

Jak zvládnout nežádoucí účinky cílené léčby solidních nádorů

Miroslav Žiaran, Jindřich Kopecký

Klinika onkologie a radioterapie, Fakultní nemocnice Hradec Králové

Cílená terapie je spolu s imunoterapií považována za jeden z největších pokroků v onkologické terapii za poslední dekádu. Její účinnost změnila prognózu napříč onkologií. Obecný mechanismus účinku cílené léčby spočívá v blokaci aberantních signálních drah, které jsou zodpovědné za nádorový růst. Nicméně vzhledem k tomu, že tyto signální dráhy jsou přítomny i ve zdravých buňkách, musíme počítat s možnými nežádoucími účinky. Mezi nejčastější a nejzávažnější nežádoucí účinky v onkologické praxi patří kožní, vaskulární, gastrointestinální, kardiální, slizniční toxicita a osteonekróza čelisti. Součástí managementu nežádoucích účinků spojené s podáváním cílené terapie je informovanost pacienta o očekávaných komplikacích léčby a možnostech jejich předcházení. Cílem tohoto článku je podat ucelený a stručný přehled nejčastějších nežádoucích účinků spolu s možnostmi jejich ovlivnění.

Klíčová slova: nežádoucí účinky, solidní nádory, cílená léčba.

Adverse effects of targeted cancer treatment

Targeted therapy, along with immunotherapy, is considered one of the greatest advances in cancer treatment in the last decade. Its efficacy has changed the prognosis across oncology. The general mechanism of action of targeted therapy involves inhibition of aberrant signalling pathways that are responsible for tumour growth. However, given the fact that these signalling pathways are also present in healthy cells, potential adverse effects should be taken into account. The most frequent and most severe adverse effects encountered in oncological practice include dermal, vascular, gastrointestinal, cardiac and mucosal toxicity, as well as osteonecrosis of the jaw. The management of adverse effects associated with the administration of targeted therapy also involves raising patient awareness of anticipated treatment complications and of the ways of preventing them. The aim of this article is to present a coherent and concise overview of the most frequent adverse effects and their possible management.

Key words: adverse effects, solid tumours, targeted therapy.

Úvod

Narušení regulačních mechanismů buněčného cyklu je klíčovým mechanismem při přeměně nenádorové buňky na nádorovou. Objasnění principů kancerogeneze až na molekulární úrovni vedlo k vývoji cílené (biologické) léčby. Obecný mechanismus účinku cílené léčby spočívá v blokaci aberantních signálních drah, které jsou zodpovědné za nádorový růst. Nicméně mnohé z těchto drah jsou aktivní i ve zdravých buňkách a proto, ač cílená léčba zasahuje především nádorové buňky, nevyhne se ovlivnění zdravých tkání. Vzhledem k odlišnému mechanismu cílené léčby od chemo-

terapie, je odlišné i spektrum nežádoucích účinků včetně doby nástupu nežádoucích účinků.

V rámci předcházení komplikací spojené s cílenou léčbou je nezbytné před zahájením cílené léčby informovat pacienta o očekávaných komplikacích léčby, možnostech jejich předcházení pomocí nefarmakologických intervencí, ale i o možnostech jejich řešení pomocí podpůrné farmakoterapie. Je nutné si uvědomit, že dobrou spoluprací lékaře s pacientem lze dosáhnout nejen lepší adherence k léčbě, ale i zmírnění obav z nežádoucích účinků cílené léčby a tudíž následně zlepšení kvality života.

Následující článek přibližuje nejčastější a nejzávažnější nežádoucí účinky spojené s cílenou léčbou solidních nádorů a nabízí možnosti jejich řešení. Vzhledem k zcela odlišnému mechanismu vzniku a spektru nežádoucích účinků při použití imunoterapie, není tato problematika předmětem tohoto článku.

Kožní toxicita

Kožní nežádoucí účinky jsou relativně častý jev spojen s cílenou léčbou. A ačkoliv se nemusí vždy jednat o závažnou komplikaci, vzhledem k lokalizaci a viditelnosti, může tento nežádoucí

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Miroslav Žiaran, miroslav.ziaran@fnhk.cz

Klinika onkologie a radioterapie, Fakultní nemocnice, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

Cit. zkr: Onkologie 2020; 14(Suppl. C): 18–23

Článek přijat redakcí: 15. 1. 2020

Článek přijat k publikaci: 19. 2. 2020

Tab.1. Incidence kožní toxicity při použití inhibitorů EGFR (upraveno dle (6))

Účinná látka	Frekvence výskytu papulopustulózního exantému	
	Všechny stupně (%)	Stupeň 3/4 (%)
Cetuximab	> 80	15
Erlotinib	69–75	5–6
Gefitinib	> 50	> 5
Lapatinib	28–45	vzácně
Panitumumab	90	10

Tab.2. Režimová opatření podle (6, 7)

■ Emolencia, krémy s vysokým ochranným faktorem (> 20), fyzická ochrana před sluncem preferována před chemickou ochranou
■ Vyvarovat se produktům s alkoholem, vůněmi či jinými iritanty
■ Vyvarovat se extrémním teplotám, větru, mrazu, dešti
■ Vyvarovat se koupeli, preferovány krátké, teplé sprchy
■ Vyvarovat se aktivitám mechanicky a chemicky poškozujícím kůži (rukavice při domácích aktivitách)
■ Adekvátní léčba preexistujících kožních onemocnění (dermatolog)

účinek pacienta stigmatizovat a vést spíše než k fyzické újmě k psychické zátěži.

Kožní toxicitu můžeme pozorovat nejčastěji při použití inhibitorů proti EGFR (Epidermal growth factor receptor) (tabulka 1). Mezi tyto inhibitory patří monoklonální protilátky (mAb) cílené na vlastní extracelulární EGFR (např. cetuximab, panitumumab), malé molekuly specificky inhibující intracelulární doménu receptoru, tzv. tyrosinkinázové inhibitory (TKI) (např. erlotinib, gefitinib) a duální kinázové inhibitory inhibující EGFR a HER2 (lapatinib).

Výskyt můžeme očekávat u více než 50 % pacientů. Nejčastěji se projevují jako papulopustulózní vyrážka, folikulitida, alopecie, hirsutismus a/nebo hypertrichóza (včetně očních řas), xeróza, pruritus, fotosenzitivita, paronychia (vedoucí v nejtěžších případech až k ztrátě nehtu), a ztenčení stratum corneum a epidermis (1, 2). Kožní nežádoucí účinky jsou závislé na dávce a ustupují spontánně po snížení dávky léčiva či přerušení léčby. Ukazuje se však, že míra kožní toxicity může být prediktivním faktorem pro odpověď nádoru na léčbu (3–5), což může při správné komunikaci s pacientem zmírnit jeho vnímání zhoršení kvality života spojené s kožní toxicitou.

Léčba spočívá již v samotném informování pacienta o možnosti výskytu kožní toxicity, o obvyklém času nástupu nežádoucích účinků

Tab.3. Příznaky hypotyreózy

■ Únava	■ Otok ve tvářích
■ Řídnutí vlasů	■ Chrapot
■ Zápcha	■ Svalová slabost
■ Přibírání na váze	■ Bolesti, ztuhlost svalů
■ Suchá kůže	■ Bolesti kloubů
■ Zvýšená citlivost ke chladu	■ Nepravidelná či intenzivnější menstruace
■ Snížená srdeční frekvence	■ Deprese, poruchy paměti

a o možné pozitivní korelaci mezi stupněm kožní toxicity a celkovým přežitím. I přes častý výskyt kožní toxicity je její prevence (tabulka 2) a následně i léčba stále podceňována. Rozsah intervence se řídí dle závažnosti (stupně) odvozeného od klasifikace CTACE (Common Terminology Criteria for Adverse Events). Léčba by měla probíhat vždy ve spolupráci se zkušeným dermatologem. Pokud je léčba bez efektu, je namístě snížení dávky či vysazení cíleného léku.

V případě papulopustulózního exantému je možné kombinací lokální terapie (aplikace metronidazolu) a systémové terapie (podání doxycyklinu) dosáhnout kontroly toxicity až u 80 % pacientů. Další možností lokální terapie je použití kortikosteroidní masti (hydrokortison, methylprednisolon), a to především při výskytu ekzému, paronychii a rezistentního papulopustulózního exantému. Paronychia vyššího stupně je často nutné řešit ve spolupráci s chirurgy ablací nehtu. V případě výskytu xerózy či fisur je vhodné vždy doporučit pacientům lokální aplikace emolencia (6–8).

Systémová léčba spočívá především v podávání antibiotik a antihistaminik, kdy je hlavním cílem ovlivnění možného svědění, či sekundární superinfekce (nejčastěji *Staphylococcus aureus*). Z nejčastěji používaných antibiotik jsou doxycyklin, amoxicilin-klavulanát či cefuroxim. Avšak použití antibiotik by mělo být vždy založeno na vyšetření kultivace a citlivosti. V případě seboroické dermatitidy a periorální dermatitidy je možné zvážit nasazení pimecrolimu či temsirolimu (6–8).

Hormonální a iontové změny

Hypotyreóza

Z cílených léčiv používaných v léčbě solidních nádorů způsobují poruchy štítné žlázy ve smyslu hypotyreózy nejčastěji TKI – sunitinib, sorafenib a axitinib (9, 10). Méně často ji můžeme očekávat při použití somatostatinu a imatinibu (11, 12). Velmi často jde pouze o laboratorní abnormalitu, která nemá klinický korelát, v ně-

kterých případech mohou cílené léky zapříčinit zhoršení již existující hypotyreózy.

Incidence hypotyreózy při použití TKI se pohybuje mezi 18 až 46 % (9, 10). Před jejich nasazením do léčby je vhodné provést vstupní vyšetření hormonů štítné žlázy a poté provádět kontroly v pravidelném intervalu. V případě progredující elevace TSH je vhodné stav konzultovat s endokrinologem a případně zahájit léčbu i při pouhé subklinické hypotyreóze, neboť tato často přechází v manifestní hypotyreózu. Samotná léčba samotná spočívá v substituci hormonů štítné žlázy levotyroxinem (13).

Iontové dysbalance

Mezi často ovlivněné minerály patří hořčík a natrium. Sníženou sérovou koncentrací hořčíku způsobují zejména EGFR inhibitory typu monoklonálních protilátek cetuximab a panitumumab a to až u 97 % (14, 15). Prevence rozvoje symptomatické hypomagnezémie spočívá v perorální či parenterální suplementaci hořčíku. Ve formě premedikace v rámci podání zmíněných preparátů, event. v perorální (magnesium lactici, magnesium oxidum leve, magnesium subcarbonas levis) či parenterální substituční léčbě (1, 5).

Sníženou sérovou koncentrací sodíku způsobují nejčastěji bevacizumab, imatinib, sorafenib a axitinib. Nejčastějším mechanismem vzniku je indukce syndromu inadekvátní sekrece antidiuretického hormonu (SIADH). Odlišný mechanismus vzniku hyponatremie je popsán u mTOR inhibitorů (everolimus a temsirolimus), kde hlavním mechanismem vzniku je rezisten-

Tab.4. Vaskulární toxicita a cílená terapie dle (20)

Účinná látka	Vaskulární toxicita
Bevacizumab	AH, ICHS, HŽT, ATE
Sunitinib	AH
Pazopanib	AH
Sorafenib	AH, ICHS
Regorafenib	AH, ICHS
Axitinib	AH, ICHS
Cabozantinib	HŽT, zřídka ICHS, CMP

HŽT – hluboká žilní trombóza; CMP – cévní mozková příhoda; ATE – arteriální trombembolie; ICHS – ischemická choroba srdeční; AH – arteriální hypertenze

Tab. 5. Přehled cílených léků a jejich emetogenní potenciál

	Léčivo	Typ nádoru
Perorálně užívaná cílená léčba se středním až vysokým emetogenním potenciálem (> 30 % frekvence výskytu zvracení)	dabrafenib	maligní melanom
	lenvatinib	karcinom štítné žlázy
	olaparib	BRCA mutovaný karcinom vaječníku, vejcovodu a peritoneálního karcinomu
	crizotinib	nemalobuněčný karcinom plic ROS a/nebo ALK pozitivní
Perorálně užívaná cílená léčba s nízkým emetogenním potenciálem (< 30 % frekvence výskytu zvracení)	abemaciclib, palbociclib, ribociclib	HER2 negativní, hormonálně pozitivní karcinom prsu
	erlotinib, gefitinib	nemalobuněčný karcinom plic
	sunitinib, sorafenib, axitinib, cabozantinib	karcinom ledviny
	everolimus	karcinom ledviny, karcinom prsu
	lapatinib	HER2 pozitivní karcinom prsu
	osimertinib	nemalobuněčný karcinom plic s mutací T790M EGFR
	regorafenib	karcinom tlustého střeva a konečníku, GIST, karcinom jater
	trametinib, vemurafenib	maligní melanom
	vismodegib	bazocelulární karcinom kůže
Parenterálně podávaná cílená léčba s nízkým emetogenním potenciálem (10–30 % frekvence výskytu zvracení)	trastuzumab-emtansine	HER2 pozitivní karcinom prsu
	cabazitaxel	kastračně rezistentní karcinom prostaty
	aflibercept	karcinom tlustého střeva a konečníku

ALK – anaplastic lymphoma kinase; HER2 – human epidermal growth factor receptor 2; EGFR – epidermal growth factor receptor; GIST – gastrointestinální stromální tumor

Tab. 6. Únava – doporučení pro pacienty podstupující onkologickou léčbu, upraveno dle (46)

Edukace pacienta	Zvládání únavy	Nefarmakologické intervence
<ul style="list-style-type: none"> Informace o možnosti výskytu únavy během léčby a po jejím ukončení Ujištění, že únava během léčby neznamená progresi onemocnění 	<ul style="list-style-type: none"> Monitorace výskytu únavy pacientem Šetření energie – stanovení priorit a tempa, delegace povinností, vhodné plánování aktivit, odložení zbytečných aktivit, zdímnutí limitovat na 20–30 min., strukturovaná denní rutina, odreagování (hry, socializace, čtení, hudba) 	<ul style="list-style-type: none"> Zvýšení aktivity – udržovat snesitelnou úroveň aktivity, zvážit cvičení či rehabilitaci Psychosociální intervence – kognitivně-behaviorální Podpůrné skupiny Úprava stravy Spánková hygiena

ce k působení aldosteronu (16). Léčba spočívá v substituci sodíku perorálně (přísolování jídla, solné kapsle apod.) či parenterálně, kde je nutno dodržovat pomalou substituci s ohledem na možnost způsobení osmotické demyelinizace bílé hmoty mozkové.

Vaskulární toxicita

Arteriální hypertenze (AH)

V normálních cévách VEGF (Vascular endothelial growth factor) udržuje cévní tonus indukci syntézy oxidu dusnatého (NO). Narušení normální produkce NO a následná produkce prostaglandinů vede k nárůstu odporu cév a následně krevního tlaku. Pacient s preexistující arteriální hypertenzí je ve zvýšeném riziku výskytu tohoto nežádoucího účinku (17). AH je rizikovým faktorem pro koronární onemocnění srdce, cévní

mozkovou příhodu, chronické srdeční selhání, a chronickou renální insuficienci (18) a neměla by být při použití cílené terapie podceňována. AH je nežádoucím účinkem zejména při použití inhibitorů VEGF/VEGFR, jako je bevacizumab, aflibercept, regorafenib, TKI (sunitinib, sorafenib, pazopanib, axitinib, vandetanib) a mTOR inhibitorů (temsirolimus) (19) (tabulka 3).

Vzhledem k vysoké incidenci arteriální hypertenze při léčbě VEGF/VEGFR inhibitory je před zahájením léčby nutná kompenzace preexistující arteriální hypertenze a kardiiovaskulárních rizikových faktorů jako diabetes mellitus a dyslipidemie. Léčba bevacizumabem by neměla být zahájena při krevním tlaku (TK) >140/90 mmHg. V současnosti neexistují guidelines pro monitoraci vaskulární toxicity u pacientů léčených VEGF/VEGFR inhibitory (20). Avšak kromě pravidelného monitoringu tlaku krve v průběhu léčby v onko-

logické ambulanci, je důležité poučení pacienta o nutnosti pravidelného monitorování krevního tlaku v domácím prostředí.

Farmakologická léčba arteriální hypertenze se řídí pravidly totožnými pro léčbu arteriální hypertenze jakékoliv etiologie. Jde tedy o nasazení inhibitorů angiotensin-konvertujícího enzymu, antagonistů receptoru pro angiotensin II, blokátorů kalciových kanálů, betablokátorů a diuretik (19). Pokud je farmakologická léčba neefektivní, je nutná redukce dávky či vysazení cílené léčby.

Kardiotoxicita

Kardiotoxicita může být krátkodobým i dlouhodobým nežádoucím účinkem cílené léčby. Projevy kardiotoxicity mohou mít rozmanitý charakter od asymptomatického či subklinické abnormality (prodloužení QT intervalu, pokles v ejekční frakci levé komory) až po život ohrožující stavy (měštnavé selhání srdce, akutní koronární syndrom) (19). Na rozdíl od chemoterapie je kardiotoxicita cílené léčby ve většině případů reverzibilní (21). Mezi cílené léky s největším výskytem kardiální toxicity patří trastuzumab, sunitinib, sorafenib, lapatinib, bevacizumab a ribociclib, který prodlužuje QTc interval u 11 % pacientů (22, 23). Základní diagnostickou modalitou určení funkce myokardu před zahájením kardiotoxické cílené léčby je transtorakální echokardiografie, volitelné je vyšetření kardioprotektivních enzymů (kreatinkináza, troponin T, NT-proBNP). Pacienti s projevy kardiální toxicity by měli být léčeni ve spolupráci s kardiologem.

Venózní a arteriální trombembolická příhoda

Výskyt arteriální trombembolie (ATE) je nečastěji spojen s použitím bevacizumabu, u kterého je incidence ATE 3,8 %, avšak tato incidence roste jednak s věkem, kdy u pacientů starších 65 let je 7,1 % a u pacientů s anamnézou ATE 15,7 %. Pokud se v průběhu léčby vyskytne ATE (cévní mozková příhoda, akutní infarkt myokardu) je nutné podávání bevacizumabu permanentně ukončit (24, 25). Cabozantinib je TKI, který může způsobit hlubokou žilní trombózu a zřídka i ATE (26).

Gastrointestinální toxicita

Průjem

Průjem je dávkou limitující nežádoucí účinek cílené léčby s potenciálem výrazného snížení

kvality života pacienta, až s nutností přerušení či ukončení léčby. Patofyziologické mechanismy, které vedou k rozvoji průjmů, zůstávají nedostatečně objasněny. Existují dva základní mechanismy vzniku průjmu v souvislosti s cílenou terapií. Jednak přímé poškození sliznice střeva (VEGFR inhibitory – sorafenib) (27), anebo poruchy sekrece iontů (sodíkových a chloridových) při použití EGFR inhibitorů (28). Mezi léky způsobující průjem nejčastěji patří EGFR inhibitory, a to jak ve formě mAb (cetuximab, panitumumab), tak TKI (například erlotinib, gefitinib, afatinib). Častější výskyt je u TKI s frekvencí 60% pro všechny stupně, kdy se výskyt průjmu stupně 3 pohybuje mezi 6–9% (29). V případě mAb je incidence průjmů nižšího stupně 21% a v případě stupně 3 a více 1–2% (30). Mezi možné molekuly způsobující průjem s nižší incidencí patří také další VEGF/VEGFR inhibitory (afibercept, regorafenib, ramucirumab, sunitib, sorafenib, axitinib, cabozantinib, bevacizumab) a mTOR inhibitory (everolimus, temsirolimus) (29).

Léčba vychází z doporučení redukce dávky konkrétní léčivé látky a z obecných doporučení léčby průjmu způsobeného např. chemoterapií (28, 29, 31, 32).

Nefarmakologická léčba

- Edukace pacienta před léčbou a v průběhu léčby s cílem zabránit snížení kvality života a vyhnout se přerušení léčby.
- Režimová opatření – změna jídelníčku – preferovat bezesbytkovou dietu (banány, rýže, piškoty); eliminovat kořeněná, mastná, smažená jídla a listovou zeleninu, v prvním týdnu terapie také mléčné produkty pro sníženou aktivitu laktázy.
- Po úpravě průjmu možno do jídelníčku zařadit vejce, těstoviny, bílé maso.
- Dostatek tekutin jako prevence dehydratace s přihlédnutím ke kardiálním a renálním komorbiditám (3–4 l/den bez komorbidit), vhodné jsou neperlivé minerální vody k prevenci deplece iontů.
- Role probiotik ve zkrácení trvání a snížení závažnosti průjmů není u cílené léčby dostatečně podpořena klinickými studiemi.

Farmakologická léčba

- U průjmu stupně 1 a 2 je možná ambulantní léčba s vysazením laxativ (pokud jsou podávána), nasazením loperamidu u úvodní

dávce 4 mg a dále 2 mg po každé stolici do maximální denní dávky 20 mg (10 tablet). Úprava dávky cílené léčby je prováděna individuálně dle konkrétního preparátu a na základě SPC a jeho doporučení.

- U průjmů stupně 3 a 4 je vhodné zvažovat léčbu za hospitalizace s vyloučením infekční příčiny průjmu (včetně klostridiové enterokolitidy a virové etiologie), parenterální substituce iontů a intenzivní rehydratace, v případě souběžné neutropenie je vhodné zvažovat profylaktické podávání antibiotik (metronidazol/vankomycin). Dále je možné použít další antidiaroeika jako difenoxylát-atropin v maximální denní dávce 20 mg (8 tablet), případně tinktura opii.

Hepatotoxicita

Vzhledem k tomu, že cílená léčba je ve většině případů indikována pro metastatické onemocnění, je v určité míře přítomna jaterní léze již před zahájením cílené léčby. Toto poškození může být podpořeno dále i dalšími komorbiditami a užívanou medikací pacienta (33). Mezi cílené léky nejčastěji poškozující jaterní parenchym patří EGFR inhibitor lapatinib a VEGFR inhibitory sunitinib, sorafenib, pazopanib, či mTOR inhibitory everolimus a temsirolimus (33, 34). Kromě obecných doporučení prevence jaterního poškození pro pacienta, je vhodná úprava dávky konkrétního léčiva. Nejasný dopad na zmírnění hepatotoxicity má zahájení léčby hepatoprotektivy – např. silymarin (35).

Gastrointestinální perforace

Použití bevacizumabu je v 1,5% případů asociováno se život ohrožující gastrointestinální perforací, tvorbou fistul a abscesů v gastrointestinálním traktu, která s sebou nese mortalitu téměř 22% (36). Ze strany lékaře je nutné při klinické kontrole na tento nežádoucí účinek myslet a v případě symptomatologie (bolest břicha, schvácenost, nauzea, zvracení, teplota, zimnice, peritoneální příznaky, zástava odchodu větrů a stolice, oligoanurie) je nutná časná intervence v podobě konzultace chirurga s rozhodnutím o konzervativní či chirurgické léčbě.

Pneumotoxicita

Výskyt plicní toxicity v důsledku podávání cílené terapie nebývá častý jev. Nicméně v případě výskytu může mít až fatální důsledky. Mezi cílené

léky, které jsou spojeny s plicní toxicitou, patří TKI cílené proti intracelulární části receptoru EGFR jako jsou gefitinib a erlotinib. Tyto preparáty mohou způsobit akutní intersticiální pneumonitidu s incidencí od 0,2 až 8% (37, 38). Druhou skupinou léků vyvolávající plicní toxicitu jsou mTOR inhibitory everolimus a temsirolimus, které se projevují ve formě neinfekční pneumonitidy.

Příznaky plicní toxicity jsou často nespecifické symptomy jako dušnost, kašel a horečka. Léčba spočívá v přerušení podávání cíleného léku, vyloučení možné plicní infekce a zahájení kortikoterapie. Součástí léčebného algoritmu bývá i antibiotická terapie a v těžkých případech je nutno zvažovat podporu dechu pomocí ventilátoru. Avšak v každém případě při diagnostických rozpacích by měl být součástí rozhodovacího procesu pneumolog.

Hematologická toxicita

Nejčastější výskyt krevní toxicity můžeme pozorovat u CDK 4/6 inhibitorů, kde toxicita souvisí se samotným mechanismem účinku a je naprosto odlišná od toxicity spojené s chemoterapií (39). Neutropenie vzniká při použití CDK 4/6 inhibitorů je dobře zvladatelná pouhým přerušením aplikace léku. Naopak rozvoj febrilní neutropenie je velmi vzácnou situací. Dalšími cílenými léky, které mohou vyvolávat depleci krvinek a to jak bílých, tak krevních destiček, jsou TKI – sunitinib, sorafenib, axitinib a pazopanib (40). Diagnóza se opírá o pravidelné sledování krevního obrazu. Léčba hematotoxicity spočívá na prvním místě v úpravě dávky cíleného léku, či změně dávkovacího schématu. V případě symptomatické toxicity je možné indikovat převod deleukotizovaných erytrocytárních přípravků, použití růstových faktorů (G-CSF) či převody trombocytů.

Muskuloskeletální systém

Osteonekróza čelisti

Denosumab je monoklonální protilátka, která svým navázáním na protein osteoklastů RANKL blokuje resorpci kostní tkáně. Onkologickou indikací je zejména prevence kostních příhod u solidních nádorů s metastázami do kostí. Osteonekróza čelisti (mandibuly a/nebo maxily, OČ) se vyskytuje u 2% pacientů. Riziko lze minimalizovat sanací chrupu před podáním denosumabu, v průběhu léčby adekvátní

orální hygienou a vyhnutím se invazivního stomatologického zákroku (41).

Bisfosfonáty jsou syntetické analogy pyrofosfátu. V onkologii solidních nádorů jsou indikovány v prevenci kostní příhody a k léčbě paraneoplastické hyperkalcemie. Incidence a závažnost OČ u orálně užívaných bisfosfonátů je nižší ve srovnání s parenterálním podáním. Riziko výskytu OČ roste s délkou podávání bisfosfonátu, např. u zolendronátu 1 % v prvním roce, 21 % ve třetím roce. Minimalizace rizika rozvoje OČ je totožná s denosumabem.

Slizniční toxicita

Mukositida

Orální mukositida je častým průvodním symptomem cílené terapie, kdy nejčastěji se vyskytuje u mTOR inhibitorů a dále u TKI, kde

se může projevit až jako aftózní stomatitida. Prevence a léčba spočívá v udržování dobré ústní hygieny, v případě již přítomné stomatitidy ve vyplachování dutiny ústní roztokem s dexamethasonem, podáváním lokálních či systémových analgetik, a při nedostatečném efektu těchto opatření i úpravou dávky cílené léčby (42, 43). Sunitinib může způsobit dysgezie jazyka a orální sliznice, a dysgezie při normálně vypadající sliznici dutiny ústní. Léčba je symptomatická (výplachy dutiny ústní, analgetika), eventuálně snížení dávky či přechodné vysazení léku (44).

Nevolnost a zvracení

Cílená léčba má většinou nízký až minimální emetogenní potenciál. Cílené léky s největším emetogenním potenciálem jsou shrnuty v tabulce 5. Léčba a profylaxe

nevolnosti a zvracení se řídí doporučeními, která jsou stejná pro chemoterapii. V případě středně a vysoce emetogenní léčby lze nasadit blokátory 5HT-3 receptorů – setrony (např. granisetron, ondansetron, palonosetron) v kombinaci s kortikosteroidy (např. dexametason). Při nedostatečném efektu je možné do kombinace přidat blokátor NK-1 receptorů (např. aprepitant, netupitant) či blokátor D2 receptorů (metoklopramid) (45).

Únava

Únava je jedním z nejčastějších symptomů u onkologických pacientů a to bez ohledu na to, zda podstupují léčbu či nikoliv. Únava se může vyskytovat před zahájením onkologické léčby, v jejím průběhu, ale i dlouho po skončení léčby (46, 47). Způsob možnosti ovlivnění únavy je shrnut v tabulce 6.

LITERATURA

1. Lacouture ME, Maitland ML, Segal S, et al. A proposed EGFR inhibitor dermatologic adverse event-specific grading scale from the MASCC skin toxicity study group. *Support Care Cancer*. 2010; 18(4): 509–522.
2. Pomerantz RG, Mirvish ED, Geskin LJ. Cutaneous reactions to epidermal growth factor receptor inhibitors. *J Drugs Dermatol*. 2010; 9(10): 1229–1234.
3. Wacker B, Nagrani T, Weinberg J, et al. Correlation between development of rash and efficacy in patients treated with the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor erlotinib in two large phase III studies. *Clin Cancer Res*. 2007; 13(13): 3913–3921.
4. Bonner JA, Harari PM, Giral J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol*. 2010; 11(1): 21–28.
5. Peeters M, Siena S, Van Cutsem E, et al. Association of progression-free survival, overall survival, and patient-reported outcomes by skin toxicity and KRAS status in patients receiving panitumumab monotherapy. *Cancer*. 2009; 115(7): 1544–1554.
6. Gutzmer R, Becker JC, Enk A, et al. Management of cutaneous side effects of EGFR inhibitors: recommendations from a German expert panel for the primary treating physician. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2011; 9(3): 195–203.
7. Tan EH, Chan A. Evidence-based treatment options for the management of skin toxicities associated with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Ann Pharmacother*. 2009; 43(10): 1658–1666.
8. Scope A, Lieb JA, Dusza SW, et al. A prospective randomized trial of topical pimecrolimus for cetuximab-associated acnelike eruption. *J Am Acad Dermatol*. 2009; 61(4): 614–620.
9. Torino F, Corsello SM, Longo R, et al. Hypothyroidism related to tyrosine kinase inhibitors: an emerging toxic effect of targeted therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2009; 6(4): 219–228.
10. Mittal K, Wood LS, Rini BI. Axitinib in Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Biol Ther*. 2012; 2: 5.
11. Lucke C, Hoffken B, von zur Muhlen A. The effect of somatostatin on TSH levels in patients with primary hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1975; 41(06): 1082–1084.
12. de Groot JW, Zonnenberg BA, Plukker JT, et al. Imatinib

- induces hypothyroidism in patients receiving levothyroxine. *Clin Pharmacol Ther*. 2005; 78(4): 433–438.
13. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid*. 2014; 24(12): 1670–1751.
14. Izzedine H, Bahleda R, Khayat D, et al. Electrolyte disorders related to EGFR-targeting drugs. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2010; 73(3): 213–219.
15. Tejpar S, Piessevaux H, Claes K, et al. Magnesium wasting associated with epidermal-growth-factor receptor-targeting antibodies in colorectal cancer: a prospective study. *Lancet Oncol*. 2007; 8(5): 387–394.
16. Liamis G, Filippatos TD, Elisaf MS. Electrolyte disorders associated with the use of anticancer drugs. *Eur J Pharmacol*. 2016; 777: 78–87.
17. Bhargava P. VEGF kinase inhibitors: how do they cause hypertension? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2009; 297(1): R1–5.
18. Izzedine H, Ederhy S, Goldwasser F, et al. Management of hypertension in angiogenesis inhibitor-treated patients. *Ann Oncol*. 2009; 20(5): 807–815.
19. Keefe DM, Bateman EH. Tumor control versus adverse events with targeted anticancer therapies. *Nat Rev Clin Oncol*. 2011; 9(2): 98–109.
20. Di Lisi D, Madonna R, Zito C, et al. Anticancer therapy-induced vascular toxicity: VEGF inhibition and beyond. *Int J Cardiol*. 2017; 227: 11–17.
21. Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments: what the cardiologist needs to know. *Nat Rev Cardiol*. 2010; 7(10): 564–575.
22. Eschenhagen T, Force T, Ewer MS, et al. Cardiovascular side effects of cancer therapies: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2011; 13(1): 1–10.
23. Tripathy D, Im SA, Colleoni M, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018; 19(7): 904–915.
24. Gressett SM, Shah SR. Intracacies of bevacizumab-induced toxicities and their management. *Ann Pharmacother*. 2009; 43(3): 490–501.

25. Saif MW, Mehra R. Incidence and management of bevacizumab-related toxicities in colorectal cancer. *Expert Opin Drug Saf*. 2006; 5(4): 553–566.
26. Elisei R, Schlumberger MJ, Muller SP, et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol*. 2013; 31(29): 3639–3646.
27. Frieling T, Heise J, Wassilew SW. Multiple colon ulcerations, perforation and death during treatment of malignant melanoma with sorafenib. *Dtsch Med Wochenschr*. 2009; 134(28–29): e1–2, 1464–1466.
28. Hirsh V. Managing treatment-related adverse events associated with egfr tyrosine kinase inhibitors in advanced non-small-cell lung cancer. *Curr Oncol*. 2011; 18(3): 126–138.
29. Pessi MA, Zilembo N, Haspinger ER, et al. Targeted therapy-induced diarrhea: A review of the literature. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2014; 90(2): 165–179.
30. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2007; 25(13): 1658–1664.
31. Hirsh V, Blais N, Burkes R, et al. Management of diarrhea induced by epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Curr Oncol*. 2014; 21(6): 329–336.
32. Benson AB, 3rd, Ajani JA, Catalano RB, et al. Recommended guidelines for the treatment of cancer treatment-induced diarrhea. *J Clin Oncol*. 2004; 22(14): 2918–2926.
33. Karczmarek-Borowska B, Salek-Zan A. Hepatotoxicity of molecular targeted therapy. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2015; 19(2): 87–92.
34. Teo YL, Ho HK, Chan A. Risk of tyrosine kinase inhibitors-induced hepatotoxicity in cancer patients: a meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2013; 39(2): 199–206.
35. Vargas-Mendoza N, Madrigal-Santillán E, Morales-González A, et al. Hepatoprotective effect of silymarin. *World J Hepatol*. 2014; 6(3): 144–149.
36. Hapani S, Chu D, Wu S. Risk of gastrointestinal perforation in patients with cancer treated with bevacizumab: a meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2009; 10(6): 559–568.
37. Barber NA, Ganti AK. Pulmonary toxicities from targeted therapies: a review. *Target Oncol*. 2011; 6(4): 235–243.
38. Cohen MH, Johnson JR, Chen YF, et al. FDA drug approval summary: erlotinib (Tarceva) tablets. *Oncologist*. 2005; 10(7): 461–466.

39. Thill M, Schmidt M. Management of adverse events during cyclin-dependent kinase 4/6 (CDK4/6) inhibitor-based treatment in breast cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2018; 10: 1758835918793326.
40. Santoni M, Rizzo M, Burattini L, et al. Present and future of tyrosine kinase inhibitors in renal cell carcinoma: analysis of hematologic toxicity. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov*. 2012; 7(2): 104–110.
41. Hinchy NV, Jayaprakash V, Rossitto RA, et al. Osteonecrosis of the jaw – prevention and treatment strategies for oral health professionals. *Oral Oncol*. 2013; 49(9): 878–886.
42. Shameem R, Lacouture M, Wu S. Incidence and risk of high-grade stomatitis with mTOR inhibitors in cancer patients. *Cancer Invest*. 2015; 33(3): 70–77.
43. Abdel-Rahman O, ElHalawani H, Ahmed H, et al. Risk of selected gastrointestinal toxicities in cancer patients treated with MEK inhibitors: a comparative systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015; 9(11): 1433–1445.
44. Yuan A, Kurtz SL, Barysaukas CM, et al. Oral adverse events in cancer patients treated with VEGFR-directed multitargeted tyrosine kinase inhibitors. *Oral Oncol*. 2015; 51(11): 1026–1033.
45. Janelins MC, Tejani MA, Kamen C, et al. Current pharmacotherapy for chemotherapy-induced nausea and vomiting in cancer patients. *Expert Opin Pharmacother*. 2013; 14(6): 757–766.
46. Larkin JM, Pyle LM, Gore ME. Fatigue in renal cell carcinoma: the hidden burden of current targeted therapies. *Oncologist*. 2010; 15(11): 1135–1146.
47. Vardy JL, Dhillon HM, Pond GR, et al. Fatigue in people with localized colorectal cancer who do and do not receive chemotherapy: a longitudinal prospective study. *Ann Oncol*. 2016; 27(9): 1761–1767.