciju za i.v. nadokandom tečnosti, dok je u jednoj studiji, stopa smrtnosti bila oko 5 %. Na veću učestalost i težinu dijareja utiču i drugi faktori poput: nereseciranog primarni tumor, prethodne epizode hemoterapijom indukovane dijareje, te ženski pol. (37, 39)

#### • Dijareja uzrokovana Irinotekanom

Irinotekan često može uzrokovati akutnu dijareju (neposredno nakon primjene lijeka) ili dijareju sa odgođenim početkom. Dijareja s trenutnim početkom uzrokovana je akutnim holinergičkim svojstvima i često je praćena drugim simptomima holinergičkog uticaja, uključujući grčeve u trbuhu, rinitis, suzenje očiju i salivaciju. Prosječno trajanje simptoma je 30 minuta i obično brzo reaguje na atropin [0,25 – 1 mg subkutano (s.c.) ili i.v.], a premedikacija s 0,5 mg atropina s.c. može spriječiti akutnu dijareju. Dijareja sa odgođenim početkom obično se javlja najmanje 24 sata nakon primjene lijeka i može biti potencijalno opasna po život, posebno u kombinaciji s hemoterapijom bolusa 5-FU i LV. Kasna dijareja povezana sa irinotekanom je nepredvidljiva i javlja se od 6. do 14. dana od primjene terapije, a češći je kod tronodeljnog protokola primjene hemoterapije. (37, 40)

#### • Dijareja uzrokovana Kapecitabinom

Kapecitabin, oralni prekursor 5-FU, kada se primjenjuje u uobičajenim dozama ( $2000 \text{ mg/m}^2$  dnevno tokom 14 dana) dovodi do dijareje kod 30 – 40 % pacijenata, dok je teška dijareja opisana kod oko 10 – 20 % pacijenata. (37, 40)

#### • Dijareja uzrokovana taksanima

- **Docetaksel:** tokom neoadjuvantnog liječenja karcinoma dojke, dijareja se javlja s incidencem od 47 % pacijenata, dok je Gr 3 i 4 izuzetno rijedak. Dijareje su češće kod pacijenata starijih od 65 godina. (37)
- **Kabazitaksel:** učestalost dijareje, kod pacijenata oboljelih od karcinoma prostate je oko 47 %, dok je 6 % slučajeva  $\geq$  Gr 3. Do 10 % pacijenata zahtjevalo je hospitalizaciju radi liječenja dijareje. (37)
- **Paklitaksel:** Različiti rasporedi primjene paklitaksela povezani su s različitom prevalencijom dijareje. Doze od  $175 - 225 \text{ mg/m}^2$  primijenjene tokom 24 sata dovode do dijareje kod 39 % pacijenata, od čega je kod 3 % dijareja Gr 3 i 4, a sedmični rasporedi mogu dovesti do dijareja  $\geq$  Gr 3 kod oko 3 – 7 % pacijenata. Zabilježeni su slučajevi teškog enteritisa i kolitisa.

Nab-paklitaksel (paklitaksel vezan za albumin): učestalost dijarenje je 44 %, ali jako su rijetki teški oblici  $\geq$  Gr 3. (37, 38)

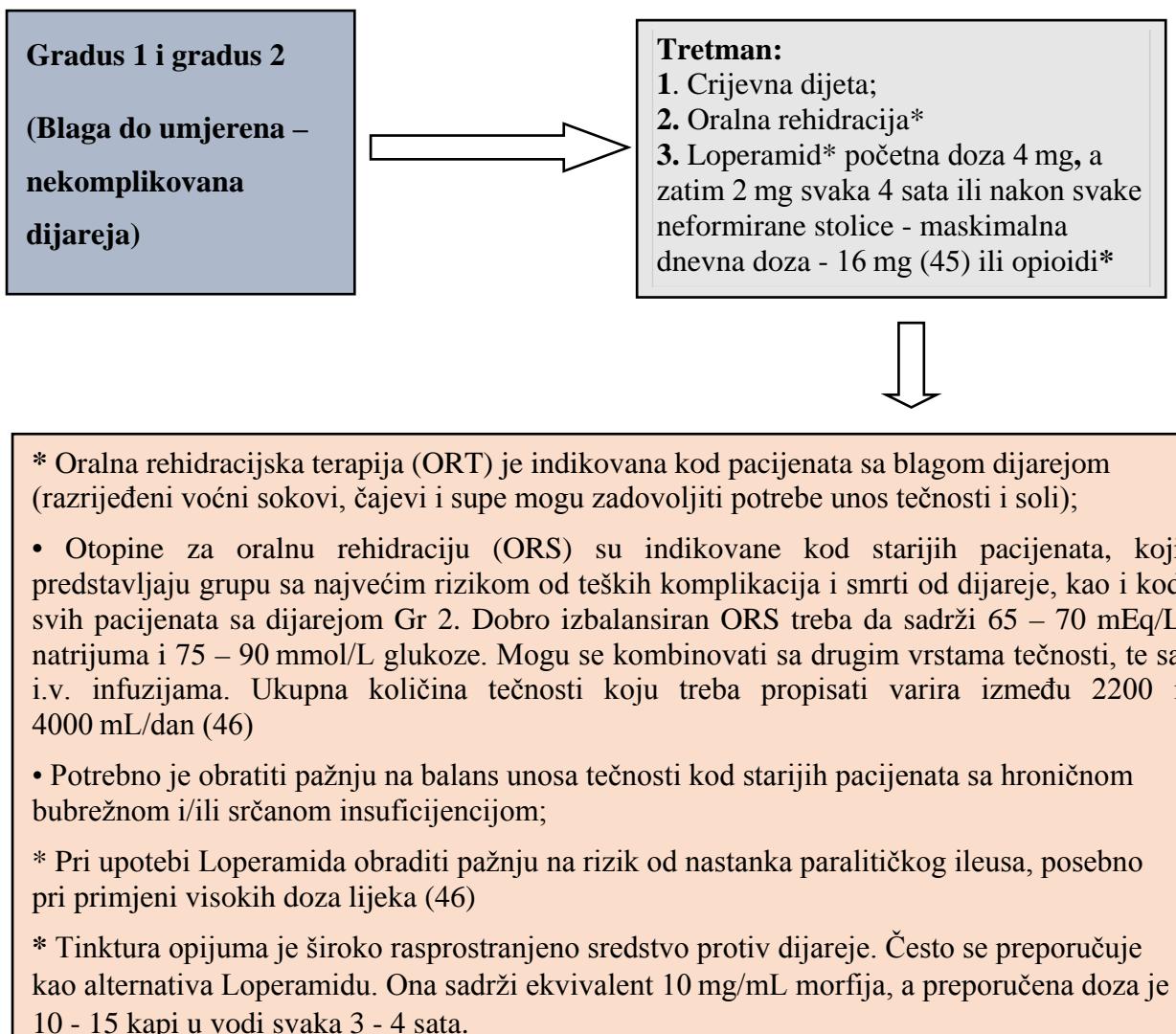
• **Dijareja uzrokovana antaciklinima:** antraciklini rijetko izazivaju dijareju, kod oko 15 % pacijenata. Nasuprot tome, pegilirani lipozomalni dokosorubicin izaziva dijareje često, sa incidencom oko 45 %, dok se Gr 3 i 4 javlja u 3 % slučajeva, uglavnom kod starijih osoba.

#### • **Dijareja uzrokovana derivatima platine**

Cisplatin i carboplatin: Učestalost dijareje je manja kod i.v. primjene, a nešto je veća kada se cisplatin primjenjuje intraperitonealno. Hipertermička intraperitonealna hemoterapija (HIPEC) povezana je s težim i produženim dijarejama. Oksaliplatin se rijetko koristi kao samostalan lijek i većina studija koje izvještavaju o gastrointestinalnoj toksičnosti oksaliplatina odnose se na kombinacije s lijekovima koji potencijalno doprinose dijareji, kao što su fluoropirimidini ili irinotekan (42).

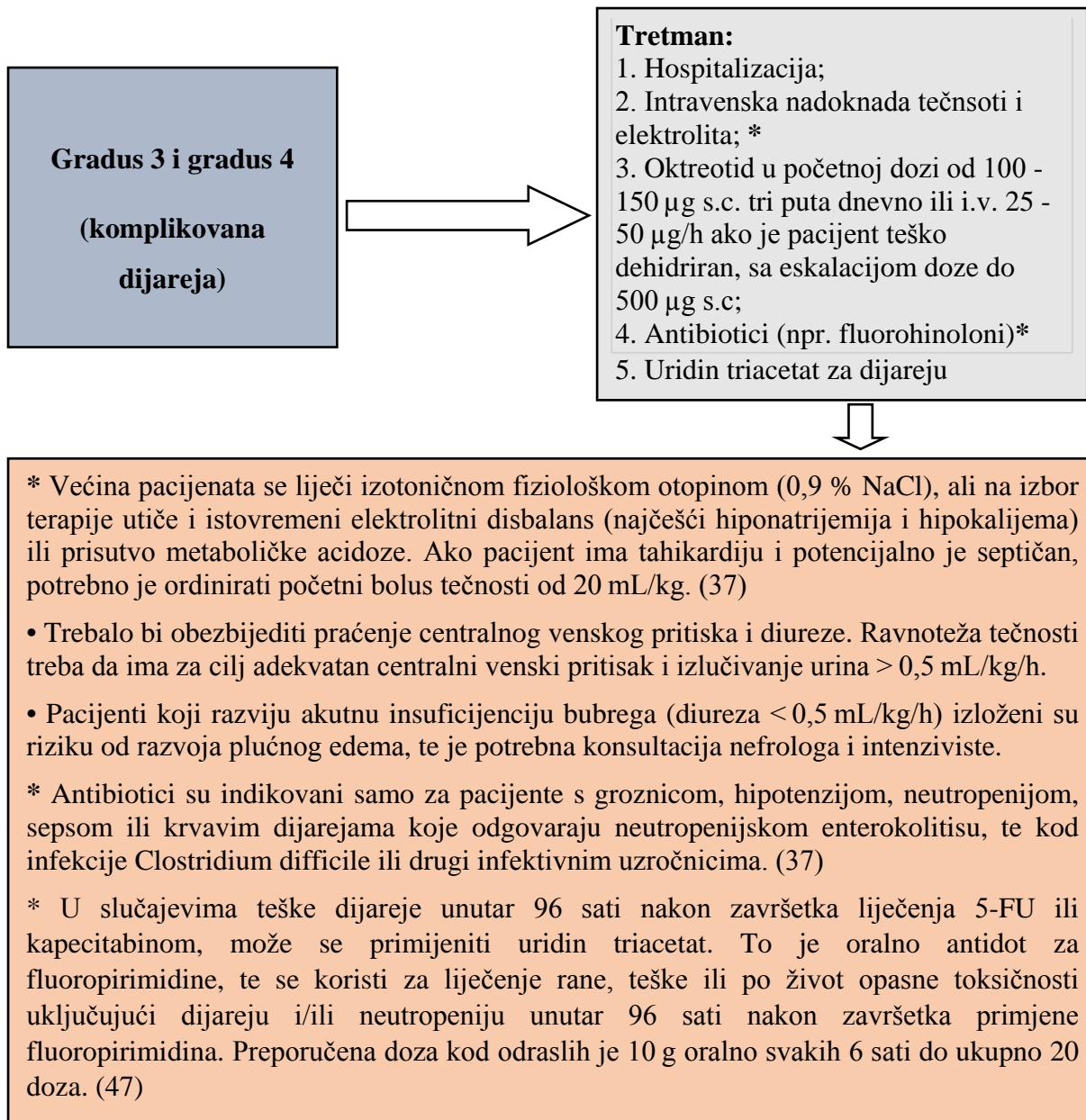
#### • **Tretman**

**Pristup blagoj i umjerenoj (nekomplikovanoj dijareji):** Pacijenti sa dijarejom Gr 1 i 2, bez drugih pridruženih znakova i simptoma, pripadaju grupi nekomplikovanih dijareja, te se liječe konzervativno oralnom hidratacijom i Loperamidom (Slika 4). Potrebno je savjetovati pacijenta da modifikuje ishranu, da ne konzumira proizvode koji sadrže laktozu, te da zabilježi broj stolica dnevno i prijavi simptome poput groznice ili vrtoglavice prilikom ustajanja. (37, 43, 44)



Slika 4. Tretman nekomplikovane dijareje uzrokovane hemoterapijskim agensima

**Pristup komplikovanoj dijareji (gradus 3 i 4):** Ovoj grupi pripadaju pacijenti sa blagim do umjerenim dijarejama, koje su praćene jakim grčevima, mučninom i povraćanjem, krvarenjem ili dehidracijom, smanjenom radnom sposobnošću, groznicom, sepsom, neutropenijom, te pacijenti sa teškom dijarejom. Takve pacijente je neophodno hospitalizovati, pažljivo pratiti i tretirati i.v. nadoknadom tečnosti i elektrolita, te oktreetoidom (Slika 5). Potrebno je uraditi nalaze krvne slike, elektrolita, te analize stolice: *Clostridium difficile*, *Salmonella*, *Escherichia coli*, *Campylobacter*. U slučajevima neutropenije treba postaviti sumnju na razvoj neutropenijskog enterokolitisa. (1, 43, 47)



Slika 5. Tretman komplikovane dijareje uzrokovane hemoterapijskim agensima

Treba imati na umu da dijareja, uzrokovana samom bolešću, te kao posljedica onkoloških tretmana, značajno utiče na kvalitet života pacijenata oboljelih od karcinoma, stoga je pravovremeno prepoznavanje težine dijareje izuzetno važno u cilju adekvatnog tretmana i sprječavanja komplikacija.

**1.4.3. Kaheksija** je stanje kojem se ne pridaje dovoljno pažnje, te često ostaje nedovoljno liječeno i dijagnostikovano. Ovo kompleksno stanje podrazumijeva objektivne komponente poput: neadekvatnog unosa hrane, gubitka tjelesne težine, neaktivnosti, gubitka mišićne mase,

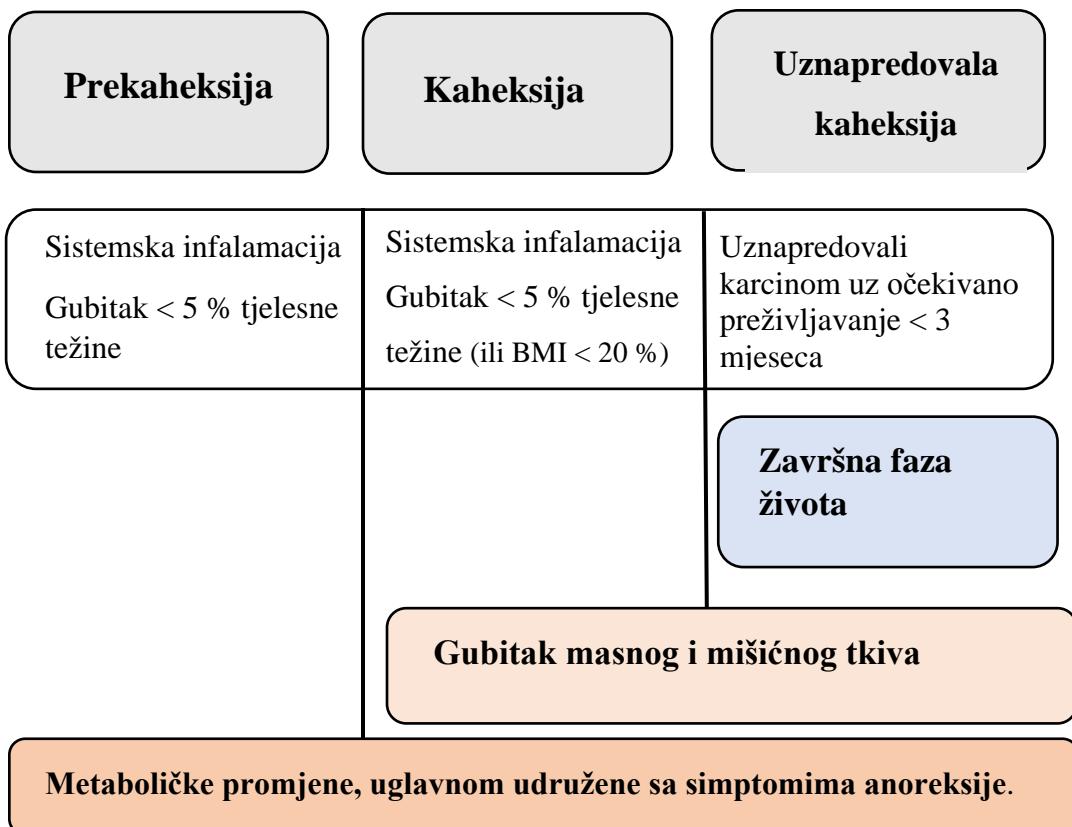
metaboličke poremećaje i podsticanje katabolizma, te subjektivne komponente: anoreksija, rana sitost, promjene okusa, hronična mučnina, disfagija, zatvor, uznemirenost, umor i gubitak koncentracije. Otprilike polovina svih pacijenata sa uznapredovalim karcinomom doživljava kaheksiju, ali gubitak masne i mišićne mase je nerijetko prvi znak koji dovodi do dijagnostikovanja maligniteta. (48)

Sveobuhvatno liječenje zahtijeva multidisciplinarni pristup usmjeren na procjenu objektivnih znakova i ublažavanje simptoma. Prehrambene i metaboličke intervencije podrazumijevaju savjetovanja o ishrani, te primjenu farmakoloških sredstava i parenteralne ishrane. Tokom procesa liječenja karcinoma, pacijentima treba ponuditi sve dostupne nutritivne terapijske opcije, dok bi se tokom posljednjih sedmica života njega trebala sve više fokusirati na trenutno ublažavanje simptoma. (48, 49, 50)

#### • Skrining rizika od neuhranjenosti

Redovni nutritivni skrining i nutritivna podrška, uključujući prema potrebi i enteralnu ili parenteralnu ishranu, preporučuju se kod svih pacijenata koji su u procesu aktivnog onkološkog liječenja i kod onih sa očekivanim preživljavanjem dužim od nekoliko mjeseci. Takve pacijente, ukoliko su u visokom riziku od malnutricije, treba uputiti na detaljan pregled nutricioniste u cilju detaljne dijagnostike i savjetovanja o daljim terapijskim postupcima. Ako je očekivano preživaljavanje pacijenta kraće od nekoliko sedmica potrebno se fokusirati na palijativno zbrinjavanje i ublažavanje simptoma kao što su žđ, mučnina, povraćanje i disfagija, te psihički stres. (49, 51, 52)

Kaheksija može evoluirati tokom vremena, te je neophodno razlikovati ranu fazu (pre-kaheksija) po tome što nema vidljivog gubitka težine, od uznapredovalih ili refraktornih stadijuma. (Slika 6) Za određivanje nutritivnog statusa potrebno je izvršiti sljedeće analize: odrediti tjelesnu težinu i indek tjelesne mase (engl. body mass index - BMI), odrediti mišićnu masu, dobiti detaljne anamnestičke podatke o gubitku na kilaži u prethodnom periodu, te podatke o ishrani i izvodima energije i proteina. (50, 52)



Slika 6. Podjela kaheksije (48, 52)

Za pacijente za koje je utvrđeno da su u riziku od nutritivnog deficit-a, objektivna procjena nutritivnog i metaboličkog statusa (uključujući težinu, gubitak težine, procenat mišične mase, postojanje infekcije, unos hrane i fizičku aktivnost) i pregled u cilju utvrđivanja gastrointestinalne disfunkcije, hronične boli i psihosocijalnog stresa preporučuje se u redovnim mješevim intervalima. Evolucija inzulinske rezistencije i anaboličke rezistencije ometaju održavanje mišićne mase. S toga je potrebno uticati za smanjenje katabolizma i povećanje anaboličkih puteva, uključuju obezbjeđivanje adekvatne količine energije i proteina; savjetovati pacijente o odabiru visokoenergetske hrane bogate proteinima i upotrebi oralnih dodataka ishrani, farmakološki agensi za povećanje apetita, a ukoliko postoji, sanirati sistemsku upalu uz psihosocijalnu interakciju za ublažavanje stresa. (48, 50, 53)

Pacijentima koji su podvrgnuti specifičnom onkološkom liječenju sa očekivanim preživljavanjem od najmanje nekoliko mjeseci, potrebno je osigurati adekvatan unos energije i nutrijenata. Pacijenti koji ne mogu da se hrane na usta treba da dobiju nutritivnu podršku putem nutritivne jejunostome ukoliko postoji adekvatna funkcija donjeg dijela gastrointestinalnog trakta, a u suprotnom metoda izbora je parenteralna ishrana. (54)

Korištenje ishrane bogate mastima kod pacijenata oboljelih od karcinoma koji gube na težini pokazalo se vrlo efikasnim za stvaranje potrebne energije u mirovanju, dok je korištenje ugljenih hidrata poremećeno u prisustvu sistemske upale i inzulinske rezistencije. (48)

- Farmakoterapijski agensi koji se mogu koristi u terapiji kaheksije i poboljšanja apetita su:
  - Kortikosteroidi - mogu se koristiti za povećanje apetita u kratkom periodu (2 - 3 sedmice);
  - Progestini - mogu se koristiti za povećanje apetita i tjelesne težine, ali ne i mišićne mase, kvaliteta života ili fizičke funkcije kod pacijenata s kaheksijom. Mora se uzeti u obzir rizik od ozbiljnih neželjenih efekata njihove primjene, uključujući tromboembolijske događaje; (55)
  - Postoje dokazi koji govore o upotrebi olanzapina za poboljšanje apetita i mučnine kod pacijenata sa uznapredovalim karcinomom.
  - Nema dovoljno dokaza koji podržavaju upotrebu medicinskog kanabisa za ublažavanje anoreksije ili rane sitosti kod pacijenata sa kaheksijom koja je posljedica karcinoma. (56)
  - Kako postoje dokazi da nema adekvatnog uticaja u smislu poboljšanja mišićne mase, androgeni se ne preporučuju, a takođe, nema dovoljno dokaza koji bi preporučili upotrebu samo metoklopramida ili domperidona za liječenje kaheksije. (48, 57)

S obzirom na složene i višestruke faktore koji doprinose nastanku kaheksije, liječenje treba da podržumijeva multimodalni i personalizovani pristup uz sveobuhvatnu procjenu fizičkog i psihosocijalnog stanja pacijenta, te racionalan izbor dostupnih opcija liječenja, što rezultira većim uspjehom u liječenju.

### **1.5. Neurotoksičnost uzrokovanha hemoterapijom**

Periferna neurotoksičnost izazvana hemoterapijom javlja se obično nakon nekoliko ciklusa neurotoksične terapije, a zavisna je od doze (kumulativna doza) i trajanja liječenja. Takođe, istovremena izloženost drugim neurotoksičnim agensima i već postojeca neuropatijskim bolestima koje predisponiraju neuropatiiju (bubrežna insuficijencija, hipotireoza, nedostatak vitamina, infekcija virusom humane imunodeficijencije (HIV) i autoimuna reumatološka oboljenja, zloupotreba alkohola i cigareta) treba uzeti u obzir kao potencijalne faktore rizika. (58, 59)

Hemoterapijski agensi poput derivata platine, vinkristina, taksana i talidomida, dovode do neurotoksičnog oštećenja ćelijskih tijela u dorzalnim korijenima ganglija, koja su često ireverzibilna i manifestuju se senzornom aksonskom neuropatijom. (60)

Simptomi se obično javljaju tokom prva 2 mjeseca liječenja, a uglavnom se stabiliziraju ubrzo nakon završetka liječenja. Tipični klinički simptomi su pretežno senzorni: neuropatijske bolesti koje se manifestuju akralnom bolom i parestezijama, disestezijama, alodinijom i hiperalgezijom. (58) Gubitak senzibiliteta javlja se sa distribucijom tipa „rukavica i čarapa“ i dovodi do simptoma utrnulosti u šakama i stopalima, uključujući oštećenje percepcije laganog dodira, osjećaja vibracije, hipoalgezije i propriocepcije. Zahvatanje vlakana autonomnog nervnog sistema, koje nastaje upotrebom vinkristina, može dovesti do bolova u trbuhi, zatvora, posturalne hipotenzije, poremećaja funkcije sfinktera mokraćne bešike, odgođenog pražnjenja želuca. (61)

**Tretman:** Tretman neurotoksičnih efekata hemoterapije i neuropatske boli podrazumijeva kombinovanu primjenu oralnih farmakoloških agenasa (Tabela 10), lokalne terapije, te nefarmakološkog tretmana.

**Tabela 10. Farmakološki tretman periferne neuropatijske boli izazvane hemoterapijom (58, 61, 62)**

Oralna terapija	Farmakološki agensi	Način primjene
<b>Selektivni inhibitori preuzimanja serotonina</b>	<b>Duloksetin:</b> Smanjuje neuropatsku bol koji je posljedica primjene cisplatine	30 mg/dan tokom jedne sedmice, potom 60 mg/dan
	<b>Enlafaksin</b> Smanjuje akutnu i hroničnu neuropatsku bol kod pacijenata liječenih oksaliplatinom	U početku 50 mg, a potom 37,5 mg dva puta dnevno
<b>Antikonvulzivi</b>	<b>Gabapentin</b>	2700 mg/dan
	<b>Pregabalin</b>	300 mg dva puta dnevno
	<b>Lomotrigin</b>	Početna doza: 25 mg/dan Ciljana doza: 300 mg/dan
<b>Triciklični antidepresivi</b>	<b>Amitriptilin</b>	Početna doza: 10 ili 25 mg/dan Ciljana doza: 50 mg/dan
<b>Opioidi</b>	<b>Tramadol</b>	200-400 mg u dvije ili tri doze
	<b>Jaki opioidi</b>	Najmanja efektivna doza

Kod hronične periferne neurotoksičnosti izazvane hemoterapijom, proces liječenja se fokusira na smanjenje ili ublažavanje neuropatskog bola, koji može biti pogoršan poremećajem sna, anksioznošću, depresijom. Rano liječenje боли je od velike važnosti, a uglavnom slabo odgovara na ne opioidne analgetike. (62) Lokalnu terapiju treba koristiti u liječenju neuropatijske malih vlakana: krema od 1 % mentola, lokalno liječenje baklofenom/amitriptilinom i gelom, flasteri koji sadrže 8 % kapsaicin. (63)

Nefarmkološki tretman: fizičke vježbe i funkcionalni trening (npr. vibracijski trening) smanjuju simptome periferne neuropatije izazvane hemoterapijom. Trening za poboljšanje koordinacije, senzomotoričke i fine motoričke funkcije, trebao bi započeti s pojavom prvih simptoma neuropatije, ali se može započeti i ranije na samom početku primjene hemoterapije. Akupunktura se takođe preporučuje kod određenog broja pacijenata, jer može dovesti do značajnog ublažavanja simptoma periferne neuropatije. (64, 65)

Prije početka primjene hemoterapije potrebno je savjetovati pacijenta o ponašanju prilikom svakodnevnih aktivnosti. (Tabela 11)

**Tabela 11. Savjeti o prevenciji neuropatije i ponašanju u toku primjene hemoterapije (66)**

<b>Opšte mjere (senzorni poremećaji)</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Oprez kod izlaganja ekstremnim temperaturama (aktivnosti na otvorenom);</li><li>• Preporuke za nošenje toplih cipela, čarapa i rukavica;</li><li>• Oprez kod povreda oštrim predmetima;</li><li>• Pažnja kod infekcija – upala kutikule nokta (paronihija);</li><li>• Izbjegavati nošenje uske obuće;</li><li>• Naučiti pacijenta principima njege stopala, rana i žuljeva;</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li><b>• Preporuke za pacijente koji se liječe oksaliplatinom</b></li><li>• Nositi rukavice kad vade hranu/predmete iz frižidera ili zamrzivača;</li><li>• Nositi tople cipele i čarape i kod kuće;</li><li>• Štiti uši i nos od hladnoće; pokriti usta šalom</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li><b>• IZBJEGAVATI:</b></li><li>• Konzumiranje hladne hrane i pića;</li><li>• Kontakt sa hladnim predmetima;</li><li>• Udisanje hladnog vazduha;</li><li>• Producirana izloženost hladnoći kod aktivnosti na otvorenom;</li><li>• Držanje metalnih predmeta i hladnog volana.</li></ul>

**Ototoksičnost:** Cisplatin je jedan od najototoksičnijih agenasa i može dovesti do obostranog senzorineuralnog gubitka sluha, sa incidencom kod oko 20 - 75% pacijenata. Vinkristin, takođe, može uzrokovati ototoksičnost, ali u mnogo manjoj mjeri u odnosu na cisplatin. Oksaliplatin vrlo rijetko uzrokuje ototoksičnost. U većem riziku za razvoj ototoksičnosti su: velika kumulativne doze cisplatine (Cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> tokom 5 dana izaziva ototoksičnost rijeđe nego tokom primjene u trajanu od 3 dana), mlađa životna dob, istovremena primjena drugih ototoksičnih lijekova (aminoglikozidi i diuretici Henleove petlje), oštećenje sluha prije primjene hemoterapije, bubrežna insuficijencija. (58, 67)

Tokom liječenja, pacijente treba savjetovati da prijave prve znakove oštećenja sluha, koji su očigledni kada koriste telefon ili kada više ljudi govori istovremeno. Za rano otkrivanje ototoksičnosti kod pacijenata koji se liječe cisplatinom preporučuje se audiometrija. Procjenu početne vrijednosti treba uraditi prije hemoterapije, a kontrolu po završetku iste. (68) Nijedan od potencijalnih otoprotективnih agenasa, poput amifostina, aspirina, kurkumina, D- ili L-metionina, glutation etil estera, alfalipoidne kiseline, metiltiobenzojeve kiseline, melatonina, N-acetilcisteina, intratimpaničnog deksametazona, pantoprazole i vitamina E, ne može se preporučiti za prevenciju ototoksičnog uticaja cisplatine, uslijed nedovoljno dokazane efikasnosti njihove primjene. (58)

#### • Centralna neurotoksičnost

**Akutna encefalopatija izazvana ifosfamidom** - faktori rizika za razvoj akutne encefalopatije su: visoka doza ifosfamida, interakcije lijekova (inhibitori CYP2B6), oštećenje bubrega, hipoalbuminemija, prethodno liječenje cisplatinom. (69) Liječenje je čisto simptomatsko i podrazumijeva prekid primjene ifosfamida, korekciju elektrolita i simptomatsko liječenje benzodiazepinima. U gotovo svim slučajevima dolazi do spontane remisije bez posljedica. (58)

**Sindrom reverzibilne encefalopatije** manifestuje se poremećajem svijest i vida, glavoboljom, epileptičkim napadom. Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES) je rijedak, ali se sve češće dijagnostikuje. Oštećenje krvno-moždane barijere zbog povrede endotela krvnih sudova naglim promjenama krvnog pritiska dovodi do tipičnog vazogenog edema. Redovna kontrola krvnog pritiska je ključna. Liječenje zahtijeva prekid hemoterapije i anti-epileptičko liječenje. (70)

**Mijelopatija** - transverzalna mijelopatija se može razviti zbog visokih doza antineoplastičnih lijekova u likvoru u trajanju od najmanje 24 sata. Može se pojaviti kod pacijenata nakon intratekalne primjene metotreksata, citarabina, cisplatina. (58, 71) Pacijenti osjećaju bolove u leđima ili nogama, te paraparezu ili češće paraplegiju, senzorni deficit i disfunkciju sfinktera.

Za liječenje se mogu ordinirati kortikosteroidi koji se sporo ubrizgavaju lumbalnim putem. (70) Liječenje visokim dozama metabolita folata kod pacijenata sa mijelopatijom izazvanom metotreksatom može imati pozitivan uticaj na ublažavanje simptoma. (72)

**Aseptični meningitis** - pojava aseptičnog meningitisa obično je povezana s intratekalnom primjenom hemoterapeutika i može se javiti kod 10 – 50 % pacijenata koji se liječe metotreksatom. Znakovi iritacije meningea (glavobolja, ukočenost, povraćanje, groznica, letargija) se razvijaju u roku od 2 - 4 sata nakon injekcije lijeka i obično traju oko 12 - 72 sati. Simptomi se spontano povlače uz simptomatsko liječenje. Ispitivanje likvora može pokazati pleocitozu bez drugih karakteristika bakterijske infekcije. Iako je malo dokaza dostupno, pozitivan odgovor se može postići intratekalnom primjenom kortikosteroida (4 mg deksametazona). (58, 73)

**Moždani udar i vaskulopatija** - postoji povećan rizik od tromboembolijskog moždanog udara kod primjene hemoterapije na bazi platine, a u rijetkim slučajevima 5-fluorouracilom, gemcitabinom i bleomicinom. Osim toga, inhibitori angiogeneze mogu izazvati ishemijski moždani udar. (74)

### 1.6. Kožni neželjeni efekti hemoterapije i alopecija

Dermatološke neželjene efekte mogu da izazovu svi modaliteti antineoplastične terapije, uključujući i hemoterapiju. Učestalost dermatološke toksičnosti varira u zavisnosti od vrste hemoterapeutika i doze lijeka. Incidenca dermatološke toksičnosti uzrokovane hemoterapijom kreće se od 18 -72 %. Iako je većina gradusa 1 i 2, dermatološka toksičnost ima veliki psihosocijalni uticaj, a može uticati na prekidi primjene hemoterapije. Manifestuje se: sindrom šaka-stopalo, oštećenjem nokatne ploče (onycholiza) i alopecijom. (75, 76, 77)

**Sindrom šaka i stopala (engl. hand-foot syndrome - HFS)** se još naziva palmaro-plantarni eritem ili akralni eritem, a manifestuje se crvenilom, izraženom nelagodom, oticanjem i trnjenjem dlanova i/ili tabana (Slika 7). Najčešće ga uzrokuju sljedeći hemoterapeutici: **kapecitabin** (50 – 60 %), **5-FU** (6 – 34 %), **doksorubicin** (22 – 29 %), **pegilirani lipozomalni doktorubicin** (40 – 50 %), **docetaksel** (6 – 58 %), a u 5 – 10 % slučajeva toksičnosti može biti ozbiljna, Gr 3/4. Značajno veća incidenca je zabilježena pri kombinovanim hemoterapijskim režimima, sa ubjedljivo najvećom, 89 % slučajeva, pri primjeni doktorubicia uz 5-FU ili kapecitabin. (75, 78)



Slika 7. Šaka-stopalo sindrom izazvan kapecitabinom (78)

**Tretman sindroma šaka i stopala** obično zahtijeva prekid primjene ili smanjenje doze hemoterapeutika. Prekid terapije se praktikuje do smanjenja intenziteta toksičnosti na Gr 1, nakon čega se liječenje nastavlja redukovanim dozama. Hiperkeratoza se liječi keratoliticima (npr. topikalne kreme ili masti koje sadrže salicilnu kiselinu 5 – 10 % ili ureu 10 – 40 %), upala kože se liječi topikalnim kortikosteroidima visoke potentnosti (npr. klobetasol propionate 0,05 %), dok se erozije i ulceracije mogu tretirati antiseptičkim rastvorima (srebro sulfadiazin 1 %, polihexanid 0,02 - 0,04 %), po potrebi antibioticima i antimikoticima. Lidokain 5 % krema ili flasteri mogu se koristiti za analgeziju bolnih područja na stopalima i rukama, kako bi se olakšale svakodnevne aktivnosti. Preventivno se prilikom primjene taksana mogu korisiti hladne rukavice ili čarape, a prilikom primjene kapecitabina celekoksib 200 mg dva puta dnevno. (75, 78, 79)

**Alopecija** se javlja kod 24 % pacijenata tokom primjene hemiotrepije, a kod 48 % pacijenata se javlja alopecija Gr 2 (gubitak kose > 50 %). Tabela 12. predstavlja hemoterapeutike koji dovode do alopecije.

**Tabela 12. Hemoterapeutici koji dovode do alopecije (78)**

Često	Povremeno	Rijetko uzrokuju alopeciju
Adriamicin	Bleomicin	Karboplatina
Ciklofosfamid	Citarabin	Kapecitabin
Docetaksel	5 – FU	Cisplatin
Epirubicin	Gemcitabin	Metrotrexat
Etopozid	Lomustin	Mitomicin C
Izofosfamid	Malfalan	Prokarbazin
Irinotekan	Tiotepa	Streptozocin
Paklitaksel	Vinblastin	
Topotekan	Vinkristin	

Hlađenje vlasišta je jedina metoda za koju je dokazano da u određenoj mjeri smanjuje alopeciju, što je dokazano sa sedam od osam randomizovanih kliničkih ispitivanja. (80) Hlađenje kože glave pokazalo je veću efikasnost u borbi protiv alopecije kod hemoterapijskih režima zasnovanih na taksanima, a nižu efikasnost kada se antraciklini kombinuju sa taksanima ili sa ciklofosfamidom.

Kontraindikacije za hlađenje vlasišta su: hematološke maligne bolesti, osjetljivost na hladnoću, krioglobulinemija, kriofibrinogenemija, hladna posttraumatska distrofija i radioterapija cijelog mozga. Neželjeni efekti su uglavnom glavobolja, osjećaj nelagode zbog hlađeće i klaustrofobija. Hlađenje vlasišta obično treba započeti 20 - 45 minuta prije hemoterapije i

nastaviti tokom 20 - 150 minuta nakon terapije. Za mono- ili kombinovanu terapiju docetakselom (75 - 100 mg/m<sup>2</sup>) randomizovane studije su pokazale da je dovoljno vrijeme hlađenja nakon hemioterapije do 20 minuta. Za ubrzavanje rasta dlaka korisiti se minoksidil, snažan periferni vazodilatator. (81)

Alopecija izazvana hemioterapijom je obično difuzna alopecija Gr 2 na cijelom vlasisti, dok pacijenti mogu imati i difuznu parcijalnu alopeciju ili neravnomjerno raspoređenu alopeciju. U nekim slučajevima zahvata obrve, trepavice (madarozu) i dlake na tijelu. (82) Obično počinje 1 - 3 sedmice nakon početka terapije, a težina uglavnom zavisi od vrste, doze, načina primjene terapije, te razmaka između ciklusa. Kosa počinje ponovo rasti 2 - 3 mjeseca nakon završetka hemoterapije i raste brzinom od približno 1 cm mjesечно. Oko 65 % pacijenata prijavi promjene u boji i teksturi novoizrasle kose. Akutna priroda alopecije izazvane hemoterapijom, može dovesti do značajnog psihosocijalnog uticaja na pacijente, te ovom problemu treba pristupiti sa dosta pažnje i dati preporuku pacijentkinjama za nošenje perike. (83)

#### • Oniholiza izazvana taksanima

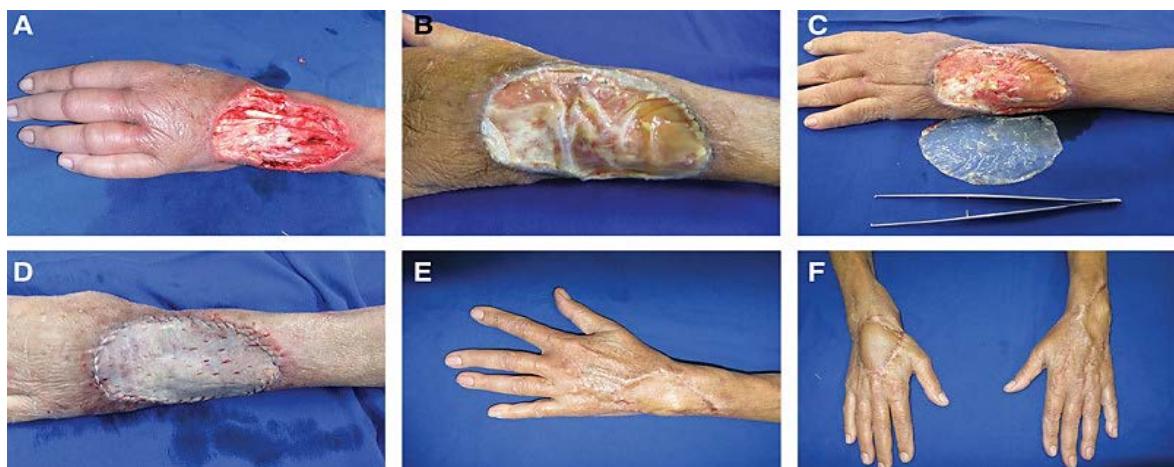
Oniholiza je odvajanje nokatne ploče od ležišta nokta. Obično počinje od distalnog dijela nokatnog ležišta, napreduje proksimalno i može zahvatiti cijeli nokat. Ona predstavlja jedan od najčešćih neželjenih efekata primjene **docetaksela** (incidencu: 34,9 %) ili **paclitaksela** sa incidentom 43,7 %. (72, 82) Teška oniholiza se gotovo isključivo javlja kod primjene **taksana** (84). Međutim, blaga do umjerena oniholiza može se javiti i kod drugih hemoterapijskih agenasa (npr. **kapecitabina**, **etopozida**, **citarabina**, **ciklofosfamida**, **doksorubicina**). (79, 84)

Lezije nokta su evidentne nakon nekoliko sedmica od početka tretmana zbog sporog rasta nokatne ploče. (85) Nokti na rukama su češće zahvaćeni, nego nokti na nogama. Oniholitički dio nokatne ploče postaje neproziran i može poprimiti crnu, bijelu ili smeđe-crvenu boju, a može se razviti i sekundarna bakterijska ili gljivična infekcija. (85) Može doći do nastanka bolnih subungualnih apsesa i krvarenja i/ili gubitka noktne ploče. (84) U slučaju sumnje na infekciju potrebno je uzeti uzorak za bakterijske/virusne/gljivične kulture. U slučaju infekcije, potrebno je ordinirati oralne antistafilokokne antibiotike i antibiotike za gram-pozitivne bakterije. Promjene na noktima su zavisne od doze, imaju tendenciju pogoršavanja s povećanjem brojem ciklusa i kumulativnom dozom taksana i češća je tokom sedmične primjene taksana. (84, 85, 86)

U cilju prevencije oniholitičkih promjena pacijentu se savjetuje njegu noktiju (lokralni emolijensi, lakovi za nokte, izbjegavanje iritacije i povrede nokta, pamučne rukavice, izbjegavanje nadogradnje vještačkih noktiju). Preventivna upotreba zamrznutih rukavica/čarapa omogućila je značajno smanjenje oniholize na 11 % na noktima ruku i sa 21 % na 0 % na

noktima na stopalima. Rutinska upotreba krioterapije smatra se sigurnom, te se kod pacijenata koji se liječe taksanima savjetuju smrznute rukavice (-10 do -30°C u ukupnom trajanju od 90 minuta) i u manjoj mjeri smrznute čarape. (84, 87, 88)

**1.7. Ekstravazacija hemoterapije** podrazumijeva nenamjernu infiltraciju hemoterapije u potkožno ili subdermalno tkivo koje okružuje intravensko mjesto primjene (Slika 8). Praćeno je osjećajem žarenja, peckanja na mjestu uboda, crvenilom, otokom, flebitisom. Faktori rizika za veću učestalost ekstravazacije hemoterapije su: tanke i krhke vene, tvrde i/ili sklerozirane vene kao posljedica višestrukih prethodnih ciklusa hemoterapije, starija životna dob, komorbiditeti povezani sa poremećajem cirkulacije, gojaznost, pacijenti sa abnormalnostima koagulacije. Faktori rizika vezani za samu proceduru aplikacije hemoterapije su: neobučeno ili neiskusno osoblje, višestruki pokušaji i loš izbor mjesta venepunkcije, bolus injekcije, izbor opreme (izbor perifernog katetera, veličina), loša fiksacija braunile, produžena infuzija. (89, 90)



Slika 8. **Ekstravazacija hemoterapije** (90)

Hemoterapijski agensi su klasifikovani prema njihovom potencijalu za oštećenje tkiva pri ekstravazaciji (Slika 9): (89, 91)

<b>VEZIKANTI:</b>	<b>DNK VEZUJUĆI:</b>	Antraciklini: doksurubicin, epirubicin
	<b>NEVEZUJUĆI ZA DNK:</b>	vinkristin, vinblastin, vindezin; taksani: docetaksel, paklitaksel
<b>IRITANSI:</b>	Alkilirajući agensi: karmustin, ifosfamid, streptomicin, dakarbazin; Antraciklini: lipozomalni doksurubicin; Antimetabolici: 5-Fluorouracil; Derivati platine: karboplatin, cisplatin, oksaliplatin; Inhibitori topoizomeraze: topotekan.	
<b>NEVISOZNI AGENSI:</b>	Ciklofosfamid, bleomicin, metotreksat, gemcitabin	

Slika 9. Podjela hemoterapeutika prema načinu oštećenja tkiva pri ekstravazaciji (91)

**Flebitis** nastaje kao posljedica hemijskog oštećenja vene. Najčešće je izazvan primjenom: **cisplatine, epirubicima, dakarbazina, gemcitabina, 5-fluorouracila** (kontinuirana infuzija sa cisplatinom). Rizik nastajanja flebitisa može se smanjiti laganom aplikacijom citostatika, izborom vena većeg promjera, a posebno korištenjem portova i centralnog venskog katetera. U terapiji se koriste: hladni oblozi, heparin gel, sistemska analgetska terapija. (92)

Ekstravazacija se može spriječiti sistematskom primjenom pažljivih, standardiziranih tehnika administracije lijekova. Osoblje mora biti obučeno za primjenu hemoterapeutika i za preventivne mjere u cilju spriječavanja ekstravazacije. Potrebno je pravilno procijeniti mjesto plasiranja braunile. Ako je periferni venski pristup otežan, treba razmotriti postavljanje porta ili centralnog venskog katetera. Velike vene na podlaktici se preporučuju za perifernu primjenu lijekova. Vene u antikubitalnoj jami ili na dorzumu šake ne treba koristiti, posebno za vezikantne lijekove. Potrebno je izbjegavati postavljanje braunile na ekstremitet sa limfedemom, kao i na strani mastektomije. Nakon postavljanja braunile treba provjeriti protok krvi i isprati sa 10 mL fiziološke otopine, te provjeriti da li ima znakova ekstravazacije. Preporučuje se ispiranje sa 10 - 20 mL fiziološke otopine između infuzija različitih lijeka. Povrat krvi (flash-back) uvijek treba dobiti prije primjene vezikanata i treba ga redovno provjeravati tokom bolus infuzije. (89, 90, 93)

- **Liječenje:** Rano započinjanje liječenja je obavezno, bez obzira na vrstu hemoterapeutika. Pojedini antidioti za hemoterapijske agense se smatraju neefikasnim ili mogu izazvati dodatno oštećenje. Određeni nisu dostupni ili imaju ograničen pristup za upotrebu u mnogim evropskim zemljama, dok su se pojedini pokazali efikasnost prilikom primjene (Tabela 13).

Kortikosteroidi subkutano se ne preporučuju. Preporučuje se primjena antidota, sistemske analgetiske terapije, hladnih suvih kompresa kod ekstravazacije vezikalnih i neviskoznih agenasa (20 minuta svaka 4 sata prvi i drugi dan, izbjegavati alkoholne obloge), te suhe tople komprese za iritanse (20 minuta svaka 4 sata prvi i drugi dan), a po potrebi i hirurški debridman. (94) Hirurški debridman je indikovan za liječenje nekroze tkiva ili boli koja traje više od 10 dana, te za pacijente kod kojih konzervativna terapija nije postigla potpun efekat. (89)

**Tabela 13. Antidot za primjenu prilikom ekstravazacije specifičnih hemoterapeutika (89)**

EKSTRAVAZACIJA	ANTIDOT
<b>Antraciklini</b>	Deksrazoksan i.v: započeti što je prije moguće ( $\leq 6$ sati) $1000 \text{ mg/m}^2$ 1. i 2. dana, $500 \text{ mg/m}^2$ 3. dana ili Dimetilsulfoksid (99 %): započeti što je prije moguće (po mogućnosti $\leq 10$ minuta), ponavljati svakih 8 sati tokom 7 dana.
<b>Mitomicin C</b>	Dimetilsulfoksid (99 %): započeti što je prije moguće (po mogućnosti $\leq 10$ minuta), ponavljati svakih 8 sati tokom 7 dana.
<b>Vinkristin</b>	Hijaluronidaza s.c. 150 – 900 IU oko područja ekstravazacije
<b>Taksani</b>	Hijaluronidaza s.c. 150 – 900 IU oko područja ekstravazacije

Neophodno je praćenje simptoma i znakova na mjestu esktravazacije hemoterapeutika svakodnevno ili svaka 2 dana tokom prve sedmice, a zatim jednom sedmično do potpunog povlačenja simptoma. Inicijalna upala se može pogoršavati crvenilom, edemom i bolom tokom narednih dana. Nakon nekoliko dana ili sedmica mogu se pojaviti plikovi na koži, a upala može progredirati do nekroze, te su adekvatno praćenje i pravovremena intervencija ključni.

### **1.8. Kardiološka toksičnost – kardiompatija i uticaj na krvne sudove**

**Antaciklini** su grupa citotksičnih lijekova koji izuzetno često izazivaju kardiompatiju. Kardiotoksičnost je dozno zavisna, a raste pri kumulativnoj dozi doktorubicina  $> 400 \text{ mg/m}^2$  ili kumulativnoj dozi epirubicina  $> 900 \text{ mg/m}^2$ . Rizik je povećan kod kardioloških pacijenata. Pri sumnji na kardiotoksičnost odmah treba prekinuti aplikaciju hemoterapije. Kardiotoksičnost izazvana biološkom terapijom trastuzumab češća je kod pacijenata koji su prethodno bili izloženi antraciklinima u poređenju sa onima koji nisu bili izloženi antraciklinima (38 % prema 25 %).

Preporuka u cilju smanjenja stepena kardiotoksičnosti su: smanjenje kumulativne doze antraciklina kad god je moguće, provjera sistolne funkcije lijeve komore prije početka liječenja, praćenje sistolne funkcije lijeve komore kod kumulativnih doza doktorubicina  $> 300 \text{ mg/m}^2$ , izbjegavanje upotrebe antraciklina kod pacijenata sa poremećajem funkcije lijeve komore.

Profilaktička primjena beta-blokatora, inhibitora angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE), blokatora kalcijumskih kanala, antagonista aldosterona pokazali su korist u većini objavljenih studija. I lizinopril i karvedilol pokazali su efikasni u prevenciji kardiotoksičnosti kod pacijenata koji su primali trastuzumab uz prethodno izlaganje antraciklinima. Kod malog broja pacijenata, istovremena primjena deksrazoksana od početka terapije antraciklinima, bez obzira na vrstu karcinoma, pokazala se učinkovitom i omogućila uspješno liječenje antraciklinima bez srčane dekompenzacije. Jedno istraživanje dokazalo je da antagonist aldosterona, spironolakton, ima uticaj na poboljšanje LVEF prilikom liječenja antracilinima. (95, 96, 97, 98)

**5 – FU i kapecitabin** su povezani sa koronarnim spazmom sa i bez koronarne bolesti. Najčešće nastaje tokom kontinuirane infuzije visokih doza 5-FU i manifestuje se kao angina pektoris, aritmija i iznenadna smrt u 7,6 % slučajeva. U slučaju kardiološke simptomatologije, potrebno je obustaviti primjenu terapije, te obaviti kardiološku obradu u cilju isključivanja akutnog koronarnog sindroma. Promjene su najčešće reverzibilne nakon prekida terapije i primjene vazodilatatora (nitrata ili blokatora kalcijumskih kanala). Rijetko, ali iste tegobe može izazvati kapecitabin. Ako se desi stenokardija, terapiju fluoropirimidinima treba isključiti trajno. Ponovna aplikacija 5-FU se može razmotriti samo kod pacijenata sa ograničenim opcijama liječenja u obliku bolus infuzija uz kardiološki nadzor. (97, 98)

**Taksani, te vinkristin i vinblastin** se povezuju sa ishemijom miokarda, bolom u grudima i tromboembolijom, ali ne tako često. Kod pacijenata liječenih derivatima platine, posebno cisplatinom, registrovana je visoka incidencija arterijske i venske tromboembolije, infarkta srca i moždanog udara. (98)

### 1.9. Umor i malaksalost

Umor povezan sa karcinomom razlikuje se od drugih vrsta umora po svojoj ozbiljnosti, postojanosti i nemogućnosti da se ublaži odmorom ili spavanjem. Manifestuje se kao uznemirujući, uporan, subjektivni osjećaj fizičkog, emocionalnog i/ili kognitivnog umora ili iscrpljenosti povezane sa liječenjem karcinoma koja se ne može povezati sa nedavnom fizičkom aktivnosti. Umor se javlja kod skoro 65 % pacijenata oboljelih od karcinoma, a preko dvije trećine pacijenata navodi težak umor u trajanju od najmanje 6 mjeseci, dok jedna trećina navodi da osjeća uporni umor nekoliko godina nakon završetka liječenja. Do 40 % pacijenata se žali na umor pri dijagnostikovanju karcinoma, a 80 – 90 % tokom aktivnog liječenja hemoterapijom ili radioterapijom, odnosno 17 – 21 % tokom primjene samo hemoterapije i 33 – 53 % tokom hemioradioterapije. (99, 100, 101)

Etiologija umora povezanog sa karcinomom još uvijek nije u potpunosti razjašnjena. Umor povezan sa karcinomom vjerovatno počinje u skeletnim mišićima zbog progresivnog smanjenja fizičke aktivnosti, ali mozak je važan centralni regulator percepcije umora. Dokazana

je pozitivna korelacija između umora i nivoa cirkulirajućih inflamatornih markera. Vrijednosti interleukina (IL)-6, IL-1 pokazuju značajnu povezanost sa umorom. (99, 101, 102)

U cilju adekvatne dijagnoze umora povezanog sa karcinomom i aktivnim onkološkim liječenjem razvijeni su specifični dijagnostički kriterijumi, te je predloženo njihovo uključivanje u Međunarodnu statističku klasifikaciju bolesti. Zbog preklapanja umora sa depresijom, potrebno je isključiti njeno postojanje. (103)

Umor povezan sa karcinomom se najefikasnije procjenjuje primjenom numeričke skale ocjenjivanja umora sa ocjenama od 1-10 koja može poslužiti kao najbolji alat za skrining. Intenzitet umora se ocjenjuje kao blag, sa ocjenom od 1–3, umjeren ocjenom 4 – 6 i težak ocjenom 7 –10. Potrebno je procijeniti sposobnost obavljanja svakodnevnih aktivnosti. Kada je rezultat  $\geq 4$ , koristi se specifičniji upitnik, koji integriše procjenu težine umora i njegovog uticaja na svakodnevno funkcionisanje. (104, 105) Kao dio dijagnostičke procjene, onkolog treba uzeti u obzir faktore koji doprinose nastanku umora (npr. bol, emocionalni stres, anemija, aktivna infekcija, pothranjenost i bolest štitne žlijezde, bubrežne, kardiovaskularne i plućne bolesti), te uticaj lijekova, neregulisan dijabetes melitus, poremećaji obrasca spavanja uključujući sindrom nemirnih nogu, te eventualna neurološka oboljenja. (105)

Pacijenti koji imaju pozitivan skrining na umor (vrijednosti od 4 od 10 ili više, što ukazuje na umjeren do teški umor) treba da se podvrgnu sveobuhvatnoj i fokusiranoj dijagnostičkoj procjeni. Dijagnostička procjena podrazumijeva fokusiranu anamnezu umora, detaljan medicinski pregled, status osnovne maligne bolesti, pregled po organskim sistemima, pregled mentalnog statusa i laboratorijske pretrage.

Pojava neželjenih efekata hemoterapije je individualna i ne javlja se nužno kod svih pacijenata. S obzirom na uticaj hemoterapije kako na ćelije karcinoma, tako i na zdrave ćelije organizma, incidencija neželjenih efekata je ipak velika, te je važno edukovati pacijente o pravovremenom prepoznavanju i prijavljivanju istih, a sve u cilju očuvanja kvaliteta života i adekvatnog onkološkog tretmana.

## 1. 10. Literatura

1. Niederhuber JE, Armitage JO, Kastan MB. American Cancer Society website. How chemotherapy drugs work. [www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/chemotherapy/how-chemotherapy-drugs-work.html](http://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/chemotherapy/how-chemotherapy-drugs-work.html). Updated November 22, 2019. Accessed March 10, 2022;
2. Jordan K. Feyer P. Holler U. et al. Supportive treatments for patients with cancer. Dtsch Arztbl Int. 2017; 114: 481-487;
3. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K. et al, on behalf of the ESMO Guidelines Committee, Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2016;27 (Suppl 5): v111–8;
4. Lucas AJ, Olin JL, Coleman MD. Management and Preventive Measures for Febrile Neutropenia. P T. 2018 Apr;43(4):228-232;
5. Klastersky J. Ameye L. Maertens J. et al. Bacteraemia in febrile neutropenic patients. Int J Antimicrob Agents. 2007; 30: S51-S59;
6. Bešlija S, Vrbanec D. Medicinska /internistička onkologija. 1. izdanje. Medicinski fakultet Univerziteta u Sarajevu. Sarajevo; 2014: 525-528.
7. Nesher L. Rolston K.V. The current spectrum of infection in cancer patients with chemotherapy related neutropenia. Infection. 2014; 42;
8. Klastersky J. Paesmans M. Rubenstein E.B. et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. J Clin Oncol. 2000; 18: 3038-3051;
9. Aapro M.S. Bohlius J. Cameron D. Lissandra Dal Lago A. et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours, European Journal of Cancer, Volume 47, Issue 1. 2011, Pages 8-32, ISSN 0959-8049, <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2010.10.013>;
10. Cooper K.L. Madan J. Whyte S. et al. Granulocyte colony-stimulating factors for febrile neutropenia prophylaxis following chemotherapy: systematic review and meta-analysis. BMC Cancer. 2011; 11: 404;
11. Kern W.V. Marchetti O. Drgona L. et al. Oral antibiotics for fever in low-risk neutropenic patients with cancer: a double-blind, multicenter trial comparing single daily moxifloxacin with twice daily ciprofloxacin plus amoxicillin-clavulanic acid combination therapy – EORTC infectious diseases group trial XV. J Clin Oncol. 2013; 31: 1149-1156;
12. Clark O.A. Lyman G.H. Castro A.A. et al. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Oncol. 2005; 23: 4198-4214;

13. Freifeld A. Marchigiani D. Walsh T. et al. A double-blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low-risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy;
14. Furno P. Bucaneve G. Del Favero A. Monotherapy or aminoglycoside-containing combinations for empirical antibiotic treatment of febrile neutropenic patients: a meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2002; 2: 231-242;
15. Gafter-Gvili A. Fraser A. Paul M. Leibovici L. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. Ann Intern Med. 2005; 142 ([Erratum, Ann Intern Med 2006; 144:704]): 979-995;
16. David J. Kuter. Treatment of chemotherapy-induced thrombocytopenia in patients with non-hematologic malignancies. Vol. 107 No. 6 (2022): June, 2022. Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA; <https://doi.org/10.3324/haematol.2021.279512>;
17. David J. Kuter, MD, DPhil. Managing Thrombocytopenia Associated With Cancer Chemotherapy. Oncology Vol 29 No 4, Volume 29, Issue 4. April 15, 2015;
18. Kalmadi S, Tiu R, Lowe C, et al. Epsilon aminocaproic acid reduces transfusion requirements in patients with thrombocytopenic hemorrhage. Cancer. 2006;107:136-40;
19. Wardrop D, Estcourt LJ, Brunskill SJ, et al. Antifibrinolytics (lysine analogues) for the prevention of bleeding in patients with haematological disorders. Cochrane Database Syst Rev; 2013;7:CD009733;
20. John E. Niederhuber & James O. Armitage & James H Doroshow & Michael B. Kastan & Joel E. Tepper. Abeloff's Clinical Oncology, 6th Edition. Churchill Livingstone Elsevier. 2008;
21. Tepler I, Elias L, Smith JW. A randomized placebo-controlled trial of recombinant human interleukin-11 in cancer patients with severe thrombocytopenia due to chemotherapy. Blood. 1996; 87(9):3607-3614. Google Scholar;
22. Aapro M. Beguin Y. Bokemeyer C. Dicato M. et al. on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Management of Anaemia and Iron Deficiency in Patients With Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. Published in 2018 – Ann Oncol (2018) 29 (Suppl 4): iv96–iv110;
23. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Practice Guidelines in Oncology; Cancer and Chemotherapy-Induced Anemia – v.1.2018, 2017;
24. Leyland-Jones B. Bondarenko I. Nemsadze G. et al. A randomized, open-label, multicenter, phase III study of epoetin alfa (EPO) plus standard supportive care versus standard supportive care in anemic patients with metastatic breast cancer (MBC) receiving standard chemotherapy. J Clin Oncol. 2016; 34: 1197-1207;
25. Gabrilove J.L. Cleeland C.S. Livingston R.B. et al. Clinical evaluation of once-weekly dosing of epoetin alfa in chemotherapy patients: improvements in hemoglobin and quality of life are similar to three-times-weekly dosing. J Clin Oncol. 2001; 19: 2875-2882. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2001.19.11.2875>;

26. Glaspy J. Crawford J. Vansteenkiste J. et al. Erythropoiesis-stimulating agents in oncology: a study-level meta-analysis of survival and other safety outcomes. *Br J Cancer.* 2010; 102: 301-315 <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjc.6605498;>
27. Aapro M. Österborg A. Gascón P. et al. Prevalence and management of cancer-related anaemia, iron deficiency and the specific role of intravenous iron. *Ann Oncol.* 2012; 23: 1954-1962;
28. Torti S.V. Torti F.M. Iron and cancer: more ore to be mined. *Nat Rev Cancer.* 2013; 13: 342-355. <http://dx.doi.org/10.1038/nrc3495;>
29. Schrijvers D. Management of anemia in cancer patients: transfusions. *Oncologist.* 2011; 16: 12-18;
30. Salpeter S.R. Buckley J.S. Chatterjee S. Impact of more restrictive blood transfusion strategies on clinical outcomes: a meta-analysis and systematic review. *Am J Med.* 2014; 127: 124-131;
31. Roila F. Molassiotis A. Herrstedt J. Warr D. van der Wetering M. 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. on behalf of the participants of the MASCC/ESMO Consensus Conference Copenhagen 2015. *Supportive and palliative care.* Vol 27. SU5, V119-V133, S 01, 2016;
32. Grunberg S.M. Osoba D. Hesketh P.J. et al. Evaluation of new antiemetic agents and definition of antineoplastic agent emetogenicity—an update. *Support Care Cancer.* 2005; 13: 80-84;
33. Molassiotis A. Aapro M. Dicato M. et al. Evaluation of risk factors predicting chemotherapy-related nausea and vomiting: results from a European prospective observational study. *J Pain Symptom Manage.* 2014; 47: 839-848;
34. Molassiotis A. Lee P.H. Burke T.A. et al. Anticipatory nausea, risk factors and its impact on chemotherapy-related nausea and vomiting: results from the Pan European Emesis Registry study. *J Pain Symptom Manage.* 2016; 51: 987-993;
35. Kamen C. Tejani M.A. Chandwani K. et al. Anticipatory nausea and vomiting due to chemotherapy. *Eur J Pharmacol.* 2014; 722: 172-179;
36. Molassiotis A. Aapro M. Dicato M. et al. Evaluation of risk factors predicting chemotherapy related nausea and vomiting: results from a European prospective observational study. *J Pain Symptom Manage.* 2014; 47: 839-848;
37. Bossi. P. Antonuzzo A. Cherny. N.I. Jordan K. Ripamonti C. I. et al. Diarrhoea in adult cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. Volume 28. Supplement 4. IV126-IV142. October 01, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy145;>
38. Boussios S. Pentheroudakis G. Katsanos K. Pavlidis N. Systemic treatment-induced gastrointestinal toxicity: incidence, clinical presentation and management. *Ann Gastroenterol.* 2012; 25: 106-118;
39. Meta-Analysis Group In Cancer. et al. Toxicity of fluorouracil in patients with advanced colorectal cancer: effect of administration schedule and prognostic factors. *J Clin Oncol.* 1998; 16: 3537-3541;

40. Yumuk P.F. Aydin S.Z. Dane F. et al. The absence of early diarrhea with atropine premedication during irinotecan therapy in metastatic colorectal patients. *Int J Colorectal Dis.* 2004; 19: 609-610;
41. Van Cutsem E. Findlay M. Osterwalder B. et al. Capecitabine, an oral fluoropyrimidine carbamate with substantial activity in advanced colorectal cancer: results of a randomized phase II study. *J Clin Oncol.* 2000; 18: 1337-1345;
42. Baratelli C. Zichi C. Di Maio M. et al. A systematic review of the safety profile of the different combinations of fluoropyrimidines and oxaliplatin in the treatment of colorectal cancer patients. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2018; 122: 21-29;
43. Benson 3rd, A.B. Ajani J.A. Catalano R.B. et al. Recommended guidelines for the treatment of cancer treatment-induced diarrhea. *J Clin Oncol.* 2004; 22: 2918-2926;
44. Cherny N.I. Evaluation and management of treatment-related diarrhea in patients with advanced cancer: a review. *J Pain Symptom Manage.* 2008; 36: 413-423;
45. Hanauer S.B. The role of loperamide in gastrointestinal disorders. *Rev Gastroenterol Disord.* 2008; 8: 15-20;
46. Duggan C. Fontaine O. Pierce N.F. et al. Scientific rationale for a change in the composition of oral rehydration solution. *JAMA.* 2004; 291: 2628-2631;
47. Ma W.W. Saif M.W. El-Rayes B.F. et al. Emergency use of uridine triacetate for the prevention and treatment of life-threatening 5-fluorouracil and capecitabine toxicity. *Cancer.* 2017; 123: 345-356;
48. Arends, J. Strasser, F. Gonella, S. Solheim, T.S. Madeddu, C. et al. Cancer cachexia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. Published: April 29, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100092>;
49. Arends J. Bachmann P. Baracos V. et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr.* 2017; 36: 11-48;
50. Cederholm T. Jensen G.L. Correia M. et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition – a consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr.* 2019; 38: 1-9;
51. Van Bokhorst-de van der Schueren M.A. Guaitoli P.R. Jansma E.P. et al. Nutrition screening tools: does one size fit all? A systematic review of screening tools for the hospital setting. *Clin Nutr.* 2014; 33: 39-58;
52. Fearon K. Strasser F. Anker S.D. et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol.* 2011; 12: 489-495;
53. Baracos V.E. Martin L. Korc M. et al. Cancer-associated cachexia. *Nat Rev Dis Primers.* 2018; 4;
54. Caillet P. Liuu E. Raynaud Simon A. et al. Association between cachexia, chemotherapy and outcomes in older cancer patients: a systematic review. *Clin Nutr.* 2017; 36: 1473-1482;
55. Ruiz Garcia V. López-Briz E. Carbonell Sanchis R. et al. Megestrol acetate for treatment of anorexia-cachexia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 2013: Cd004310;

56. Navari R.M. Pywell C.M. Le-Rademacher J.G. et al. Olanzapine for the treatment of advanced cancer-related chronic nausea and/or vomiting: a randomized pilot trial. *JAMA Oncol.* 2020; 6: 895-899;
57. European Medicine Agency Metoclopramide-containing medicines. (Available at:) <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/metoclopramide-containing-medicines> (Accessed March 31, 2021);
58. Jordan B. Margulies A. Cardoso F. Systemic anticancer therapy-induced peripheral and central neurotoxicity: ESMO–EONS–EANO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, prevention, treatment and follow-up on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Open Archive Published: July 30, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.003>;
59. Hershman D.L. Till C. Wright J.D. et al. Comorbidities and risk of chemotherapy-induced peripheral neuropathy among participants 65 years or older in Southwest Oncology Group Clinical Trials. *J Clin Oncol.* 2016; 34: 3014-3022;
60. Molassiotis A. Cheng H.L. Leung K.T. et al. Risk factors for chemotherapy-induced peripheral neuropathy in patients receiving taxane- and platinum-based chemotherapy. *Brain Behav.* 2019; 9: e01312;
61. Beijers A.J.M. Bonhof C.S. Mols F. et al. Multicenter randomized controlled trial to evaluate the efficacy and tolerability of frozen gloves for the prevention of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Ann Oncol.* 2020; 31: 131-136;
62. Fallon M. Giusti R. Aielli F. et al. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2018; 29: iv166-iv191;
63. Durand J.P. Deplanque G. Montheil V. et al. Efficacy of venlafaxine for the prevention and relief of oxaliplatin-induced acute neurotoxicity: results of EFFOX, a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Ann Oncol.* 2012; 23: 200-205;
64. Fallon M.T. Storey D.J. Krishan A. et al. Cancer treatment-related neuropathic pain: proof of concept study with menthol-a TRPM8 agonist. *Support Care Cancer.* 2015; 23: 2769-2777;
65. Ju Z.Y. Wang K. Cui H.S. et al. Acupuncture for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 12: CD012057;
66. Tofthagen C. Visovsky C. Berry D.L. Strength and balance training for adults with peripheral neuropathy and high risk of fall: current evidence and implications for future research. *Oncol Nurs Forum.* 2012; 39: E416-E424;
67. Schacht J. Talaska A.E. Rybak L.P. Cisplatin and aminoglycoside antibiotics: hearing loss and its prevention. *Anat Rec (Hoboken).* 2012; 295: 1837-1850;
68. Haugnes H.S. Stenklev N.C. Brydoy M. et al. Hearing loss before and after cisplatin-based chemotherapy in testicular cancer survivors: a longitudinal study. *Acta Oncol.* 2018; 57: 1075-1083;

69. Szabatura A.H. Cirrone F. Harris C. et al. An assessment of risk factors associated with ifosfamide-induced encephalopathy in a large academic cancer center. *J Oncol Pharm Pract.* 2015; 21: 188-193;
70. Wick W. Hertenstein A. Platten M. Neurological sequelae of cancer immunotherapies and targeted therapies. *Lancet Oncol.* 2016; 17: e529-e541;
71. Gruber J.J. Nolan C.P. Myelopathies in patients with cancer. *Arch Neurol.* 2010; 67: 298-304;
72. Ackermann R. Semmler A. Maurer G.D. et al. Methotrexate-induced myelopathy responsive to substitution of multiple folate metabolites. *J Neurooncol.* 2010; 97: 425-427;
73. Verstappen C.C. Heimans J.J. Hoekman K. Postma T.J. Neurotoxic complications of chemotherapy in patients with cancer: clinical signs and optimal management. *Drugs.* 2003; 63: 1549-1563;
74. Seidel C. Hentschel B. Simon M. et al. A comprehensive analysis of vascular complications in 3,889 glioma patients from the German Glioma Network. *J Neurol.* 2013; 260: 847-855;
75. Lacouture M.E. Sibaud V. Gerber P.A. Jahn F. Jordan K. et al. on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Prevention and management of dermatological toxicities related to anticancer agents: ESMO Clinical Practice Guidelines. Published: November 25, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.005>;
76. Hackbarth M. Haas N. Fotopoulou C. et al. Chemotherapy-induced dermatological toxicity: frequencies and impact on quality of life in women's cancers. Results of a prospective study. *Support Care Cancer.* 2008; 16: 267-273;
77. Rosen A.C. Case E.C. Dusza S.W. et al. Impact of dermatologic adverse events on quality of life in 283 cancer patients: a questionnaire study in a dermatology referral clinic;
78. Hoesly F. J. Baker S. G. Cotliar J. Capecitabine-induced hand-foot syndrome complicated by pseudomonas superinfection resulting in bacterial sepsis and death: case report and review of the literature. Published 1 December 2011. *Medicine.* DOI:10.1001/archdermatol.2011.320Corpus ID: 204983353;
79. Miller K.K. Gorcey L. McLellan B.N. Chemotherapy-induced hand-foot syndrome and nail changes: a review of clinical presentation, etiology, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol.* 2014; 71;
80. Nangia J. Wang T. Osborne C. et al. Effect of a scalp cooling device on alopecia in women undergoing chemotherapy for breast cancer: the SCALP randomized clinical trial. *JAMA.* 2017; 317: 596-605;
81. Sahadevan S.W. Ding S.R. Del Priore G. Hair "regrowth" during chemotherapy after scalp cooling technique. *Int J Dermatol.* 2016; 55: 463-465;
82. Freites-Martinez A. Azael The MASCC Textbook of Cancer Supportive Care and Survivorship. Springer International Publishing, New York, NY2018;
83. Rugo H.S. Melin S.A. Voigt J. Scalp cooling with adjuvant/neoadjuvant chemotherapy for breast cancer and the risk of scalp metastases: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2017; 163;

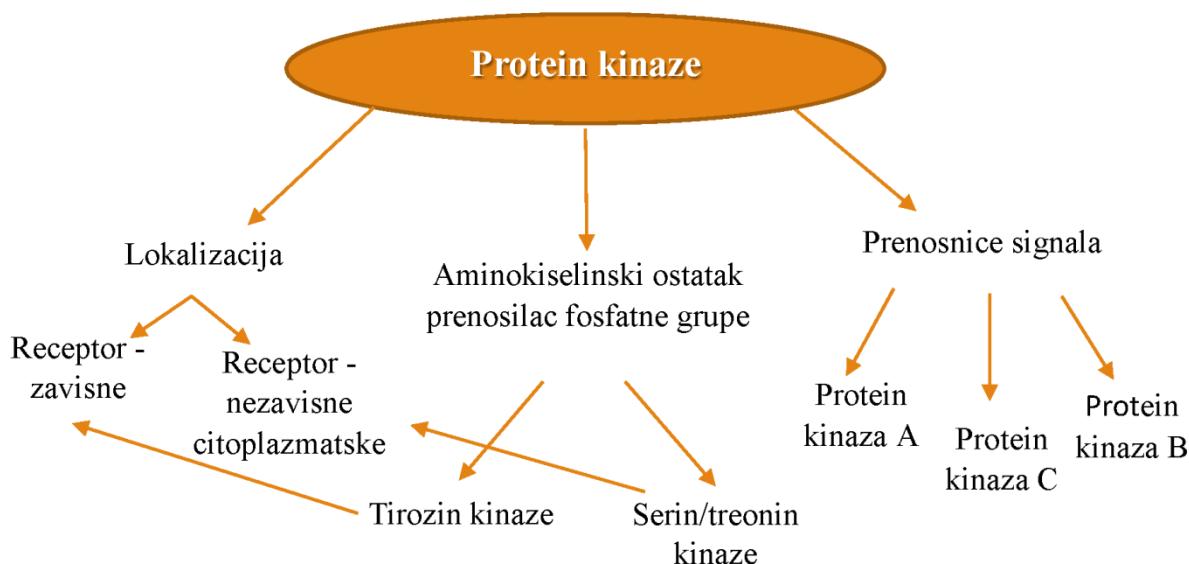
84. Robert C. Sibaud V. Mateus C. et al. Nail toxicities induced by systemic anticancer treatments. Lancet Oncol. 2015; 16: 181-189;
85. Garden B.C. Wu S. Lacouture M.E. The risk of nail changes with epidermal growth factor receptor inhibitors: a systematic review of the literature and meta-analysis. J Am Acad Dermatol. 2012; 67;
86. Hussain S. Anderson D.N. Salvatti M.E. et al. Onycholysis as a complication of systemic chemotherapy: report of five cases associated with prolonged weekly paclitaxel therapy and review of the literature. Cancer. 2000; 88: 2367-2371;
87. Kim J.Y. Ok O.N. Seo J.J. et al. A prospective randomized controlled trial of hydrating nail solution for prevention or treatment of onycholysis in breast cancer patients who received neoadjuvant/adjuvant docetaxel chemotherapy. Breast Cancer Res Treat. 2017; 164: 617-625;
88. Scotte F. Tourani J.M. Banu E. et al. Multicenter study of a frozen glove to prevent docetaxel-induced onycholysis and cutaneous toxicity of the hand. J Clin Oncol. 2005; 23: 4424-4429;
89. Pérez Fidalgo JA, García Fabregat L, Cervantes A, Margulies A, Vidall C and Roila F. Management of chemotherapy extravasation: ESMO-EONS Clinical Practice Guidelines; on behalf of the ESMO Guidelines Working Group Ann Oncol 2012;23(Suppl 7):vii167–73;
90. Sousa B, Furlanetto J, Hutka M, Gouveia P, Wuerstlein R, Mariz JM, Pinto D and Cardoso F. Central venous access in oncology: ESMO Clinical Practice Guidelines; on behalf of the ESMO Guidelines Committee Ann Oncol 2015;26(Suppl 5):v152–68;
91. Abdel Al S. Asha, A W. Asha, Abou Chaar M.K.. Jarrar A. et al. Chemotherapy extravasation injuries beyond the immediate stage: A series of 15 cases treated according to a preset surgical algorithm based on time of presentation, Hand Surgery and Rehabilitation, Volume 41, Issue 3, 2022, Pages 391-399, ISSN 2468-1229, <https://doi.org/10.1016/j.hansur.2022.02.009>;
92. Mader I. Fürst-Weger P. Mader R. Extravasation of Cytotoxic Agents; Compendium for Prevention and Management. 2nd edition. Springer Verlag, New York2009 doi:10.1002/1097-0142(20001115)89;
93. Schulmeister L. Extravasation management: clinical update. Semin Oncol Nurs. 2011; 27: 82-90 doi:10.1002/cncr.22371;
94. Langer S.W. Sehested M. Jensen P.B. Treatment of anthracycline extravasation with dexrazoxane. Clin Cancer Res. 2000; 6: 3680-3686 doi:10.1016/0090-8258(92)90110-5;
95. Curigliano G. Lenihan D. Fradley M. el. al. on behalf of theESMO Guidelines Committee Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations Special article Volume31, Issue 2, P171-190, February 01, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2019.10.023>;
96. Avila M.S. Ayub-Ferreira S.M. de Barros Wanderley Jr., M.R. et al. Carvedilol for prevention of chemotherapy-related cardiotoxicity: The CECCY trial. J Am Coll Cardiol. 2018; 71: 2281-2290;

97. Ganatra S. Nohria A. Shah S. et al. Upfront dexrazoxane for the reduction of anthracycline-induced cardiotoxicity in adults with preexisting cardiomyopathy and cancer: a consecutive case series. *Cardio-Oncol.* 2019; 5: 1;
98. Akpek M. Ozdogru I. Sahin O. et al. Protective effects of spironolactone against anthracycline-induced cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2015; 17: 81-89;
99. Cancer-related fatigue: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis and treatment. Fabi A. Bhargava R. Fatigoni S. Guglielmo M. Horneber M. et al. on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Published in 2020 – *Ann Oncol* (2020); 31(0): 0-0;
100. Bower J.E. Cancer-related fatigue--mechanisms, risk factors, and treatment. *Nat Rev Clin Oncol.* 2014; 11: 597-609;
101. Fabi A. Falcicchio C. Giannarelli D. et al. The course of cancer related fatigue up to ten years in early breast cancer patients: what impact in clinical practice?. *Breast.* 2017; 34: 44-52;
102. Ryan J.L. Carroll J.K. Ryan E.P. et al. Mechanisms of cancer-related fatigue. *Oncologist.* 2007;
103. Mendoza T.R. Wang X.S. Kugaya A. et al. The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients; use of the Brief Fatigue Inventory. *Cancer.* 1999; 85: 1186-1196;
104. Minton O. Stone P.A systemic review of the scales used for the measurement of cancer-related fatigue (CRF). *Ann Oncol.* 2009; 20: 17-25;
105. Weis J. Tomaszewski K.A. Hammerlid E. et al. International psychometric validation of an EORTC Quality of Life Module Measuring Cancer Related Fatigue (EORTC QLQ-FA12). *J Natl Cancer Inst.* 2017; 109: djw273.

## 2. NEŽELJENI EFEKTI CILJANE TERAPIJE

Ciljana terapija zaustavlja ili smanjuje dejstvo molekula koje su ključne za rast tumora. Za razliku od hemoterapije koja utiče na sve ćelije koje se brzo dijele, ciljana terapija djeluje na ciljna mesta poput: proteina, receptora, enzima, liganda koji se vezuju za receptore, ili molekula koje učestvuju u procesu formiranja novih krvnih sudova (angiogeneza).

Najčešća ciljna mesta na koje djeluje ciljana terapija jesu kinaze, tačnije protein kinaze (Slika 10). Povećana aktivnost protein kinaza uzrokuje pojačanu fosforilaciju i posljedično ushodnu regulaciju signalnih puteva unutar ćelije, odnosno nekontrolisanu proliferaciju koja dovodi do stvaranja i umnožavanja malignih ćelija. S toga, jedan od primjera dejstva ciljane terapije, poput inhibitora protein kinaza, jeste upravo da prekine ovaj mehanizam nekontrolisane proliferacije. Shodno tome, osnovna podjela ciljane terapije, prema mjestu dejstva na ciljane ćelije, jeste na **intracellularne (nivoi) i ekstracellularne (mabovi) inhibitore protein kinaza** (Slika 11).



Slika 10. Podjela protein kinaza

## „NIBOVI”

**Intracelularni** inhibitori protein kinaza „nibovi“ smanjuju fosforilaciju protein kinaza i kaskadno aktiviranje ćelijskih signalnih puteva, odnosno, zaustavljaju nekontrolisanu proliferaciju malignih ćelija. Najčešći su inhibitori sljedećih proteina:

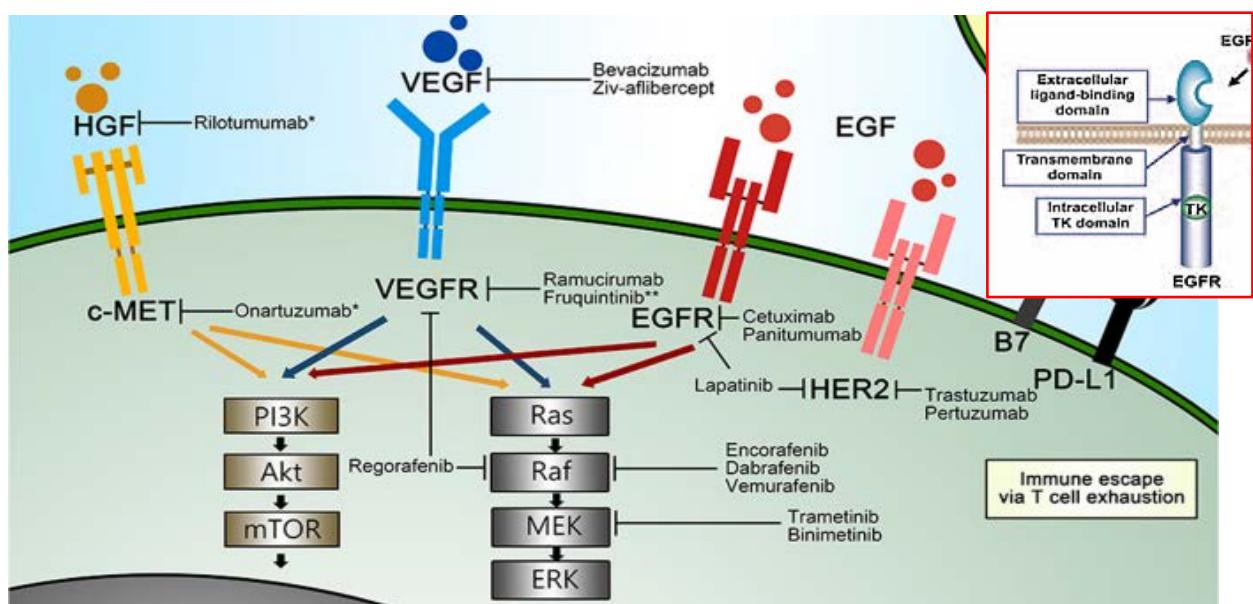
- ❖ **Receptornih tirozin kinaza** vezanih za:
  - a) **Receptor epidermalnog faktora rasta** - EGFR (afatinib, erlotinib, lapatinib, vandetinib),
  - b) **Receptor vaskularnog endoteljnog faktora rasta** - VEGFR (pazopanib, sunitinib, aksitinib, kapozantinib),
  - c) **Receptor humanog epidermalnog faktora rasta** - HER2.
- ❖ **Nereceptornih, odnosno citoplazmatskih tirozin i serin/treonin kinaze:**
  - a) (Bcr-Abl) (imatinib, nilotinib, dabrafenib, trametinib, vemurafenib, dasatinib, bosutinib, ponatinib).
- ❖ **Anaplastičnih limfoma kinaza** (krizotinib, ceritinib)
- ❖ **Multikinazni inhibitori** (sorafenib, regorafenib, lenvatinib).

## „MABOVI”

Ciljna mjesta djelovanja u ekstracelularnom prostoru su **ekstracelularni** domeni receptora - faktora rasta ili molekuli (ligandi) koji se za njih vezuju i aktiviraju ih. Ciljani lijekovi - inhibitori ovih ciljnih mesta su velike biološke molekule koje nazivamo „*mabovi*“. Ovi lijekovi imaju isti zadatak kao i nibovi.

Najčešća ekstracelularna ciljna mjesta djelovanja i odgovarajući inhibitori su:

- ❖ **Receptor epidermalnog faktora rasta** - EGFR (inhibitori: cetuximab, panitumumab)
- ❖ **Receptor humanog epidermalnog faktora rasta** - HER2 (inhibitori: trastuzumab, pertuzumab)
- ❖ **Receptor vaskularnog endoteljnog faktora rasta** – VEGFR (inhibitor: bevacizumab).



Slika 11. Intracelularni (nibovi) i ekstracelularni (mabovi) inhibitori protein kinaza (1)

Najčešći **neželjeni efekti** primjene ciljane terapije (*nibova* i *mabova*) biće prikazani u nastavku.

### ***Nibovi (sintetske molekule)***

- ❖ Edemi
- ❖ Dijareja
- ❖ Abdominalni bol
- ❖ Povraćanje
- ❖ Gubitak apetita i gubitak težine
- ❖ Osip/raš
- ❖ *Hand-foot* sindrom
- ❖ Povišena temperatura
- ❖ **Plućna, miokardijalna i endokrina disfunkcija**

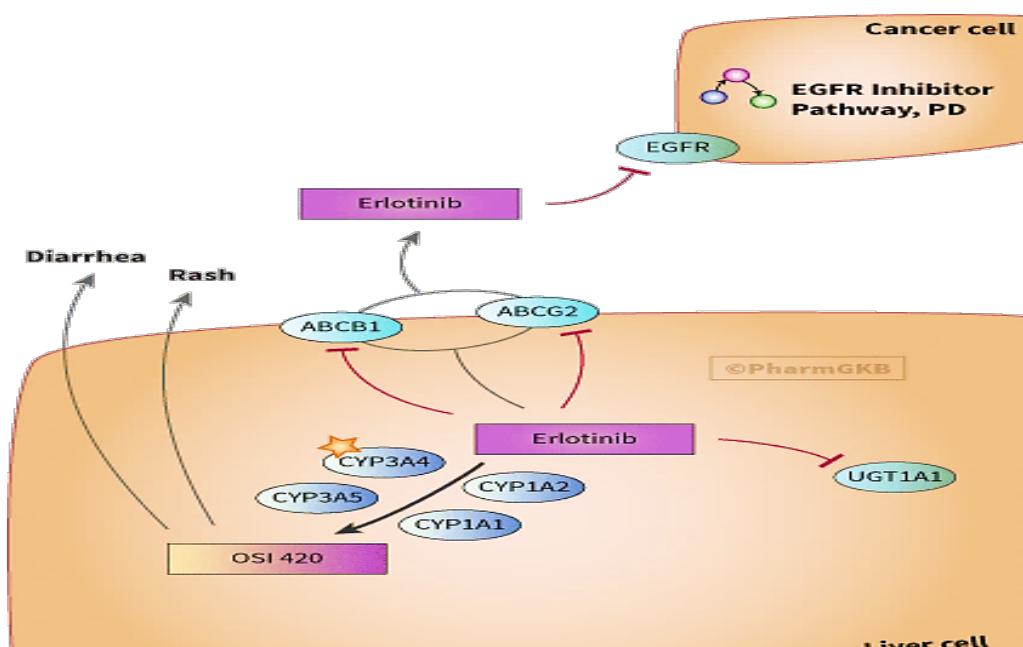
### ***Mabovi (biološki lijekovi i biosimilari)***

- ❖ **Perforacije gastrointestinalnog sistema**
- ❖ Hipertenzija
- ❖ Umor ili astenija
- ❖ Dijareja i bolovi u stomaku
- ❖ Krvarenje, uključujući i plućno krvarenje/hemoptizu
- ❖ Arterijska tromboembolija
- ❖ **Infekcije, nazofaringitis**
- ❖ **Febrilna neutropenija i neutropenija**
- ❖ **Trombocitopenija**
- ❖ Anemija

## **2.1. "NIBOVI"**

### **2.1.1. Erlotinib inhibitor receptora epidermalnog faktora rasta – EGFR**

Erlotinib se primjenjuje u liječenju lokalno uznapredovalog ili metastatskog karcinoma pluća nemalih stanica (engl. non-small cell lung cancer, NSCLC) koji eksprimira receptor za epidermalni faktor rasta (EGFR), te za liječenje pacijenata s metastatskim karcinomom pankreasa u kombinaciji s gemcitabinom (Slika 12). (2)



Slika 12. Mehanizam dejstva erlotiniba (3)

**Doziranje:** Preporučena dnevna doza lijeka iznosi 150 mg, a uzima se najmanje sat vremena prije ili dva sata nakon obroka.

**Neželjeni efekti primjene erlotiniba:** Najčešći neželjeni efekti primjene erlotiniba kao monoterapije za NSCLC jesu: osip (75 % pacijenata), dijareja (54 %), gubitak apetita i umor (52 %). Pri kombinovanoj primjeni sa gemcitabinom za liječenje karcinoma pankreasa, najčešći neželjeni efekti su: umor (73 % pacijenata), osip (69 %) i dijareja (48 %). (2)

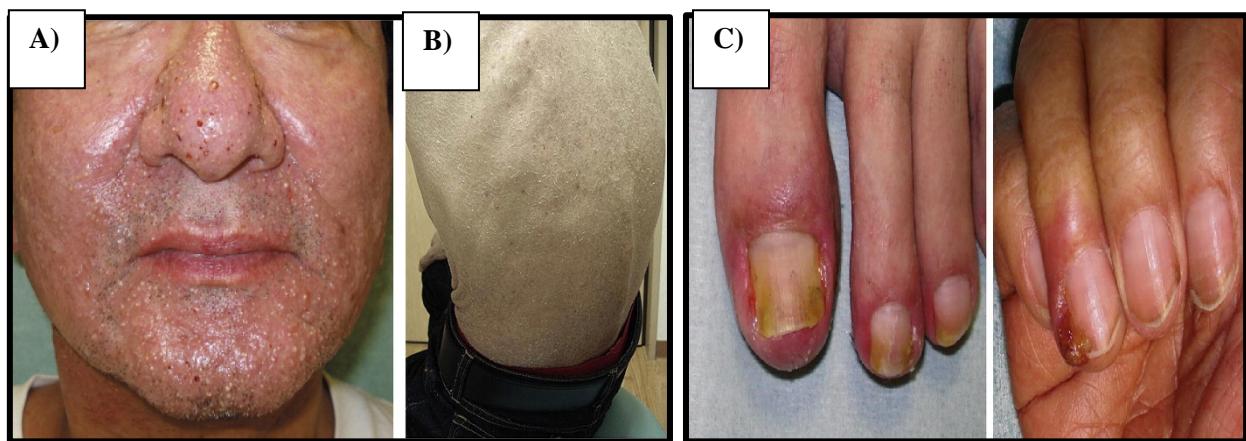
**Dermatološki neželjeni efekti:** Dermatološka toksičnost je najčešći (75 % pacijenata) neželjeni efekat primjene EGFR inhibitora erlotiniba, te će u nastavku biti detaljnije obrađen. Manifestuju se kao akneiformni osip, kseroderma (suha koža), pruritus i paronihija (Tabela 14). Iako su u većini slučajeva efekti blagi i prolazni, oni mogu imati značajan uticaj na kvalitet života, te mogu zahtijevati prekid liječenja. (4)

Tabela 14. Dermatološka toksičnost erlotiniba i preporuke za tretman (4, 5)

Gradus	Tretman
<b>Gr 1:</b> • Papule/pustule pokrivaju < 10 % ukupne površine tijela ( <i>engl. body surface area – BSA</i> ), sa ili bez simptoma svrba.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nastaviti erlotinib u punoj dozi 150 mg (isto primjeniti kod svih dermatoloških toksičnosti Gr 1);</li> <li>Lokalni (topikalni) steroidi dva puta dnevno;           <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lice: srednja/jaka klasa (betametazon valerat / beklometazon dipropionat); ostali dijelovi tijela: jaka klasa.</li> </ul> </li> </ul>
<b>Gr 2:</b> • Papule i/ili pustule koje pokrivaju 10 - 30 % BSA, sa/bez simptoma svrba i osjetljivosti; • Povezan sa psihosocijalnim uticajem i ograničavanjem svakodnevnih aktivnosti.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nastaviti sa 150 mg erlotiniba; ako se stanje pacijenta pogorša čak i uz simptomatsko liječenje (npr. steroidna terapija), razmisliti o smanjenju doze na 100 mg (isto primjeniti kod svih dermatoloških toksičnosti Gr 2);</li> <li>Lokalni steroidi;           <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lice: jaka klasa (betametazon butirat / deksmetazon propionat); ostali dijelovi tijela: vrlo jaka klasa;</li> <li>• oralni minociklin (50 mg dva puta dnevno).</li> </ul> </li> </ul>

<b>Gr 3:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Papule/pustule koje pokrivaju &gt; <b>30 % BSA</b> sa / bez simptoma svrba i osjetljivosti;</li><li>• Povezan s lokalnom superinfekcijom;</li><li>• Ograničavaju sposobnost samozbrinjavanja.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Smanjiti dozu erlotiniba na 50 mg; ako se poboljšanje ne vidi uprkos jakoj simptomatskoj terapiji, razmisliti o prekidu liječenja; ako se neželjeni efekti smanje do Gr <math>\leq 2</math>, liječenje se može nastaviti na 100 mg (isto primjeniti kod svih dermatoloških toksičnosti Gr 3);</li><li>• Lokalni steroidi;<ul style="list-style-type: none"><li>- Svi zahvaćeni dijelovi tijela: vrlo jaka klasa (klobetazol propionat i diflazon diacetat);</li></ul></li><li>• oralni minociklin; i</li><li>• oralni steroidi (prednizolon 10 mg 7 dana).</li></ul>
<b>Gr 4:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Generalizovani osip</b> koji je praćen teškom superinfekcinom;</li><li>• Životno ugrožavajuće stanje koji zahtijeva hitan tretman.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Trajno obustaviti primjenu erlotiniba;</li><li>• Hospitalizacije pod nadzorom specijaliste dermatologije;</li><li>• Napomena: postupanje u slučajevima kao što su Stevens-Johnsonov sindrom ili toksična epidermalna nekroliza zahtijeva posebnu intenzivnu njegu.</li></ul>
<b>2. KSERODERMA - suha koža (Slika 13B)</b> <b>Gradus</b>	<b>Tretman</b>
<b>Gr 1</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Zahvata <b>10 % BSA</b>, bez eritema i svraba.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Emolijensi (heparinoidi, vazelin, preparati uree).</li></ul>
<b>Gr 2</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Pokriva <b>10 - 30% BSA</b>, praćena eritemom ili svrbom uz ograničavanje svakodnevnih aktivnosti.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Emolijensi;</li><li>• Topikalni steroidi (vrlo jaka klasa).</li></ul>
<b>Gr 3</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Pokriva &gt; <b>30 % BSA</b> praćeno svrabom, uz ograničavanje sposobnost samozbrinjavanja.</li></ul>	Odmah konsultovati dermatologa; Lokalna terapija topikalnim steroidima; Uključiti makrolidni antibiotik.

<b>3. PRURITUS</b> <b>Gradus</b>	<b>Tretman</b>
<b>Gr 1:</b> • Blaga ili lokalizovana; potrebno lokalno liječenje.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Emolijensi;</li> <li>Topikalni steroidi (vrlo jaka klasa),</li> </ul>
<b>Gr 2:</b> • Intenzivna ili rasprostranjena; • Promjene kože uzrokovane češanjem (edem, papule, ekskorijacije, lichenifikacija, curenje/kruste); • Ograničavanje svakodnevnih aktivnosti.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Uz lokalnu terapiju, indikovana i oralna terapija;</li> <li>Emolijensi;</li> <li>Lokalni steroidi (vrlo jaka klasa);</li> <li>Oralni antihistaminici.</li> </ul>
<b>Gr 3</b> • Intenzivna ili rasprostranjena uz ograničavanje sposobnost samozbrinjavanja ili spavanja;	<ul style="list-style-type: none"> <li>Indikovani oralni kortikosteroidi ili imunosupresivi.</li> </ul>
<b>4. PARONIHIJA (Slika 13C)</b> <b>Gradus</b>	<b>Tretman</b>
Gr 1 • Edem ili eritem noktiju; oštećenje kutikule.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Redovno pranje i krioterapija;</li> <li>Lokalni steroidi (vrlo jaka klasa);</li> <li>Emolijensi.</li> </ul>
Gr 2 • Edem noktiju ili eritem s bolom; povezan s iscijedakom ili odvajanjem ploče nokta; • Ograničena svakodnevna aktivnost.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pratiti preporuke za Gr 1 uz oralni minociklin; ako postoji fisura, zlijepiti flurandrenolid traku.</li> </ul>
Gr 3 • Indikovana je hirurška intervencija; • Ograničena sposobnost obavljanja svakodnevnih aktivnosti i brige o sebi.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Preporuke kao za Gr 2 uz djelimično uklanjanje oštećenih noktiju / ugradnja umjetnih noktiju.</li> <li>i.v. antibiotic.</li> </ul>



Slika 13. Dermatološka toksičnost erlotiniba: A) Akneiformni osip, B) Kserostomija C) Paronihijski oštećeni nokti (5)

### 2.1.2. Pazopanib inhibitor receptora vaskularnog endoteljnog faktora rasta – VEGFR

Pazopanib je indikovan za liječenje uznapredovalog karcinoma bubrega (engl. renal cell carcinoma - RCC), te za određene podtipove uznapredovalog sarkoma mekih tkiva. (6)

**Doziranje:** Preporučena doza pazopaniba je 800 mg jednom dnevno, što je ujedno maksimalna dnevna doza. Veoma je važno da se lijek uzima na prazan želudac, najmanje 1 sat prije ili 2 sata nakon jela. U cilju kontrole neželjenih efekata potrebna je postepeno vršiti prilagodjavanje doze, smanjenje ili povećanje po 200 mg prema individualnoj podnošljivosti. Pazopanib se najvećim dijelom obrađuje preko jetre, te se ne preporučuje njegova primjena kod pacijenata s teškim oštećenjem jetre (vidjeti ostatak teksta). Obzirom na malo izlučivanje pazopaniba i metabolite putem bubrega, prilagođavanje doze se vrši samo kod pacijenata s klirensom kreatinina nižim od 30 ml/min. (6)

**Neželjeni efekti** koji se najčešće pojavljuju uslijed primjene pazopaniba su:

**Hepatotoksičnost** - jetrenu funkciju treba pratiti kod svih pacijenata koji se liječe pazopanibom. Treba provjeriti jetrene enzime u serumu prije uvođenja terapije, te u trećoj, petoj, sedmoj i devetoj sedmici, a potom u trećem i četvrtom mjesecu primjene, a nakon 4. mjeseca treba nastaviti s periodičnim praćenjem. Čest je porast transaminaza u serumu (ALT, AST), te bilirubina. U većini slučajeva dešava se izolovan porast vrijednosti ALT-a i AST-a (Tabela 15), bez istovremenog porasta vrijednosti alkalne fosfataze ili bilirubina. Pacijenti stariji od 60 godina mogu biti pod većim rizikom od blagog ( $> 3$  puta) do teškog ( $> 8$  puta od gornje referentne vrijednosti - GRV) porasta vrijednosti ALT-a. Preporučena doza pazopaniba je 800 mg jednom dnevno, kod blagog poremećaja u hepatogramu (porast bilirubina do 1,5 puta od GRV nezavisno o vrijednosti ALT-a). Smanjenje doze pazopaniba od 200 mg jednom dnevno

se preporučuje kod pacijenata s umjerenim oštećenjem jetre (odnosno kod porasta bilirubina  $> 1,5 - 3$  puta od GRV neovisno o vrijednosti ALT-a). Ne preporučuje se primjena pazopaniba kod pacijenata sa teškim oštećenjem jetre, bilirubini  $> 3$  puta od GRV, bez obzira na vrijednosti ALT-a. (7)

**Tabela 15. Preporuke za prilagođavanje doze kod porasta vrijednosti AST-a i ALT-a (6, 7)**

Gradus	Preporuke za prilagođavanje doze pazopaniba
Porast vrijednosti transaminaza na 3 - 8 puta od GRV	Nastaviti liječenje pazopanibom uz sedmično praćenje nalaza sve dok se vrijednosti transaminaza ne vrate na Gr 1 ili na početnu vrijednost
Porast vrijednosti transaminaza $> 8$ puta od GRV	Privremeno prekinuti liječenje pazopanibom sve dok se vrijednosti transaminaza ne vrate na Gr 1 ili na početnu vrijednost. Ako se procijeni da postoji korist, lijek se može ponovno uvesti u smanjenoj dozi od 400 mg na dan uz praćenje transaminaza svake sedmice tokom narednih 8 sedmica. Ako nakon ponovnog uvođenja pazopaniba dođe do porasta transaminaza $> 3$ puta od GRV, potrebno je trajno prekinuti njegovu primjenu.
Porast vrijednosti transaminaza na $> 3$ puta od GRV uz istovremeni porast vrijednosti bilirubina na $> 2$ puta od GRV	Trajno prekinuti liječenje pazopanibom. Pacijente treba pratiti dok se vrijednosti ne vrate na Gr 1 ili na početnu vrijednost

**Kardiološka toksičnost:** Pazopanib može dovesti do hipertenzije, a u pojedinim slučajevima do aneurizme i disekcije aorte, te je potrebna dobra kontrola krvnog pritiska. Takođe, poseban oprez je potreban kod pacijenata koji imaju povećan rizik od tromboza, jer su registrovani slučajevi infarkta miokarda, ishemije miokarda, ishemijskog moždanog udara i tranzitornih ishemijskih ataka. Zabilježeni su slučajevi produženja QT intervala i torsade de Pointes. Pazopanib se treba koristiti s posebnim oprezom kod pacijenata koji su ranije imali produženje QT intervala, te kod pacijenata koji u terapiji imaju antiaritmike. Preporučuje se uraditi inicijalni elektrokardiogram uz povremene kontrole i dalje tokom liječenja, kao i održavanje vrijednosti elektrolita (kalcijum, magnezijum, kalijum) unutar fizioloških vrijednosti (6, 8)

**Bubrežna toksičnost:** Prije početka liječenja potrebno je uraditi analizu urina u cilju isključivanja proteinurije, a potrebno je povremeno praćenje i tokom liječenja. U slučaju razvoja nefrotskog sindroma primjenu pazopaniba je potrebno prekinuti. (6, 9)

Potreban je oprez pri primjeni pazopaniba kod pacijenata koji su u riziku od krvarenja i intersticijske bolesti pluća. Takođe, postoji rizik od razvoja hipotireoze pa se preporučuje praćenje hormona štitne žljezde. U rijetkim slučajevima se primjena pazopaniba povezuje sa glavoboljom, hipertenzijom, epileptički napadima, letargijom, konfuzijom, te oštećenjem vida. U tom slučaju je potrebno obustaviti dalju primjenu lijeka zbog sumnje na razvoj sindroma reverzibilne posteriorne encefalopatije.

#### **2.1.3. Vemurafenib (*BRAF* inhibitor) i kobimetinib (*MEK* inhibitor) – inhibitor nereceptornih, odnosno citoplazmatskih tirozin i serin/treonin kinaze**

Vemurafenib i kobimetinib su indikovani za liječenje odraslih pacijenata s neoperabilnim ili metastatskim *BRAF V600* mutiranim melanomom. (10, 12)

**Doziranje:** Preporučena doza vemurafeniba je 960 mg (4 tablete od 240 mg) dva puta na dan (što odgovara ukupnoj dnevnoj dozi od 1920 mg). Vemurafenib se može uzimati s hranom ili bez nje, ali potrebno je izbjegavati stalno uzimanje obe dnevne doze na prazan želudac. Liječenje vemurafenibom traje do progresije bolesti ili do razvoja neprihvatljive toksičnosti. Preporučena doza lijeka kobimetinib je 60 mg (3 tablete od 20 mg) jednom dnevno tokom 21 dan (od 1. do 21. dana ciklusa liječenja), nakon čega slijedi pauza od 7 dana (od 22. do 28. dana ciklusa).

U nastavku, u tabelama 16. i 17. predstavljeni su gradusi neželjenih efekata vemurafeniba i kobimetiniba uz preporuke za prilagođavanje doza lijekova. (10, 12)

**Tabela 16. Gradusi neželjenih efekata uz preporuke za prilagodavanje doze vemurafeniba**

Gradus	Preporučeno prilagođavanje doze
<b>Gr 1 ili Gr 2</b> (podnošljivo)	Održavati dozu vemurafeniba od 960 mg 2 x na dan.
<b>Gr 2 (nepodnošenje) i Gr 3</b>	
Prvi nastup bilo kojeg neželjenog efekta Gr 2 ili 3	Prekinuti liječenje dok se ne postigne Gr 0 - 1. Nastaviti liječenje dozom od 720 mg dva puta na dan (ili 480 mg dva puta na dan ako je doza već smanjena).
Drugi nastup bilo kojeg neželjenog efekta Gr 2 ili 3, ili trajanje nuspojave nakon prekida liječenja	Prekinuti liječenje dok se ne postigne Gr 0 - 1. Nastaviti liječenje dozom od 480 mg dva puta na dan (ili trajno obustaviti liječenje ako je doza već smanjena na 480 mg dva puta na dan).
Treći nastup bilo kojeg neželjenog efekta Gr 2 ili 3, ili trajanje nuspojave nakon drugog sniženja doze.	Trajno obustaviti liječenje.
<b>Gr 4</b>	
Prvi nastup bilo kojeg neželjenog efekta Gr 4	Trajno obustaviti ili privremeno prekinuti liječenje vemurafenibom dok se ne postigne Gr 0 - 1. Nastaviti liječenje dozom od 480 mg dva puta na dan (ili trajno obustaviti liječenje ako je doza već smanjena na 480 mg dva puta na dan).
Drugi nastup bilo kojeg neželjenog efekta Gr 4, ili perzistiranje bilo koje nuspojave Gr 4 nakon prvog sniženja doze	Trajno obustaviti liječenje.

Tabela 17. Gr neželjenih efekata i preporuke za prilagodavanje doze kobimetiniba (10, 12)

QTc – interval	Preporučeno prilagodavanje doze
QTc > 500 ms na početku liječenja	Liječenje se ne preporučuje.
Produžen QTc na > 500 ms i promjena za > 60 ms u odnosu na vrijednosti prije početka liječenja	Trajno obustaviti liječenje.
Prvi nastup produženja QTc na > 500 ms tokom liječenja, a promjena u odnosu na vrijednosti prije liječenja ostaje < 60 ms	Privremeno prekinuti liječenje dok se QTc ne spusti ispod 500 ms. Nastaviti liječenje dozom od 720 mg dva puta na dan (ili 480 mg dva puta na dan ako je doza već smanjena)
Drugi nastup produženja QTc na > 500 ms tokom liječenja, a promjena u odnosu na vrijednosti prije liječenja ostaje < 60 ms	Privremeno prekinuti liječenje dok se QTc ne spusti ispod 500 ms. Nastaviti liječenje dozom od 480 mg dva puta na dan (ili trajno obustaviti liječenje ako je doza već smanjena na 480 mg dva puta na dan).
Treći nastup produženja QTc na > 500 ms tokom liječenja, a promjena u odnosu na vrijednosti prije liječenja ostaje < 60 ms	Trajno obustaviti liječenje.
<b>Nije potrebno prilagodavanje doze kobimetiniba.</b>	

- Kardiološka toksičnost se manifestuje u vidi produženja QTc intervala (Tabela 18).

Tabela 18. Prilagodavanje doze vemurafeniba shodno produženju QTc – intervala (11)

Gradus	Preporučeno prilagodavanje doze
<b>Gr 1 ili Gr 2 (podnošljivo)</b>	Održavati dozu kobimetiniba od 60 mg jednom dnevno.
<b>Gr 2 (nepodnošenje) i Gr 3 i 4</b>	
Prvi nastup	Prekinuti liječenje dok se ne postigne Gr 0 – 1, a zatim nastaviti liječenje dozom 40 mg jednom dnevno (dvije tablete).
Drugi nastup	Prekinuti liječenje dok se ne postigne Gr 0 – 1, a potom nastaviti liječenje dozom od 20 mg 1x1
Treći nastup	Trajno obustaviti liječenje.

- Dermatološka toksičnost primjene vemurafeniba i kobimetiniba manifestuje se u vidu makulopapuloznog i akneiformnog osipa, te fotosenzitivnosti (Tabela 19).

Tabela 19. Dermatološka toksičnost i prilagodavanje doze lijekova (11, 12)

Kožne promjene (makulopapulozni i akneiformni osip)	Preporučeno prilagođavanje doza
<b>Gr 1:</b> Makule/papule i/ili pustule prekrivaju manje od 10 % površine tijela; sa ili bez simptoma (svrb, osjetljivost, peckanje)	Nastaviti terapiju uz suportivnu njegu i kliničko praćenje.
<b>Gr 2:</b> Makule/papule i/ili pustule prekrivaju 10 – 30 % površine tijela; sa ili bez simptoma; ograničene svakodnevne aktivnosti pacijenta; <b>Gr 3:</b> Makule/papule i/ili pustule prekrivaju preko 30 % površine tijela; sa umjerenim/teškim simptomima; ograničena mogućnost brige o sebi	Prilagoditi dozu zavisno o stepenu i tipu osipa. <b>Akneiformni osip:</b> Pridržavati se uopštenih preporuka za prilagođavanje doze kobimetiniba. Vemurafenib nastaviti u dozi 960 mg dva puta dnevno; <b>Makulopapulozni osip:</b> Kobimetinib nastaviti u dozi 60 mg dnevno. Vemurafenib se može privremeno prekinuti i/ili se doza može smanjiti.
<b>Gr 4:</b> Posljedice opasne po život.	Trajno prekinuti ili prekinuti terapiju do Gr 0 - 1 i smanjiti za 1 nivo doze prilikom nastavka terapije
Fotosenzitivnost	Preporučeno prilagođavanje doza
<b>Gr 1:</b> Bezbolan eritem koji prekriva manje od 10% površine tijela	Nastaviti pune doze lijekova uz suportivnu njegu
<b>Gr 2:</b> Blagi eritem koji prekriva 10-30 % površine tijela <b>Gr 3:</b> Eritem prekriva > 30 % površine tijela uz pojavu buva; indikovani su kortikosteroidi i analgetici <b>Gr 4:</b> Posljedice opasne po život; potrebna je hitna intervencija	Prekinuti primjenu lijekova dok se fotosenzitivnost ne smanji do $\text{Gr} \leq 1$ Kobimetinib ponovo započeti bez promjene doze Dozu vemurafeniba smanjiti u skladu sa standarnim preporukama

- **Krvarenje** (Tabela 20): Potreban je oprez prilikom primjene kobimetiniba kod bolesnika s rizikom od krvarenja i/ili kod bolesnika koji istovremeno uzimaju lijekove koji povećavaju rizik od krvarenja (uključujući antitrombocitne lijekove ili antikoagulanse). (10)

Gradus	Preporuke za prilagodavanje doze
<b>Gr 1:</b> gubitak volumena krvi < 15 %	Nastaviti liječenje bez promjene doza lijekova
<b>Gr 2:</b> gubitak volumena krvi 15 – 30 %	
<b>Gr 3:</b> gubitak volumena krvi 30 – 40 %	Nastaviti vemurafenib u punoj dozi 960 mg dva puta dnevno, a privremeno prekinuti primjenu kobimetiniba
<b>Gr 4:</b> gubitak volumena krvi > 40 %	Kobimetinib privremeno prekinuti, a trajno obustaviti kod krvarenja Koji su izazvani kobimetinibom Nastaviti vemurafenib u punoj dozi 960 mg dva puta dnevno

Tabela 20. Krvarenje i prilagodavanje doze lijekova (11)

- **Vrijednosti kreatin fosfokinaze (CPK)** i kreatinina u serumu treba provjeriti prije početka liječenja, a zatim pratiti jednom mjesечно tokom liječenja. Porast vrijednosti CPK može biti znak rabdomiolize. (Tabela 21)

Tabela 21. Porast vrijednosti CPK i prilagodavanje doze vemurafeniba i kobimetiniba (11)

Gradus	Preporuke za prilagodavanje doze
<b>Gr 1: ≥ 2.5 puta od GRV</b>	Asimptomatski porast vrijednosti CPK Nakon što se isključi rabdomoliza, nastaviti kobimetinib 60 mg/dan i vemurafenib 960 mg 2 puta/dan
<b>Gr 2: &gt; 2.5 – 5 puta od GRV</b>	
<b>Gr 3: &gt; 5– 10 puta od GRV</b>	
<b>Gr 4: &gt; 10 puta od GRV</b>	Asimptomatski / simptomatski (rabdomoliza) porast vrijednosti CPK; Kobimetinib privremeno prekinuti; Nastaviti vemurafenib 960 mg dva puta dnevno; Ako se rabdomoliza ili porast vrijednosti CPK ne poboljšaju do Gr ≤ 3 tokom 4 sedmice, kobimetinib trajno obustaviti; Ako se težina rabdomolize ili CPK poboljšaju za najmanje jedan stepen tokom 4 sedmice, kobimetinib se može ponovo uvesti u dozi smanjenoj za 20 mg,

- **Dijareja** je čest neželjeni efekat primjene vemurafeniba i kobimetiniba. Tabela 22. Predstavlja podjelu dijareje po gradusima i prilagođavanje doze vemurafeniba i kobimetiniba.

Tabela 22. Dijareja i prilagodavanje doze vemurafeniba i kobimetiniba (11, 12, 13)

Gradus	Preporuke za prilagođavanje doze
<b>Gr 1: &lt; 4 stolice na dan u odnosu na broj stolica prije početka liječenja</b>	Nastaviti vemurafenib i kobimetinib u istoj dozi; Dijareju liječiti antidijareticima i suportivnim tretmanom.
<b>Gr 2: 4 - 6 stolica dnevno, ograničene svakodnevne aktivnosti</b>	
<b>Gr 3: ≥ 7 stolica na dan, potrebna hospitalizacija</b>	Ako se uprkos potpornom liječenju razvije dijareja Gr $\geq 3$ , prekinuti primjenu vemurafeniba i kobimetiniba dok se dijareja ne smanji do Gr $\leq 1$ ;
<b>Gr 4: Posljedice opasne po život; potrebna je hitna intervencija</b>	Ako se dijareja stepena $\geq 3$ ponovno pojavi, pridržavati se uopštenih preporuka za prilagođavanje doze lijekova vemurafeniba i kobimetiniba.

- **Hepatotoksičnost** - odstupanja u laboratorijskim vrijednostima jetrenih parametara treba provjeriti prije početka liječenja, te jednom mjesечно tokom daljeg liječenja. Tabela 23. predstavlja stepene hepatotoksičnosti (prema vrijednostima jetrenih enzima AST i ALT) i preporuke za prilagođavanje doze vemurafeniba i kobimetiniba (12, 13)

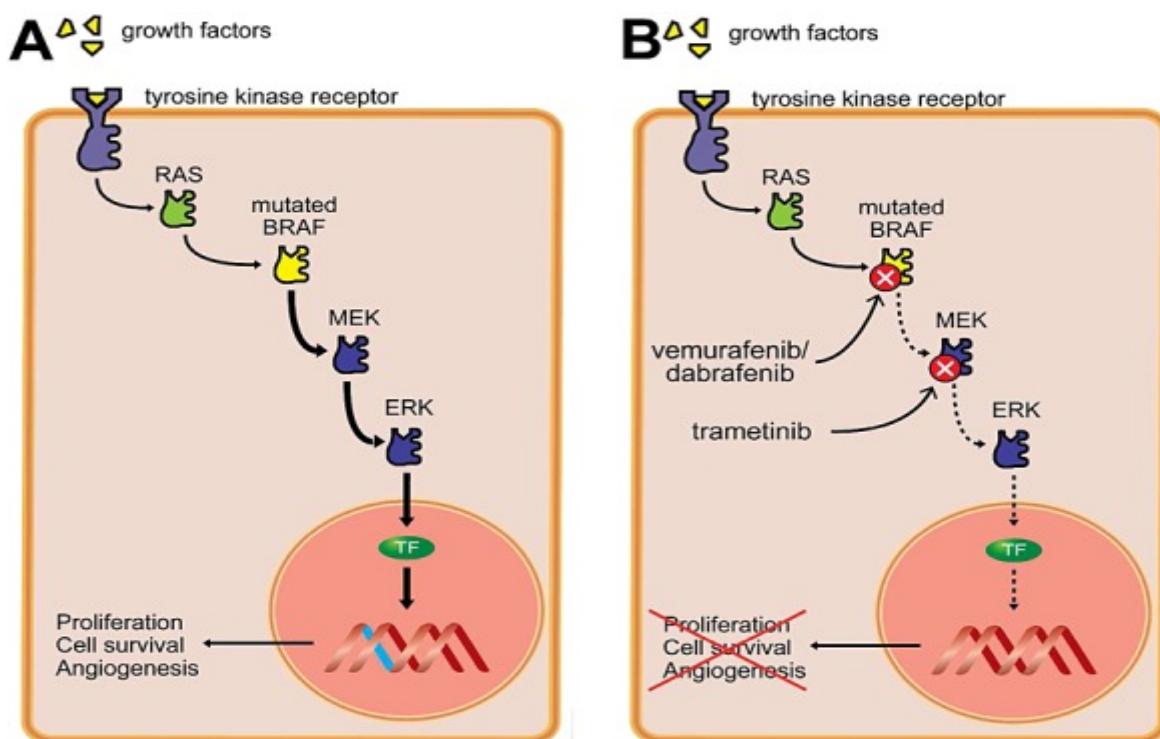
Tabela 23. Porast vrijednostima jetrenih enzima i prilagodavanje doze vemurafeniba i kobimetiniba (13)

Gradus	Preporuke za prilagođavanje doze
<b>Gr 1 i 2: ≥ do 3 puta od GRV i &gt; 3 – 5 puta od GRV</b>	Nastaviti vemurafenib i kobimetinib u istoj dozi.
<b>Gr 3: &gt; 5 – 20 puta od GRV</b>	Nastaviti kobimetinib bez promjene doze i razmisli o smanjenju doze vemurafeniba shodno kliničkoj slici.
<b>Gr 4: &gt; 20 puta od GRV</b>	Privremeno prekinuti primjenu vemurafeniba I kobimetiniba Ako se vrijednosti vrate na Gr $\leq 1$ , nastaviti kobimetinib u dozi 20 mg dnevno i vemurafenib u dozi od 720 mg dva puta dnevno Ako se vrijednosti ne vrate na Gr $\leq 1$ unutar 4 sedmice ili ako se nastavi Gr 4, prekinuti terapiju vemurafenib i kobimetinib.

#### 2.1.4. Dabrafenib (*BRAF* inhibitor) i trametinib (*MEK* inhibitor) - inhibitor nereceptornih, odnosno citoplazmatskih tirozin i serin/treonin kinaza

**Dabrafenib** je oralni bioraspoloživi selektivni inhibitor mutiranih oblika *BRAF* kinaze. *BRAF* pripada porodici serin/treonin protein kinaza *RAF/MIL* i igra ulogu u regulaciji signalnog puta *MAP* kinaze/*ERKs*, koji se može konstitutivno aktivirati uslijed mutacija *BRAF* gena. Dabrafenib se selektivno veže i inhibira aktivnost *BRAF* gena, te na takav način vrši inhibiciju proliferacije tumorskih ćelija koje sadrže mutirani *BRAF* gen. (Slika 14) (14, 15)

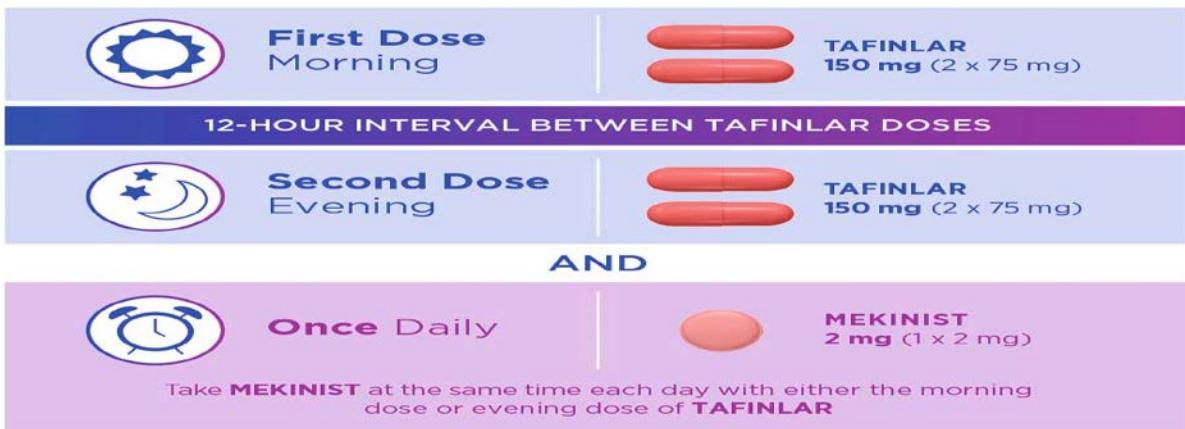
**Trametinib** je oralni bioraspoloživi inhibitor dualne protein kinaze aktivirane mitogenom *MAP2K*, *MEK 1* i *2*. *MEK 1* i *2* pripada serin/treonin i tirozin kinazi čija je aktivnost pojačana u različitim tipovima tumora, a igra ključnu ulogu u aktivaciji *RAS/RAF/MEK/ERK* signalnog puta koji reguliše rast ćelija. Trametinib se specifično veže i inhibira *MEK 1* i *2*, te dovodi do inhibicije ćelijske signalizacije posredovane faktorom rasta i ćelijske proliferacije tumorskih ćelija. (Slika 14) (14, 16)



Slika 14. Mehanizam dejstva dabrafeniba i trametiniba (16)

**Indikacije:** Dabrafenib, kao monoterapija ili u kombinaciji s trametinibom, je indikovan za liječenje odraslih pacijenata sa inoperabilnim ili metastatskim *BRAF V600* mutiranim melanomom. Kombinovana terapija dabrafenib i trametinib koristi se za adjuvantno liječenje odraslih pacijenata sa *BRAF V600* mutiranim melanomom stadijuma III nakon potpune resekcije. Takođe, koriste se i za liječenje odraslih pacijenata sa uznapredovalim *BRAF V600* mutiranim karcinomom pluća nemalih stanica, *NSCLC*. (14)

**Doziranje:** Preporučena doza dabrafeniba, bilo kada se primjenjuje kao monoterapija ili u kombinaciji s trametinibom, iznosi 150 mg (dvije kapsule od 75 mg) dva puta dnevno (odgovara ukupnoj dnevnoj dozi od 300 mg). Preporučena doza trametiniba, kada se primjenjuje u kombinaciji s dabrafenibom, iznosi 2 mg jednom dnevno. (Slika 15) Ukoliko pacijent propusti dozu dabrafeniba, ne smije je uzeti ako do sljedeće doze po rasporedu ima manje od 6 sati. Ako pacijent propusti dozu trametiniba, pri kombinovanoj terapiji sa dabrafenibom, dozu trametiniba smije uzeti samo ukoliko do sljedeće doze po rasporedu ima više od 12 sati. (17)



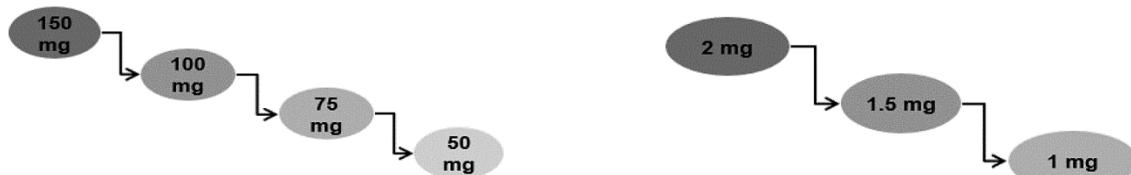
Slika 15. Doziranje dabrafeniba i trametiniba (17)

**Neželjeni efekti liječenja:** Najčešći neželjeni efekti primjene kombinovane terapije dabrafenib i trametinib jesu: **pireksija, pulmološka i kardiološka toksičnost, venski tromboembolizam, kožna toksičnost (osip/raš), mučnina, te oftalmološka toksičnost.** (14, 15) Isti će biti objašnjeni u nastavku teksta. Terapija dabrafenibom i trametinibom povezana je sa prolaznim porastom serumske aminotransferaze i alkalne fosfataze, ali nije povezana sa klinički evidentnim akutnim oštećenjem jetre. Zavisno od gradusa neželjenih efekata (Gr 1 - 4) postoje preporuke za prilagodavanje doza lijekova (Tabela 24).

Tabela 24. Prilagodavanje doze lijekova shodno stepenu neželjenih efekata (14)

Gradus neželjenih efekata	Preporučeno prilagodavanje doza
Gr 1 ili Gr 2 (podnošljivo)	Nastaviti terapiju uz praćenje klinički.
Gr 2 (nepodnošenje) ili Gr 3	Prekinuti terapiju dok se toksičnost ne smanji na Gr 0-1, potom nastaviti terapiju sa smanjenjem doze za jedan nivo.
Gr 4	Trajno prekinuti ili prekinuti terapiju do stepena 0-1 i smanjiti za 1 nivo doze prilikom nastavka terapije

- Ako je potrebno smanjenje doze dabrafeniba, dozu treba smanjiti prvo za 50 mg, a zatim postepeno po 25 mg
- Smanjenje doze dabrafeniba ispod 50 mg dva puta dnevno nije preproručljivo. (14, 15)
- Ako je potrebno smanjenje doze trametiniba, dozu treba smanjiti za 0,5 mg
- Ne preporučuje se smanjenje doze trametiniba ispod 1 mg dnevno (14, 15)



U većini slučajeva, neželjene reakcije povezane s dabrafenibom + trametinibom su reverzibilne i mogu se liječiti smanjenjem doze ili prekidima, bez potrebe za trajnim prekidom terapije.

- **Pireksija** je definisana kao tjelesna temperatura  $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ . Pireksija i srodne neželjene reakcije češće se javljaju pri kombinovanoj primjeni dabrafeniba i trametiniba. Etiologija i uloga MAPK signalnog puta kod pireksije nije dovoljno ispitana (14) Pri kombinovanoj primjene lijekova dabrafenih i trametinib groznica se javila kod 58% pacijenata. Ozbiljne febrilne reakcije i groznica komplikovana hipotenzijom, ukočenošću ili drhtavicom, dehidracijom ili renalnom disfunkcijom potvrđene su kod 5 % pacijenata. Groznica može biti komplikovana i hipotenzijom (4 %), drhtavicom (<1 %), dehidracijom (3 %) bubrežnom insuficijencijom (1 %). Tabela 25. prikazuje graduse neželjenih efekata i preporuke za tretman. (16, 17)

Tabela 25. Podjela pireksije prema gradusima i preporuke za dalji tretman (14, 15)

Gradus	Karakteristike	Preporuke
<b>Gr 1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Temperatura <math>38.0^{\circ}\text{C} - 39.0^{\circ}\text{C}</math></li> <li>• Asimptomatski ili blagi simptomi;</li> <li>• Samo kliničko praćenje</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Isključiti dabrafenib i trametinib dok se temperatura ne povuče, a potom nastaviti sa istom ili manjom dozom.</li> </ul>
<b>Gr 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Temperatura <math>&gt; 39.0^{\circ}\text{C} - 40.0^{\circ}\text{C}</math></li> <li>• Minimalni ili umjereni simptomi</li> <li>• Indikovana je neinvazivna intervencija</li> <li>• Ograničenje svakodnevnih aktivnosti (pripremanje obroka, kupovina, upotreba telefona, upravljanje novcem, itd.)</li> </ul>	
<b>Gr 3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Temperatura <math>&gt; 40.0^{\circ}\text{C}</math>, koja traje <math>\leq 24</math> sata</li> <li>• Teška ili medicinski značajna, ali nije životno ugrožavajuća</li> <li>• Indikovana je hospitalizacija ili produženje hospitalizacije</li> <li>• Poremećaj ili ograničenje svakodnevnih aktivnosti (kupanje, oblačenje/svlačenje, samohranjenje, toalet, uzimanje lijekova, nevezan za krevet)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Isključiti dabrafenib i trametinib dok se febrilne reakcije ne povuku najmanje 24 sata, a zatim nastaviti sa nižom dozom ili,</li> </ul>
<b>Gr 4</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Temperatura <math>&gt; 40.0^{\circ}\text{C}</math>, koja traje <math>&gt; 24</math> sata</li> <li>• Posljedice opasne po život</li> <li>• Potrebna je hitna intervencija</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trajno obustaviti primjenu dabrafeniba i trametiniba.</li> </ul>

Pireksija se može manifestovati kao:

- Bolest slična gripu
- Sindrom oslobođanja citokina
- Sindrom sistemskog odgovora (18)

Ozbiljne neinfektivne febrilne epizode se definišu kao pireksija praćena:

- Dehidracijom, hipotenzijom i/ili
- Akutnom prerenalnom bubrežnom insuficijencijom kod pacijenata s normalnom početnom funkcijom bubrega (18)

Ukoliko je temperatura  $> 38,5^{\circ}\text{C}$  preporuka je da se zaustavi primjena dabrafeniba i trametiniba. Učinkovito liječenje pireksije zahtjeva brzi prekid uzimanja dabrafeniba sa ili bez modifikacije doze trametiniba pri prvom simptomu ili pridruženim simptomima pireksije. Potrebno je započeti liječenje antipireticima (npr. ibuprofenom, acetaminofenom/paracetamolom). U slučajevima kada su antipiretici neučinkoviti moguće je ordinirati oralne kortikosteroide (npr. prednizon 10 mg dnevno). Važno je procijeniti znakove i simptome infekcije i

pratite serumski kreatinin i druge parametre bubrežne funkcije tokom i nakon teške pireksije. (14, 15, 18)

Dabrafenib + trametinib se mogu bezbijedno ponovo uključiti u terapiju 24 sata nakon što se pireksija povuče, uz adekvatnu profilaksu antipireticima (14) Daje je ista doza lijekova ili smanjena za 1 nivo doze za pireksiju koja se ponavlja ili je bila praćena drugim teškim simptomima (npr. dehidracija, hipotenzija, insuficijencija bubrega). U slučaju recidiva, terapija se može prekinuti i na prvi simptom pireksije. Potrebno je ordinirati kortikosteroide (npr. prednizon 10 mg dnevno) najmanje 5 dana za drugu ili narednu pireksiju ako se temperatura ne vrati na početnu vrijednost u roku od 3 dana od pojave pireksije, ili za pireksiju povezanu s komplikacijama, kao što je dehidracija, hipotenzija, insuficijencija bubrega ili teška groznica, a nema dokaza o aktivnoj infekciji. (18)

#### • Dermatološka toksičnost

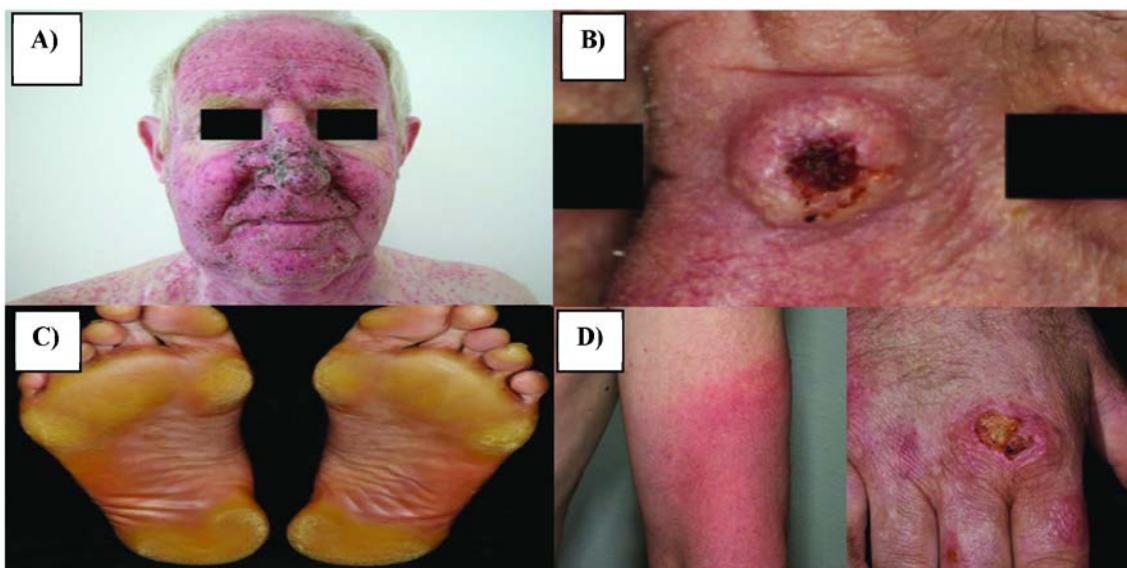
Dermatološke neželjene reakcije su česta posljedica primjene BRAF/MEK inhibitora. Kožna toksičnost je posebno česta kod BRAF. Najčešće se manifestuju u vidu osipa, hiperproliferativnih promjena i fotosenzitivnosti. Dermatološka toksičnost može dovesti do visokog stepena emocionalnog stresa, posebno ako se manifestuju na licu. Gotovo svi pacijenti sa melanomom u kliničkim ispitivanjima liječeni BRAF/MEK inhibitorima doživljavaju određen oblik kožne toksičnosti, koja može uključivati nemaligne promjene poput osipa, hiperkeratoze, sindrom šaka-stopalo i maligne primjene poput skvamocelularnog i bazocelularnog karcinoma. Akneiformni osip, kao najčešća posljednica, uglavnom je povezan sa primjenom MEK inhibitora, zadebljanja kože, kao što su sindrom šaka-stopalo i hiperkeratoza, češće se javljaju kod monoterapije BRAF inhibitorima (25 – 40 %). Preporučuje se zaustaviti primjenu terapije kod teške kožne toksičnosti. Nastaviti terapiju u nižoj dozi kod pacijenata sa oporavkom unutar 3 sedmice. Trajno prekinuti dabrafenib i trametinib ako se toksičnost kože ne poboljša u roku od 3 sedmice. (14, 15, 19). U tabelama 26. i 27. predstavljeni su tipovi i gradusi kožnih reakcija.

Tabela 26. Tipovi i simptomi dermatološke toksičnosti (14, 15)

Dermatološka toksičnost	Simptomi
Makulopapulozni osip	Makule (u ravni kože) i papule (iznad nivoa kože), tipično zahvatajući gornji dio trupa, šireći se centripetalno; mogu biti praćeni svrabom i peckanjem,
Suha koža	Ljostenje kože, istanjena koža, asimptomatski ili praćena crvenilom i svrabom.
Akneiformni osip (Slika 16A)	Erupcija papula i pustula na licu, tjemenu, gornjem dijelu grudnog koša i leđima; Može biti praćen svrabom i često praćeni lokalnom superinfekcijom; Često imati psihološki uticaj zbog promjena na licu.
Skvamocelularni karcinom (Slika 16B)	Brzorastuće, čvrste, okrugle kvržice crvene boje, uglavnom asimptomatske
Papilomi	Asimptomatska mala, benigna izraslina na koži (bradavica) boje kože.
Šaka-stopalo sindrom	Crvenilo, izražena nelagodnost, otok i trnci u dlanovima i tabanima, često praćeni hiperkeratozom;
Hiperkeratoza (Slika 16C)	Zadebljanje kože uslijed abnormalnih primjena u keratinocitima.
Alopecija	Smanjenje gustine dlake u poređenju sa normalnom za pojedinca i lokaciju tela Fizički asimptomatski, ali može imati psihološki uticaj
Pruritis	Lokalni ili generalizovani osjećaj intenzivnog svraba
Fotosenzitivnost (Slika 16D)	Povećana osetljivost kože na svjetlost praćena crvenilom kože sa ili bez bolova i plikova.

Tabela 27. Gradusi dermatološke toksičnosti (14, 15, 19)

Gr	Akneiformni osip	Šaka-stopalo sindrom
<b>Gr 1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Papule/pustule koje pokrivaju &lt; 10 % BSA;</li> <li>Može i ne mora biti praćeno svrabom.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Minimalne promjene kože ili dermatitis (eritem, edem ili hiperkeratoza) bez bolova.</li> </ul>
<b>Gr 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Papule/pustule pokrivaju 10 -30 % BSA;</li> <li>Može i ne mora biti praćeno svrabom;</li> <li>Povezano sa psihosocijalnim uticajem;</li> <li>Ograničenje svakodnevnih aktivnosti</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Promjene na koži (npr. ljuštenje, plikovi, krvarenje, edem ili hiperkeratoza) s bolom;</li> <li>Ograničenje svakodnevnih aktivnosti.</li> </ul>
<b>Gr 3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Papule/pustule pokrivaju &gt; 30 % BSA;</li> <li>Može i ne mora biti praćeno svrabom;</li> <li>Ograničenje svakodnevnih aktivnosti;</li> <li>Povezano s lokalnom superinfekcijom i potrebom za oralnim antibioticima.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Teške promjene na koži (ljuštenje, plikovi, krvarenje, edem ili hiperkeratoza) s bolom;</li> <li>Ograničenje svakodnevnih aktivnosti.</li> </ul>
<b>Gr 4</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Papule/pustule koje pokrivaju veći dio površine kože, životno ugrožavajuće stanje</li> <li>Može, ali i ne mora biti povezan sa svrabom;</li> <li>Povezan sa ekstenzivnom superinfekcijom,</li> <li>potreba za intravenskim antibioticima</li> </ul>	-----



Slika 16. A) Akneiformni osip – MEK inhibitor B) Keratoakantom -BRAF inhibitor C) Hiperkeratoza – BRAF inhibitor D) Fotosenzitivnost (19)

### • Kardiološka toksičnost

Kardiomiopatija je povezana s terapijom MEK inhibitorima, bilo samostalno ili u kombinaciji sa BRAF inhibitorima. Mehanizam kardiotoksičnosti posredovanih MAPK inhibitorima nije dovoljno razjašnjen, međutim, pretklinički podaci govore o uticaju MAPK puta u nastanku srčane hipertrofije. Kardiomiopatija se definiše kao smanjenje ejekcione frakcije lijeve komore ( $LVEF \geq 10\%$ ) od početne vrijednosti i pad ispod donje granice RV. Smanjenje LVEF se javilo kod 5 – 10 % u randomizovanim kliničkim ispitivanjima pacijenata oboljelih od melanoma liječenjih BRAF/MEK inhibitorima (Tabela 28). Disfunkcija LVEF je rijetko povezana s BRAF inhibitorima. Iako se često pripisuje terapiji MEK inhibitorima, hipertenzija je prijavljena kod oko 25 % pacijenata liječenih BRAF/MEK inhibitorima. (14, 15, 20)

Preporučeno je kod svih pacijenata prije početka liječenja dabrafenibom i/ili trametinibom odrediti inicijalnu LVEF, potom određivanje LVEF 1 mjesec nakon početka, a zatim u intervalima od 3 mjeseca. Takođe, tokom liječenja potrebno je praćenje EKG zapisa i vrijednosti elektrolita (uključujući magnezijum): 1 mjesec nakon početka i nakon promjene doze. (14, 15, 20)

Tabela 28. Gradusi kardioloških neželjenih efekata (14, 15)

Gradus	Karakteristike
Gr 1	---
Gr 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ejekciona frakcija u mirovanju 40 - 50 %</li> <li>• 10 - 19 % pad u odnosu na početnu vrijedost</li> </ul>
Gr 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ejekciona frakcija u mirovanju 20 - 39 %</li> <li>• &gt; 20 % pad u odnosu na početnu vrijednost</li> </ul>
Gr 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ejekciona frakcija u mirovanju &lt; 20 %</li> </ul>

Pacijente koji imaju kardiološke neželjene efekte tokom liječenja kombinacijom dabrafeniba i trametiniba treba liječiti na sljedeći način (Tabela 29):

Tabela 29. Tretman u slučaju kardioloških toksičnih neželjenih efekata (14, 15, 20)

Kardiološka toksičnost	Dabrafenib - modifikacija doze	Trametinib - modifikacija doze
Asimptomatsko, apsolutno smanjenje LVEF $\geq 10\%$ od početne vrijednosti i ispod donje granice RV	Ne smanjivati dozu lijeka	Prekinuti primjenu trametiniba Ako se EF vrati na normalnu vrijednost, potrebno je nastaviti trametinib u sljedećoj nižoj dozi; Sa srčanom disfunkcijom Gr 3 ili 4 ili ako se LVEF ne popravi na normalnu vrijednost, potrebno je trajno prekinuti liječenje trametinibom
Simptomatska kongestivna srčana insuficijencija ili Apsolutno smanjenje LVEF-a za $> 20\%$ od početne vrijednosti i ispod donje granice RV	Prekinuti dabrafenib Ako se poboljša EF, nastaviti sa istom dozom lijeka	Trajno obustaviti primjenu trametiniba

### • Venski tromboembolizam

Tromboembolijski događaji podrazumijevaju okluziju krvnog suda trombom koji je migrirao putem krvotoka. Događaji povezani s venskim tromboembolizmom, uključujući duboku vensku trombozu (DVT) i plućnu tromboemboliju (PTE), smatraju se vrlo važnim uzrokom morbiditeta i mortaliteta kod pacijenata oboljelih od karcinoma, jer mogu dovesti do fatalnih komplikacija. Najveće stope venskog tromboembolizma javljaju se kod pacijenata sa uznapredovalom ili metastatskom bolešću. (14, 15)

Prilikom liječenja BRAF/MEK inhibitorima pacijente je potrebno savjetovati da odmah potraže medicinsku pomoć ukoliko razviju simptome DVT ili PTE, kao što su otežano disanje, bol u grudima ili oticanje ruku ili nogu. Dabrafenib i trametinib treba trajno prekinuti kod PTE opasne po život. Ostale nuspojave povezane s VTE treba liječiti korištenjem preporučenog rasporeda modifikacije doza dabrafeniba i trametiniba. Gradusi su prikazani u Tabeli 30. (14, 15, 21, 22)

Tabela 30. Gradusi venskog tromboembolizma (14, 15, 21)

Gradus	Karakteristike
<b>Gr 1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Venska tromboza (npr. površinska tromboza)</li> </ul>
<b>Gr 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Venska tromboza (npr. nekomplikovana duboka venska tromboza)</li> <li>Indikovana medicinska intervencija</li> </ul>
<b>Gr 3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tromboza (npr. nekomplikovana plućna embolija [venska], arterijska tromboza);</li> <li>Indikovana hospitalizacija.</li> </ul>
<b>Gr 4</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Po život opasno (npr. plućna embolija, cerebrovaskularni događaj, arterijska insuficijencija);</li> <li>Hemodinamska ili neurološka nestabilnost;</li> <li>Potrebna hitna intervencija</li> </ul>

#### • Pulmološka toksičnost

Respiratorični sistem je uobičajeno mjesto za nastanak komplikacija kod pacijenata oboljenih od karcinoma. Slučajevi intersticijske bolesti pluća i srodnih neželjenih reakcija prijavljeni su kod pacijenata na monoterapiji dabrafenib. Intersticijska bolest pluća/pneumonitis je upala koja fokalno ili difuzno zahvata plućni parenhim. (14, 15, 16, 23) Trametinib treba obustaviti kod pacijenata sa sumnjom na pneumonitis, uključujući ones novim ili progresivnim plućnim simptomima i nalazima (npr. kašalj, dispneja, hipoksija, pleuralni izljev, infiltrati). Gradusi pulmološke toksičnosti i preporuke za prilagođavanje doze lijekova prikazane su u Tabelama 31 i 32.

Tabela 31. Gradusi pulmoloških neželjenih efekata (14)

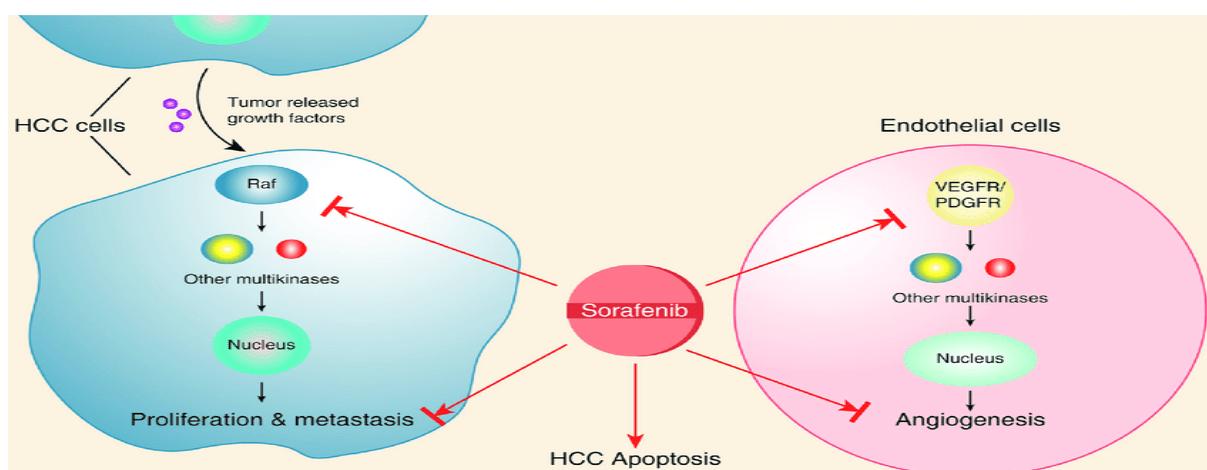
Gradus	Karakteristike
<b>Gr 1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Asimptomatski</li> <li>Potrebitno je samo kliničko praćenje</li> </ul>
<b>Gr 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Simptomatska</li> <li>Ograničenje svakodnevnih aktivnosti;</li> </ul>
<b>Gr 3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Teški simptomi</li> <li>Ograničenje svakodnevnih aktivnosti i sposobnosti samozbrinjavanja</li> <li>Potrebitna je oksigenoterapija</li> </ul>
<b>Gr 4</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Posljedice opasne po život</li> <li>Potrebitna je hitna intervencija (traheotomija ili intubacija)</li> </ul>

Tabela 32. Preporuke u slučaju pulmoloških neželjenih efekata (15)

Pulmonalni neželjeni efekti	Dabrafenib - modifikacija doze	Trametinib - modifikacija doze
Intersticijska bolest pluća/pneumonitis	Nije potrebno modifikovati dozu dabrafeniba	Potrebno je trajno isključiti trametinib

### 2.1.5. Sorafenib - Multikinazni inhibitor

Sorafenib je oralni multikinazni inhibitor koji se koristi u terapiji neresekabilnim hepatocelularnim karcinomom (HCC) i uznapredovalim karcinomom bubrežnih ćelija (RCC), te karcinoma štitne žlijezde. On blokira enzim RAF kinazu, kritičnu komponentu RAF/MEK/ERK signalnog puta koji kontroliše diobu i proliferaciju ćelija, a pored toga, sorafenib inhibira VEGFR-2/PDGFR-beta signalnu kaskadu, čime blokira angiogenezu tumora. (Slika 17) (24)



Slika 17. Mehanizam dejstva sorafeniba (25)

**Neželjeni efekti:** Sorafenib je povezan sa neželjenim efektima kao što su: gubitak težine i gubitak apetita, mučnina/povraćanje, dijareja, suha koža, ranice u ustima, gubitak kose, promjene glasa ili umor. Takođe, javljaju se prolazna povećanja nivoa aminotransferaze u serumu tokom terapije, a izuzetno rijetko je povezan sa slučajevima klinički teškog oštećenja jetre. Sorafenib može uzrokovati hipertenziju. Tokom liječenje je potrebna redovna kontrola krvnog pritiska, te uključivanje antihipertenzivne terapije prema kardiološkim smjernicama. Liječenje ovim lijekom može uzrokovati sindrom šaka-stopalo, te je potrebno u pojedinim slučajevima ordinirati simptomatku terapiju shodno simptomima i kliničkoj slici, uz konsultaciju dermatologa. Sorafenib može uticati na funkciju štitne žlijezde, te je neophodna

endokrinološka obrada u slučaju simptomatologije: debljanje, netolerancija na hladnoću, usporen rad srca, zavoj ili neobičan umor. (24, 25, 26)

Neželjeni efekti Gr 1 i 2 koje se obično javljaju tokom liječenja (dermatološke manifestacije, dijareja, umor i hipertenzija) treba tretirati simptomatski i na vrijeme s ciljem da se pacijentu omogući nastavak daljeg specifičnog onkološkog liječenja i primjene sorafeniba. (27) Dermatološki neželjeni efekti i modifikacija doze lijeka predstavljeni su u tabeli 33.

Tabela 33. Dermatološka toksičnost i modifikacija doze lijeka (27)

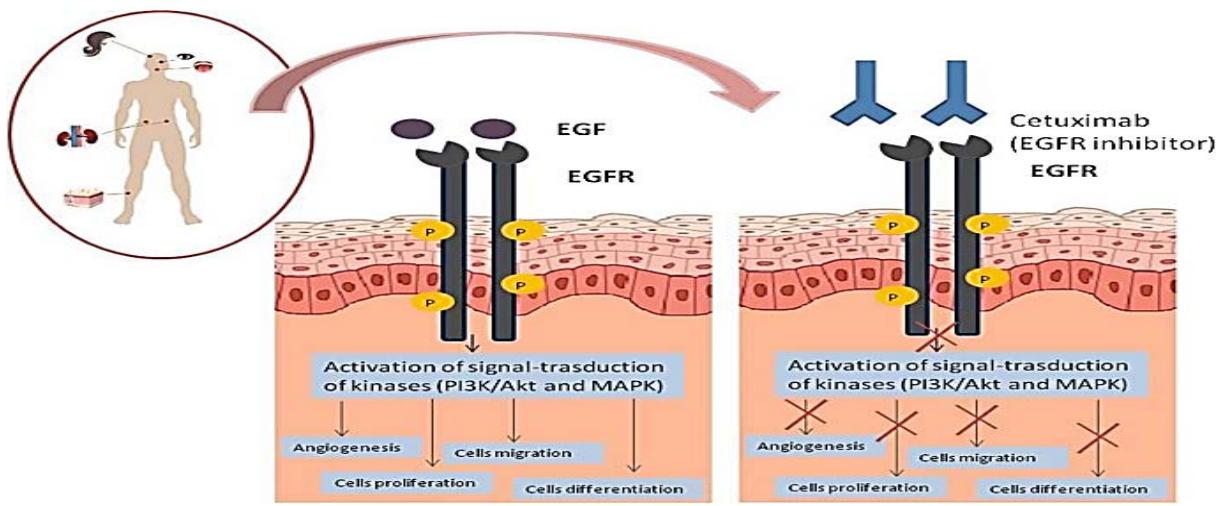
Gradus	Preporuke za dalji tretman
Gr 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nastaviti primjenu sorafeniba i primjeniti lokalnu terapiju za ublažavanje simptoma.</li> </ul>
Gr 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prva pojava: Nastaviti primjenu sorafeniba i primjeniti lokalnu terapiju za ublažavanje simptoma, te ako nema poboljšanja u roku od 7 dana, prekinuti liječenje i smanjiti dozu:</li> <li>Nema poboljšanja u roku od 7 dana ili druge ili treće pojave: Zaustaviti primjenu lijeka dok se toksičnost ne povuče do Gr 0 - 1, a zatim smanjiti dozu za 1 nivo (tj. 400 mg dnevno ili 400 mg svakih 7 dana)</li> <li>Četvrta pojava: trajno obustaviti primjenu sorafeniba</li> </ul>
Gr 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prva ili druga pojava: Zaustaviti primjenu lijeka dok se toksičnost ne smanji do Gr 0 - 1, a zatim smanjiti dozu za jedan nivo (tj. 400 mg dnevno ili 400 mg svakih 7 dana)</li> <li>Treća pojava: trajno obustaviti primjenu sorafeniba</li> </ul>
Gr 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Posljedice opasne po život</li> <li>Potrebna je hitna intervencija dermatologa i prekid primjene lijeka</li> </ul>

- Prvo smanjenje doze: 600 mg/dan (podijeljeno u 2 doze od 400 mg i 200 mg u razmaku od 12 sati); Drugo smanjenje doze: 200 mg na 12 sati; Treće smanjenje doze: 200 mg dnevno (24).

## 2.2. "MABOVI"

### 2.2.1. Cetuximab inhibitor receptora epidermalnog faktora rasta – EGFR

Cetuximab je indikovan za liječenje pacijenata s metastatskim kolorektalnim karcinomom koji eksprimira receptor za epidermalni faktor rasta (EGFR) sa "divljim tipom" RAS gena, te za liječenje karcinoma glave i vrata (Slika 18). (28)



Slika 18. Mehanizam dejstva cetuximaba (29)

**Doziranje:** Prije prve infuzije, kao i svake sljedeće, neophodna je predikacija antihistamincima i kortikosteroidima najmanje jedan sat prije primjene cetuximaba. Lijek se se kod svih indikacija primjenjuje jednom sedmično. Početna doza cetuximaba je  $400 \text{ mg/m}^2$  tjelesne površine. Sve sljedeće sedmične doze su  $250 \text{ mg/m}^2$ . (28)

**Neželjeni efekti:** Glavni neželjeni efekti primjene lijeka su **kožne reakcije** koje se pojavljuju kod više od 80 % pacijenata, potom **hipomagnezijemija** koja se pojavljuje kod više od 10 % pacijenata.

Nisu tako rijetke ni reakcije koje nastaju pri intravenskoj aplikaciji lijeka koje se manifestuju kao blagi do umjereni simptomi u više od 10 % slučajeva, dok se teški simptomi, uključujući **anafilaktičku reakciju**, pojavljuju kod više od 1 % pacijenata, a nekad su praćeni i fatalnim ishodom. Takve reakcije zahtjevaju trajni prekid liječenja cetuximabom, te hitnu intervenciju. Simptomi podrazumijevaju bronhospazam, urtikariju, hipotenziju ili hipertenziju, gubitak svijesti ili šok. U rijetkim slučajevima primjećeni su angina pektoris, infarkt miokarda ili srčani zastoj. Ovi simptomi se mogu javiti tokom početne infuzije, probne doze lijeka, ali i nakon nekoliko sati ili čak pri sljedećim ciklusima terapije. Anafilaktičke reakcije mogu nastupiti čak u prvih nekoliko minuta prve infuzije, zbog prethodno stvorenih IgE antitijela koja unakrsno reagiraju s cetuximabom. Te su reakcije često povezane s bronhospazmom i urtikarijom. Mogu nastati usprkos primjeni premedikacije. Rizik od pojave anafilaktičkih reakcija

značajno je povećan kod pacijenata s poznatom alergijom na crveno meso ili ugrize krpelja ili pozitivnim rezultatima testova na IgE antitijela protiv cetuksimaba ( $\alpha$ -1-3-galaktoze). Kod tih pacijenata cetuksimab se smije primijeniti tek nakon pažljive procjene koristi i rizika i samo pod pažljivim nadzorom dobro uvježbanog osoblja sa spremnom opremom za reanimaciju. Prvu dozu treba aplikovati polako i brzina ne smije biti veća od 5 mg/min, dok istovremeno treba pažljivo nadzirati sve vitalne znakove tijekom najmanje dva sata. Ako se za vrijeme aplikovanja prve infuzije unutar prvih 15 minuta pojave reakcije povezane s primjenom lijeka, infuziju treba zaustaviti. Prije davanja sljedećeg ciklusa terapije treba sprovesti pažljivu procjenu koristi i rizika, te uzeti u obzir i mogućnost da je pacijent stvorio IgE antitijela na cetuksimab. (28, 29, 30)

Ako se reakcija povezana s primjenom cetuksimaba pojavi kasnije tokom primjene lijeka ili pri sljedećim ciklusima terapije, dalji postupak zavisi o njenoj težini (Tabela 34). (28)

**Tabela 34. Primjena cetuksimaba kod 1 – 4. gradusa neželjenih reakcija (anafilaksia)**

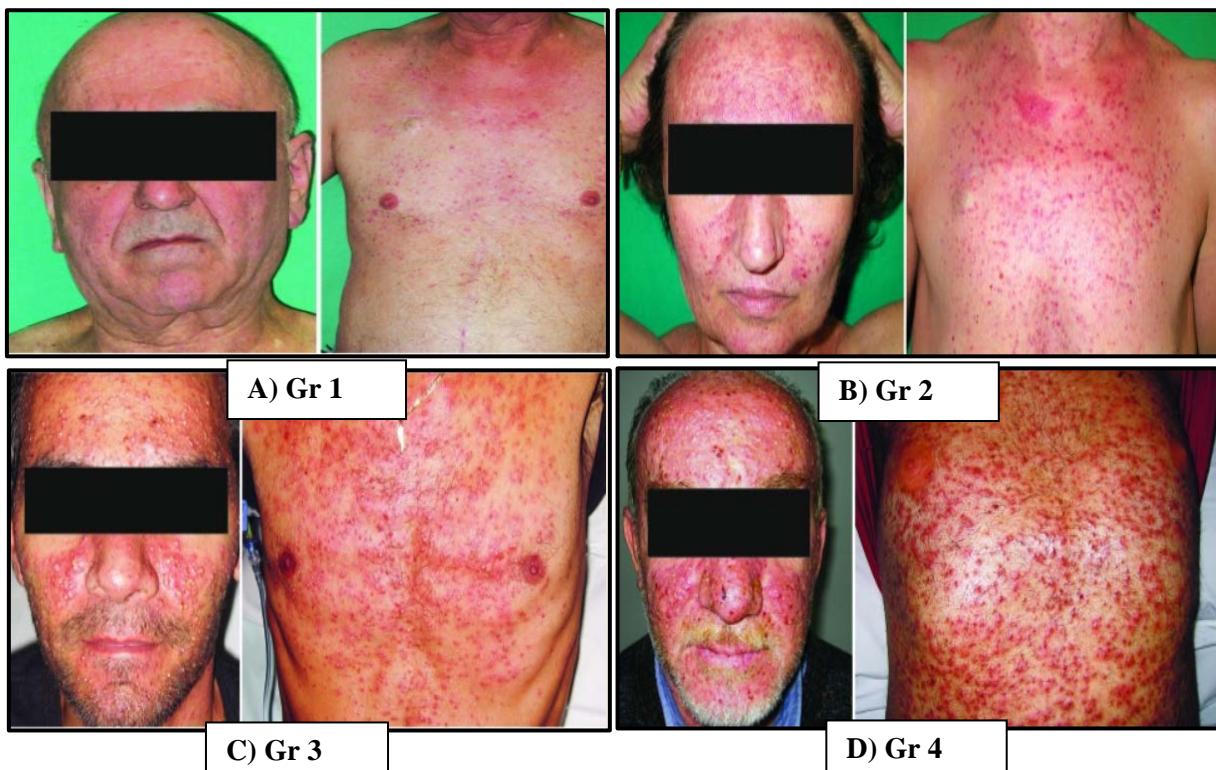
Gradus	Preporuka
<b>Gr 1</b>	Nastaviti sporu infuziju pod pažljivim nadzorom
<b>Gr 2</b>	Nastaviti sporu infuziju i odmah uvesti terapiju shodno simptomatologiji
<b>Gr 3</b>	Odmah obustaviti primjenu cetuksimaba, potrebno je agresivno liječiti simptome i kontraindikovati dalju primjenu cetuksimaba.
<b>Gr 4</b>	

- **Dermatološke reakcije** su najčešći (80 %) neželjeni efekti primjene cetuksimaba. Manifestuju se u vidu osipa koji izgleda kao akne i/ili manje učestalo, kao svrb, suha koža, deskvamacija, hipertrikoza ili promjene noktiju (paronihijsa). Otprikljike, oko 15 % kožnih reakcija su teške, uključujući pojedinačne slučajevne nekroze kože. Većina dermatoloških reakcija se razvije unutar prve tri sedmice od početka liječenja. Najčešće se povlače bez posljedica tokom perioda pauze u liječenju ako se slijedi preporučeni režim prilagođavanja doze. Lezije kože uzrokovane cetuksimabom povećavaju rizik od sekundarnih infekcija (uglavnom bakterijskih), a prijavljeni su slučajevi stafilocoknog sindroma oparene kože, nekroze i sepse, u nekim slučajevima s fatalnim ishodom. Kožne reakcije su vrlo česte te mogu biti uzrok privremenog ili trajnog prekida liječenja. U skladu sa smjernicama o kliničkoj praksi treba razmotriti profilaktičku upotrebu oralnih tetraciklina (6 - 8 sedmica) i topikalnu primjenu kreme 1 % - tñog hidrokortizona. Topikalni kortikosteroidi umjerene do velike jačine ili oralni tetraciklini koriste se za liječenje dermatološke toksičnosti (Tabela 35). (28, 30, 31)

Tabela 35. Preporuke za tretman dermatološke toksičnosti prema gradusima (28, 29)

Gradus	Tretman
<b>Gr 1 (Slika 19A):</b> • Papule/pustule pokrivaju < <b>10 % BSA</b> , ili asimptomatski eritem.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nastaviti terapiju pod pažljivim kliničkim nadzorom, <b>nije indikovan prekid primjene cetuksimaba.</b></li> </ul>
<b>Gr 2 (Slika 19B):</b> • Erupcija papula (Gr 2A) i pustula (Gr 2B) koje pokrivaju < <b>50 % BSA</b> ; • Umjereno teških simptoma, ne otežavaju svakodnevne aktivnosti	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Nastaviti terapiju cetuksimabom bez modifikacije doze;</b></li> <li>Lokalni antibiotski tretman sa 1 % klindamicin gelom / 3 % eritromicinom gelom/kremom ili 0,75 – 1 % metronidazolom kremom/gelom 2 puta dnevno do poboljšanja do Gr 1;</li> <li>Benzoil peroksid treba izbjegavati;</li> <li>Za lezije vlastišta može se primijeniti 2 % losion eritromicina;</li> <li>Kada prevladavaju papule (Gr 2A), ne preporučuje se sistemska terapija;</li> <li>Kada prevladaju pustule (Gr 2B), proručuje se uvođenje oralnih polusintetskih tetraciklina (minociklin 100 mg/dan ili doksiciklin 100 mg/dan) do <math>\geq 4</math> sedmice.</li> </ul>
<b>Gr 3 (Slika 19C):</b> • Erupcija papula (Gr 3A) i pustula (Gr 3B) koje pokrivaju > <b>50 % BSA</b> ; • Teški simptomi, koji otežavaju svakodnevne aktivnosti	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Odmah obustaviti primjenu cetuksimaba tokom 21 dan,</b> potrebno je agresivno liječiti simptome oralnim tetraciklinima, topikalnim kortikosteroidima velike jačine i lokalno hidrokortizonom.</li> <li>Liječenje se smije ponovno započeti samo ako se dermatološka toksičnost vrati na karakteristike Gr 2.</li> <li>Lokalni tretman preporučen za Gr 2 može se koristiti zajedno sa sistemskom terapijom <b>oralnim polusintetskim tetraciklinom</b> (minociklin, doksiciklin) tokom <math>\geq 4</math> nedelje i dok je osip simptomatski;</li> <li>Preporučuje se liječenje <b>oralnim kortikosteroidima</b> (metilprednizolon 0,4 mg/kg, prednizon 0,5 mg/kg) do 10 dana.</li> <li>Ako se teška kožna toksičnost pojavila prvi put, liječenje cetuksimabom se može nastaviti u istoj dozi. S drugim ili trećim pojavljivanjem teških kožnih reakcija liječenje cetuksimabom mora se ponovo prekinuti, a može se nastaviti manjom dozom (<math>200 \text{ mg/m}^2</math> tjelesne površine nakon drugog pojavljivanja, odnosno <math>150 \text{ mg/m}^2</math> nakon trećeg pojavljivanja) samo ako se reakcija vratila na nivo Gr 2.</li> <li>Kod teške simptomatologije Gr 3 i pacijenata koji ne reaguju na navedenu terapiju indikovano je liječenje:</li> <ul style="list-style-type: none"> <li>- oralnim retinoidima (izotretinojn 0,3 - 0,5 mg/kg),</li> <li>- i.v. kortikosteroidima (metilprednizolon, deksametazon),</li> <li>- intramuskularnim (i.m.) / i.v. antihistaminicima (hlorfenamin),</li> <li>- i.v. antibioticima i adekvatnom hidratacijom.</li> </ul> </ul>

<b>Gr 4 (Slika 19D):</b> <b>Generalizovani osip koji zahtijeva hitan tretman.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Odmah i definitivno prekinuti liječenje cetuksimabom;</b></li> <li>• Primjeniti lokalnu terapiju prema preporukama za Gr 3;</li> <li>• Razmotriti liječenje:           <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>oralnim retinoidima</b> (izotretinojn 0,3 – 0,5 mg/kg),</li> <li>- <b>i.v. kortikosteroidima</b> (metilprednizolon, deksametazon),</li> <li>- <b>i.m. ili i.v. antihistaminicima</b> (antihistaminici),</li> <li>- <b>i.v. antibioticima</b> (gentamicin) i <b>i.v. hidratacija</b>.</li> </ul> </li> </ul>
--------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------



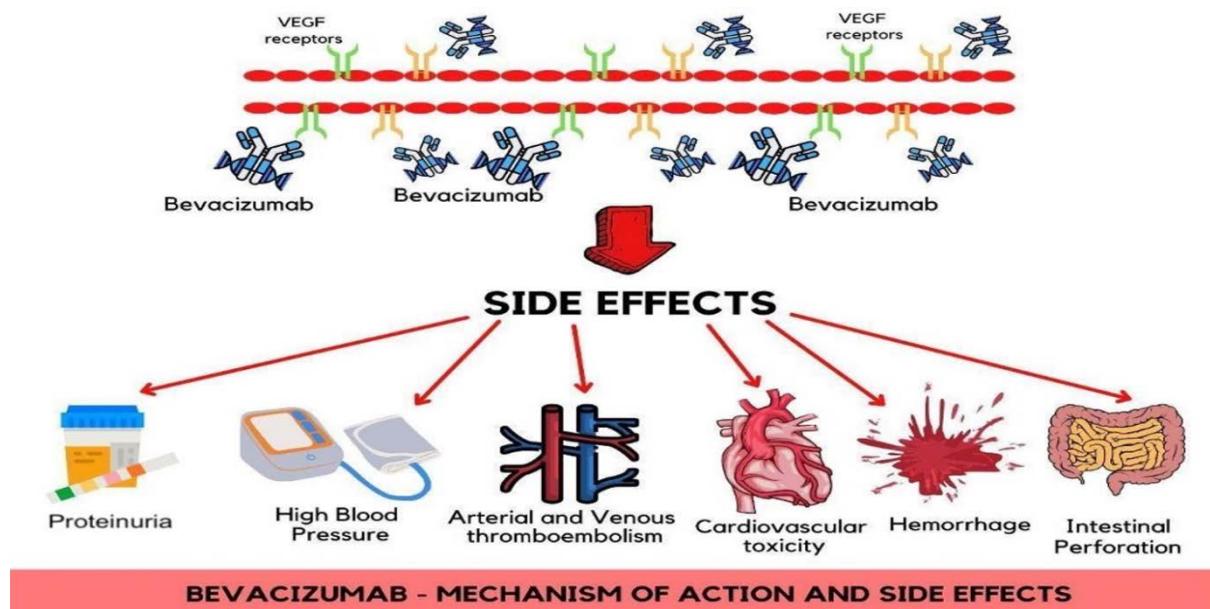
Slika 19. Gradusi dermatološke toksičnosti: A) Gr 1; B) Gr 2; C) Gr 3; D) Gr 4 (29)

• **Elektrolitni disbalans:** **hipomagnezemija** je reverzibilna, po isključivanju cetuksimaba. Dodatno, kao posljedica proliva može se pojaviti **hipokalemija**. Moguća je i pojava **hipokalcemije**, u kombinaciji s hemoterapijom na bazi platine učestalost teške hipokalcemije može biti naročito povećana. Kontrola elektrolita u serumu preporučuje se prije početka liječenja cetuksimabom te periodično, tokom liječenja uz nadoknadu elektrolita prema nalazu.

• **Pulmološka toksičnost:** Opisani su slučajevi intersticijske bolesti pluća, kao i slučajevi sa smrtnim ishodom, a većina bolesnika bila je iz japanske populacije. Pacijente je potrebno pažljivo pratiti. U slučaju simptoma (kao što su dispneja, kašalj, vrućica) ili radiografskog nalaza koji upućuje na intersticijsku bolest pluća, mora se bez odlaganja sprovesti dodatna dijagnostička obrada, te u slučaju potvrde dijagnoze, cetuksimab treba isključiti i pacijente liječiti pod nadzorom pulmologa. (28)

## 2.2.2. Bevacizumab inhibitor receptora vaskularnog endoteljnog faktora rasta – VGFR

Bevacizumab je inhibitor receptora vaskularnog endoteljnog faktora rasta koji se koristi za liječenje uznapredovalog karcinoma debelog crijeva, glioblastoma, karcinoma dojke i NSCLC. (32)



Slika 20. Mehanizam dejstva i neželjeni efekti bevacizumaba (33)

**Doziranje:** Preporučena doza bevacizumaba, primijenjenog u obliku intravenske infuzije, iznosi 5 mg/kg ili 10 mg/kg tjelesne težine jednom svake dvije sedmice odnosno 7,5 mg/kg ili 15 mg/kg tjelesne težine jednom svake tri sedmice, shodno indikacijama. Prva aplikacija se mora primijeniti u obliku intravenske infuzije tijekom 90 minuta. Ako pacijent dobro podnese prvu aplikaciju, drugu j

e moguće primjeniti tijekom 60 minuta, a u slučaju dobre tolerancije svaka sljedeći ciklus terapije se može aplikovati tijekom 30 minuta. (33)

**Neželjeni efekti** primjene bevacizumaba su: proteinurija (38 %), visok krvni pritisak (34 %), venska tromboembolija - VT (17 %), arterijska tromboembolija (4 %), kardiovaskularna toksičnost (4 %), krvarenje (3-4 %), perforacija crijeva (2 %) i sindrom leukoencefalopatije (<1% zahtijeva promptnu obustavu primjene bevacizumaba). (Slika 20) Druge potencijalne nuspojave se odnose na usporeno zarastanje rana, osip na koži i reakcije preosjetljivosti pri aplikaciji lijeka. (34)

**Proteinurija** podrazumijeva prisustvo proteina u urinu, a javlja se kod oko 38 % pacijenata liječenih bevacizumabom. Prije početka i tokom liječenja bevacizumabom preporučuje se kontrola proteinurije analizom urina pomoću test trakica, te u slučaju verifikovanih proteina u

urinu nepohodna je analiza proteinurije u 24-satnom urinu. Proteinurija Gr 4 (nefrotski sindrom) primjećena je kod oko 1,4 % pacijenata, te je u tom slučaju potrebno trajno isključiti bevacizumab. U tabeli 36. su prikazan gradusi proteinurije i preporuke za primjenu bevacizumaba. (32, 35)

Tabela 36. Gradusi proteinurije i preporuke za primjenu bevacizumaba (34, 35)

Gradus	Preporuke za tretman
<b>Gr 1:</b> 1+ na trakici za urin ili 0,15 - 1,0 g/24 h urina.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bez modifikacije doze bevacizumaba.</li> </ul>
<b>Gr 2:</b> 2+ do 3+ na trakici za urin ili > 1,0 - 3,5 g/24 h urina.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• U slučaju 2+ proteina na trakici za urin može se aplikovati bevacizumab, te prije narednog ciklusa tražiti analizu 24-satnog urina;</li> <li>• U slučaju 3+ proteina na trakici za urin, najprije je neophodna analiza 24-satnog urina, te je kontraindikovana primjena bevacizumaba u slučaju proteinurije &gt; 2g/24h;</li> <li>• Dalji nastavak primjene lijeka kada proteinurija bude ≤ 2g/24h</li> </ul>
<b>Gr 3:</b> 4+ na trakici za urin ili > 3,5 g/24h urina.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Obustaviti primjenu bevacizumaba;</li> <li>• Dalji nastavak primjene lijeka kada proteinurija bude ≤ 2g/24h.</li> </ul>
<b>Gr 4:</b> Nefrotski sindrom	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Obustaviti primjenu bevacizumaba;</li> <li>• Dalji tretman pod kontrolom nefrologa.</li> </ul>

**Hipertenzija** se javlja kod oko 34 % pacijenata tokom primjene bevacizumaba, te je neophodna redovna kontrola krvnog pritiska tokom liječenja (Tabela 37). U većini slučajeva hipertenzija se uspješno reguliše standardnom antihipertenzivnom terapijom. Upotreba diureтика za regulaciju hipertenzije ne preporučuje se kod pacijenata koji uz bevacizumab primaju hemoterapiju na bazi cisplatine. Bevacizumab treba trajno isključiti ako se medicinski značajna hipertenzija ne može odgovarajuće kontrolisati antihipertenzivima ili ako se kod pacijenta razvije hipertenzivna kriza ili hipertenzivna encefalopatija. (32, 36)

Tabela 37. Gradusi hipertenzije, preporuke za tretman i primjenu bevacizumaba (34)

Gradus	Preporuke za tretman
<b>Gr 1:</b> Asimptomatski, prolazni (< 24 sata) porast dijastolnog krvnog pritiska > 20 mmHg ili > 150/100 mmHg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bez modifikacije doze bevacizumaba.</li> </ul>
<b>Gr 2:</b> Ponavljeni / perzistirajući (> 24 sati) ili simptomatski porast dijastolnog krvnog pritiska > 20 mmHg ili simptomatski porast pritiska > 150/100 mmHg.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zaustaviti primjenu bevacizumaba i ordinirati antihipertenzivnu terapiju prema važećim preporukama nadležne ustanove;</li> <li>• Nastaviti aplikaciju lijeka kada pritisak bude &lt; 150/100 mmHg.</li> </ul>
<b>Gr 3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zaustaviti primjenu bevacizumaba i uključiti više od jednog antihipertenziva oralno ili intenzivniju terapiju nego prethodno, te ukoliko se sa antihipertenzivima ne postigne kontrola tenzije na 150/100 mmHg isključiti bevacizumab.</li> </ul>
<b>Gr 4:</b> Hipertenzivna encefalopatija	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Obustaviti primjenu bevacizumaba;</li> <li>• Dalji tretman pod kontrolom kardiologa i neurologa.</li> </ul>

**Venska i arterijska tromboembolija** javljaju se u 17 %, odnosno 4 % slučajeva. Pacijentkinje koje se liječe bevacizumabom u kombinaciji s paklitakselom i cisplatinom zbog perzistentnog, recidivirajućeg ili metastatskog karcinoma cerviksu u povećanom su riziku od nastanka venskih tromboembolija. Primjenu bevacizumaba treba prekinuti kod pacijenata s tromboembolijskim komplikacijama Gr 4, uključujući plućnu emboliju, dok one sa tromboembolijskim reakcijama Gr  $\leq 3$  treba adekvatno pratiti. Učestalost cerebrovaskularnog inzulta, tranzitornih ishemijskih ataka, te infarkta miokarda povećava se pri kombinovanoj primjeni bevacizumaba i hemoterapije. Shodno tome, pacijenti koji se liječe bevacizumabom u kombinaciji sa hemoterapijom, a u anamnezi imaju arterijsku tromboemboliju, dijabetes ili su stariji od 65 godina, imaju povećan rizik za razvoj arterijskih tromboembolijskih komplikacija tokom liječenja. U takvim slučajevima je potreban veći oprez pri liječenju. (2, 3) Kod pacijenata kod kojih se razviju arterijske tromboembolijske komplikacije liječenje treba trajno obustaviti (Tabela 38).

**Tabela 38. Gradusi tromboembolijskih komplikacija, preporuke za tretman i primjenu bevacizumaba (34, 37)**

Gradus	Preporuke za tretman
<b>Gr 1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bez modifikacije doze bevacizumaba</li> </ul>
<b>Gr 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bez modifikacije doze bevacizumaba</li> </ul>
<b>Gr 3 ili asimptomaski Gr 4</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ukoliko je planirana aplikacija antikoagulantne terapije u trajanju manjem od dvije sedmice, potrebno je napraviti pauzu u primjenu bevacizumaba dok traje antikoagulantna terapija;</li> <li>• U slučaju planirane antikoagulantne terapije u trajanju dužem od dvije sedmice, aplikacija bevacizumaba se može nastaviti nakon dvije sedmice pod sljedećim uslovima: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vrijednost INR-a treba da bude 2 – 3 prilikom promjene varfarina, LMWH.</li> <li>- Pacijent ne smije imati Gr 3 ili 4 hemaragijskih reakcija prilikom primjene antikoagulantne terapije.</li> </ul> </li> </ul>
<b>Gr 4 – simptomatski</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zaustaviti primjenu bevacizumaba</li> </ul>
<b>Bilo koji gradus arterijske tromboembolije</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zaustaviti primjenu bevacizumaba</li> </ul>

**Kardiološka toksičnost**, poput kongestivnog zatajenja lijeve komore, se javlja sa kod oko 4 % pacijenata liječenih bevacizumabom. Potreban je poseban oprez prilikom primjene bevacizumaba kod pacijenata koji imaju klinički značajno oboljene srca i krvnih sudova, poput bolesti koronarnih arterija ili kongestivnog zatajenja srca. U Tabeli 39. su preporuke za primjenu bevacizumaba kod različitih gradusa kardiološke toksičnosti.

**Tabela 39. Kardiološka toksičnost i preporuke za dalju primjenu bevacizumaba (37)**

Gradus	Preporuke za tretman
<b>Gr 1 i Gr 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bez modifikacije doze bevacizumaba</li> </ul>
<b>Gr 3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Isključiti bevacizumab dok se kardiološka toksičnost ne smanji do ≤ Gr 1</li> </ul>
<b>Gr 4</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zaustaviti primjenu bevacizumaba</li> </ul>

**Hemaragija**, kao posljedica primjene bevacizumaba, javlja se kod oko 3 – 4 % pacijenata. Pri njegovoј primjeni povećava se rizik od krvarenja, a posebno krvarenja koje je povezano sa tumorom. Nema podataka o sigurnosnom profilu bevacizumaba kod pacijenata s urođenom

hemoragijskom dijatezom, niti za pacijente koji su prije početka primjene bevacizumaba dobijali punu dozu antikoagulanasa za liječenje tromboembolije, jer takvi bolesnici nisu bili uključeni u klinička ispitivanja. Stoga je potreban poseban oprez prije početka liječenja takvih pacijenata. Takođe, pacijente treba adekvatno pratiti kako bi se uočili eventualni znakovi i simptomi krvarenja u CNS, te u slučaju intrakranijalnog krvarenja obustaviti dalje liječenje. Primjena VEGFR inhibitora kod pacijenata s hipertenzijom može uticati na stvaranje aneurizame i/ili disekcije aorte. Prije početka primjene lijeka potrebno je pažljivo razmotriti rizik i benefit liječenja po pacijenta. Krvarenje u kožu i sluznice zabilježeno je kod oko 50 % bolesnika liječenih bevacizumabom. Najčešće se radilo o epistaksi Gr 1, koja je trajala manje od 5 minuta i povukla se bez medicinske intervencije, te nije zahtijevala promjene u režimu primjene bevacizumaba. Važno je napomenuti da je kontraindikovana primjena bevacizumaba kod pacijenata koji su nedavno imali plućno krvarenje/hemoptizu ( $> 2,5$  ml svježe krvi). Svako krvarenja Gr 3 i 4 zahtijeva isključivanje bevacizumaba iz terapije – Tabela 40. (32, 34, 38)

Tabela 40. Hemoragija i preporuke za dalju primjenu bevacizumaba (38)

Gradus	Preporuke za primjenu bevacizumaba
<b>Gr 1 i Gr 2 bez krvarenja u CNS i pluća</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bez modifikacije doze bevacizumaba</li> </ul>
<b>Gr 3 bez krvarenja u CNS, pluća i kičmenu moždinu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pauza u primjenu bevacizumaba dok se ne ispoštuju sljedeći kriterijumi: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Zaustaljeno krvarenje i stabilna vrijednost hemoglobina,</li> <li>- Nema hemoragijske dijateze koja bi mogla da poraste prilikom primjene bevacizumaba,</li> <li>- Bez anatomske i patološke signifikantnosti za povećan rizik od ponovnog krvarenja.</li> <li>- Pri ponavljanim epizodama krvarenja Gr 3 definitivno isključiti bevacizumab.</li> </ul> </li> </ul>
<b>Gr 4 bez krvarenja u CNS, pluća i kičmenu moždinu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trajno zaustaviti primjenu bevacizumaba</li> </ul>
<b>Gr 1 sa krvarenjem u CNS, pluća i kičmenu moždinu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pauza u primjenu bevacizumaba dok se ne ispoštuju prethodno navedeni kriterijumi za Gr 3.</li> </ul>
<b>Gr 2, 3, 4 sa krvarenjem u CNS, pluća i kičmenu moždinu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trajno zaustaviti primjenu bevacizumaba</li> </ul>

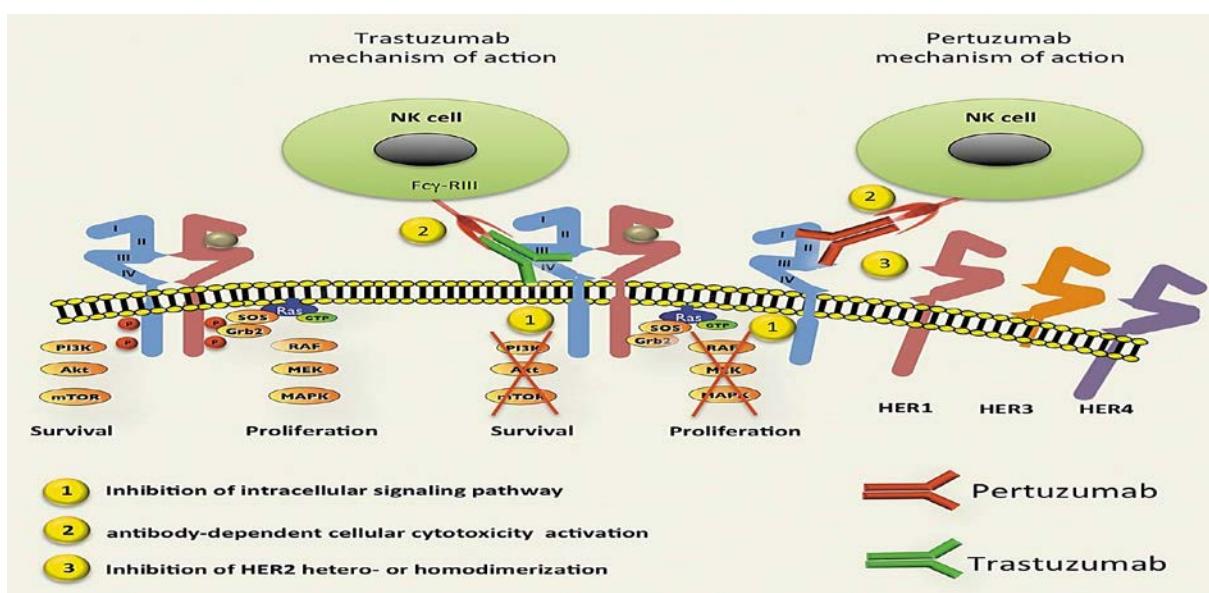
**Fistule i perforacija gastrointestinalnog trakta** se javlja sa većom učestalosti kod pacijenata liječenih bevacizumabom. Prethodna radioterapija zahvaćenog područja, te intra-abdominalni upalni process, povećavaju rizik od brzog nastanka gastrointestinalno-vaginalne i traheoezofagealnom fistule, te posljedične perforacije. Fistule se uglavnom pojavljuju u prvih šest mjeseci liječenja, te je dalji nastavak primjene terapije kontraindikovan. (34, 38)

Bevacizumab između ostalog, ima negativan uticaj za proces zarastanja rana. Važno je pratiti preporuke u odgađanju primjene bevacizumaba najmanje 28 dana nakon veće operacije ili dok rana od operacije ne zaraste u potpunosti. Ukoliko se u toku liječenja primjeti komplikacija u procesu zarastanja rane, kao i u planiraju operativnog zahvata, potrebno je napraviti pauzu u liječenju. Takođe, povremeno se javljaju i slučajevi nekrotizirajućeg fascitisa sa teškim posljedicama. U tom slučaju, terapiju bevacizumabom treba odmah obustaviti i započeti odgovarajuće liječenje. (34)

### 2.2.3. Pertuzumab inhibitor receptora humanog epidermalnog faktora rasta - HER2

Pertuzumab je inhibitor receptora HER2 (Slika 21), a indikacije za njegovu primjenu su sljedeće:

- neoadjuvantno liječenje HER2+ i lokalno uznapredovalog, karcinoma dojke u ranom stadijumu s velikim rizikom od recidiva u kombinaciji s trastuzumabom i hemoterapijom;
- adjuvantno liječenje HER2+ ranog karcinoma dojke s velikim rizikom od recidiva;
- liječenje metastatskog HER2+ karcinoma dojke u kombinaciji s trastuzumabom i docetakselom ili lokalno recidivirajućeg neresekabilnog karcinoma dojke koji prethodno nisu primali anti-HER2 terapiju ni hemoterapiju za liječenje metastatske bolesti. (39)



Slika 21. Mehanizam dejstva trastuzumaba i pertuzumaba (40)

**Doziranje:** Preporučena početna udarna doza pertuzumaba je 840 mg, u obliku 60-minutne intravenske infuzije. Svaka sljedeća aplikacija je za tri sedmice sa dozom održavanja od 420 mg tokom 30 do 60 minuta. U slučaju odgodanja ili propuštanja doze u period  $< 6$  sedmica dozu od 420 mg pertuzumaba treba primjeniti što je prije moguće, a u slučaju  $> 6$  sedmica udarnu dozu od 840 mg pertuzumaba treba ponovno aplikovati u obliku 60-minutne infuzije, a nakon toga nastaviti liječenje intravenskom dozom održavanja od 420 mg, svake 3 sedmice. (39)

**Neželjeni efekti:** disfunkcija lijeve komore, proliv i anafilaktičke reakcije na primjenu lijeka.

**Disfunkcija lijeve komore:** Prema studiji CLEOPATRA, stopa disfunkcije lijeve komore bila je nešto niža u grupi koja je primala pertuzumab (6,6 %) nego u kontrolnoj grupi (8,6 %). Smanjenje LVEF 10 % ili više od početne vrijednosti, do absolutne vrijednosti manje od 50 % desilo se kod 6,1 % pacijenata liječenih pertuzumabom, a 7,4 % u kontrolnoj grupi. (41)

Prije početka primjene pertuzumaba i redovno u tromjesečnim intervalima tokom liječenja, neophodno je procijeniti LVEF. Primjena pertuzumaba se mora obustaviti na najmanje 3 sedmice ako se pojave bilo kakvi znakovi i simptomi koji ukazuju na kongestivnu srčanu insuficijenciju, trajno se mora obustaviti ako se isto potvrdi. (40)

Pacijenti s metastatskim karcinomom dojke: LVEF prije liječenja mora biti  $\geq 50\%$ . Primjena pertuzumaba i trastuzumaba se mora prekinuti na najmanje 3 sedmice u slučaju: smanjenja LVEF na manje od 40 % ili LVEF od 40 do 45 % uz smanjenje za  $\geq 10\%$  u odnosu na vrijednost prije liječenja. Liječenje se može nastaviti ako se LVEF oporavi na  $> 45\%$  ili na 40 - 45 % uz smanjenje za  $< 10\%$  u odnosu na vrijednost prije liječenja. (40, 41)

Pacijenti s ranim karcinomom dojke: LVEF prije liječenja mora biti  $\geq 55\%$  (odnosno  $\geq 50\%$  nakon završetka liječenja antraciklinima). Primjena pertuzumaba i trastuzumaba se mora prekinuti na najmanje 3 sedmice u slučaju: smanjenja LVEF na manje od 50 % uz smanjenje za  $\geq 10\%$  u odnosu na vrijednost prije liječenja. Liječenje se može nastaviti ako se LVEF oporavi na  $\geq 50\%$  ili ako se razlika u odnosu na vrijednost prije liječenja smanji na  $< 10\%$ . (40)

**Dijareja:** pertuzumab može izazvati težak proljev koji se najčešće javlja prilikom istovremene primjene s taksanima. Dijareja se lijeći shodno standarnoj praksi i smjernicama. U pojedinim slučajevima, posebno kod starijih pacijenata i u slučaju teške i drugotrajne dijareje, treba primjeniti Loperamid i infuzione otopike, te korigovati elektrolitni disbalans. U tim slučajevima treba napraviti kratku pauzu u primjenu pertuzumaba i hemoterapije, a kad se dijareja stavi pod kontrolu, liječenje pertuzumabom može se ponovno započeti. (40, 41)

#### **2.2.4. Trastuzumab inhibitor receptora humanog epidermalnog faktora rasta - HER2**

Trastuzumab je inhibitor HER2 receptora (Slika 21) i koristi se u liječenju pacijenata s HER2+ ranim i metastatskim karcinom dojke, te za liječenje metastatskog karcinoma želuca. Testiranje ekspresije HER2 je neophodno prije početka liječenja. (42)

**Doziranje:** Preporučena početna udarna doza iznosi 8 mg/kg tjelesne težine, a potom u troseđemičnim intervalima slijedi doza održavanja od 6 mg/kg tjelesne težine. Udarnu dozu lijeka potrebno je primijeniti u 90-minutnoj intravenskoj infuziji. Pacijente je potrebno opservirati najmanje 6 sati nakon početka prve infuzije, te 2 sata nakon početka svake sljedeće infuzije kako bi se uočili simptomi poput temperature i groznice, te drugi simptomi koji su vezani uz primjenu infuzije. Prekid ili usporavanje infuzije mogu pomoći u kontrolisanju takvih simptoma, a terapija se može nastaviti nakon povlačenja simptoma. Ako je pacijent dobro podnio početnu udarnu dozu, sljedeće doze se mogu aplikovati u 30-minutnoj infuziji. (41, 42)

**Neželjeni efekti:** disfunkcija lijeve komore, pulmološka toksičnost, anafilaktička reakcija na primjenu terapije,

**Disfunkcija lijeve komore:** tokom primjene lijeka trastuzumaba postoji povećan rizik od razvoja kongestivne srčane insuficijencije ili asimptomatske disfunkcije srca. Svi pacijenti koji su kandidati za primjenu trastuzumaba trebaju inicijalno obaviti kompletan kardiološki pregled, te ponavljane kontrole na tri mjeseca i svakih šest mjeseci nakon završenog liječenja do ukupno 24 mjeseca. Neophodan je poseban oprez pri liječenju pacijenata sa kardiološkim pridruženim bolestima, te kod starijih pacijenata i LVEF < 55 %. Ako LVEF padne za ≥ 10 % od početne vrijednosti i na manje od 50 % terapiju je potrebno prekinuti i ponoviti procjeniti LVEF unutar tri sedmice. Ako se LVEF ne poboljša ili se još više smanji, ili ako se razvije simptomatsko kongestivno zatajenje srca, potrebno je razmotriti mogućnost prekida primjene trastuzumaba. Važno je napomenuti da trastuzumab može biti prisutan u cirkulaciji do sedam mjeseci nakon prestanka liječenja, te je u tom periodu potrebno izbjegavati primjenu antraciklina. (42, 43)

**Pulmološka toksičnost:** intersticijska bolest pluća, sindroma akutnog respiratornog distresa, upale pluća, pneumonitis, pleuralni izliv, akutni plućni edema i respiratorna insuficijencija. Pacijenti sa dispnjom u mirovanju uslijed komplikacija uznapredovale maligne bolesti i drugih komorbiditeta, mogu imati povećan rizik od plućnih reakcija, te je kontraindikovana primjena trastuzumaba kod takvih pacijenata. (42)

## 2.2.5. Trastuzumab emtanzin – Kadcyla

Trastuzumab emtanzin se koristi za adjuvantno liječenje pacijenata s ranim HER2 pozitivnim karcinomom dojke koji imaju rezidualnu bolest, u dojci i/ili limfnim čvorovima, nakon neoadjuvantne terapije sa taksanima i ciljane HER2 terapije. Takođe, koristi se kao monoterapija HER2 pozitivnog, inoperabilnog lokalno uznapredovalog ili metastatskog karcinoma dojke koji je prethodno liječen trastuzumabom i taksanima. (44)

**Doziranje:** Preporučena doza trastuzumab emtanzina je 3,6 mg/kg tjelesne težine, a primjenjuje u obliku intravenske infuzije svake tri sedmice. Početna doza se primjenjuje tokom 90 minuta, a ukoliko je pacijent dobro podnio prethodnu terapiju, pri sljedećem ciklusu trastuzumab emtanzin se može primjenjivati tokom 30 minuta. (44)

**Neželjeni efekti** primjene trastuzumab emtanzina predstavljeni su u Tabelama 41, 42. i 43.

**Tabela 41. Raspored prilagođavanja doze lijeka (44)**

Raspored smanjivanja doze (početna doza je 3,6 mg/kg)	Doza koju treba primijeniti
Prvo smanjenje doze	3 mg / kg
Drugo smanjenje doze	2,4 mg / kg
Potreba za daljim smanjenjem doze	Prekinuti liječenje

Tabela 42. Neželjeni efekti terapije i preporuke za prilagodavanje doze (44, 45)

Prilagođavanje doze kod ranog karcinoam dojke		
Neželjeni efekat	Gradus	Prilagođavanje doze lijeka
<b>Trombocitopenija</b>	Gr 2 - 3 na dan kada je planirana primjena terapije ( $25 \text{ do } < 75 \times 10^{12} / \text{L}$ )	<ul style="list-style-type: none"> <li>Trastuzumab emtanzin (u nastavku lijek) se ne smije ordinirati dok se broj trombocita ne vrati na vrijednost <math>\text{Gr} \leq 1</math> (<math>\geq 75 \times 10^{12} / \text{L}</math>), a zatim liječenje treba nastaviti istom dozom.</li> <li>Ako pacijentu treba dva puta odgoditi primjenu doze zbog trombocitopenije, potrebno je razmotriti smanjenje doze za jedan nivo.</li> </ul>
	Gr 4 u bilo kojem trenutku ( $< 25 \times 10^{12} / \text{L}$ )	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lijek se ne smije primjeniti dok se broj trombocita ne vrati na vrijednosti <math>\text{Gr} \leq 1</math> (<math>\geq 75 \times 10^{12} / \text{L}</math>), a zatim dozu treba smanjiti za jedan nivo.</li> </ul>
<b>Hepatotoksičnost:</b> • Povišene vrijednosti alanin transaminaze (ALT)	Gr 2 – 3: $> 3,0 \text{ do } \leq 20 \times \text{GRV}$ na dan kada je planirana primjena terapije	Trastuzumab emtanzin se ne smije ordinirati dok se ALT ne vrati na vrijednost $\text{Gr} \leq 1$ , a zatim dozu treba smanjiti za jedan nivo.
	Gr 4: $> 20 \times \text{GRV}$ u bilo kojem trenutku	Prekinuti primjenu lijeka.
• Povišene vrijednosti aspartat transaminaze (AST)	Gr 2: $> 3,0 \text{ do } \leq 5 \times \text{GRV}$ na dan kada je planirana primjena terapije	Lijek se ne smije ordnirati dok se AST ne vrati na vrijednost $\text{Gr} \leq 1$ , a zatim liječenje treba nastaviti istom dozom.
	Gr 3: $> 5 \text{ do } \leq 20 \times \text{GRV}$ na dan kada je planirana primjena terapije	Lijek ne smije se primjeniti dok se AST ne vrati na vrijednost $\text{Gr} \leq 1$ , a zatim dozu treba smanjiti za jedan nivo.
	Gr 4: ( $> 20 \times \text{GRV}$ u bilo kojem trenutku)	Prekinuti primjenu lijeka.
<b>Hiperbilirubinemija</b>	Ukupni bilirubin $> 1,0 \text{ do } \leq 2,0 \times \text{GRV}$ na dan kada je planirana primjena terapije	Lijek se ne smije aplikovati dok se ukupni bilirubin ne vrati na vrijednost $\leq 1,0 \times \text{GGN}$ , a zatim dozu treba smanjiti za jedan nivo.
	Ukupni bilirubin $> 2 \times \text{GRV}$ u bilo kojem trenutku	Prekinuti primjenu lijeka.

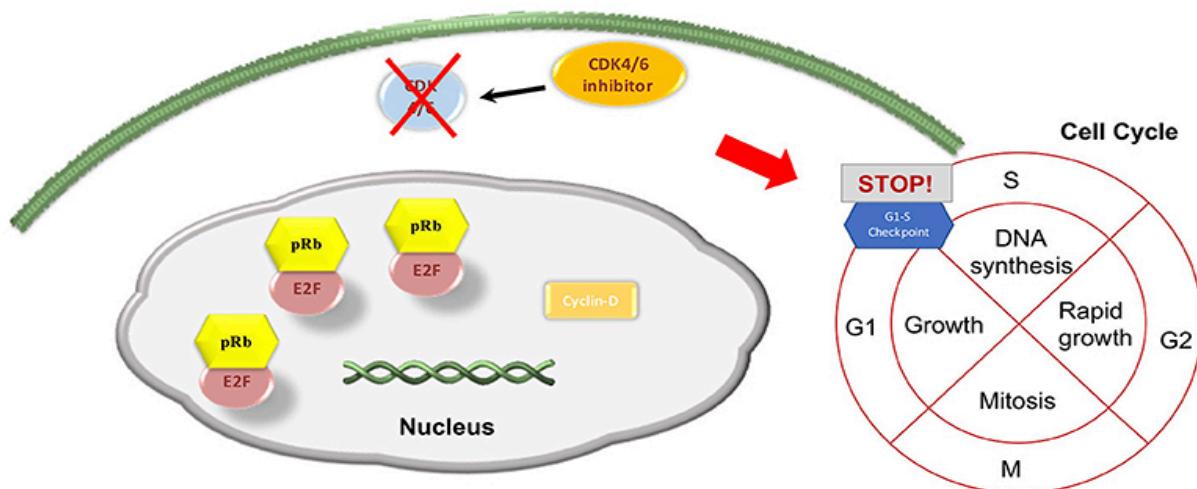
<b>Oštećenje jetre uzrokovano lijekom</b>	Vrijednosti serumskih transaminaza $> 3 \times \text{GRV}$ uz ukupni bilirubin $> 2 \times \text{GRV}$	Trajno obustaviti primjenu lijeka ako ne postoji nijedan drugi vjerljavati uzrok porasta vrijednosti jetrenih enzima i bilirubina, npr. jetrena metastaza ili istovremeno korišteni lijekovi.
<b>Nodularna regenerativna hiperplazija (NRH)</b>	Svi gradusi	Trajno obustaviti liječenje trastuzumab emtanzinom.
<b>Periferna neuropatija</b>	Gr 3 – 4	Trastuzumab emtanzin se ne smije aplikovati dok se neželjeni efekat na smanji na Gr $\leq 2$ .
<b>Kardiološka toksičnost</b> Disfunkcija lijeve komore	LVEF $< 45\%$	Trastuzumab emtanzin ne smije se primijeniti. Ponovno procijeniti LVEF unutar tri sedmice. Ako se potvrdi da je LVEF $< 45\%$ , prekinuti liječenje trastuzumab emtanzinom.
	LVEF od 45 % do $< 50\%$ i smanjenje za $\geq 10\%$ od početne vrijednosti	Lijek ne smije se primijeniti. Ponovno procijeniti LVEF unutar tri sedmice. Ako je LVEF i dalje $< 50\%$ i ako se nije vratio na $< 10\%$ razlike od početne vrijednosti, prekinuti liječenje trastuzumab emtanzinom.
	LVEF od 45 % do $< 50\%$ uz smanjenje za $< 10\%$ od početne vrijednosti.	Nastaviti primjenu lijeka i ponovno procijeniti LVEF unutar tri sedmice.
	LVEF $\geq 50\%$	Nastaviti liječenje trastuzumab emtanzinom.
<b>Insuficijencija srca</b>	Simptomatsko kongestivno zatajenje srca, sistolna disfunkcija lijeve komore Gr 3 - 4 ili zatajenje srca Gr 3 - 4, odnosno zatajenje srca Gr 2 uz LVEF $< 45\%$	Prekinuti dalju primjenu lijeka.
<b>Plućna toksičnost</b>	Intersticijska bolest pluća ili Pneumonitis	Trajno obustaviti primjenu lijeka
<b>Pneumonitis uzrokovana radioterapijom</b>	Gr 2	Prekinuti liječenje trastuzumab emtanzinom ako se nuspojava ne povlači uz standardno liječenje.
	Gr 3 – 4	Prekinuti dalju primjenu lijeka.

Tabela 43. Prilagođavanje doze trastuzumab emtanzina za metastatski karcinom dojke (46)

Prilagođavanje doze za metastatski karcinom dojke		
Nuspojava	Težina	Prilagodba liječenja
<b>Trombocitopenija</b>	Gr 3 (25 do $< 50 \times 10^{12} / L$ )	Trastuzumab emtanzin ne smije se primijeniti dok se broj trombocita ne vrati na vrijednost Gr $\leq 1$ ( $\geq 75 \times 10^{12} / L$ ), a zatim liječenje treba nastaviti istom dozom.
	Gr 4 ( $< 25 \times 10^{12} / L$ )	Trastuzumab emtanzin ne smije se primijeniti dok se broj trombocita ne vrati na vrijednost Gr $\leq 1$ ( $\geq 75 \times 10^{12} / L$ ), a zatim dozu treba smanjiti za jedan nivo.
<b>Povišene vrijednosti transaminaza (AST/ALT)</b>	Gr 2 ( $> 2,5$ do $\leq 5 \times$ GRV)	Nastaviti liječenje istom dozom.
	Gr 3 ( $> 5$ do $\leq 20 \times$ GRV)	Trastuzumab emtanzin se ne smije primijeniti dok se AST/ALT ne vrate na vrijednosti Gr $\leq 2$ , a zatim dozu treba smanjiti za jedan nivo.
	Gr 4 ( $> 20 \times$ GRV)	Prekinuti liječenje trastuzumab emtanzinom.
<b>Hiperbilirubinemija</b>	Gr 2 ( $> 1,5$ do $\leq 3 \times$ GRV)	Trastuzumab emtanzin se ne smije primijeniti dok se ukupni bilirubini ne vrate na vrijednost Gr $\leq 1$ , a zatim liječenje treba nastaviti istom dozom.
	Gr 3 ( $> 3$ do $\leq 10 \times$ GRV)	Trastuzumab emtanzin se ne smije se primijeniti dok se ukupni bilirubin ne vrati na vrijednost Gr $\leq 1$ , a zatim dozu treba smanjiti za jedan nivo.
	Gr 4 ( $> 10 \times$ GRV)	Prekinuti liječenje trastuzumab emtanzinom.
<b>Oštećenje jetre uzrokovano lijekom</b>	Vrijednosti transaminaza u serumu $> 3 \times$ GRV uz ukupni bilirubin $> 2 \times$ GRV	Trajno obustaviti primjenu lijeka ako ne postoji nijedan drugi vjerojatan uzrok porasta vrijednosti jetrenih enzima i bilirubina, npr. metastaze u jetri.
<b>Nodularna regenerativna hiperplazija (NRH)</b>	Svi gradusi	Trajno obustaviti liječenje trastuzumab emtanzinom.

<b>Disfunkcija lijeve komore</b>	Simptomatsko kongestivno zatajenje srca	Prekinuti liječenje trastuzumab emtanzinom.
	LVEF < 40 %	Trastuzumab emtanzin ne smije se primijeniti. Ponovno procijeniti LVEF unutar 3 sedmice. Ako se potvrdi da je LVEF < 40%, prekinuti liječenje trastuzumab emtanzinom.
	LVEF od 40 % do $\leq$ 45 % uz smanjenje za $\geq$ 10 % od početne vrijednosti	Trastuzumab emtanzin ne smije se primijeniti. Ponovno procijeniti LVEF unutar tri sedmice. Ako se LVEF nije vratio na vrijednost unutar 10 % od početne vrijednosti, prekinuti liječenje trastuzumab emtanzinom.
	LVEF od 40 % do $\leq$ 45 % uz smanjenje za < 10 % od početne vrijednosti	Nastaviti liječenje trastuzumab emtanzinom. Ponovno procijeniti LVEF unutar tri sedmice.
	LVEF > 45 %	Nastaviti primjenu lijeka.
<b>Periferna neuropatija</b>	Gr 3 – 4	Trastuzumab emtanzin ne smije se primijeniti dok se nuspojava ne ublaži do Gr $\leq$ 2.
<b>Plućna toksičnost</b>	Intersticijska bolest pluća ili pneumonitis	Trajno obustaviti liječenje trastuzumab emtanzinom.

**2.3 Inhibitori kinaze zavisne od ciklina (CDK 4/6 inhibitori)** djeluju tako što spriječavaju nastavak ćelijskog ciklusa, indukuju ćelijsko starenje i mogu promovisati uništavanje ćelija karcinoma efektom citotoksičnih T limfocita (Slika 22). Randomizovana klinička ispitivanja faze III su dokazala da CDK4/6 inhibitori u kombinaciji s nekoliko endokrinih agenasa poboljšavaju efikasnost liječenja u odnosu na samo endokrine lijekove za hormonski receptor pozitivan (HR+) HER2 negativan (HER2-) metastatski karcinom dojke. Na osnovu takvih rezultata, ove kombinacije su odobrene za kliničku upotrebu. Najvažniji predstavnici su: ribociklib, palbociklib, abemaciclib. U nastavku je predstavljen ribociklib i neželjeni efekti njegove primjene. (47, 48, 49)



Slika 22. Mehanizam dejstva CDK 4/6 inhibitora (49)

**2.3.1. Ribociklib** je CDK 4/6 inhibitor indikovan za liječenje pacijentkinja s lokalno uznapredovalim ili metastatskim HER2- i HR+ karcinomom dojke u kombinaciji s inhibitorom aromataze ili fulvestrantom kao početnom endokrinom terapijom, ili kod pacijentkinja koje su prethodno dobijale endokrinu terapiju. (50)

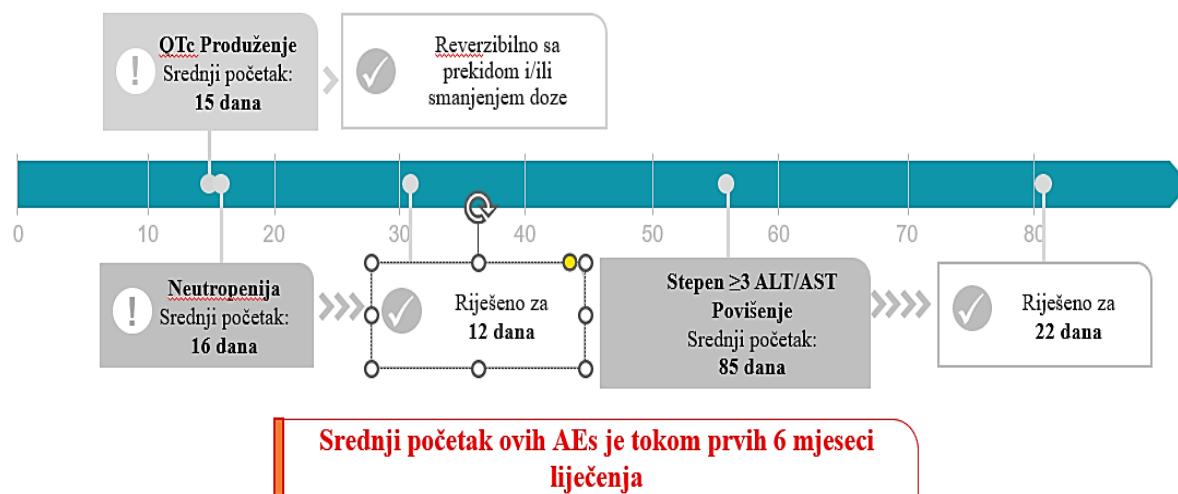
Prije početka i tokom liječenja ribociklibom nefodne su sljedeće analize: krvne pretrage - kompletna krvna slika, test jetrene funkcije, elektroliti (uključujući kalijum, kalcijum, fosfor i magnezijum), te EKG prije početka liječenja u cilju procjene QTc intervala. Nije potrebno praćenje krvnih pretraga nakon 6. ciklusa, kao ni praćenje EKG-om nakon 2. ciklusa. Nije potrebno praćenje EKG-om nakon 2. ciklusa, osim ako za to postoji indikacija. (51, 52)

**Doziranje:** 3 x 200 mg u isto vrijeme. Pacijentkinje trebaju uzimati ribociklib u sklopu 28-dnevнog ciklusa liječenja s dozom letrozola od 2,5 mg ili drugog inhibitora aromataze ili s 500 mg fulvestranta. U liječenje premenopauzalnih i perimenopauzalnih žena potrebno je uključiti i LHRH agonist u skladu s lokalnom kliničkom praksom. U slučaju potrebe za prilagođavanje doze uslijed neželjenih efekata terapije postoje jasne smjernice (Slika 23). Smanjenja doze zbog neželjenih efekata, bez obzira na uzrok verifikovano je kod 37,3 % pacijentkinja u ispitivanjima faze III (MONALEESA-2, NSAI podgrupa u MONALEESA-7 i MONALEESA-3), dok je trajni prekid liječenja zabilježen kod 7,0 % pacijentkinja koje su liječene ribociklibom. (51)



Slika 23. Preporuke za prilagođavanje doze uslijed neželjenih efekata ribocikliba (51)

**Neželjeni efekti** primjene ribocikliba sa učestalošću  $\geq 20\%$  su: infekcije, neutropenija, leukopenija, glavobolja, kašalj, mučnina, umor, proliv, povraćanje, konstipacija, alopecija i osip. Neželjeni efekti Gr 3/4 (s učestalošću  $\geq 2\%$ ) bile su infekcije, neutropenija, leukopenija, anemija, odstupanja u nalazima testova jetrene funkcije, limfopenija, hipofosfatemija i povraćanje (Tabele 44, 45, 46). (51, 52) Slika 24. prikazuje vremensku liniju pojave neželjenih efekata ribocikliba.



Slika 24. Vremenska linija pojave neželjenih efekata ribocikliba (51)

Tabela 44. Neutropenijski i preporuke za prilagođavanje doze (50)

Gradus	Preporuke za tretman
<b>Gr 1 i 2:</b> Apsolutni broj neutrofila (ABN) $1.0 \times 10^9 / L$ do $\leq$ donja referentna vrijednost (DRV)	• Bez modifikacije doze ribocikliba
<b>Gr 3:</b> ABN od $0,5$ do $< 1 \times 10^9 / L$	Prekid primjene lijeka do oporavka na $Gr \leq 2$ , potom nastaviti primjenu ribocikliba u istoj dozi. Ako se vrati toksičnost Gr 3: prekid doziranja do oporavka do gradusa $\leq 2$ , zatim nastaviti s lijekom uz smanjivanje doze za jedan nivo.
<b>Gr 3 febrilne neutropenije</b>	Prekid primjene lijeka do oporavka na $Gr \leq 2$ . Potom nastaviti sa primjenom ribocikliba uz smanjivanje doze za jedan nivo.
<b>Gr 4: ABN <math>&lt; 0,5 \times 10^9 / L</math></b>	Preporuka kao za Gr 3 febrilne neutropenije.
<b>Napomena: ne savjetuje se primjena G-CSF u cilju korekcije neutropenije</b>	

Tabela 45. Hepatotoksičnost i preporuke za prilagođavanje doze (50)

Gradus	Porast vrijednosti AST-a i/ili ALT-a u odnosu na početne, bez porasta ukupnog bilirubina iznad $2 \times$ GRV
<b>Gr 1 &gt; GRV – <math>3 \times</math> GRV</b>	Nije potrebno prilagođavanje doze.
<b>Gr 2 &gt; <math>3</math> do <math>5 \times</math> GRV</b>	Prekinuti primjenu ribocikliba do oporavka na $\leq$ početni gradus, zatim nastaviti s ribociklibom u istoj dozi. Ako se vrati Gr 2 toksičnosti, nastaviti s lijekom u sljedećoj nižoj dozi.
<b>Gr 3 &gt; <math>5</math> do <math>20 \times</math> GRV</b>	Prekinuti primjenu ribocikliba do oporavka na $\leq$ početni gradus, a zatim nastaviti u sljedećoj nižoj dozi. Ako se vrati Gr 3 toksičnosti, trajno prekinuti primjenu lijeka.
<b>Gr 4 &gt; <math>20 \times</math> GRV</b>	Trajno prekinuti primjenu ribocikliba.
<b>Kombinovani porast vrijednosti AST-a i/ili ALT-a zajedno s porastom ukupnog bilirubina, bez holestaze.</b>	Ako dođe do porasta vrijednosti ALT-a i/ili AST-a $> 3 \times$ GRV uz porast ukupnog bilirubina $> 2 \times$ GRV bez obzira na početni gradus, potrebno je trajno prekinuti primjenu ribocikliba

Tabela 46. Producenje QTc intervala i preporuke za prolagodavanje doze (50)

QTc interval	Preporuke za tretman
QTc interval > 480 ms	<ol style="list-style-type: none"> <li>Primjenu ribocikliba treba prekinuti;</li> <li>Ako se produženje QTc intervala smanji do <math>&lt; 481</math> ms, nastaviti liječenje u sljedećoj nižoj dozi;</li> <li>Ako je ponovo <math>QTc \geq 481</math> ms, prekinuti liječenje dok se QTc ne oporavi na <math>&lt; 481</math> ms i zatim nastaviti s ribociklibom u sljedećoj nižoj dozi.</li> </ol>
QTc interval > 500 ms	<ol style="list-style-type: none"> <li>Ako je QTc veći od 500 ms, prekinuti primjenu ribocikliba dok QTc ne bude <math>&lt; 481</math> ms i zatim nastaviti s primjenom u sljedećoj nižoj dozi;</li> <li>Ako je produženje QTc intervala veće od 500 ms ili ako se promjena za više od 60 ms u odnosu na početnu vrijednost pojavi zajedno uz torsade de pointes ili polimorfnu ventrikularnu tahikardiju ili znakove/simptome ozbiljne aritmije, potrebno je trajno prekinuti primjenu ribocikliba.</li> </ol>
<b>Ribociklib se može primjeniti samo kod pacijentkinja sa QTc intervalom manjim od 450 msec.</b>	

Pregledom prethodnog poglavlja može se primjetiti da su neželjeni efekti primjene ciljane terapije u liječenju malignih oboljenja brojni, a u pojedinim slučajevima životno ugrožavajući. Stoga su neophodne jasne strategije liječenja kako bi se osigurala prevencija neželjenih efekata, te optimalno upravljanje i tretman nastalih komplikacija povezanih sa primjenom ciljane terapije. Na takav način se pacijentima omogućava da na siguran način istraju u procesu specifičnog onkološkog liječenja, uz postizanje očekivanog benefita novih terapijski modaliteta. Kombinacija ranog prepoznavanja i liječenja neželjenih efekata terapije, te edukacije pacijenata i otvorenog dijaloga između pacijenata i njihovog multidisciplinarnog tima ljekara, omogućava adekvatno tretiranje neželjenih efekata i smanjuje potrebu za redukcijom doze lijekova ili trajni prekid primjene terapije.

## 2.4. Literatura

1. Xie, YH., Chen, YX. & Fang, JY. Comprehensive review of targeted therapy for colorectal cancer. *Sig Transduct Target Ther* 5, 22 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0116-z>;
2. Tarceva (erlotinib) An overview of Tarceva and why it is authorised in the EU, European medicines agency; 11 May 2020. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/withdrawn-applications/erlotinib-accord>;
3. Hidalgo M, Siu L L, Nemunaitis J, Rizzo J, Hammond L A, et al. Phase I and pharmacologic study of OSI-774, an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced solid malignancies. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2001;
4. Yoshio Kiyohara, Naoya Yamazaki, Akiko Kishi, Erlotinib-related skin toxicities: Treatment strategies in patients with metastatic non-small cell lung cancer, *Journal of the American Academy of Dermatology*, Volume 69, Issue 3, 2013, Pages 463-472, ISSN 0190-9622, <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.02.025>;
5. Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] v4.0. US Department of Health and Human Services. National Institutes of Health. National Cancer Institute. May 28, 2009;  
URL:[http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_5x7.pdf](http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf).
6. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/votrient-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/votrient-epar-product-information_hr.pdf);
7. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Pazopanib. [Updated 2020 May 10]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548110/>;
8. Pinkhas, D., Ho, T. & Smith, S. Assessment of pazopanib-related hypertension, cardiac dysfunction and identification of clinical risk factors for their development. *Cardio-Oncology* 3, 5 (2017). <https://doi.org/10.1186/s40959-017-0024-8>;
9. Masini C, Vitale MG, Maruzzo M, Procopio G, de Giorgi U, Buti S, Rossetti S, Iacovelli R, Atzori F, Cosmai L, Vignani F, Prati G, Scagliarini S, Guida A, Berselli A, Pinto C. Safety and Efficacy of Pazopanib in First-Line Metastatic Renal-Cell Carcinoma With or Without Renal Failure: CORE-URO-01 Study. *Clin Genitourin Cancer*. 2019 Feb;17(1):e150-e155. doi: 10.1016/j.clgc.2018.10.001. Epub 2018 Oct 10. PMID: 30396828;
10. National Center for Biotechnology Information (2022). PubChem Compound Summary for CID 42611257, Vemurafenib. Retrieved August 16, 2022. PubMed;
11. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zelboraf-epar-product-information>;

12. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cotellic-epar-product-information>;
13. Spengler EK, Kleiner DE, Fontana RJ. Vemurafenib-induced granulomatous hepatitis. *Hepatology*. 2017 Feb;65(2):745-748. doi: 10.1002/hep.28692. Epub 2016 Jul 26. PMID: 27335285; PMCID: PMC5182184;
14. Accessed April 17, 2012.1. Tafinlar (dabrafenib) [Annex 1; summary of product characteristics]. Frimley Business Park, UK: Novartis Europharm Limited; 2015;
15. Mekinist (trametinib) [Annex 1; summary of product characteristics]. Frimley Business Park, UK: Novartis Europharm Limited; 2015;
16. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, Rutkowski P, Blank CU, Miller WH Jr, Kaempgen E, Martín-Algarra S, Karaszewska B, Mauch C, Chiarion-Sileni V, Martin AM, Swann S, Haney P, Mirakhur B, Guckert ME, Goodman V, Chapman PB. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2012 Jul 28;380(9839):358-65. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60868-X. Epub 2012 Jun 25. PMID: 22735384;
17. Rissmann R, Hessel MH, Cohen AF. Vemurafenib/dabrafenib and trametinib. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2015 Oct;80(4):765-767. DOI: 10.1111/bcp.12651. PMID: 25847075; PMCID: PMC4594714;
18. <https://www.us.tafinlarmekinist.com/advanced-melanoma/about-tafinlar-mekinist/dosing-and-administration/>;
19. McArthur GA, et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF(V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *Lancet Oncol*. 2014;15:323 J Med. 2014;371:1867-1876;
21. GlaxoSmithKline. Pyrexia reported in clinical trials for Tafinlar and Mekinist used in combination. Medical information letter. 2014;
22. Ascierto PA, et al. MEK162 for patients with advanced melanoma harbouring NRAS or Val600 BRAF mutations: a non-randomised, open-label phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2013;14:249-256;
23. Robert C, Karaszewska B, Schachter J. et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med*. 2015 Jan 1;372(1):30-9. doi: 10.1056/NEJMoa1412690. Epub 2014 Nov 16. PMID: 25399551;
24. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nexavar-epar-product-information>;
25. Saleh, Massarwa, Muhammad A. Et al. Current and Future Treatment of Hepatocellular Carcinoma: An Updated Comprehensive Review. VL - 6. DOI - 10.14218/JCTH.2017.00031. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*.

26. Li Y, Gao ZH, Qu XJ. The adverse effects of sorafenib in patients with advanced cancers. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2015 Mar;116(3):216-21. doi: 10.1111/bcpt.12365. Epub 2015 Jan 14. PMID: 25495944;
27. Kim DH, Son IP, Lee JW, Lee HI, Kim BJ, Kim MN. Sorafenib (Nexavar®, BAY 43-9006)-induced Hand-foot Skin Reaction with Facial Erythema. *Ann Dermatol.* 2011 Feb;23(1):119-22. doi: 10.5021/ad.2011.23.1.119. Epub 2011 Feb 28. PMID: 21738381; PMCID: PMC3119991;
28. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/erbitux-epar-product-information>;
29. Fornasier, G., Francescon, S. & Baldo, P. An Update of Efficacy and Safety of Cetuximab in Metastatic Colorectal Cancer: A Narrative Review. *Adv Ther* 35, 1497–1509 (2018). <https://doi.org/10.1007/s12325-018-0791-0>
30. Pinto C, Barone CA, Girolomoni G, Russi EG, Merlano MC, Ferrari D, Maiello E; American Society of Clinical Oncology; European Society of Medical Oncology. Management of skin toxicity associated with cetuximab treatment in combination with chemotherapy or radiotherapy. *Oncologist.* 2011;16(2):228-
31. Pinto C, Barone CA, Girolomoni G, Russi EG, Merlano MC, Ferrari D, Maiello E; American Society of Clinical Oncology; European Society of Medical Oncology. Management of skin toxicity associated with cetuximab treatment in combination with chemotherapy or radiotherapy. *Oncologist.* 2011;16(2):228-doi: 10.1634/theoncologist.2010-0298. Epub 2011 Jan 27. PMID: 21273511; PMCID: PMC3228080.
32. Taugourdeau-Raymond S, Rouby F, Default A, Jean-Pastor MJ; French Network of Pharmacovigilance Centers. Bevacizumab-induced serious side-effects: a review of the French pharmacovigilance database. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012 Jul;68(7):1103-7. doi: 10.1007/s00228-012-1232-7. Epub 2012 Feb 16. PMID: 22349162;
33. Jaiswal V, Jain E, Hitawala G, et al. (November 11, 2021) Bevacizumab and Sinus Venous Thrombosis: A Literature Review. *Cureus* 13(11): e19471. doi:10.7759/cureus.19471;
34. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avastin-epar-product-information>;
35. Shord SS, Bressler LR, Tierney LA, Cuellar S, George A: Understanding and managing the possible adverse effects associated with bevacizumab. *Am J Health Syst Pharm.* 2009, 66:999-1013. 10.2146/ajhp080455;
36. Motzer RJ, Powles T, Atkins MB, Escudier B, McDermott DF, Alekseev BY, Lee JL, Suarez C, Stroyakovskiy D, De Giorgi U, Donskov F, Mellado B, Banchereau R, Hamidi H, Khan O, Craine V, Huseni M, Flinn N, Dubey S, Rini BI. Final Overall Survival and Molecular Analysis in IMmotion151, a Phase 3 Trial Comparing Atezolizumab Plus Bevacizumab vs Sunitinib in

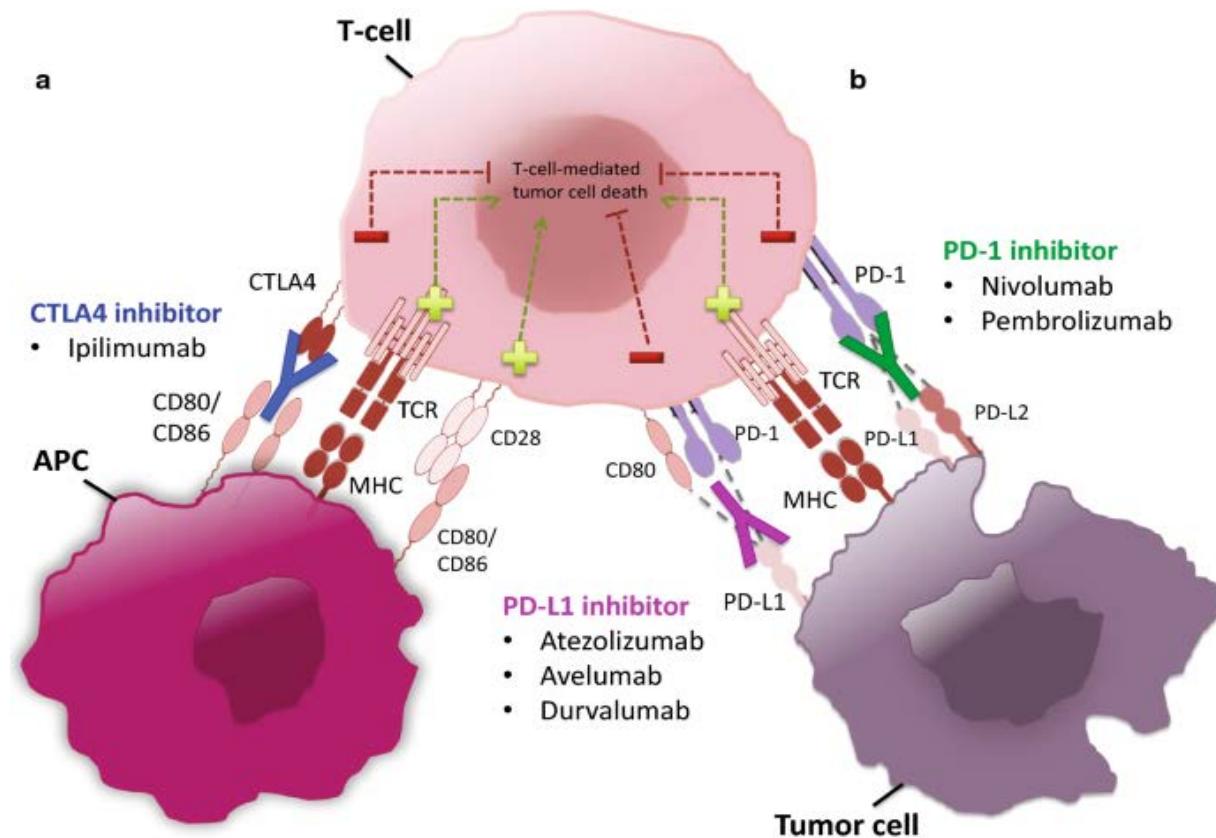
- Patients With Previously Untreated Metastatic Renal Cell Carcinoma. JAMA Oncol. 2022 Feb 1;8(2):275-280. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.5981.
37. Jessica Sp, Xiaoyong W, Mika Kessans K, Shesh N. R, Vivek S, Predictors of thrombosis in patients treated with bevacizumab, Thrombosis Update, Volume 6, 2022, 100095, ISSN 2666-5727, <https://doi.org/10.1016/j.tru.2021.100095>;
38. Bernardes C, Santos S, Loureiro R, Borges V, Ramos G: Bevacizumab for Refractory Gastrointestinal Bleeding in Rendu-Osler-Weber Disease. GE Port J Gastroenterol 2018;25:91-95. doi: 10.1159/000481289;
39. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/perjeta-epar-product-information>;
40. Slika Pertuzumab: Barthelemy P, Leblanc J, Goldbarg V, Wendling F, et al. Development Beyond Breast Cancer Anticancer Research Apr 2014, 34 (4) 1483-1491;
41. Swain S, Baselga J, Sung-Bae Kim, Jungsil Ro, et al. for the CLEOPATRA Study Group\* Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. N Engl J Med 2015; 372:724-734. DOI: 10.1056/NEJMoa1413513;
42. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/herceptin-epar-product-information>;
43. Mohan N, Jiang J, Dokmanovic M, Wu WJ. Trastuzumab-mediated cardiotoxicity: current understanding, challenges, and frontiers. Antib Ther. 2018 Aug 31;1(1):13-17. doi: 10.1093/abt/tby003. PMID: 30215054; PMCID: PMC6131716;
44. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kadcyla-epar-product-information>;
45. InformedHealth.org [Internet]. Cologne, Germany: Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG); 2006-. Trastuzumab emtansine (Kadcyla) for the treatment of early-stage breast cancer: Overview. 2020 May 7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556941/>;
46. Dempsey N, Rosenthal A, Dabas N, Kropotova Y, Lippman M, Bishopric NH. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: a review of clinical risk factors, pharmacologic prevention, and cardiotoxicity of other HER2-directed therapies. Breast Cancer Res Treat. 2021 Jul;188(1):21-36. doi: 10.1007/s10549-021-06280-x. Epub 2021 Jun 11. PMID: 34115243;
47. Schettini F, De Santo I, Rea Carmen G., De Placido P, Formisano L, et al. CDK 4/6 Inhibitors as Single Agent in Advanced Solid Tumors, Frontiers in Oncology, VOLUME 8, 2018, DOI=10.3389/fonc.2018.00608. ISSN=2234-943X;
48. Hamilton E, Infante JR. Targeting CDK4/6 in patients with cancer. *Cancer Treat Rev.* (2016) 45:129–38. doi: 10.1016/j.ctrv.2016.03.002;

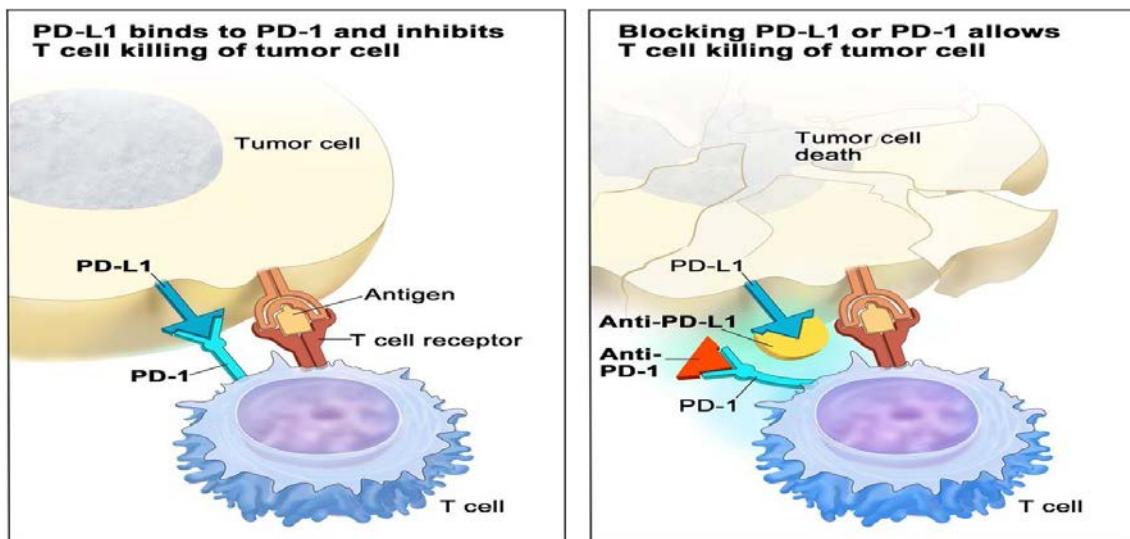
49. Francesco Schettini<sup>1\*†</sup>, Irene De Santo<sup>1†</sup>, Carmen G. Rea<sup>1</sup>, et al. CDK 4/6 Inhibitors as Single Agent in Advanced Solid Tumors. *Front. Oncol.*, 12 December 2018. Sec. *Cancer Molecular Targets and Therapeutics*. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00608>;
50. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kisqali-epar-product-information>;
51. Gabriel N. Hortobagyi, M.D. Salomon M. Stemmer, M.D. Howard A. et al. Overall Survival with Ribociclib plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. *Journal Article* 2022. *N Engl J Med* 2022; 386:942-950. DOI:10.1056/NEJMoa2114663  
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2114663>.
52. Rugo HS, et al. SABCS 2017. Abstract P5-21-03 [poster]; 4. Goetz MP, et al. *J Clin Oncol*. 2017;35(32):3638-3646.

### 3. NEŽELJENI EFEKTI IMUNOTERAPIJE

Primjena imunoterapije u liječenju karcinoma, u posljednjih nekoliko godina, je pronašla široku primjenu. Imunoterapija blokadom kontrolnih tačaka (Slika 25) odobrena je za liječenje melanoma, nemikrocelularnog karcinoma pluća, urotelialjnog karcinoma, karcinoma bubrega, glave i vrata, Hodkgkinovog limfoma, Merkelovog karcinoma, te primarnog karcinoma jetre i želuca. (1) Cilj imunoterapije jeste da pomogne imunskom sistemu u prepoznavaju i uništavanju ćelija karcinoma. Osnovni mehanizam dejstva antiPD-1/PD-L1 terapije je blokiranje vezivanja PD-L1 liganda na tumorskim ćelijama sa receptorom programirane ćelijske smrti 1 (engl. *programmed cell death-1, PD-1*). receptorom eksprimiranim na antitumorskim T limfocitima, čime se spriječava supresija T-limfocita i pojačava antitumorski imunski odgovor (Slika 26). (2). Osnovni mehanizam dejstva anti-CTLA-4 terapije jeste da spriječi vezivanje inhibitornih receptora T-limfocita, B7 i CTLA-4, i na takav način pojačava antitumorski imunski odgovor. (3)

Slika 25. Mehanizam blokade imunoloških kontrolnih tačaka primjenom imunoterapije (3)





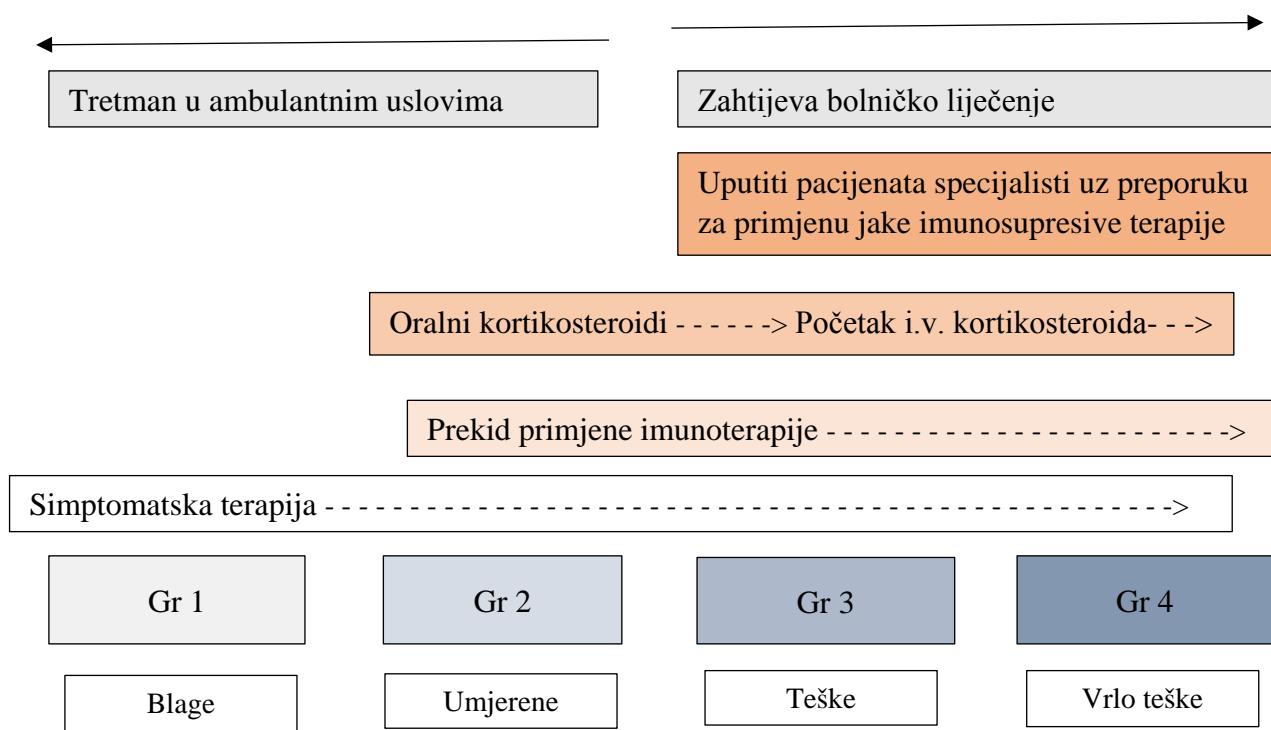
Slika 26. Mehanizam dejstva anti-PD-1/PD-L1 (4)

Pojedini predstavnici ovog vida imunoterapije prikazani su u tabeli 47. (3)

Tabela 47. Imunoterapija blokadom imunoloških kontrolnih tačaka (3, 5)

Lijek	Kontrolna tačka/dejstvo	Indikacija
<b>Ipilimumab</b>	Anti - CTLA-4	Metastatski melanom Adjuvantna terapija III stadijuma melanoma
<b>Pembrolizumab</b>	Anti - PD1	Metastatski melanom Prva linija metastatskog nesitnoćelijskog karcinoma pluća ( $PD-L1 \geq 50\%$ ) Druga linija metastatskog nesitnoćelijskog karcinoma pluća ( $PD-L1 \geq 1\%$ ) Lokalno uznapredovali ili metastatski karcinom mokraćne bešike Prvu liniju metastatskog kolorektalnog karcinoma; Hodgkinov limfom, itd
<b>Nivolumab</b>	Anti - PD1	Metastatski melanom Druga linija metastatskog nesitnoćelijskog karcinoma pluća Druga linija metastatskog karcinoma bubrega Lokalno uznapredovali ili metastatski karcinom mokraćne bešike Hodgkinov limfom
<b>Atezolizumab</b>	Anti - PD-L1	Lokalno uznapredovali ili metastatski karcinom mokraćne bešike Druga linija metastatskog nesitnoćelijskog karcinoma pluća
<b>Durvalumab</b>	Anti - PD1	Lokalno uznapredovali ili metastatski karcinom mokraćne bešike

Uprkos kliničkim prednostima imunoterapije blokadom imunoloških kontrolnih tačaka, njena upotreba je povezana sa širokim spektrom neželjenih efekata. Ona pojačava aktivnosti imunskog sistema, te se neželjeni efekti najčešće javljaju u obliku upalnih reakcija. Mogu se javiti na bilo kojem organu, ali najčešće su gastrointestinalne, dermatološke, hepatične, endokrine, plućne i kožne toksičnosti. Dermatološki neželjeni efekti se javljaju sa većom incidencom u odnosu na ostale, a specifični su i za primjenu anti - PD-1 i anti - CTLA-4. Gastrointestinalna toksičnost se češće javlja tokom primjene anti - CTLA-4, dok se pulmološki i endokrini neželjeni efekti sa većom učestalošću javljaju prilikom primjene anti - PD-1 inhibitora kontrolnih tačaka. Obično se pojavljuju unutar nekoliko sedmica od početka liječenja, ali se mogu pojaviti i nakon završetka tretmana. Neželjeni efekti povezani sa kombinovanom primjenom imunoterapije (npr. ipilimumab i nivolumab) koja je odobrena u liječenju melanoma, javljaju se kod oko 95 % pacijenata. Kod 55 % pacijenata ovi neželjeni efekti su gradus 3 ili više. Shodno tome, imperativ je da kliničari budu upoznati sa neželjenim reakcijama povezanim s ovim agensima, te kako ih najefikasnije pratiti i liječiti. (6, 7) Na slici 27. su preporuke za tretiranje pacijenata shodno gradusu neželjenih efekata.



Slika 27. Preporuke za tretman neželjenih efekata prema gradusima (2)

Američko udruženje kliničkih onkologa (*engl. ASCO*) je 2018. godine prvi put objavio preporuke kliničke prakse za upravljanje neželjenim efektima kod pacijenata liječenih imunoterapijom blokadom kontrolnih tačaka, a posljednje ažuriranje i dopuna informacija sprovedena je tokom 2021. godine. (7, 8)

### **3.1. Dermatološka toksičnost imunoterapije**

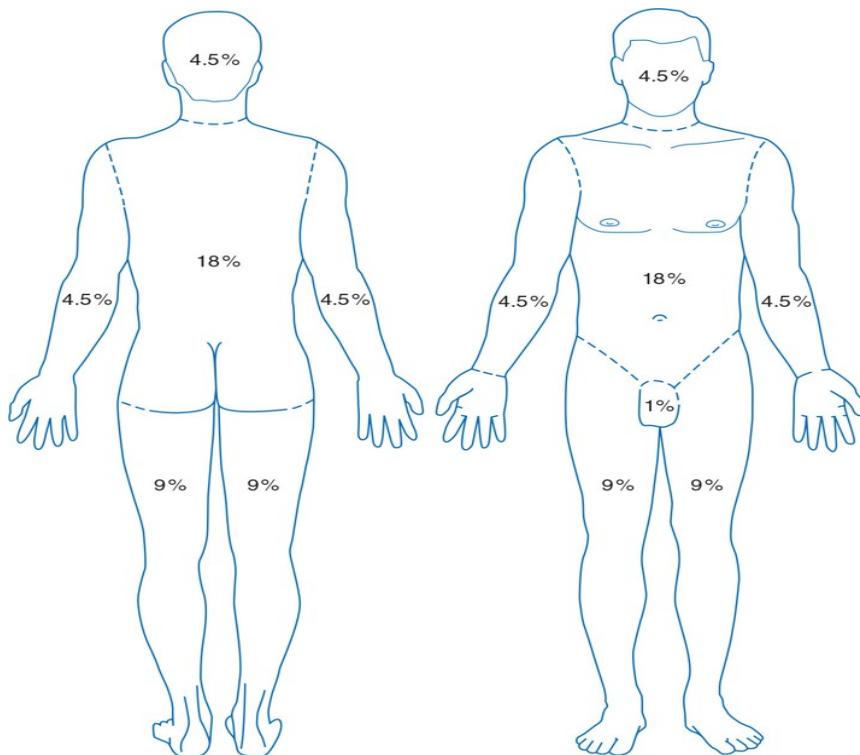
Dermatološka toksičnost izazvana upotrebom imunoterapije manifestuje se osipom u vidu makula, papula ili plakova, svrba sa i bez erupcije, te depigmentacija kože poput vitiliga. Javlja se u čak 71,5 % slučajeva. (8)

**Obrada i evaluacija** podrazumijevaju odgovarajuću anamnezu i fizikalni pregled, uključujući pregled oralne sluznice. Najprije provjeriti listu lijekova koje pacijent koristi kako bi se isključila fotosenzitivnost uzrokovana lijekovima. Isključiti bilo koju drugu etiologiju dermatološkog problema, kao što je infekcija, sistemska oboljenja sa reperkusijom na kožu. Potrebna je kontrola kompletne krvne slike i sveobuhvatnog metaboličkog panela, a kod sumnje na autoimunu prirodu promjena, konsultovati dermatologa, te razmotriti biopsiju kožnih promjena. (9)

Tabela 48. **Dematološka toksičnost (8, 9)**

<b>Gradus</b>		<b>Tretman</b>
<b>Gr 1</b>	1. Osip koji pokriva < 10 % BSA ( <i>Slika 27</i> ) koji može, a i ne mora biti praćen svrabom i crvenilom.	1. Nastaviti imunoterapiju; 2. Liječiti lokalnim emolijensima, oralnim antihistaminicima i/ili lokalnim kortikosteroidima blage - umjerene jačine.
<b>Gr 2</b>	1. Osip koji pokriva 10 – 30 % BSA sa ili bez simptoma (npr. svrab, toplota, peckanje i zatezanje) ili u nekim lakšim slučajevima  2. Osip koji pokriva > 30 % BSA, asimptomatski.	1. Razmisliti o obustavljanju imunoterapije uz sedmične kontrole pacijenta;  2. Liječenje nastaviti lokalnim emolijensima, oralnim antihistaminicima i lokalnim kortikosteroidima srednje do visoke jačine, te kod svraba ordinirati lokalne lijekove protiv svraba (npr. mentol i pramoksin);  3. Uključiti prednizon (ili ekvivalent) u dozi od 0,5 - 1 mg/kg/dan, te ga postepeno smanjivati tokom 4 sedmice;  4. Ukoliko se toksičnost kože ne smanji nakon 4 sedmice, pacijenta regradirati prema gradusu 3.

<b>Gr 3</b>	<p>1. Osip koji pokriva <math>&gt; 30\%</math> BSA sa umjerenim ili teškim simptomima;</p> <p>2. Ograničavanje svakodnevnih aktivnosti.</p>	<p>1. Obustaviti imunoterapiju i konsultovati dermatologa;</p> <p>2. Liječiti lokalnim emolijensima, oralnim antihistaminicima i topikalnim kortikosteroidima visoke potentnosti. Razmotriti fototerapiju za liječenje jakog svrba. Ordinirati oralni prednizon ili ekvivalent (<math>1 \text{ mg/kg/dan}</math>) sa postepenim smanjivanjem doze tokom najmanje 4 sedmice;</p> <p>3. Nakon smanjenja dematotoksičnosti <math>\leq</math> gradusa 1 i prednizona (ili ekvivalenta) ispod <math>10 \text{ mg/dan}</math>, kliničar može razmotriti nastavak imunoterapije terapije uz pažljivo praćenje;</p> <p>4. Kod pruritusa bez osipa, može se pokušati liječenje gabapentinom, pregabalinom, aprepitantom ili dupilumabom.</p>
<b>Gr 4</b>	<p>1. Teško životno ugrožavajuće stanje koje zahtijeva hitnu intervenciju i hospitalizaciju.</p> <p>2. Papulopustulozni osip povezan sa superinfekcijom opasnom po život; Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (TEN) i bulozni dermatitis koji pokrivaju <math>&gt; 30\%</math> BSA, zahtijevaju prijem u jedinicu intenzivne njage.</p>	<p>1. Imunoterapiju odmah obustaviti;</p> <p>2. Hospitalizovati pacijenta uz hitnu konsultaciju dermatologa;</p> <p>3. Ordinirati sistemske korikosteroide: metilprednizolon (ili ekvivalent) u dozi od <math>1-2 \text{ mg/kg}</math> sa postepenim smanjenjem doze dok se toksičnost povuče u potpunosti;</p> <p>4. Razmotriti alternativnu antineoplastičnu terapiju umjesto nastavka imunoterapije ukoliko se neželjeni efekti ne smanje na <math>\leq</math> Gr 1. Ako je imunoterapija jedina opcija za pacijenta, razmisli o ponovnom uvođenju nakon što se neželjeni efekti smanje na Gr 1, uz dermatološko praćenje.</p>



Slika 27. Shema površine tijela – BSA (9)

### 3.2. Gastrointestinalna toksičnost

#### 3.2.1. Kolitis

Gastrointestinalna toksičnost je jedna od najčešćih i najtežih neželjenih efekata povezanih s anti-CTLA-4. Dijareja se javlja kod 27% do 54% pacijenata liječenih anti-CTLA-4, dok se učestalost kolitisa kreće od 8% do 22%. Obično je to prvi neželjeni efekat koji dovodi do prekida imunoterapije. Perforacija debelog crijeva dešava se sa incidencom od 1 – 1,5 % pacijenata oboljelih od melanoma liječenih ipilimumabom, dok 1,1 % pacijenata umire od komplikacija enterokolitisa izazvanog ipilimumabom. (10, 11, 12)

Najčešći simptom enterokolitisa je dijareja. U nedavnoj studiji, 92% pacijenata sa enterokolitisom izazvanim anti-CTLA-4 imalo je dijareju. Teška dijareja se odnosi na dijareju 3. ili 4. stepena, ali i na pacijente sa dijarejom 1. ili 2. stepena koja je praćena dehidratacijom, groznicom, tahikardijom ili hematohezijom. Drugi simptomi enterokolitisa su bol u abdomenu, hematohezija, gubitak težine, groznica i povraćanje. Glavne laboratorijske abnormalnosti uočene kod pacijenata sa enterokolitisom izazvanim anti-CTLA-4 su anemija, povećan C-reaktivni protein (CRP) u serumu i nizak nivo albumina u serumu. (12, 13)

Vrlo malo podataka je dostupno o gastrointestinalnim neželjenim efektima povezanim s anti-PD-1. Dijareja i kolitis su češće izazvani primjenom anti-CTLA-4 u odnosu na nivolumab ili

pembrolizumab, pri čemu se Gr 3 - 4 javljaju kod 1 – 2 % pacijenata. U seriji slučajeva od 19 pacijenata sa gastrointestinalnim toksičnošću nakon primjene anti-PD-1 srednje vrijeme od početka liječenja do pojave simptoma bilo je 3 mjeseca. (14)

### Obrada i evaluacija

**Gr 1:** podrazumijeva osnovne pretrage iz krvi: kompletna krvna slika, urea, kreatinin, elektroliti, enzimi jetrene funkcije, CRP, hormoni štitne žljezde. Iz stolice: koprokulturna, *Clostridium difficile*, paraziti, *Citomegalovirus*. (8, 9)

**Gr 2:** pretrage kao za Gr 1 uz nativni RTG abdomena u slučaju bolova u stomaku, isključiti steatoreju, odrediti fekalni lakoferin u cilju pocjene potrebe za hitnom endoskopijom, uraditi fleksibilnu sigmoidoskopiju i kolonoskopiju +/- biopsija, odrediti fekalni kalprotektin da bi se pratila aktivnost bolesti, kontaktirati pacijenta svaka 3 dana uz kontrolu laboratorijskih nalaza ambulantno, skrining testovi na HIV, hepatitis A i B, posebno kod primjene biološke terapije.

Ponavljati endoskopske pretrage kod Gr  $\geq 2$  da bi se dokazala kompletna remisija. Obnavljanje mukoze i fekalni kalprotektin  $\leq 116 \mu\text{g/g}$  znakovi su poboljšanja, te olakšavaju procjenu za prekid biološke terapije i mogućnost ponovnog liječenja imunoterapijom. (8, 9)

**Gr 3 i 4:** pratiti preporuke za Gr 2, navedene analize iz krvi raditi svakodnevno, poštovati preporuke higijensko-dijetetskog režima: ne uzimati hranu i vodu na usta, parenteralna ishrana i infuzije, uraditi KT abdomena i male karlice radi preciznije evaluacije, te konsultovati hirurga u slučaju krvarenja i bolova u stomaku. (8, 9)

Tabela 49. Gastrointestinalna toksičnost: Kolitis (8, 9)

Gradus		Tretman
<b>Gr 1</b>	<p>1. Do 4 stolice više u odnosu na uobičajen broj / blagi porast broja stolica na stomu.</p> <p><i>Loperamid tablete u inicijalnoj dozi od 4 mg, potom 2 mg 30 minuta prije svakog obroka i poslije svake stolice sve do 12 sati bez dijareje (maksimalna</i></p>	<p>1. Nastaviti imunoterapiju ili privremeno obustaviti, te istu nastaviti u slučaju da se simptomi ne pogoršavaju iznad gradusa 1;</p> <p>2. Predložiti simptomatsku terapiju i higijensko – dijetetski režim: oralna hidracija uz praćenje stepena dehidratacije organizma, <i>loperamid</i> tablete - ukoliko se isključi infekcija,</p> <p>4. Pratiti pojavu novih simptoma kod pacijenta svaka 3 dana ili češće ukoliko je potrebno, telefonski ili elektronskim putem, sve dok se simptomi ne povuku;</p> <p>5. Ukoliko simptomi Gr 1 traju duže od 14 dana, tretirati ih kao Gr 2 uz konsultaciju gastroenterologa, a prema procjeni specijaliste uraditi endoskopski pregled sa biopsijom.</p>
<b>Gr 2</b>	<p>1. Porast na 4 do 6 stolica više u odnosu na uobičajen broj / umjereni porast broj stolica na stomu.</p>	<p>1. Obustaviti primjenu imunoterapije;</p> <p>2. Pratiti smjernice za Gr 1 i primjeniti simptomatsku terapiju;</p> <p>3. Ordinirati kortikosteroide, prednizon 0,5 – 1 mg/kg oralno ili budesonide 9 mg oralno ukoliko nema krvi u stolici (14), do smanjena simptoma do Gr 1, potom postepeno smanjivati dozu kortikosteroida narednih 4-6 sedmica.</p> <p>4. Ukoliko ne dolazi do poboljšanja nakon 72 sata, ordinirati metilprednazonol 1-2 mg/kg i.v.</p> <p>5. U slučaju izostanka poboljšanja ili u slučaju pogoršanja nakon 72 sata, kod pacijenata refraktornih na kortikosteroide, ordinirati infliksimab 5 mg/kg ili mikofenolat mofetil (MMF) 500 – 1000 mg;</p> <p>6. Obavezno uraditi ezofagogastroduodenoskopiju i kolonoskopiju kod <math>\geq</math> Gr 2;</p> <p>7. Nakon smanjivanja simptoma na <math>\leq</math> Gr 1 razmotriti ponovno primjenu imunoterapije, poseban oprez kod anti-CDLA-4 koji se ponovo primjenjuju samo ukoliko se očekuje</p>

		benefit od njihove primjene. 8. Fekalni kalprotektni $\leq 116 \mu\text{g/g}$ može poslužiti kao pokazatelj histološke i endoskopske remisije promjena na sluznici GIT-a.
<b>Gr 3</b>	1. Porast na $\geq 7$ stolica u odnosu na uobičaj broj uz inkontinenciju / značajan porast broja stolica na stomu; 2. Ograničeno obavaljanje svakodnevnih aktivnosti, potrebna hospitalizacija.	1. Pratiti preporuke za Gr 2; 2. Ordinirati prednizon ili ekvivalent u dozi od 1-2 mg/kg/dan sve dok se simptomi ne smanje do Gr 1, potom ih narednih 4-6 sedmica postepeno smanjivati; 3. Metilprednizolon 1-2 mg/kg/dan i.v. ordinirati posebno u slučaju inflamacije u gornjem dijelu GIT-a; 4. Kod pacijenata refraktornih na kortikosteroide ili bez poboljšanja u prvih 72 sata, razmotriti ranu primjenu infliksimaba ili vedolizumab. 5. Hospitalizovati i izolovati pacijenta dok se ne isključi infekcija, te raditi kontrolne kolonoskopije kod refraktornih slučajeva. 6. Razmotriti trajni prekid terapije anti-CTLA-4.
<b>Gr 4</b>	1. Teško životno ugrožavajuće stanje koje zahtijeva hitnu intervenciju i hospitalizaciju.	1. Odmah obustaviti primjenu imunoterapije i hospitalizovati pacijenta; 2. Odmah ordinirati intravenski metilprednizolon ili ekvivalent u dozi od 1-2 mg/kg/dan sve dok se simptomi ne smanje do Gr 1, potom ih narednih 4-8 sedmica postepeno smanjivati; 3. Uraditi endoskopske pretrage shodno prethodnim preporukama. 4. Ukoliko se simptomi ne povuku nakon 72 sata, primjeniti u ranoj fazi infliksimab ili vedolizumab.

### 3.2.2. Hepatitis

Dokazano je da se hepatotoksičnost javlja kod 2 - 10 % pacijenata liječenih monoterapijom ipilimumabom, nivolumabom i pembrolizumabom. Kombinovano liječenje ipilimumabom i nivolumabom rezultiralo je pojavom hepatitisa svih stadijuma u 25 - 30 % slučajeva, od čega je približno 15 % incidencija toksičnosti gradusa 3. (15)

Simptomi koji se odnose na hepatitis izazvan imunoterapijom su žutica, mučnina ili povraćanje, anoreksija, bol na desnoj strani abdomena, taman urin, krvarenje ili modrice.

### Obrada i evaluacija:

Prate se laboratorijski nalazi, enzimi jetrene funkcije: AST, ALT i bilirubin prije svakog ciklusa imunoterapije i/ili razmotriti praćenje jednom sedmično ukoliko su njihove vrijednosti povišene. Ne preporučuje se liječenje za abnormalnosti enzima jetrene funkcije Gr 1. Potrebno je pregledati lijekove i suplemente koje pacijent koristi, a mogu uzrokovati hepatotoksičnost, te isključiti mogućnost abnormalnosti jetrenih enzima uslijed napredovanje metastaza u jetri. Biopsiju jetre treba razmotriti ako je pacijent refraktoran na kortikosteroide ili ukoliko postoji sumnja na postojanje drugih diferencijalnih dijagnoza. (8)

Tabela 50. Gastrointestinalna toksičnost: Hepatitis (8, 9)

Gradus		Tretman
<b>Gr 1</b>	1. Asimptomatski; 2. Vrijednost AST ili ALT $> 3$ puta u odnosu na referentne vrijednosti (RV) i/ili ukupni bilirubin $> 1,5$ puta od RV.	1. Nastaviti imunoterapiju uz praćenje pacijenta - praćenje laboratorijskih nalaza 1-2 puta sedmično; 2. Ispitati mogućnost druge etiologije.
<b>Gr 2</b>	1. Asimptomatski; 2. Vrijednost AST ili ALT $\geq 3 \leq 5$ puta u odnosu na RV i/ili ukupni bilirubin $\geq 1,5 \leq 3$ u odnosu na RV.	1. Privremeno obustaviti imunoterapiju; 2. Pacijente savjetovati da prestanu uzimati nepotrebne i sve poznate hepatotoksične lijekove; 3. Ordinirati kortikosteroid (prednizon 0,5-1 mg/kg/dan) ili ekvivalent ukoliko se ne postigne poboljšanje nakon 3-5 dana od prekida imunoterapije; 4. Povećati učestalost praćenja na svaka 3 dana, te ukoliko ne dođe do adekvatnog poboljšanja nakon 3 dana, razmisliti o dodavanju mofetil mikofenolata; 5. Postepeno smanjiti dozu kortikosteroida kada se simptomi poboljšaju do Gr 1; 6. Nastaviti primjenu imunoterapije kada je doza kortikosteroida $\leq 10$ mg/dan i/ili nastaviti imunoterapiju kada se pacijent oporavi do $\leq$ Gr 1 uz prednizon $\leq 10$ mg/dan. 7. Konsultovati hepatologa kod Gr 2 i više.

<b>Gr 3</b>	<p>1. AST ili ALT <b>&gt; 5 - 20</b> puta od RV i/ili ukupni bilirubin <b>&gt; 3-10</b> puta od RV ili</p> <p>2. Simptomatska disfunkcija jetre; fibroza dokazana biopsijom; kompenzovana ciroza jetre; reaktivacija hroničnog hepatitisa.</p>	<p>1. Slijediti preporuke za Gr 2 kako su navedene, sa sljedećim dodacima za Gr 3:</p> <p>2. Razmisliti o trajnom prekidu imunoterapije ako je asimptomatski; te trajno prekinuti ukoliko se pojave simptomi;</p> <p>3. Odmah ordinirati kortikosteroide, 1-2 mg/kg metilprednizolona ili ekvivalenta;</p> <p>4. Ako su simptomi refraktorni na kortikosteroide, razmotriti biopsiju jetre kako bi se isključili nealkoholni steatohepatitis, tumor, infekcija, druge upale jetre povezane s upotrebnom lijekova, te autoimuni uzrok;</p> <p>5. Razmisliti o dodavanju azatioprina ili mikofenolata ako se isključi infektivni uzrok (16);</p> <p>6. Laboratorijsko praćenje dnevno ili svaki drugi dan; razmotriti stacionarno praćenje pacijenata sa AST/ALT <b>&gt; 8</b> puta u odnosu na RV i/ili povišenim ukupnim bilirubinom <b>3 puta &gt; od RV</b>;</p> <p>7. Ako se ne postigne poboljšanje na terapiju kortikosteroidima ili za pacijente koji se liječe imunoterapijom u kombinaciji sa standardnom hemioterapijom ili ciljanom terapijom uputiti hepatologu radi daljnje patološke procjene hepatitisa;</p> <p>8. Smanjenje doze koritkosteroida može se pokušati nakon 4-6 sedmica kada se postigne <math>\leq</math> Gr 1, a ukoliko je potrebno ponovo se može povećati doza;</p> <p>9. Razmisliti o premještaju u ustanovu za tercijarnu njegu ukoliko je potrebno.</p>
<b>Gr 4</b>	<p>1. AST ili ALT <b>&gt; 20</b> puta od RV i/ili ukupni bilirubin <b>&gt; 10</b> puta od RV ili</p> <p>2. Dekompenzovana funkcija jetre, npr. ascites, koagulopatija, encefalopatija i koma.</p>	<p>1. Pratiti preporuke koje su navedene za stadijum 3;</p> <p>2. Dodati u terapiju 2 mg/kg/dan ekvivalenta metilprednizolona.</p>

### 3.3. Renalna toksičnost: nefritis i bubrežna disfunkcija

Nefritis je ne tako česta komplikacija imunoterapije inhibitorima kontrolnih tačaka, javlja se kod < 1% liječenih anti-PD-1 terapijom. Incidencija je mnogo veća kod kombinovane primjene ipilimumaba i nivolumaba, dostižući 4,9 % od čega je 1,7 % toksičnosti Gr 3 – 4. Simptomi povezani s bubrežnom toksičnošću izazvanom imunoterapijom podrazumijevaju veću učestalost mokrenja, taman, zamućen urin, zadržavanje tekućine, odnosno edem lica, abdomena i ekstremiteta, naglo povećanje tjelesne težine, bol u trbuhi ili karlici, mučninu ili povraćanje, visok krvni pritisak i promjene u mentalnom statusu, poput pospanosti. (8, 9, 17)

**Obrada i evaluacija:** Prije svakog ciklusa imunoterapije potrebno je odrediti vrijednosti uree, kreatinina, natrijuma i kalijuma u serumu. Rutinska analiza urina nije neophodna, osim da se isključi urinarna infekcija. Potrebno je provjeriti da li pacijent istovremeno uzima druge lijekove, potencijalne nefrotoksične agensi. Terapiju inhibitorima kontrolne tačke treba obustaviti u slučaju značajne disfunkcije bubrega, potrebno je konsultovati nefrologa i uključiti sistemske kortikosteroide. (9)

Tabela 51. Renalna toksičnost: nefritis i bubrežna disfunkcija (8)

Gradus		Tretman
<b>Gr 1</b>	1. Vrijednost kreatinina se stalno povećava za $> 0,3 \text{ mg/dL}$ , i/ili; 2. Kreatinin $1,5 - 2,0 \times$ iznad gornje RV.	1. Razmisliti o privremenom prekidu imunoterapije i/ili drugih potencijalno nefrotoksičnih agenasa, dok se ne razmotri potencijalna alternativna etiologija (nedavni intravenski kontrast, lijekovi, status tekućine) i početna funkcija bubrega.
<b>Gr 2</b>	1. Vrijednosti kreatinina 2-3 puta iznad RV.	1. Privremeno obustaviti imunoterapiju, te konsultovati nefrologa; 2. Procijenite drugu etiologiju, te ako se isključi, ordinirati $0,5-1 \text{ mg/kg/dan}$ ekvivalenta prednizona; 3. Ukoliko ne dolazi do poboljšanja nakon 1. sedmice povećati dozu ekvivalenta prednizona $1-2 \text{ mg/kg/dan}$ i trajno prekinuti imunoterapiju; 4. Ukoliko nastupi poboljšanje na $\leq \text{Gr 1}$ , postepeno tokom 4 sedmice smanjivati dozu kortikosteroida; 5. Ako nema ponovnog poremećaja bubrežne funkcije, sa pacijentom razmotriti nastavak imunoterapije nakon uzimanja u obzir rizika i koristi. Takođe, nastavak terapije se može razmotriti nakon što se kortikosteroidi uspješno smanje na $\leq 10 \text{ mg/dan}$ ili kada se prestanu uzimati.

<b>Gr 3</b>	Kreatinin > 3 od početne vrijednosti ili > 4,0 mg/dL; indikovana hospitalizacija.	1. Trajno prekinuti imunoterapiju, ako je direktno umiješana u bubrežnu toksičnost; 2. Posavjetovati se sa nefrologom. Procijeniti druge uzroke (nedavni IV kontrast, lijekovi); 3. Ordinirati kortikosteroide (početna doza od 1-2 mg/kg/dan prednizona ili ekvivalent).
<b>Gr 4</b>	1. Posljedice opasne po život; kreatinin 6 puta iznad RV.	1. Indikovana je dijaliza.

### 3.4. Neurotoksičnost

Ukupna incidencija neuroloških neželjenih efekata uslijed primjene imunoterapije kreće se u rasponu od 3,8 do 12,0 %. Simptomi neurotoksičnosti su: trnci u stopalima ili rukama, pecanje, bolovi, gubitak ravnoteže i koordinacije, slabost mišića, posebno u stopalima i rukama. Može se manifestovati kao asimetrični ili simetrični senzorni, motorni, senzorno-motorni deficit ili autonomna disfunkcija. Takođe, mogu se javiti fokalne mononeuropatije, uključujući kranijalne neuropatije, npr. neuropatije lica ili Bell-ova paraliza. (18)

#### Obrada i evaluacija

**Gr 1:** Konsultovati neurologa kako bi se odredio fenotip neuropatije i izvršila dodatna obrada. Potrebno je odrediti vrijednosti: HbA1c, vitamina B 6 i B12, TSH, folata, uraditi elektroforezu serumskih proteina, kreatin kinazu. Razmotriti magnetnu rezonancu (MR) kičme sa ili bez kontrasta.

**Gr 2:** Pored navedenog za Gr 1, uraditi i MR mozga ukoliko se sumnja na oštećenje kranijalnog živac, MR pleksusa ako postoji zabrinutost za zahvaćenost pleksusa, te elektromiografiju (EMG). Procijeniti potrebu za izvođenjem lumbalne punkcije: analiza broja ćelija, citologija za maligne ćelije, proteini, glukoza i virusne ili bakterijske culture.

**Gr 3 i 4:** pratiti prethodno navedene preporuke, te preporuke iz tabele 6. (8, 9, 18)

Tabela 52. Periferna neuropatija (8, 9)

Gradus		Tretman
<b>Gr 1</b>	1. Blaga neuropatija: blagi simptomi koji ne ometaju svakodnevne aktivnosti; 2. Napomena: svaku manifestaciju oštećenja kranijalnog živca treba tretirati ukoliko je umjerena.	1. Praćenje simptoma nedelju dana uz nastavak imunoterapije; 2. Ako se nastave, pažljivo pratiti da li simptomi napreduju.
<b>Gr 2</b>	1. Umjerena neuropatija: simptomi poput boli koja ne dovodi do slabosti i ne ograničavaju hod; 2. Djelimično ograničava svakodnevne aktivnosti.	1. Isključiti imunoterapiju, uključivanje razmotriti kada stepen neželjenih efekata bude $\leq$ Gr 1; 2. Opservirati pacijenta i ordinirati prednizon u dozi $0,5 - 1 \text{ mg/kg/dan}$ ukoliko ponovo progredira do umjerene neuropatije. 3. U slučaju neuropatske boli ordinirati gabapentin, pregabalin ili duloksetin.
<b>Gr 3</b> <b>Gr 4</b>	1. Ozbiljna neuropatija: značajno ograničena mogućnost samobrige, potrebna pomoć drugog lica, slabost koja ograničava hod (slabost nogu, pad stopala) ili u nekim slučajevima respiratorne komplikacije; 2. Može da se manifestuje poput Guillain-Barre sindroma (GBS).	1. Trajno prekinuti imunoterapiju; 2. Hospitalizovati pacijenta, konsultovati neurologa; 3. Ordinirati intravenski metilprednizolon $2 - 4 \text{ mg/kg/dan}$ ; 4. U slučaju GBS provesti specifično liječenje prema preporukama neurologa.

### 3. 5. Endokrina toksičnost

#### 3.5.1. Hipofizitis

Ukupna incidencija klinički značajnih endokrinopatija je 10% kod pacijenata liječenih imunoterapijom inhibitorima kontrolnih tačaka. Najčešće nastaje uslijed primjene anti-CTLA-4 ipilimumaba ili njegove kombinacije sa nivolumabom. (15) Hipofizitis je jako rijetko posljedica primjene anti-PD-1 i anti-PD-L1. (19) Simptomi koji se odnose na hipofizitis izazvan imunoterapijom variraju i podrazumijevaju glavobolju i promjene vida, posebno promjene vidnog polja kod edema i kompresije u području optičke hijazme.

**Obrada i evaluacija:** Odrediti vrijednosti adenokortikotropnog hormona (ACTH), kortizola, hormona štitne žljezde i elektrolita. Takođe, odrediti vrijednost luteinizirajućeg hormona

(LH) i testosterona kod muškaraca, a folikulostimulirajućeg hormona (FSH) i estrogena kod žena u premenopauzi s umorom, gubitkom libida i promjenama raspoloženja ili oligomenorejom. Uputiti pacijenta na endokrinologiju. Uraditi MR mozga sa ili bez kontrasta sa hipofiznim ili selarnim KT-om kod svih pacijenata s novim hormonskim nedostacima, a posebno onih s višestrukim endokrinim abnormalnostima ± novim jakim glavoboljama ili pritužbama na promjene vida. Uraditi MR mozga sa ili bez kontrasta sa presjecima u području hipofize za sve pacijente koji imaju simptome dijabetes insipidusa. (8, 9)

Tabela 53. Endokrina toksičnost - Hipofizitis (8)

Gradus		Tretman
<b>Gr 1</b>	1. Asimptomatski ili blagi simptomi.	<ol style="list-style-type: none"> <li>Obustaviti imunoterapiju dok se pacijent ne stabilizuje supstitucionom hormonskom terapijom. Konsultovati endokrinologa;</li> <li>Kod insuficijencije nadbubrege ordinirati korikosteroide - hidrokortizon 15-20 mg;</li> <li>Započeti sa supstitucijom drugih hormona, tek nakon supstitucije hormona nadbubrežne žljezde;</li> <li>Supsitucija hormona štitne žljezde ima za cilj postižanje FT4 u gornjoj polovini RV;</li> <li>Nadomjesna terapija testosteronom ili estrogenom, ukoliko je potrebna, može se ordinirati pacijentima kod kojih nema kontraindikacija za njihovu primjenu (npr. karcinom prostate, karcinom dojke ili DVT);</li> </ol>

<b>Gr 2</b>	1. Umjereni simptomi; 2. Sposoban za obavljanje svakodnevnih aktivnosti.	1. Obustaviti imunoterapiju dok se pacijent ne stabilizuje hormonskom nadomjesnom terapijom uz konsultaciju endokrinologa; 2. Klinička evaluacija za procjenu potrebe za steroidima i nadoknade tečnosti kod dijabetes insipidusa. Razmotriti oralnu terapiju pulsnim dozama kod pacijenata sa MR verifikovanim edemom ili prijetećom kompresijom optičke hijazme (prednizon 1 mg/kg/dan ili ekvivalent). Postepeno smanjivati dozu 1-2 sedmice, te preći na terapiju održavanja do 5 mg ekvivalenta prednizona. Hormonska suplementacija kao u Gr 1.
<b>Gr 3</b> <b>Gr 4</b>	1. Teški simptomi, životno ugrožavajuće komplikacije; 2. Nemogućnost obavljanja svakodnevnih aktivnosti.	1. Obustaviti imunoterapiju dok se pacijent ne stabilizuje hormonskom nadomjesnom terapijom uz konsultaciju endokrinologa; 2. Hospitalizovati pacijenta i ordinirati najmanje 2 litre fiziološke otopine i održavati vodeno-elektrolitni balans posebno kod sumnje na dijabetes insipidus; 3. Pulsna doza steroida: hidrokortizon 50-100 mg na 6-8 sati i.v. početno doziranje. Oralna pulsna terapija s prednizonom 1-2 mg/kg dnevno (ili ekvivalentom) uz postepeno titriranje doze tokom najmanje 1-2 sedmice kod pacijenata sa značajnim edemom viđenim na MRI uz kompresiju optičke hijazme, teškom glavoboljom ili promjenama vida. 4. Smanjiti pulsnu dozu kortikosteroida na oralnu dozu održavanja tokom 5 - 7 dana.

### 3.5.2. Primarni hipotireoiditis

Tokom kohortne studije Keynote-001, pacijenati liječeni pembrolizumabom prospektivno su praćeni uz određivanje vrijednosti tireostimulirajućeg hormona (TSH), trijodtironina i tiroksina (FT3, FT4) i antitireoidnih antitijela (Abs). Incidencija disfunkcije štitnjače koja zahtjeva hormonsku supsticuionu terapiju iznosila je 21% (kod 80% pacijenata otkriveni su antitireoidni Abs), u poređenju sa 8% kod pacijenata koji nisu razvili disfunkciju štitne žljezde (20).

**Simptomi** primarnog hipotireoiditisa podrazumijevaju intoleranciju na hladnoću, suhu kožu, zatvor, povećanje tjelesne težine i/ili umor.

**Obrada i evaluacija:** određivanje TSH i FT4 svakih 4 - 6 sedmica kao dio rutinskog kliničkog praćenja asimptomatskih pacijenata na imunoterapiji. Nizak TSH sa niskim FT4 odgovara centralnoj hipotireozi. Isključiti hipofizitis koji se obično javlja nakon tireotoksične faze tiroiditisa.

Tabela 54. Endokrina toksičnost - Primarni hipotireotiditis (8)

Gradus		Tretman
<b>Gr 1</b>	1. Asimptomatski; 2. TSH > 4,5 i < 10 mIU/L.	1. Nastaviti imunoterapiju uz praćenje TSH i FT4 svakih 4-6 sedmica.
<b>Gr 2</b>	1. Umjereni simptomi; 2. Pacijent sposoban za obavljanje svakodnevnih aktivnosti; 3. TSH prezistentno > 10ml U/L.	1. Razmotriti obustavljanje imunoterapije dok se simptomi ne povuku na početni nivo; 2. Konsultovati endokrinologa kod neuobičajene kliničke slike, zabrinutost zbog centralne hipotireoze ili poteškoće u titriranju hormonske terapije; 3. Ordinirati suplementaciju hormona štitnjače kod simptomatskih pacijenata sa bilo kojim stepenom porasta TSH ili kod asimptomatskih pacijenata sa nivoima TSH koji perzistiraju preko 10mlU/L (mjereno u razmaku od 4 nedelje); 4. Pratiti TSH svakih 6 - 8 sedmica uz titriranje hormonske suplementacije do postizanja RV TSH. FT4 se može koristiti za tumačenje tekućih abnormalnih vrijednosti TSH u toku hormonske suplementacije, jer normalizacija TSH može trajati duže; 5. Nakon adekvatnog liječenja, ponavljati nalaze hormona svakih 6-12 mjeseci.

<b>Gr 3</b> <b>Gr 4</b>	<p>1. Teški simptomi, životno ugrožavajuće komplikacije;</p> <p>2. Nemogućnost obavljanja svakodnevnih aktivnosti.</p>	<p>1. Obustaviti imunoterapiju dok se simptomi ne povuku na početnu vrijednost;</p> <p>2. Potrebna je hitna suplementacija hormona;</p> <p>3. Hospitalizacija kod razvoja miksedema (bradikardija, hipotermija i izmijenjen mentalni status);</p> <p>4. Konsultacije endokrinologe radi preporuke za intravensko doziranje levotiroksina i steroida;</p> <p>5. Ako postoji nesigurnost da li je prisutna primarna ili centralana hipotireoza, hidrokortizon treba ordinirati prije početka primjene hormona štitnjače;</p> <p>6. Miksedemska koma je hitan slučaj koji je životno ugrožavajući i zahtijeva hospitalizaciju.</p>
----------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

### 3.6. Muskuloskeletni neželjeni efekti

Mišićno - skeletni neželjeni efekti kao što su artralgija i mijalgija javljaju se kod 40 % pacijenta liječenih imunoterapijom. Simptomi koji se odnose na inflamatorni artritis izazvan imunoterapijom podrazumijevaju bolove u zglobovima praćene edemom zglobova i upalne simptome, te ukočenost nakon neaktivnosti ili ujutro, koji traju od 30 minuta do 1 sat. (9)

**Obrada i evaluacija – Gr 1:** Kompletna reumatološka anamneza uz laboratorijske nalaze i pregled svih perifernih zglobova: osjetljivost, otok i obim pokreta, te pregled kičmenog stuba. Uraditi RTG zahvaćenih zglobova ili dodatne radiološke pretrage ukoliko postoji sumnja na metastaze, te u cilju procjene stepena oštećenja zglobova (erozije).

**Gr 2:** Pratiti preporuke za Gr 1. Shodno kliničkoj procjeni uraditi UZ ± MR zahvaćenih zglobova (npr. uporni artritis koji ne reaguje na liječenje i diferencijano dijagnostički sumnja na metastatske lezije ili septički artritis). Razmisliti o artrocentези ako se sumnja na septički artritis. Konsultovati reumatologa ukoliko je prisutan edem zglobova ili ako simptomi traju > 4 sedmice.

**Gr 3 – 4:** Pratiti preporuke za Gr 2, konsultovati reumatologa, te dodatno testirati pacijenta na hepatitis B, C i na latentnu ili aktivnu tuberkulozu prije početka liječenja antireumatskim lijekovima koji modifikuju tok bolesti. Pacijente sa upalnim artritisom treba pratiti serijskim reumatološkim pregledima, uključujući inflamatorne markere, svakih 4-6 sedmica nakon početka liječenja. Potrebno je pratiti pojavu novih bolova u zglobovima, te utvrdili da li su u pitanju novi simptomi od početka primjene imunoterapije. (8, 9)

Tabela 55. Muskuloskeletalni neželjeni efekti (8)

Gradus		Tretman
<b>Gr 1</b>	1. Blagi bol sa upalom, eritemom ili edemom zglobova.	1. Nastaviti imunoterapiju. 2. Analgezija acetaminofenom i/ili NSAIL.
<b>Gr 2</b>	1. Umjerena bol povezana sa znacima upale, eritemom i edemom zglobova; 3. Djelimično ograničava svakodnevne aktivnosti.	1. Razmotriti obustavljanje imunoterapije; 2. Pojačati analgeziju, po potrebi ordinirati veće doze NSAIL; 3. Ukoliko ne dolazi do poboljšanja, ordinirati prednizon 10-20 mg/dan i nastaviti tokom narednih 4-6 nedelja; 4. Ako ne dolazi do poboljšanja nakon prve 4 sedmice tretirajti kao Gr 3; 5. Ukoliko se doza kortikosteroida ne može smanjiti ispod 10 mg/dan nakon 6-8 sedmica, razmotriti upotrebu antireumatskih <i>lijekova koji modifikuju tok bolesti</i> (DMARD); 5. Pacijenta uputiti reumatologu, te razmotriti aplikaciju intraartikularnih injekcija steroida za velike zglove.
<b>Gr 3</b> <b>Gr 4</b>	1. Jak bol povezan sa znakovima upale, eritemom ili edemom zglobova, 2. Trajno oštećenje zglobova, nesposobnost, značajno ograničene svakodnevne aktivnosti.	1. Privremeno isključiti imunoterapiju, ista se može nastaviti uz konsultacije s reumatologom, ako dođe do oporavka na $\leq G1$ ; 2. Ordinirati oralni prednizon 0,5-1 mg/kg; 3. Ako ne dođe do poboljšanja nakon 2 sedmice ili se pogorša u međuvremenu, razmotriti sintetičke ili biološke DMARD. Sintetički: metotreksat, leflunomid, hidroksihlorokin i sulfasalazin sami ili u kombinaciji. Biološki: antagonisti TNF ili IL-6; 4. Uputiti pacijenta reumatologu.
	<i>Napomena: inhibicija IL6 može uzrokovati perforaciju crijeva. Iako je ovo izuzetno rijetko, ne treba ga koristiti kod pacijenata s istovremenim kolitisom povezanim sa imunoterapijom.</i>	

### 3.7. Hematološki neželjeni efekti – anemija

Hematološki neželjeni efekti primjene imunoterapije su rijetki. Manifestuju se u vidu autoimune hemolitičke anemije, letalne aplastične anemije i imunološke trombocitopenične purpure. Tretman nije dovoljno definisan, a uvođenje visokih doza kortikosteroida i drugih imunosupresivnih lijekova se vrši uz konsultaciju hematologa. (21)

Tabela 56. Hematološki neželjeni efekti – anemija (8)

Gradus		Tretman
<b>Gr 1</b>	1. Pad donje vrijednosti hemoglobin (Hgb) na 100 g/L, ili 10.0 g/dL, ili 6.2 mmol/L.	1. Nastaviti imunoterapiju uz intenzivniji klinički i laboratorijski nadzor.
<b>Gr 2</b>	1. Hgb 80 – 100 g/L, ili 8.0 – 10.0 g/dL, ili 4.9 - 6.2 mmol/L	1. Obustaviti primjenu imunoterapije, te razmotriti trajno isključenje; 2. Ordinirati 0.5 – 1 mg/kg/dan ekvivalenta prednizona.
<b>Gr 3</b>	1. Hgb < 80 g/L, ili < 0.8 g/dL, ili < 4.9 mmol/L; 2. Indikovana je transfuzija krvnih derivata.	1. Trajno isključiti imunoterapiju; 2. Klinički procijeniti pacijenta, razmotriti hospitalizaciju i konsultovati hematologa; 3. Ordinirati prednizon 1 – 2 mg/kg/dan (oralno ili i.v. ekvivalent zavisno od simptoma i brzine razvoja anemije); 4. Transfuzija eritrocita prema postojećim smjernicama za transfuziju (ordinirati najmanje jedinica eritorocita koje mogu da otklone simptome anemije ili poprave Hgb do 7-8 g/dL); 5. Može se predložiti suplementacija folnom kiselinom 1 mg dnevno.
<b>Gr 4</b>	1. Životno ugrožavajuće stanje; zahtijeva hitnu intervenciju.	1. Trajno isključiti imunoterapiju; 2. Hospitalizovati pacijenta i konsultovati hematologa; 3. Ordinirati prednizon i.v. 1 – 2 mg/kg/dan; 4. Ukoliko nema poboljšanja na kortikosteroide ili dolazi do pogoršanja simptoma, ordinirati imunosupresive poput rituksimaba, infliksimaba, mikofenolat mofetila i.v. ili intravenski imunoglobulin (IVIG), te ciklofosfamida; 4. Transfuzija eritrocita prema postojećim smjernicama za transfuziju.

### 3.8. Plućna toksičnost – pneumonitis

Pneumonitis uzrokovani imunoterapijom se javlja izuzetno rijetko, ali je potencijalno težak neželjeni efekat. Incidenca pneumonitisa uzrokovanih anti-PD-1 ili anti-PD-L1 terapijom varira, a registovan je u 2,7 % slučajeva. Akutni intersticijski pneumonitis/sindrom difuznog alveolarnog oštećenja je najakutniji, po život opasan događaj, ali opisani su slučajevi pneumonije, kao i plućna granulomatoza slična sarkoidozi, koje mogu dovesti do poteškoća u diferencijalnoj dijagnozi. Pneumonitis se manifestuje u vidu kašla, bola u grudima, kratkog daha, povećane potrebne za kiseoničnom suplementacijom, a u nekim slučajevima visokom tjelesnom temperaturom. (22, 23)

Dijagnostičke procedure u procesu evaluacije pneumonitisa podrazumijevaju pulsnu oksimetriju i KT grudnog koša sa kontrastom. Za gradus 2 i više potrebno je uraditi mikrobiološke analize sputuma, te hemokulturu i urinokulturu. (8, 9)

Tabela 57. Plućna toksičnost – pneumonitis (8)

Gradus		Tretman
<b>Gr 1</b>	1. Asimptomatski; 2. Ograničen na jedan režanj pluća ili 25 % plućnog parenhima, zahtijeva praćenje.	1. Napraviti pauzu sa imunoterapijom ili nastaviti imunoterapiju uz stalni monitoring. 2. Sedmična kontrola sa fizikalnim pregledom, pulsnom oksimetrijom i uz inicijalni RTG pluća ili CT toraksa. 3. Radiološku dijagnostiku ponoviti za 3-4 sedmice ili ranije ukoliko se pojave simptomi. 4. Ukoliko nema poboljšanja, tretirati kao Gr 2.
<b>Gr 2</b>	1. Simptomatski; 2. Zahvata više od jednog režnja pluća ili od 25 do 50 % plućnog parenhima; 3. Zahtijeva tretman i ograničavanje dnevnih aktivnosti.	1. Obustaviti primjenu imunoterapije; 2. Ordinirati prednizon 1-2 mg/kg/dan per os tokom narednih 4-6 sedmica; 3. Razmotriti potrebu za bronhoskopijom i uzimanjem bronhoalveolarnog lavata (BAL); 4. Ukoliko se diferencijalno dijagnostički sumnja na infekciju ordinirati empirijski antibiotike; 5. Kontrole sprovoditi na sedmičnom nivou kao za Gr 1, po potrebi radiološka dijagnostika; 6. Ukoliko se ne postigne poboljšanje nakon 48-72h od početka terapije prednizonom, tretirati kao Gr 3; 7. Po potrebi konsultovati pulmologa i infektologa.

<b>Gr 3</b>	1. Ozbiljni simptomi; 2. Zahvata sve režnjeve pluća ili više od 50% plučnog parenhima; 3. Zahtijeva hospitalizaciju i kiseoničnu suplmentaciju.	1. Odmah prekinuti primjenu imunoterapije; 2. Uključiti antibiotisku terapiju empirijski; 3. Ordinirati metilprednizolon intravenski (i.v) 1-2 mg/kg/dan; 4. Ukoliko ne dođe do poboljšanja nakon 48 h razmotriti primjenu imunosupresivnog agensa poput infliksimaba, MMF i.v. ili IVIG, te ciklofosfamida; 5. Postepeno smanjivati dozu kortikosteroida narednih 4 - 6 sedmica; 6. Konsultovati pulmologa i infektologa, te razmotriti bronhoskopiju i aspiraciju BAL ukoliko stanje pacijenta dozvoli.
<b>Gr 4</b>	1. Životno ugrožavajuće stanje; 2. Respiratorna insuficijencija.	1. Zahtijeva intenzivan tretman – intubaciju.

Najvažniji i najefikasniji pristup u zbrinjavanju neželjenih efekata nastali uslijed primjene imunoterapije jeste njihovo rano prepoznavanje i tretiranje. Neželjeni efekti su najčešće blagi i reverzibilni ukoliko se otkriju i liječe u ranoj fazi, te je potrebno edukovati pacijente da ljekaru prijavljaju sve nove simptome i potencijalne neželjene efekte koje primjete tokom aktivnog liječenja imunoterapijom. U posljednjih nekoliko godina ostvaren je značajan napredak u razumijevanju patogeneze karcinoma i njihovog liječenja uvođenjem imunoterapije u tretman onkoloških pacijenata. Dalja istraživanja u domenu imunoterapije trebala bi imati za cilj proširivanje postojećih znanja i razmijevanja mehanizama kojim se sopstvenom imunskom sistemu može pomoći u borbi protiv karcinoma.

### 3.9. Literatura

- Chen D, Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature* 541, 321–330 (2017). <https://doi.org/10.1038/nature21349>;
- Dine J, Gordon R, Shames Y, Kasler MK, Barton-Burke M. Immune Checkpoint Inhibitors: An Innovation in Immunotherapy for the Treatment and Management of Patients with Cancer. *Asia Pac J Oncol Nurs.* 2017 Apr-Jun;4(2):127-135. doi: 10.4103/apjon.apjon\_4\_17. PMID: 28503645; PMCID: PMC5412150;
- Naidoo J, Page DB, Li BT, Connell LC, Schindler K, Lacouture ME, Postow MA, Wolchok JD. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Ann Oncol.* 2015 Dec;26(12):2375-91. doi: 10.1093/annonc/mdv383. Epub 2015 Sep 14. Erratum in: *Ann Oncol.* 2016 Jul;27(7):1362. PMID: 26371282; PMCID: PMC6267867;
- <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/immunotherapy/checkpoint-inhibitors>;

5. Tarhini A. Immune-mediated adverse events associated with ipilimumab cta-4 blockade therapy: the underlying mechanisms and clinical management. *Scientifica* (Cairo). 2013;2013:857519. doi: 10.1155/2013/857519. Epub 2013 Apr 17. PMID: 24278787; PMCID: PMC3820355;
6. Larkin J, Chiarion Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med.* 2015; 373: 23-34;
7. Schneider BJ, Naidoo J, Santomasso BD, et al: Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: ASCO guideline update. *J Clin Oncol* 36:4073-4126, 2021 Link, Google Scholar;
8. Bryan J, Schneider Christina Lacchetti, and Kathryn Bollin. Management of the Top 10 Most Common Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. *JCO Oncology Practice* 2022 18:6, 431-444. DOI: 10.1200/OP.21.00776 JCO Oncology
9. J.B.A.G. Haanen, F. Carbonnel, C. Robert, K.M. Kerr, S. Peters, J. Larkin, K. Jordan. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. Volume 28 Pages iv119-iv142 (July 2017). DOI: 10.1093/annonc/mdx225;
10. Gupta A, De Felice K.M, Loftus Jr, E.V, Khanna S. Systematic review: colitis associated with anti-CTLA-4 therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015; 42: 406-417;
11. Horvat T.Z, Adel N.G, Dang T.O, et al. Immune-related adverse events, need for systemic immunosuppression, and effects on survival and time to treatment failure in patients with melanoma treated with ipilimumab at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *J Clin Oncol.* 2015; 33: 3193-3198;
12. Eggermont A.M, Chiarion Sileni V, Grob J.J, et al. Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy. *N Engl J Med.* 2016; 375: 1845-1855;
13. Marthey L, Mateus C, Mussini C, et al. Cancer immunotherapy with anti-CTLA-4 monoclonal antibodies induces an inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2016; 10: 395-401;
14. Weber J, Thompson J.A, Hamid O, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II study comparing the tolerability and efficacy of ipilimumab administered with or without prophylactic budesonide in patients with unresectable stage III or IV melanoma. *Clin Cancer Res.* 2009; 15: 5591-5598;
15. Larkin J, Chiarion Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med.* 2015; 373: 23-34;
16. Chmiel K.D, Suan D, Liddle C, et al. Resolution of severe ipilimumab-induced hepatitis after antithymocyte globulin therapy. *J Clin Oncol.* 2011; 29: e237-e240;

17. Hofmann L, Forschner A, Loquai C, et al. Cutaneous, gastrointestinal, hepatic, endocrine, and renal side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer.* 2016; 60: 190-209;
18. Tian Yuan, Gao Aiqin, Wen Qing, Wang Shuyun, Zhang Shuisheng, Yang Xiaowei, Su Guohai, Sun Yuping. Immune-Related Neurological Toxicities of PD-1/PD-L1 Inhibitors in Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Immunology* VOLUME 11. 2020. DOI: 10.3389/fimmu.2020.595655. ISSN:1664-3224;
19. Torino F, Corsello S.M, Salvatori R. Endocrinological side-effects of immune checkpoint inhibitors. *Curr Opin Oncol.* 2016; 28: 278-287;
20. Osorio J.C, Ni A, Chaft J.E, et al. Antibody-mediated thyroid dysfunction during T-cell checkpoint blockade in patients with non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2017; 28: 583-589;
21. Dey A, Manolios N, Long GV, Carlino MS, Kefford R, Schrieber L. Musculoskeletal immune-related adverse events with the use of checkpoint inhibitors in malignancy. *Intern Med J.* 2022 May;52(5):818-827. doi: 10.1111/imj.15123. PMID: 33135853;
22. Palla A.R, Kennedy D, Mosharraf H, Doll D. Autoimmune hemolytic anemia as a complication of nivolumab therapy. *Case Rep Oncol.* 2017; 9: 691-697;
23. Nishino M, Sholl L.M, Hodi F.S, et al. Anti-PD-1-related pneumonitis during cancer immunotherapy. *N Engl J Med.* 2015; 373: 288-290;
24. Vogel W.VGuislain A, Kvistborg P, et al. Ipilimumab-induced sarcoidosis in a patient with metastatic melanoma undergoing complete remission. *J Clin Oncol.* 2012; 30: e7-e10.