ZDRAVLJENJE RAKA PLJUČ

s tarčnimi zdravili

informacije za bolnike

UNIVERZITETNA KLINIKA GOLNIK
ENOTA ZA INTERNISTIČNO ONKOLOGIJO

Univerzitetna Klinika Golnik

Vsebina knjižice

1. Kaj so tarčna zdravila in kako delujejo? —3
2. Katere tarče poznamo pri raku pljuč? —5
3. Katere vrste tarčnih zdravil poznamo za zdravljenje raka pljuč? —8
4. Kako poteka zdravljenje s tarčnimi zdravili? —9
5. Je tarčno zdravljenje primerno za vsakega bolnika z rakom? —10
6. Kako spremljamo uspešnost tarčnega zdravljenja? —11
7. Kako dolgo boste prejemali zdravljenje s tarčnimi zdravili? —13
8. Kateri so najpogostejši neželeni učinki tarčnih zdravil? —15

AVTORJI: Urška Janžič, dr. med., doc. dr. Lea Knez, mag. farm., Ivanka Kržišnik, dipl. m. s., Shpresa Mazreku, dipl. m. s., Katja Mohorčič, dr. med.

RECENZENTKI: doc. dr. Saša Kadivec, prof. zdr. vzg. in prim. Nadja Triller, dr. med.

UREDNICI: Urška Janžič, dr. med. in Katja Mohorčič, dr. med.

ILUSTRACIJE: Meta Wraber **OBLIKOVANJE:** Maja Rebov **TISK:** Partnergraf d.o.o.

NAKLADA: 400 izvodov **LETO PRVE IZDAJE:** 2021 **LETO PONATISA:** 2023

Spoštovani bolniki in svojci,

Podajate se na novo in neznano pot, pot zdravljenja raka.

Vaš onkolog vam je predlagal zdravljenje raka s tarčnimi zdravili. Vemo, da se vam zdaj poraja nešteto vprašanj, zato smo za vas v Enoti za internistično onkologijo Klinike Golnik pripravili knjižico za bolnike. Upamo, da vam bo knjižica v pomoč ter da vam bo odgovorila na mnoga zastavljena vprašanja in razrešila marsikatero dilemo.

Želimo vam vse dobro na vaši poti zdravljenja raka.

Ekipa Enote za internistično onkologijo Klinike Golnik

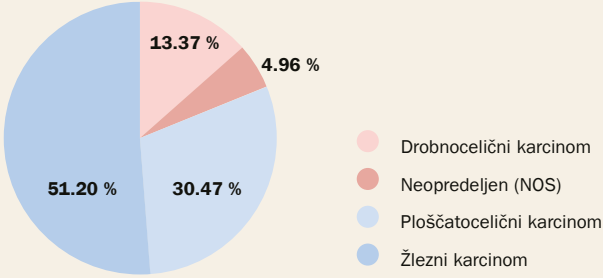
1 Kaj so tarčna zdravila in kako delujejo?

Tarčna zdravila so ena od oblik sistemskega zdravljenja raka, tudi raka pljuč. Mnogi jih poimenujejo kar biološka zdravila, vendar ta izraz nakazuje le njihov način izdelave, medtem ko izraz tarčna terapija pojasnjuje njihov mehanizem delovanja. Tarčna zdravila imajo drugačen način delovanja kot klasični citostatiki (kemoterapija) ali imunoterapija z zaviralci imunskih nadzornih točk (imunoterapija) in zato tudi drugačne neželene učinke. Tarčno zdravljenje je zdravljenje z zdravili, ki delujejo na točno določene tarče na površini ali v notranjosti rakave celice oz. v njej ali pa na celice tumorskega veziva in ožilja. Ponavadi je ravno stalna aktivnost teh tarč vzrok za nekontrolirano rast in zasevanje rakavih celic. Prednost tarčnih zdravil je v tem, da delujejo na točno določeno tarčo, ki je bolj značilna za rakavo celico kot za ostale celice v telesu, kar vodi v večjo učinkovitost zdravljenja in manj neželenih učinkov zdravila. S pomočjo tarčnih zdravil je bil v zadnjem desetletju dosežen velik napredek v zdravljenju raka, saj so ta zdravila pomembno povečala možnosti dolgotrajnih zazdravitev bolnikom z rakom.

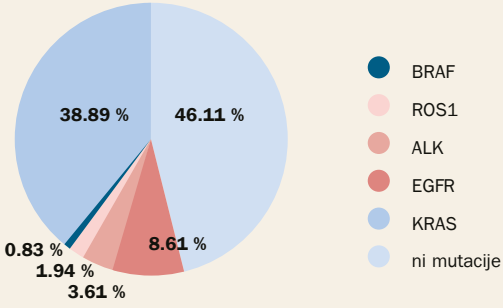
2 Katere tarče poznamo pri raku pljuč?

Poznamo več vrst raka pljuč, ki se med seboj razlikujejo po histološkem podtipu, molekularnih označevalcih in genetskem podpisu. Rak pljuč najprej delimo na dve veliki skupini, in sicer na drobnocelični ali mikrocelularni rak pljuč (DRP) in nedrobnocelični rak pljuč (NDRP). Zadnjega glede na histologijo delimo na neploščatocelične NDRP, večino katerih predstavljajo adenokarcinomi ali žlezni raki, in ploščatocelične ali epidermoidne NDRP. Pogostost histoloških podtipov raka pljuč prikazuje Slika 1.

Odkrivanje vedno novih molekularnih označevalcev in nanje vezanih tarčnih zdravil omogoča vedno bolj bolniku prilagojen ali t. i. personalizirani pristop k zdravljenju bolezni. Največji napredek predstavlja odkritje molekularnih tarč pri NDRP, še zlasti pri adenokarcinomih. Molekularne tarče so pri tem podtipu prisotne v približno 60–70 %. Pri ploščatoceličnem NDRP in drobnoceličnem raku pljuč klinično pomembne molekularne tarče, za katere bi poznali tudi učinkovita zdravila, še niso odkrite.



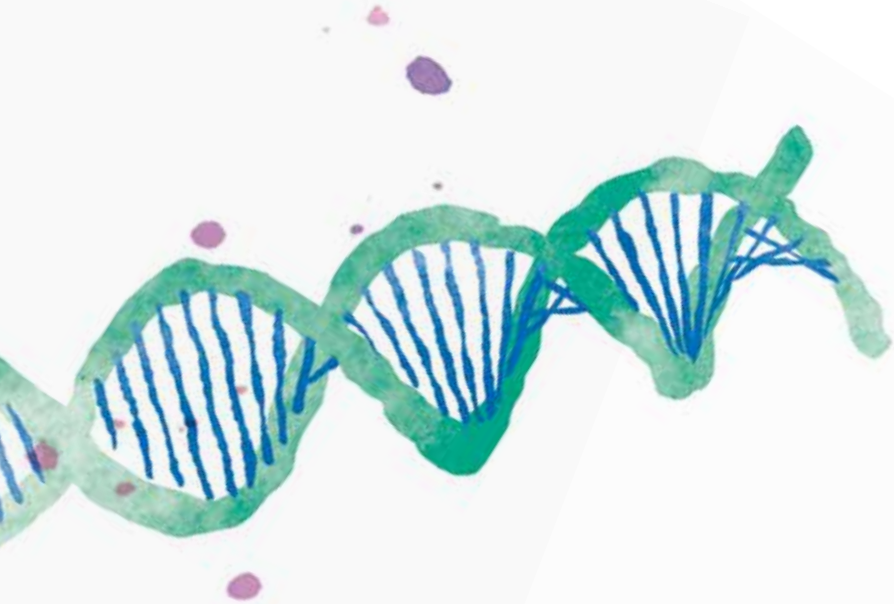
Slika 1: *Pogostost histoloških podtipov raka pljuč.*



Slika 2: *Pogostost molekularnih označevalcev EGFR, KRAS, ALK, ROS-1 in BRAF pri neploščatoceličnem nedrobnoceličnem raku pljuč bolnikov, diagnosticiranih v Univerzitetni kliniki Golnik v letu 2020.*

Z metodami molekularne biologije je danes v vsakem posameznem tumorju mogoče prepoznati molekularne označevalce, ki povzročijo, da se celica nenormalno hitro deli in razširi (zaseva) po telesu. Danes rutinsko določamo tiste molekularne označevalce, za katere so že dostopna tarčna zdravila. Pri vseh bolnikih z neploščatoceličnim NDRP rutinsko določamo prisotnost označevalcev EGFR, ALK, ROS1, BRAF in NTRK, KRAS, MET, RET, HER2 in druge na površini celic. Pogostost molekularnih označevalcev pri neploščatoceličnem NDRP prikazuje Slika 2.

Molekularne označevalce določamo na vzorcu tumorskega tkiva ali včasih v krvi. Če je na voljo premalo tumorskega tkiva, določitev molekularnih označevalcev ni možna. Zato vam bomo v primeru, da je ta določitev smiselna, predlagali ponovitev preiskave za odvzem vzorca tumorja. Ker se izraženost molekularnih označevalcev v času zdravljenja spreminja, vam bomo v primeru ponovitve ali progresa bolezni morda tudi predlagali ponovitev preiskave s ponovnim odvzemom vzorca tumorskega tkiva.



3 Katere vrste tarčnih zdravil poznamo za zdravljenje raka pljuč?

Poznamo različne vrste tarčnih zdravil. Pri zdravljenju raka pljuč uporabljamo:

- male molekule oz. zaviralce tirozinskih kinaz ali GTP-az (erlotinib, gefitinib, afatinib, osimertinib, krizotinib, ceritinib, alektinib, brigatinib, lorlatinib, entrektinib, larotrektinib, selperkatinib, pralsetinib, sotorasib, kapmatinib, mobocertinib …),
- protitelesa (bevacizumab, ramucirumab, amivantamab …).

Številna tarčna zdravila so že na voljo v rutinski klinični praksi in vsako leto prihajajo nova zdravila, ki so trenutno še v fazi kliničnega preizkušanja. Nekatera zdravila so na Kliniki Golnik bolnikom na voljo tudi v programih sočutne rabe zdravila ali v okviru kliničnih raziskav.

4 Kako poteka zdravljenje s tarčnimi zdravili?

Zdravljenje z večino tarčnih zdravil, in sicer tistih iz skupine malih molekul, poteka peroralno. Ta zdravila so na voljo v obliki tablet ali kapsul, ki jih jemljete vsakodnevno, doma. Zdravljenje z nekaterimi tarčnimi zdravili, in sicer s protitelesi, pa zahteva parenteralno aplikacijo v obliki intravenskih infuzij ali podkožnih injekcij, ki jih prejemate v bolnišnici v določenih časovnih intervalih.

5 Ali je tarčno zdravljenje primerno za vsakega bolnika z rakom?

Žal ne. Tarčno zdravljenje je učinkovito le, kadar je v ali na rakavi celici prisotna tarča. Če te v rakavih celicah ni, tarčna zdravila ne bodo učinkovala, še vedno pa bodo povzročala neželene učinke, zato bo onkolog predlagal drugo vrsto sistemskega zdravljenja raka.

6 Kako spremljamo uspešnost tarčnega zdravljenja?

Uspešnost zdravljenja bo ocenjeval vaš onkolog na vsakem ambulantnem pregleduna podlagi kliničnega pregleda in simptomov raka pljuč. V rednih intervalih bo opravil tudi slikovne preiskave, kot so na primer rentgenogram pljuč (RTG), računalniška tomografija (CT), magnetna resonanca (MRI) ali pozitronska emisijska tomografija (PET-CT). O metodi spremljanja učinkovitosti terapije se onkolog odloči glede na izhodne preiskave in obseg bolezni.

7 Kako dolgo boste prejemali zdravljenje s tarčnimi zdravili?

Tarčna zdravila za zdravljenje razsejanega raka pljuč boste prejemali, dokler bodo ta učinkovita, torej dokler bodo nadzorovala napredovanje rakave bolezni in bodo brez pomembnih, neobvladljivih neželenih učinkov.
Ob tarčnem zdravljenju se namreč sčasoma pojavijo rakave celice, ki postanejo odporne na to tarčno zdravilo in zato vodijo v napredovanje rakave bolezni. Ob napredovanju bolezni običajno zamenjamo sistemsko terapijo, če je le mogoče, z drugim tarčnim zdravilom. Ob napredovanju bolezni vam bo onkolog morda predlagal ponovno preiskavo za pridobitev tumorskega tkiva, s katero bo dobil vpogled v morebitne nove spremembe v tumorju in na podlagi katerih se bo nato lažje odločil za nadaljnje zdravljenje.

Zaenkrat je v Sloveniji tarčno zdravljenje na voljo le za zdravljenje razsejanega raka pljuč. Po svetu trenutno potekajo številne raziskave zdravljenja s tarčnimi zdravili tudi pri bolnikih z omejeno boleznijo, kot na primer pred operacijo raka ali po njej. Ko bomo uporabljali tarčna zdravila tudi pri bolnikih z operabilnim rakom pljuč, pričakujemo, da bo pri njih zdravljenje časovno omejeno.

8 Kateri so najpogostejši neželeni učinki tarčnih zdravil?

Kot vsako zdravilo imajo tudi tarčna zdravila neželene učinke. Ti se lahko pojavijo kadarkoli med zdravljenjem in običajno minejo po prekinitvi ali ukinitvi zdravila. Mnoge neželene učinke je ob upoštevanju preventivnih ukrepov možno tudi preprečiti ali omiliti. Pomembno je, da se med zdravljenjem s tarčnimi zdravili opazujete in svojemu onkologu sporočite, ali ste morda opazili kakšne spremembe od prejšnjega kontrolnega pregleda.

Tarčna zdravila, ki se aplicirajo v obliki injekcij ali infuzij, lahko ob sami aplikaciji ali neposredno po njej povzročijo *infuzijske reakcije*, ki se kažejo kot porast telesne temperature, mrzlica ali pa kot *hujše alergijske reakcije*, ki se lahko kažejo kot izpuščaj, težave z dihanjem, otekanjem ali padec krvnega tlaka. Zato je uporaba teh zdravil omejena samo na uporabo v zdravstvenih ustanovah pod strogim nadzorom usposobljenega zdravstvenega osebja. Po sami aplikaciji zdravila boste ostali na opazovanju še nekaj časa, saj je verjetnost za pojav omenjenih zapletov največja med aplikacijo zdravila in tik po njej. Zgoraj opisane težave se lahko pojavijo tudi kasneje v istem ali naslednjih dneh.
V takih primerih morate nemudoma poiskati zdravniško pomoč.

Ostali možni neželeni učinki tarčnih zdravil:

- → gastrointestinalne težave (npr. driska, bruhanje, slabost, zaprtje),
- → težave s kožo, lasiščem, nohti in sluznicami (npr. kožni izpuščaj, suha koža, spremembe nohtov, vnete obnohtnice, vnetje ustne sluznice ali stomatitis),
- → zadrževanje vode v telesu, otekanje
- → motnje v presnovi maščob,
- → spremembe v delovanju jeter,
- → okvare srca,
- → neinfekcijsko vnetje pljuč (pnevmonitis),
- → spremembe razpoloženja,
- → utrujenost.

Tarčna zdravila, ki delujejo na žilje, pa lahko povzročijo:

- → zvišan krvni tlak,
- → krvavitve,
- → motnje v strjevanju krvi.

Neželeni učinki zdravil in ustrezno ukrepanje so opisani v ločenih poglavjih posameznih skupin zdravil. Če so neželeni učinki nenadni in hudi, poiščite nujno medicinsko pomoč in nas, ko se stanje stabilizira,, o tem obvestite.

Literatura:

- Klinični register bolnikov z rakom pljuč. Dostopno na: POROČILO 2010 - 2020.pdf (klinika-golnik.si) (dostopano 1.3.2023) .
- Priporocila_za_obravnavo_bolnikov_s_pljucnim_rakom_2022.pdf (onko-i.si) (dostopano 1.3.2023)
- Mosele F, Remon J, Mateo J, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. Ann Oncol. 2020 Nov;31(11):1491–1505.
- Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS et al; ESMO Guidelines Committee. Oncogene addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up†. Ann Oncol. 2023 Jan 3:S0923-7534(22)04785-8. doi: 10.1016/j.annonc.2022.12.013. Epub ahead of print. PMID: 36669645.
- Non-small-cell lung cancer: guide for patients. Dostopno na: https://www.esmo.org/for-patients/patient-guides/non-small-cell-lung-cancer (datum dostopa: 1. 6. 2021).
- König D, Savic Prince S, Rothschild SI. Targeted therapy in advanced and metastatic non-small cell lung cancer. An update on treatment of the most important actionable oncogenic driver alterations. Cancers (Basel). 2021 Feb 15;13(4):804.

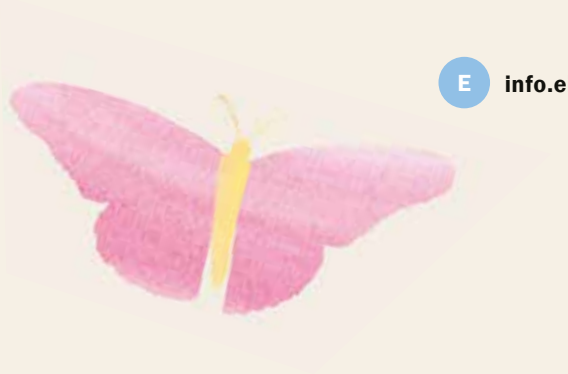
IZDAJO PONATISA KNJIŽICE JE OMOGOČILO PODJETJE:

AstraZeneca

T **04/ 256 91 97**

ponedeljek, torek in četrtek
7:30–9:00 ter **13:00–14:30**
sreda in petek **7:30–9:00**.

! **Telefonska številka NI NAMENJENA NUJNIM KLICEM** in nenadnim resnim poslabšanjem zdravstvenega stanja. V primeru nujnega stanja se obrnite na urgentno službo ali na svojega osebnega zdravnika! Prosimo pa vas, da nam vi ali vaš svojec sporoči, če ste sprejeti v drugo bolnišnico.



E **info.eio@klinika-golnik.si**

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik
Golnik 36, 4204 Golnik, Slovenija

T: 04/256 91 00 **F:** 04/256 91 17
E: tajnistvo@klinika-golnik.si
www.klinika-golnik.si

Univerzitetna
Klinika Golnik