



UNIVERZITET U KRAGUJEVCU
FAKULTET MEDICINSKIH NAUKA



КОМПЛИКАЦИЈЕ И НЕЖЕЉЕНИ ЕФЕКТИ ОНКОЛОШКОГ ЛЕЧЕЊА

Др Александар Даговић

Komplikacije i neželjeni efekti onkološkog lečenja

- Komplikacije i neželjeni efekti lečenja hemioterapijom zavise od vrste korišćenih lekova, njihovih doza i načina primene
- Javljaju se istovremeno sa primenom, ili kasnije, i više godina od lečenja
- Postoje neželjeni efekti zajednički za većinu citostatika, ali i specifični, vezanu za grupu ili pojedinačni citostatik

Komplikacije i neželjeni efekti onkološkog lečenja

- Neželjeni efekti i komplikacije onkološkog lečenja su sve češći u strukturi morbiditeta
- Vreme javljanja se produžava na više godina po završetku lečenja
- Zbog toga se ne očekuju ili pogrešno tumače
- Relativno često su uzrok pojave sekundarnih maligniteta (hematoloških obično u periodu od dve do deset godina, a solidnih tumora u periodu do trideset godina po završetku lečenja)

Komplikacije i neželjeni efekti onkološkog lečenja

- Neželjeni efekti mogu biti lokalni, vezani za jedan organ ili organski sistem, ili sistemski
- Lokalne reakcije na mestu primene (bol, crvenilo, flebitis, nekroza tkiva)
- Infuzione reakcije (najčešće kod primene monoklonskih antitela):skok temperature, groznica, bol, gušenje, hipotenzija
- Alergijske reakcije

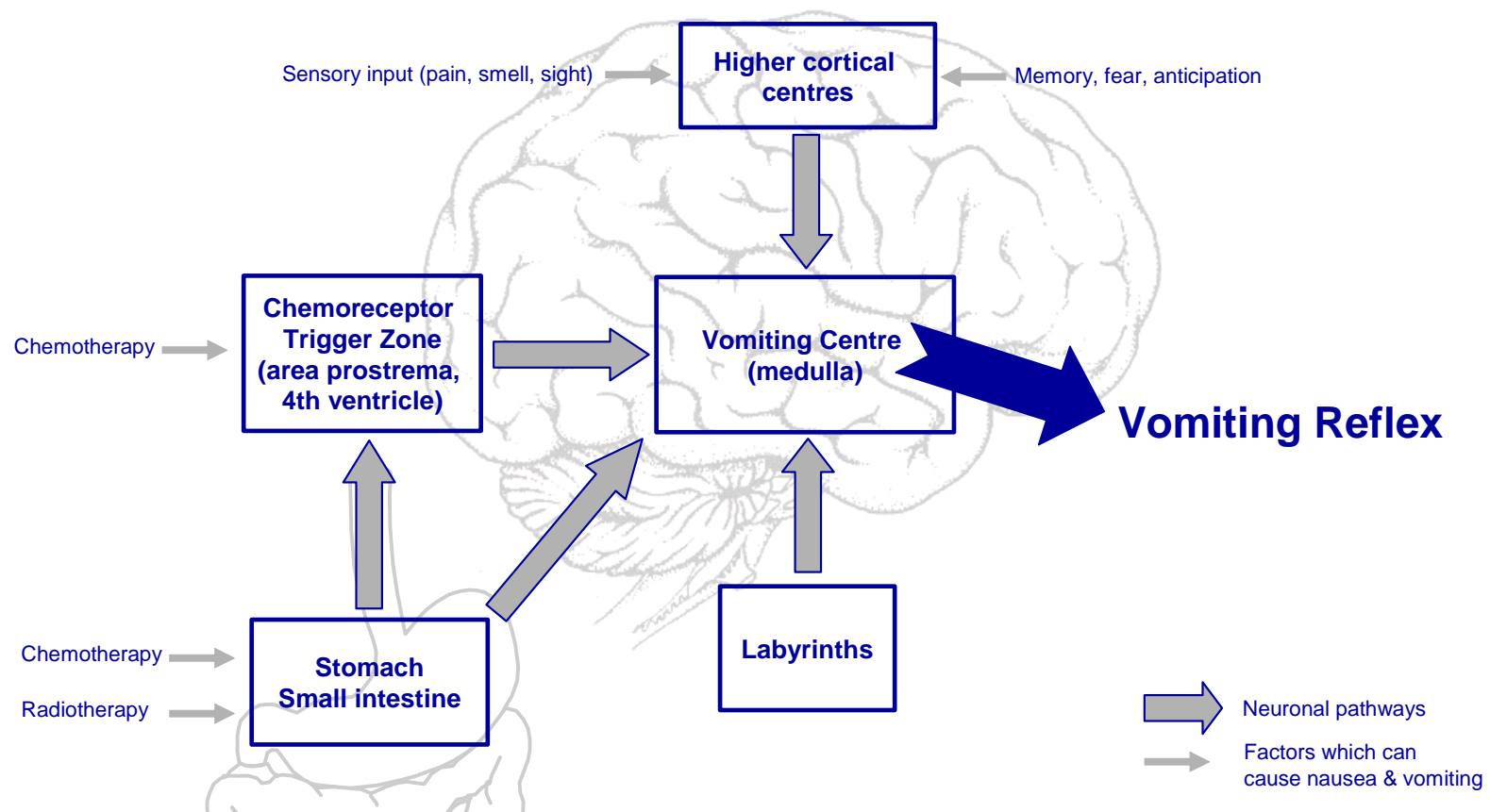
Komplikacije i neželjeni efekti onkološkog lečenja

MUČNINA I POVRAĆANJE

Najčešće neželjeno dejstvo

Retko ozbiljno ugrožava zdravlje, ali jako kompromituje kvalitet života i često je razlog za odustajanje od lečenja

Prema vremenu javljanja postoje anticipatorna emeza (pre započinjanja lečenja), akutna emeza (u okviru 24 časa od početka lečenja) i odložena emeza(1-5 dana posle započinjanja lečenja)



Komplikacije i neželjeni efekti onkološkog lečenja

Na pojavu emeze utiču kako citostatski lekovi, tako i faktori od strane pacijenta

Povoljno

- Muški pol
- Starost >50 god
- Ranija zloupotreba alkohola
- Bez ranijeg lečenja citostaticima praćenog mučninom

Nepovoljno

- Ženski pol
- Starost <50 god
- Ranije lečenje praćeno mučninom i povraćanjem
- Povraćanje tokom trudnoće u anamnezi
- " morska bolest " u anamnezi

Компликације и нежељени ефекти онколошког лечења

| EMETOGENIC POTENTIAL | TYPICAL AGENTS | DEFINITION |
|-------------------------|---|-----------------------------------|
| High | Cisplatin Dacarbazine Nitrogen mustard | Emesis in nearly all patients |
| Moderate | Carboplatin Anthracyclines Cyclophosphamide Irinotecan | Emesis in >70% of patients |
| Low | Mitoxantrone Taxanes | Emesis in 10%– 70% of patients |
| Minimal | Hormones Vinca alkaloids Bleomycin | Emesis in < 10% of patients |

Lekovi u lečenju mučnine i povraćanja:

Metoclopramid

Ondansetron—5HT₃ antagonist

Dexamethason

Lorazepam, Haloperidol

Aprepitant

Prochlorperazin

Komplikacije i neželjeni efekti onkološkog lečenja

HEMATOLOŠKE TOKSIČNOSTI

- Anemija
- Trombocitopenija
- Leukopenija (granulocitopenija)
- Javljaju se vrlo često
- Gradus 4 ugrožava život
- Febrilna neutropenija je jedno od urgentnih stanja u onkologiji

Komplikacije i neželjeni efekti onkološkog lečenja

- Anemija

retko se javlja u stepenu koji ugrožava život (ispod 50g/l), ali je često razlog za odlaganje lečenja

Simptomi su malaksalost, lako zamaranje, palpitacije, pospanost, hipotenzija

Lečenje- preparati gvožđa, transfuzije (vrednosti ispod 80g/l), primena eritropoetina (?)

Komplikacije i neželjeni efekti onkološkog lečenja

- Trombocitopenija

Češće od anemije se javlja u stepenu koji ugrožava život
(vrednosti ispod 20 000)

Znaci-najčešće petehijalna krvavljenja u koži
podkolenica, ali i sve ostale manifestacije u smislu
krvavljenja u tkivima i organima (sufuzije, epistaksa,
hematemeza, melena, rektoragija, hematurija)

Lečenje je supstituciono-transfuzijama koncentrovanih
trombocita

Komplikacije i neželjeni efekti onkološkog lečenja

- Leukopenija/granulocitopenija

Javlja se često, i isto tako često je uzrok
odlaganja ili prekida lečenja

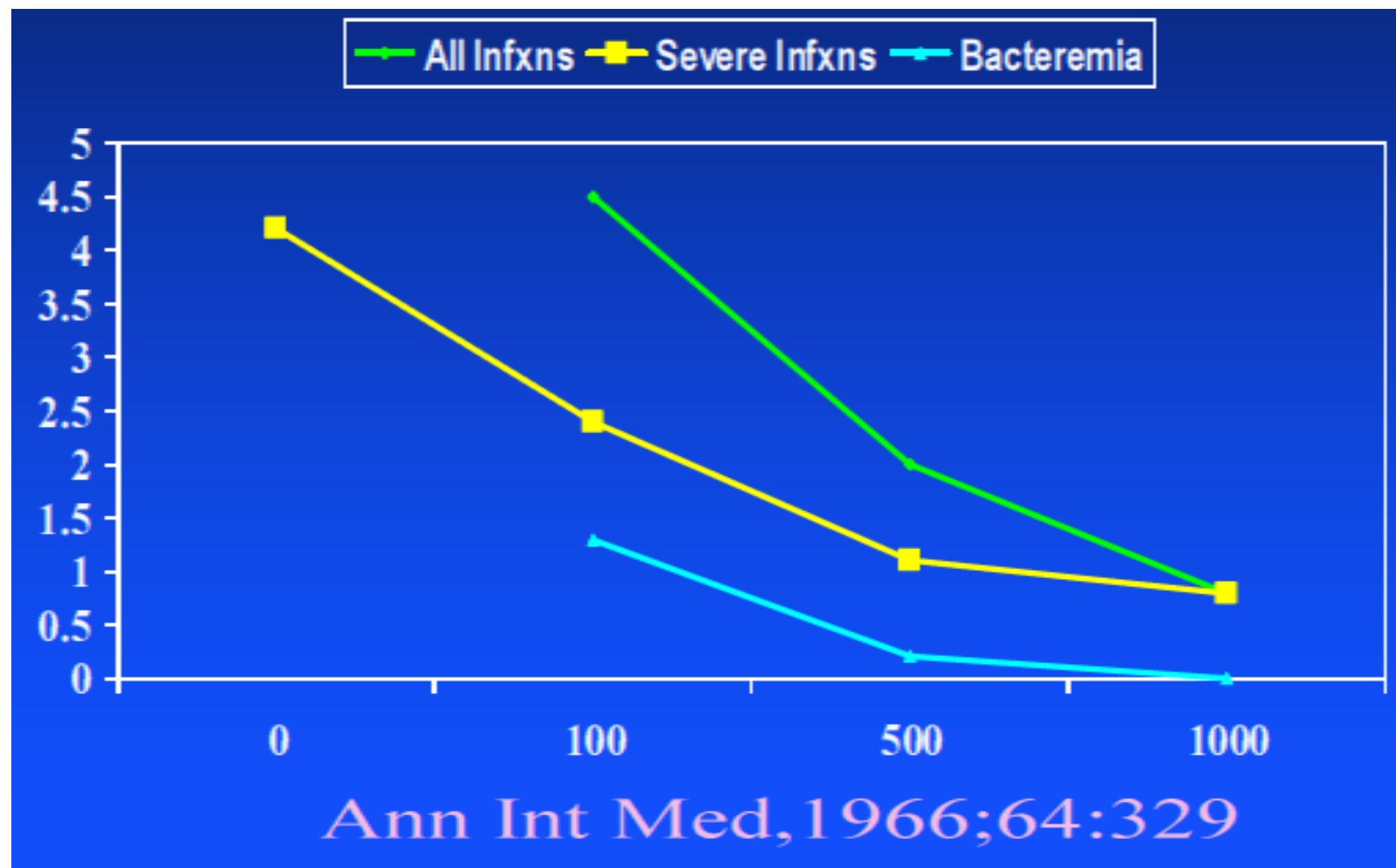
Vrednosti ispod 1000Le/500Gr zahtevaju lečenje
(profilaksa antibioticima uz faktore rasta bele
loze)

Komplikacije i neželjeni efekti onkološkog lečenja

- Febrilna neutropenija se definiše kao telesna temperatura preko 38,5 Celzijusa, merena aksilarno, koja traje duže od jednog sata u prisustvu manje od 500 granulocita
- I pored najsavremenijeg lečenja, smrtnost se kreće od 1 (pacijenti sa niskim rizikom) do oko 10%(pacijenti sa visokim rizikom)

- Normalan ANC 1500 - 8000 ćelija/mm³
- Neutropenija : ANC < 1500 ćelija / mm³
- Blaga neutropenija: 1000-1500 ćelija / mm³
- Srednje izražena neutropenija: 500-999 ćelija / mm³
- Teška neutropenija: < 500 ćelija / mm³
- Duboka neutropenija : <100 ćelija / mm³

РИЗИК ОД ИНФЕКЦИЈЕ



Komplikacije i neželjeni efekti onkološkog lečenja

- Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC)
kriterijumi za procenu rizika:
- Bez ili sa malo simptoma 5
- Bez hipotenzije 5
- Bez HOBP 4
- Solidni tumor, bez ranije gljivične infekcije 4
- Bez dehidracije 3
- Umereno izraženi simptomi 3
- Ambulantni pacijent u trenutku pojave temperature 3
- Starost <20 godina 2
- Skor preko 21 označava nizak rizik

Komplikacije i neželjeni efekti onkološkog lečenja

- Dijareja
- Često se javlja (i do 60% pacijenata lečenih irinotekanom ili fluorouracilom, a 10% ima ozbiljnu kliničku sliku)
- Često je uzrok snižavanja doze leka, odlaganja ili prekida lečenja
- Kada se javi u kombinaciji sa mukozitisom i neutropenijom često ugrožava život

Komplikacije i neželjeni efekti onkološkog lečenja

Faktori rizika za pojavu dijareje:

- Starije životno doba
- Ženski pol
- Lošiji performans status (>2)
- Bolesti creva u anamnezi
- Tumor u crevima
- Irinotekan ili fluorouracil u terapiji
- Nedeljni režim davanja
- Infuzioni režimi
- Istovremena primena zračne terapije

Komplikacije i neželjeni efekti onkološkog lečenja

- Gradus1

Do četiri stolice dnevno, ne zahteva intravensku rehidraciju

- Gradus 2

Četiri do šest stolica dnevno, intravenska rehidracija je potrebna kraće od 24 časa

- Gradus 3

Više od sedam stolica dnevno, ili inkontinencija, zahteva intravensku rehidraciju duže od 24 časa. Zahteva hospitalizaciju

- Gradus 4

Pojava životno opasnih komplikacija (napr hemodinamski kolaps)

- Gradus 5

Smrt

Pulmonalna toksičnost hemioterapije

| | |
|--|---|
| Bronhospazam | prisustvo opstrukcije u vazdušnim putevima - wheezing |
| Alergijske reakcije | bronhospazam, praćen ostalim alergijskim manifestacijama |
| Infuzione reakcije | hipersenzitivne manifestacije koje se javljaju tokom infuzije ili tokom nekoliko minuta posle |
| Pneumonitis | intersticijalni pneumonitis |
| Nekardiogeni plućni edem | plućni edem koji nije udružen sa srčanim otkazom |
| Sindrom pojačane propustljivosti kapilara- | nekardiogeni plućni edem praćen difuznim edemima i hipovolemijom |
| Akutno oštećenje pluća | |
| ARDS | akutni respiratorni distress sindrom |
| Eozinofilna pneumonija | |
| <i>Radiation recall pneumonitis</i> | |

Komplikacije i neželjeni efekti onkološkog lečenja

- Bevacizumab
plućno krvavljenje, hemoptizije,
plućna embolija
- Chlorozotocin
intersticijalni pneumonitis
- Erlotinib
akutni pneumonitis, ARDS
- Etoposide
akutni pneumonitis, difuzno
oštećenje alveola, bronhospazam
- Gefitinib
akutni pneumonitis, difuzno
oštećenje alveola, difuzno
alveolarno krvavljenje, plućna
fibroza
- Gemcitabine
difuzno oštećenje alveola,
difuzno alveolarno
krvavljenje, sindrom pojačane
propustljivosti kapilara, plućni edem,
ARDS, efuzija pleure
- Ifosfamide
intersticijalni pneumonitis
- Imatinib
akutni pneumonitis, plućni edem, efuzija
pleure
- Irinotecan
pneumoniti, insuficijencija pluća

Komplikacije i neželjeni efekti onkološkog lečenja

- Oxaliplatin
plućna fibroza, plućna
insuficijencija, eozinofilna
pneumonija
- Mitoxantrone
akutni pneumonitis
- Piritrexim
akutni pneumonitis
- Taxanes
akutni pneumonitis, pleuralna
efuzija
- Temozolomide
akutni pneumonitis
- Thalidomide
akutni pneumonitis, pleuralna
efuzija, plućna embolija
- Topotecan
bronhiolitis, pneumonija sa
posledičnom fibrozom
- Trastuzumab
akutni pneumonitis, akutno
oštećenje pluća,
pneumonija sa posledičnom
fibrozom



Komplikacije i neželjeni efekti onkološkog lečenja

Kardiotoksičnost hemioterapije

Oštećenje srčanog mišića toksinima naziva se
kardiotoksičnošću

Dovodi do

- Poremećaja ritma
- Srčanog otkaza

Komplikacije i neželjeni efekti onkološkog lečenja

Citostatici koji imaju najizraženiju kardiotoksičnost:

- Doxorubicin (Adriamycin)
- Epirubicin
- Idarubicin
- Cyclophosphamid
- Fluorouracil
- Mitoxantron
- Paclitaxel
- Inhibitori tirozin kinaze
- Monoklonalna antitela

Komplikacije i neželjeni efekti onkološkog lečenja

Javlja se najčešće u okviru godine dana od lečenja, ali se može javiti i posle više godina

Novija istraživanja pokazuju da se subkliničko opadanje efikasnosti srčanog mišića (za više od 10%) javlja kod 10-50% pacijenata lečenih antraciklinima

Srčani otkaz se javlja kod oko 2% pacijenata lečenih antraciklinima

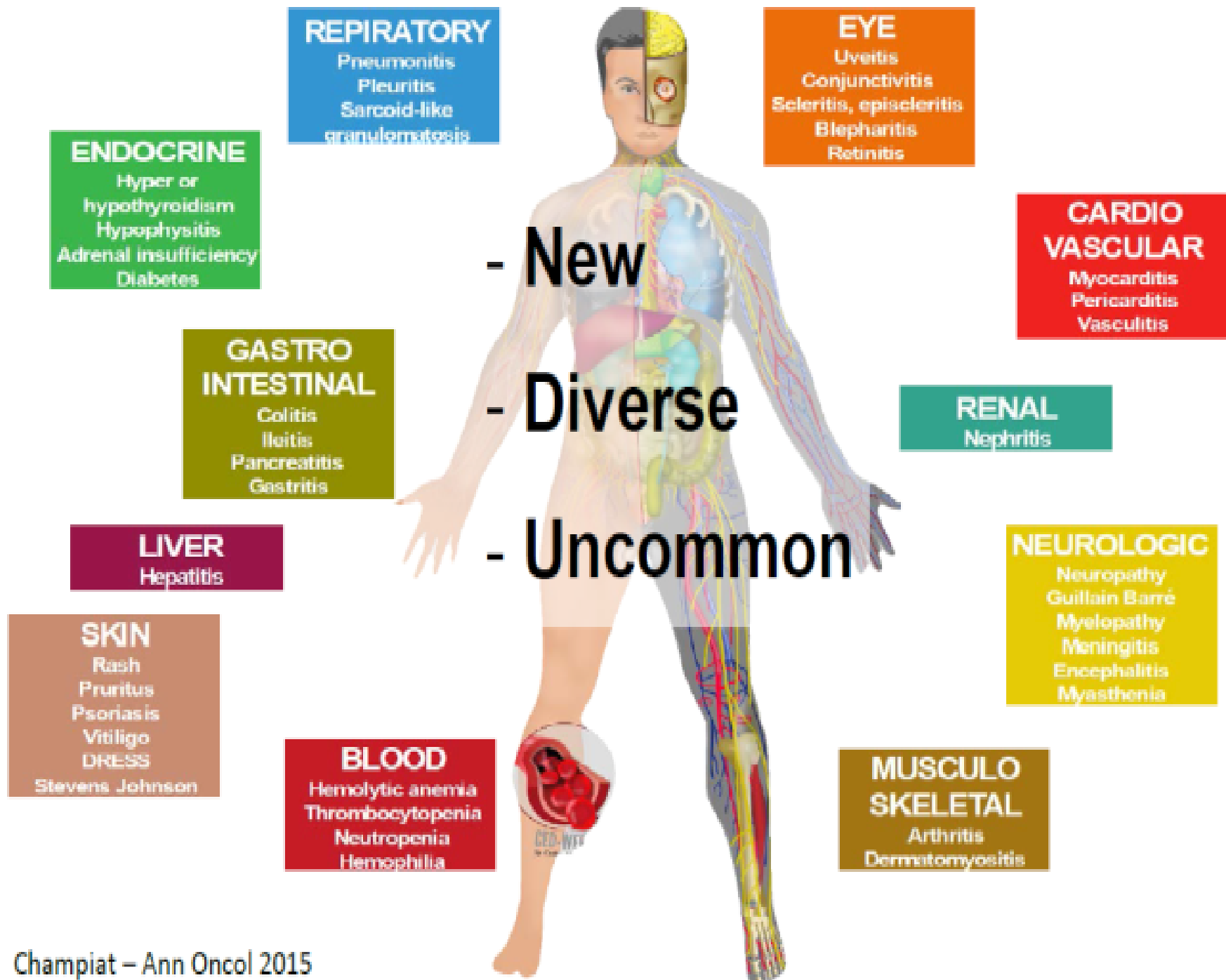
Prognoza srčanog otkaza uzrokovano citostaticima je značajno lošija nego srčanih otkaza druge etiologije (rezistentna je na lečenje)

TOKSIČNOSTI IMUNOTERAPIJE(irAE)

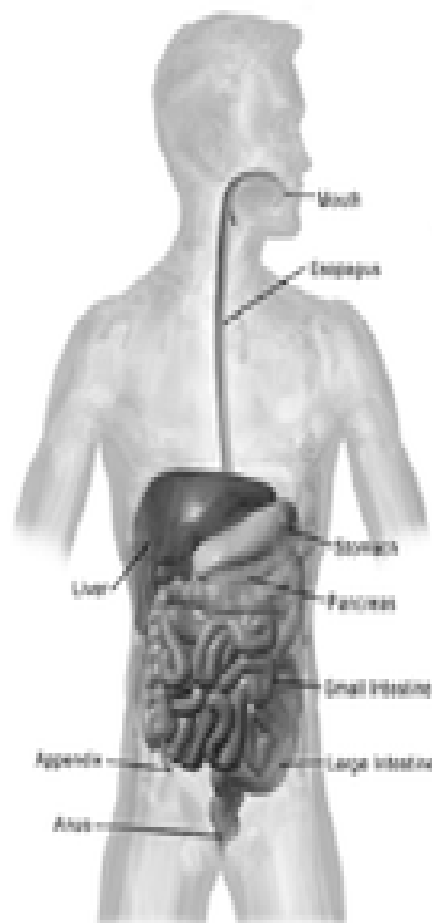
- Raš i druge kožne promene
 - Dijarea i kolitis
 - Endokrinopatije
 - Hepatitis
 - Pneumonitis
 - Nefritis / renalna disfunkcija
-
- Kortikosteriodi su okosnica lečenja
 - Većina toksičnih efekata se može rešiti, ali endokrinopatije imaju tendenciju da ishod bude doživotno lečenje

Toxicities of Checkpoint Inhibition

- Choose an organ or body system, and add "itis"
 - Encephalitis, hypophysitis, ophthalmitis, thyroiditis, myocarditis, pneumonitis, hepatitis, pancreatitis, colitis, nephritis, arthritis, myositis, neuritis, dermatitis
 - Others are infusion reactions, fatigue, and adrenal insufficiency
- These toxicities are NOT like our usual chemotherapy issues



GI Toxicity

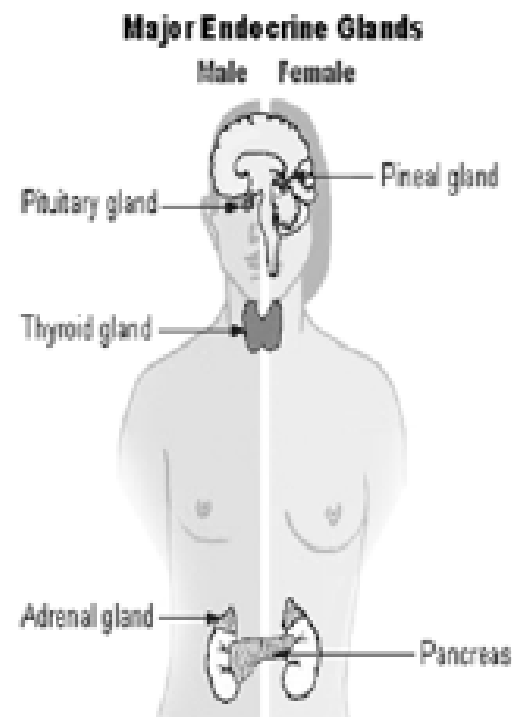


Digestive System

- **Colitis is one of the most common toxicities**
 - ✓ Any grade – 30%, severe cases <10%
 - ✓ Rule out infection, including C diff infection
 - ✓ Consider Colonoscopy for severe cases
- **Hepatitis**
 - ✓ Increased risk with combination therapy
 - ✓ Rule out infection, metastatic disease, steatohepatitis
- **Pancreatitis**
 - ✓ Amylase, lipase elevation
 - ✓ May be associated with hyperglycemia/diabetes

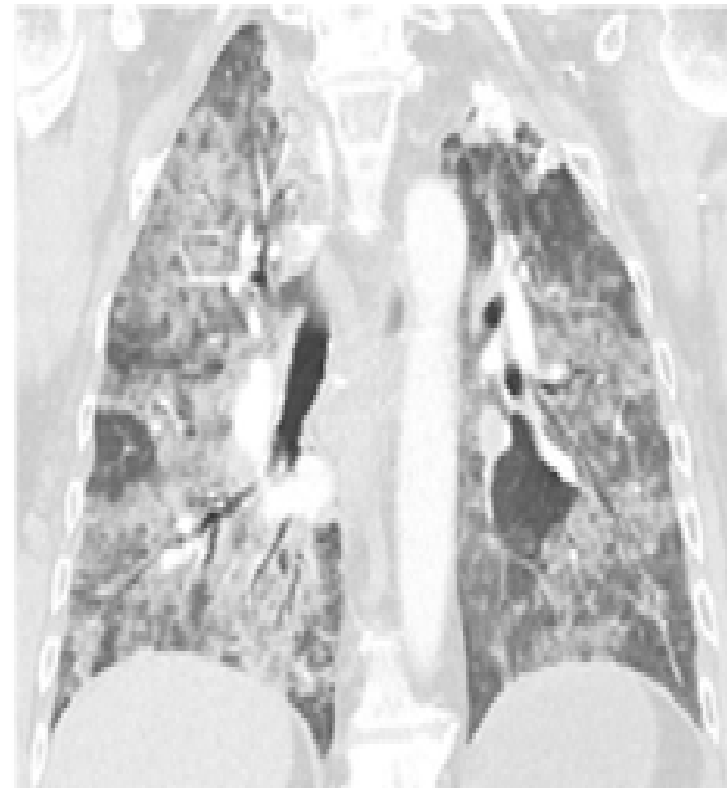
Endocrine Toxicity

- **Thyroid dysfunction (>10%)**
 - ✓ Replacement therapy for hypothyroidism
 - ✓ Symptom control for Hyperthyroidism
- **Hypophysitis (<5%)**
 - ✓ Non-specific symptoms: headache, fatigue
 - ✓ Cortisol, ACTH, thyroid function testing
- **Adrenal insufficiency (rare)**
 - ✓ Dehydration, hypotension, hyperkalemia, hyponatremia
 - ✓ Steroid replacement
- **Diabetes (rare)**
 - ✓ Anti-GAD or anti-islet antibodies may be present
 - ✓ Insulin therapy may be required



Pulmonary Toxicity - Pneumonitis

- Focal or diffuse inflammation of lung parenchyma
- Onset may be early or late
- Differential includes infection, COPD exacerbation, and disease progression
- Bronchoscopy may be helpful if patient is stable
- Empiric therapy: Steroids and antibiotics



Immunotherapy Skin Toxicity

- **Rash/Inflammatory Dermatitis**
 - ✓ **Variable:** erythema, maculopapular rash, eczematous/ psoriasiform
 - ✓ **Differential:** drug rash, infection (cellulitis), autoimmune conditions, hand-foot syndrome
- **Bullous Dermatoses (rare)**
 - ✓ **Bullae/blisters**, sloughing possible
 - ✓ **Differential:** drug reaction, bullous pemphigoid, infection (esp. viral), friction/trauma

Immunotherapy Skin Toxicity

- Stevens Johnson Syndrome (SJS), toxic epidermal necrosis (TEN),
 - ✓ Severe alteration to skin structure or function; mucous membrane involvement
 - ✓ *Differential*: drug reactions including paraneoplastic pemphigus, autoimmune blistering dermatoses
- Management: Moisturize, topical steroids, systemic steroids if severe

Rare Toxicities

- **Cardiac**
 - ✓ May mimic heart failure or acute MI
 - ✓ Cardiac MRI may be helpful
 - ✓ High dose steroids may help
- **Neurologic**
 - ✓ Range of presentations including encephalitis, Guillan-Barre, or transverse myelitis
- **Ocular – Uveitis**
- **Rheumatologic**
 - ✓ Inflammatory Arthritis
 - ✓ Myositis
 - ✓ Sicca syndrome
- **Renal**
 - ✓ Kidney failure may be seen

Targeted Therapy Toxicity

Toxicity may be “on target” or “off target”

- ✓ “On target” toxicity: effect of the drug on a target that is expressed by both the cancer and normal tissue cell
- ✓ “Off target” toxicity results when a drug affects the target essential for normal tissue cells but not essential for cancer cell survival – “bystander effect”

Toxicity also depends on drug target

- Skin (rash)
- Gastrointestinal/Liver (diarrhea, hepatitis)
- Cardiac (cardiomyopathy, QT changes)
- Renal
- Others may also occur – ocular, endocrine, etc

Other skin changes

- Rash(acneiform,
- Nail changes,
- hand-foot syndrome,
- Hyperpigmentation
- Dry skin
- Telangiectasia

Targeted Therapy Skin Toxicity

Acneiform

- Common with multiple targeted agents especially EGFR– TKI and mAB
- Tends to be dose dependent
- Signs and Symptoms:
 - Pruritis
 - Diffuse rash – commonly on face/chest/back
 - Often occurs in seborrheic areas
 - May be worsened by sun exposure
- Associated with increased risk of Staph super-infection

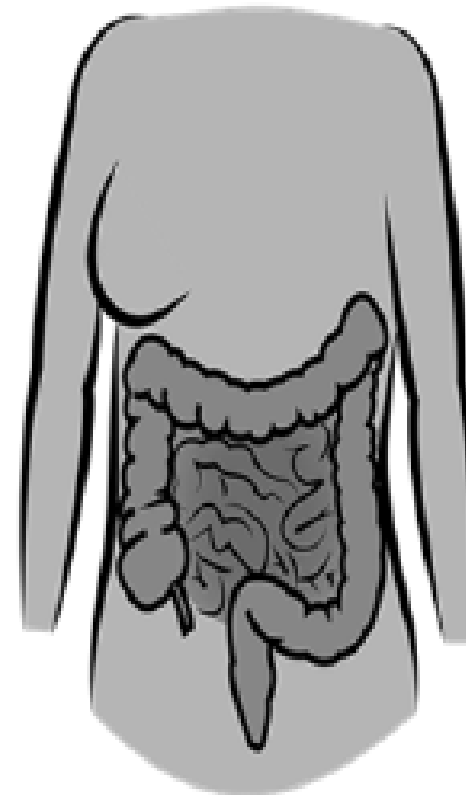
Skin Toxicity: Prevention and Treatment

- Keep skin moist
- Avoid sun exposure or use sunscreen
- Apply emollient generously
- Topical steroids may be useful
- Topical Antibiotics: Clindamycin, metronidazole
- Oral minocycline, tetracycline and doxycycline may be necessary in some cases
- Antihistamines for itching not responsive to topical steroids



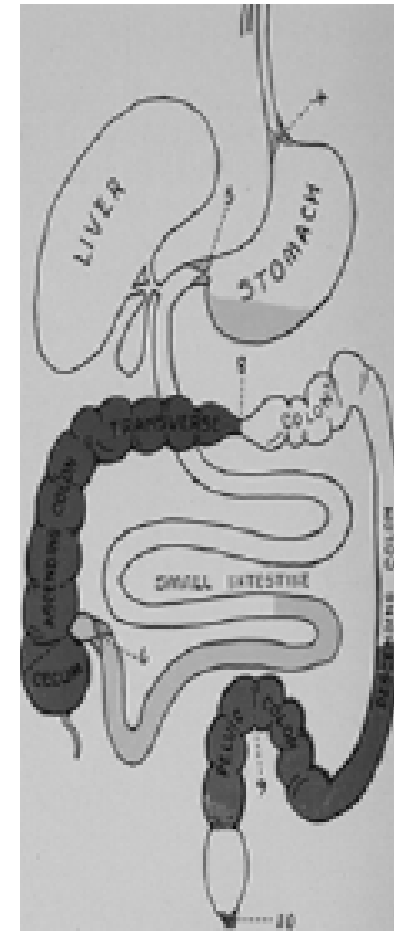
GI Toxicities

- Diarrhea – very common with targeted therapy
 - ✓ EGFR inhibitors in particular
- Intestinal bleeding and perforations
 - ✓ Primarily with VEGF inhibitors
- Hepatotoxicity
 - ✓ Common with ALK inhibitors
- Elevated pancreatic enzymes



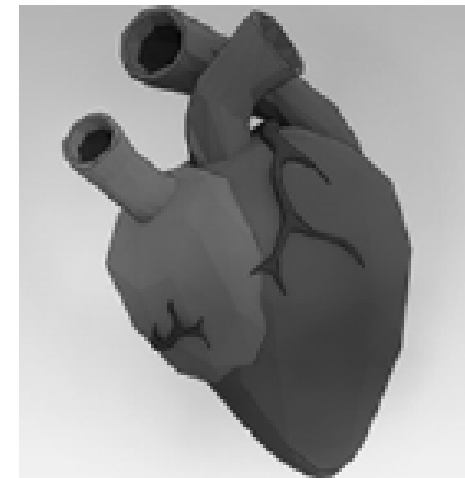
Diarrhea Management

- First - Exclude other causes!
- Loperamide
- Octreotide (SC)
- Hold drug or dose reduction by oncology
- Severe diarrhea
 - ✓ Hospitalization
 - ✓ Replace electrolytes



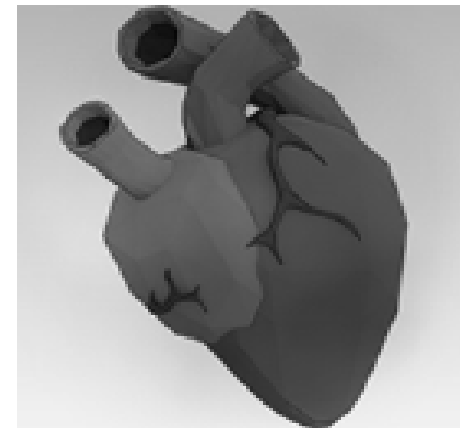
Cardiovascular Toxicities

- Hypertension is one of the most common cardiac toxicities
 - ✓ Commonly associated with VEGF inhibitors
- HTN management: ACE-inhibitors are a preferred agent
- Dose reduction or holding drug may also be required
- Avoid these drugs in patients with uncontrollable HTN
- QT prolongation is another potential toxicity
- Thromboembolic disease and Bleeding are also possible



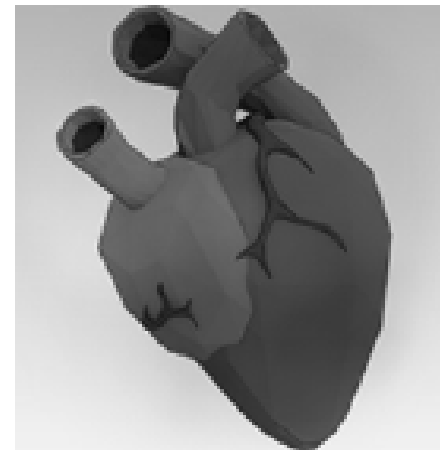
Cardiac Toxicity of Targeted Therapy

- **Cardiomyopathy**
 - ✓ **Type I: Kills cardiac cells but have minimal effects**
 - ✓ **Type II: Prevents coordinated contraction of cardiac myofibrils but do not kill cardiac cells**
- **Cardiotoxic drugs require heart function monitoring**



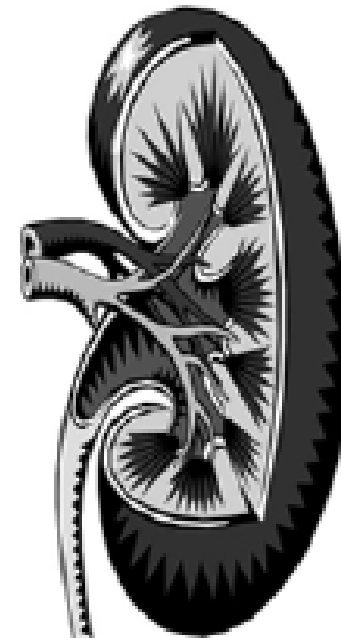
Cardiac Toxicity of Targeted Therapy

- Cardiac myocytes express Human epidermal growth factors
 - ✓ Trastuzumab (anti-HER2 mAb) induces mitochondria apoptosis, thus affect cardiac contractility
 - ✓ Osimertinib (anti-EGFR TKI) may also cause cardiomyopathy
- Trastuzumab induced cardiotoxicity recovery ranges from months to > 1 year



Renal Toxicity

- Multiple Renal Toxicities may be seen, particularly with VEGF inhibitors
- Glomerulonephritis: VEGF is expressed on nephrons – VEGF inhibitors are associated with proteinuria
- Minimal change, membranoproliferative and cryoglobulinemic /focal segmental nephritis
- Tubular acidosis, interstitial nephritis, Distal tubular dysfunction, Microangiopathy renal thrombosis
- Interstitial nephritis- allergic nephritis(fever, rash, proteinuria, eosinophilia and eosinophiluria)
- Acute tubular necrosis, crystal nephropathy, tubular atrophy, interstitial fibrosis



Examples of some targeted therapies and their renal toxicities

Monoclonal antibodies

Bevacizumab

Proteinuria
Nephrotic syndrome
Glomerulonephritis
Interstitial nephritis
Thrombotic microangiopathy

Cetuximab

Panitumumab

Hypomagnesaemia
Hypomagnesaemia

Tyrosine kinase inhibitors

Sunitinib

Interstitial nephritis
Thrombotic microangiopathy

Sorafenib

Vatalanib

Vandetanib

Axitinib

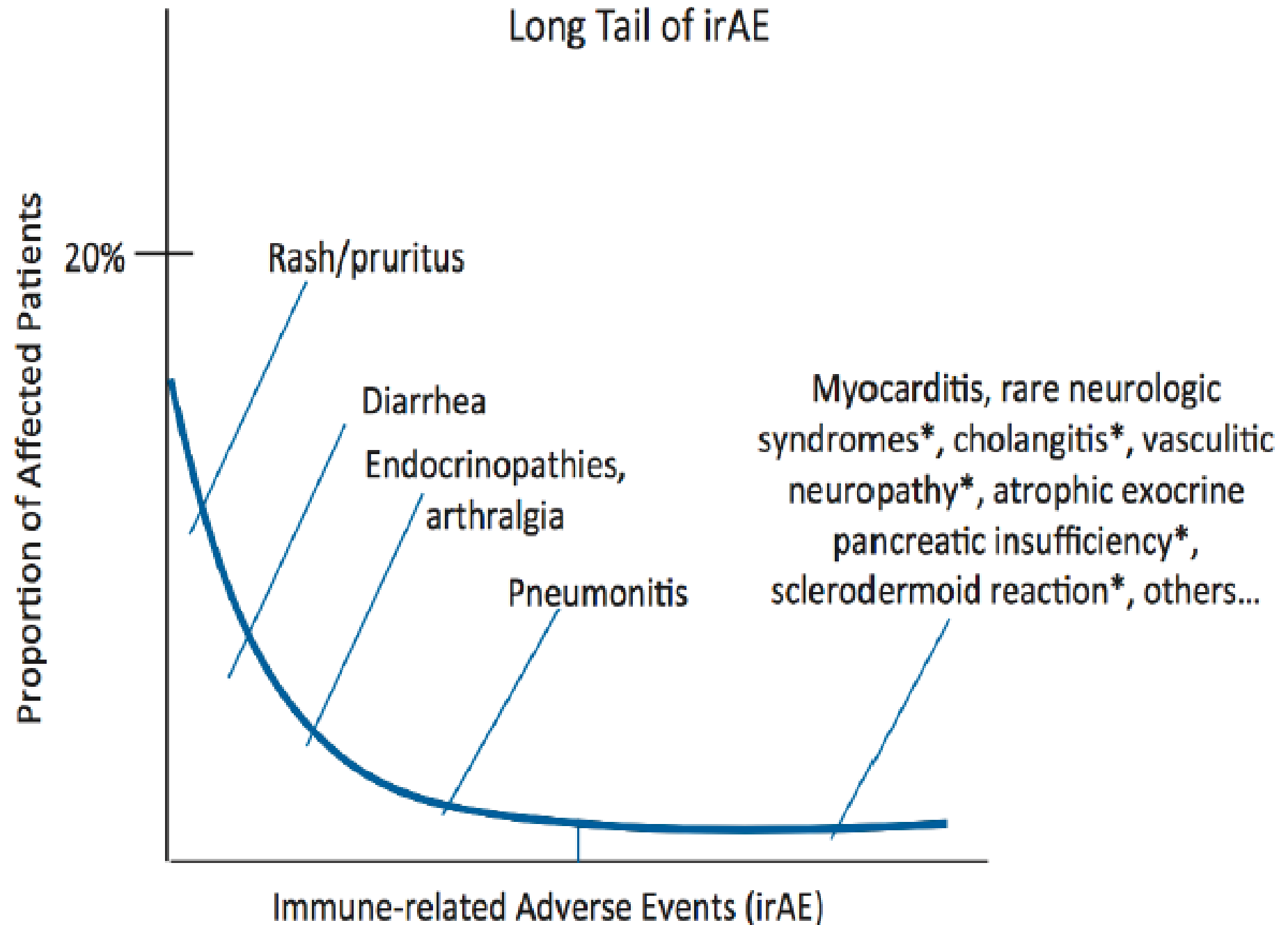
Imatinib

Interstitial nephritis
Proteinuria
Proteinuria
Proteinuria
Fanconi Syndrome

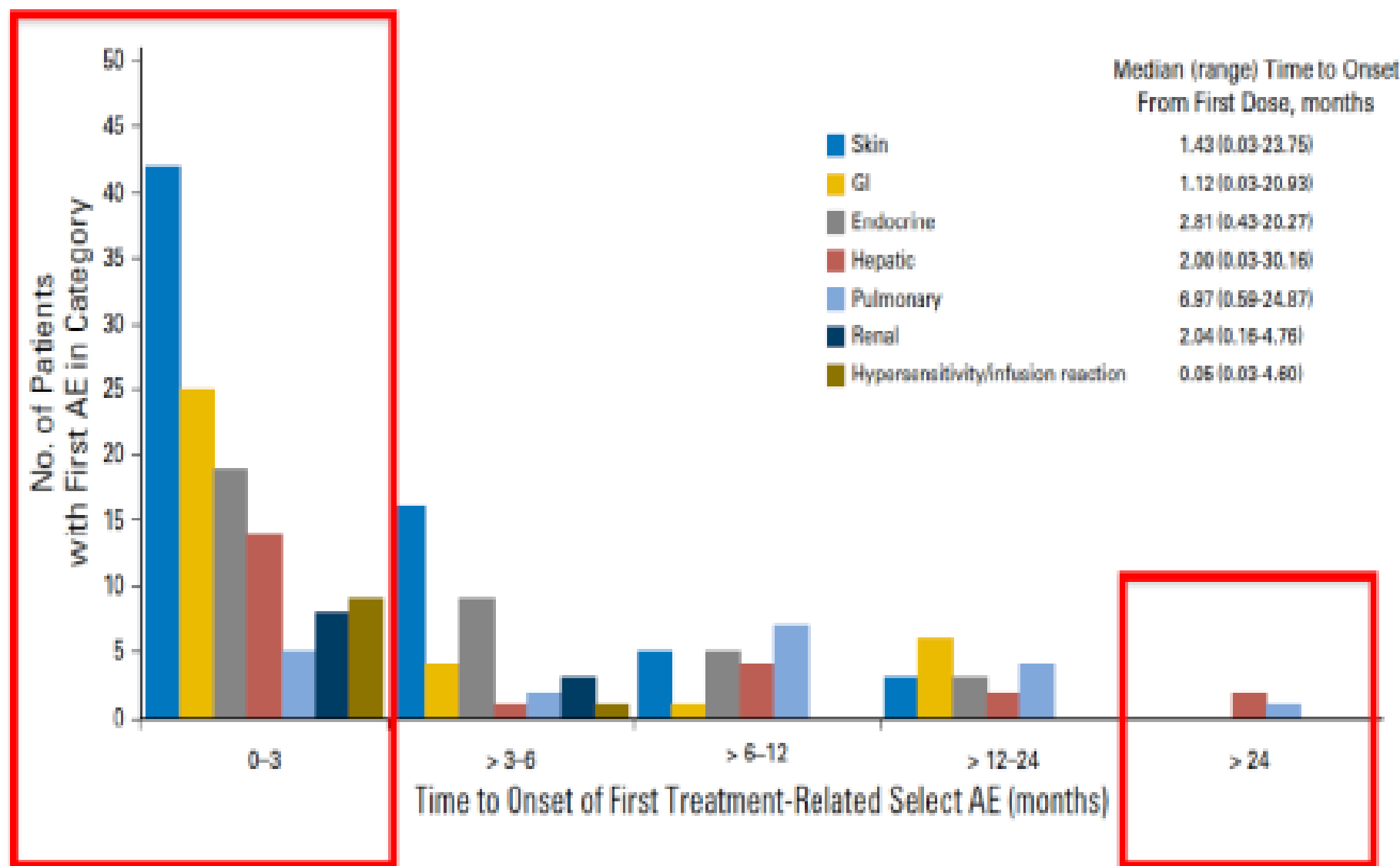
mTOR inhibitors

Proteinuria
Acute renal dysfunction
Focal glomerulosclerosis
Acute tubular necrosis
Thrombotic microangiopathy

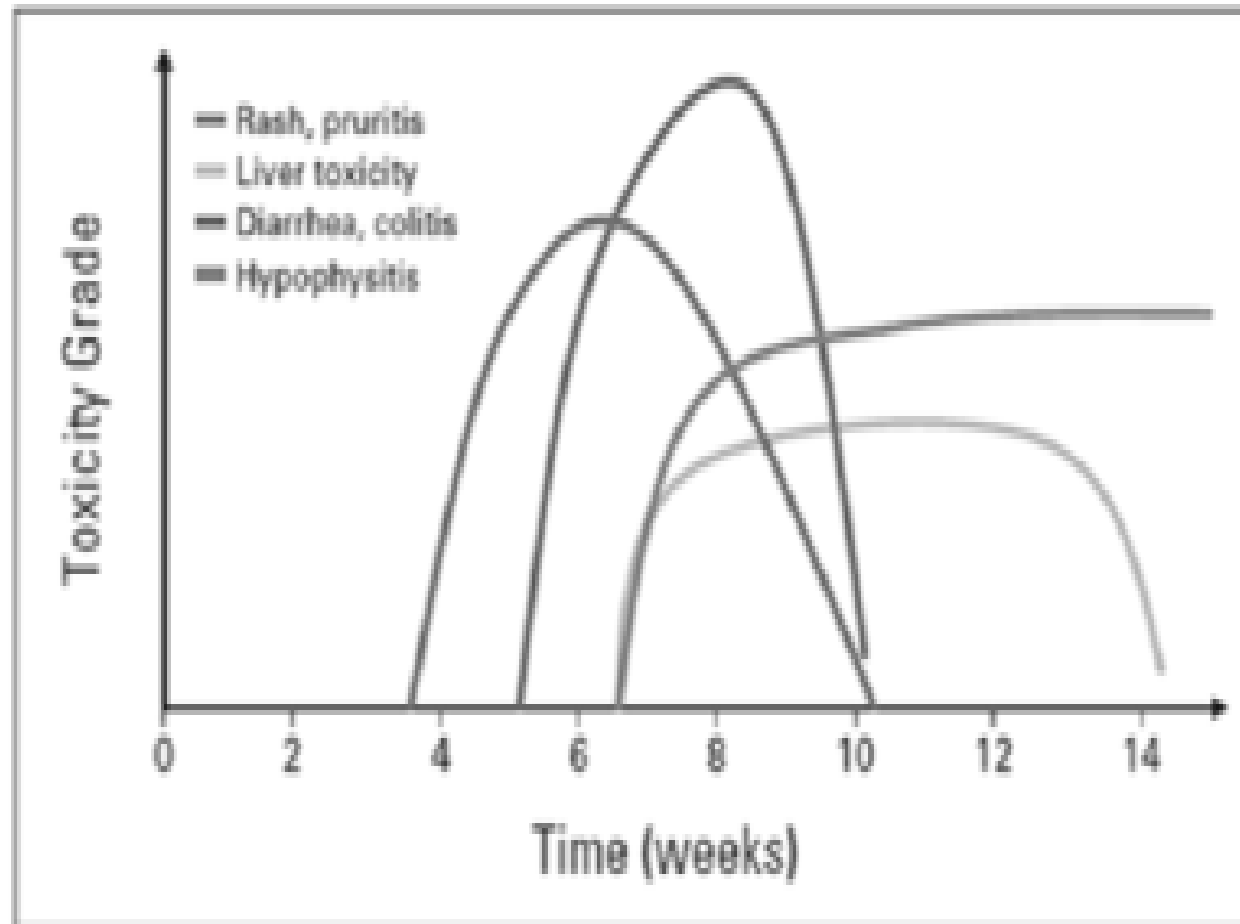
Long Tail of irAE



Onset of irAE's in NSCLC patients



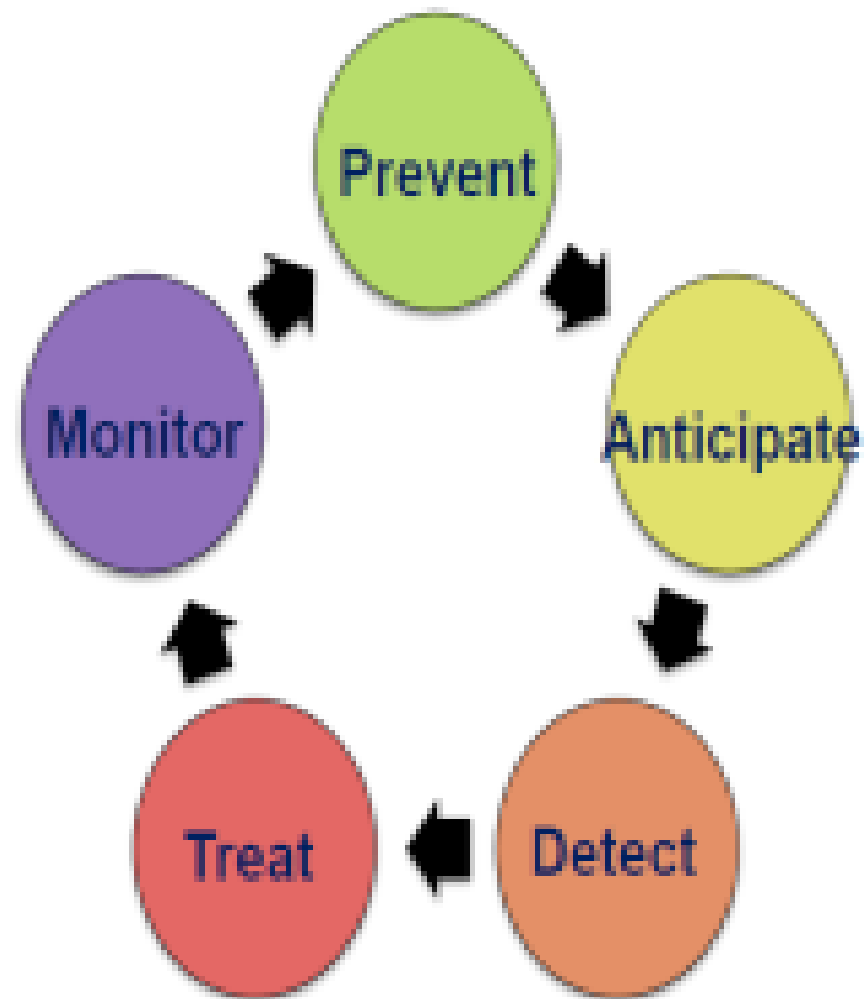
Immunotherapy Toxicity Timing is Variable



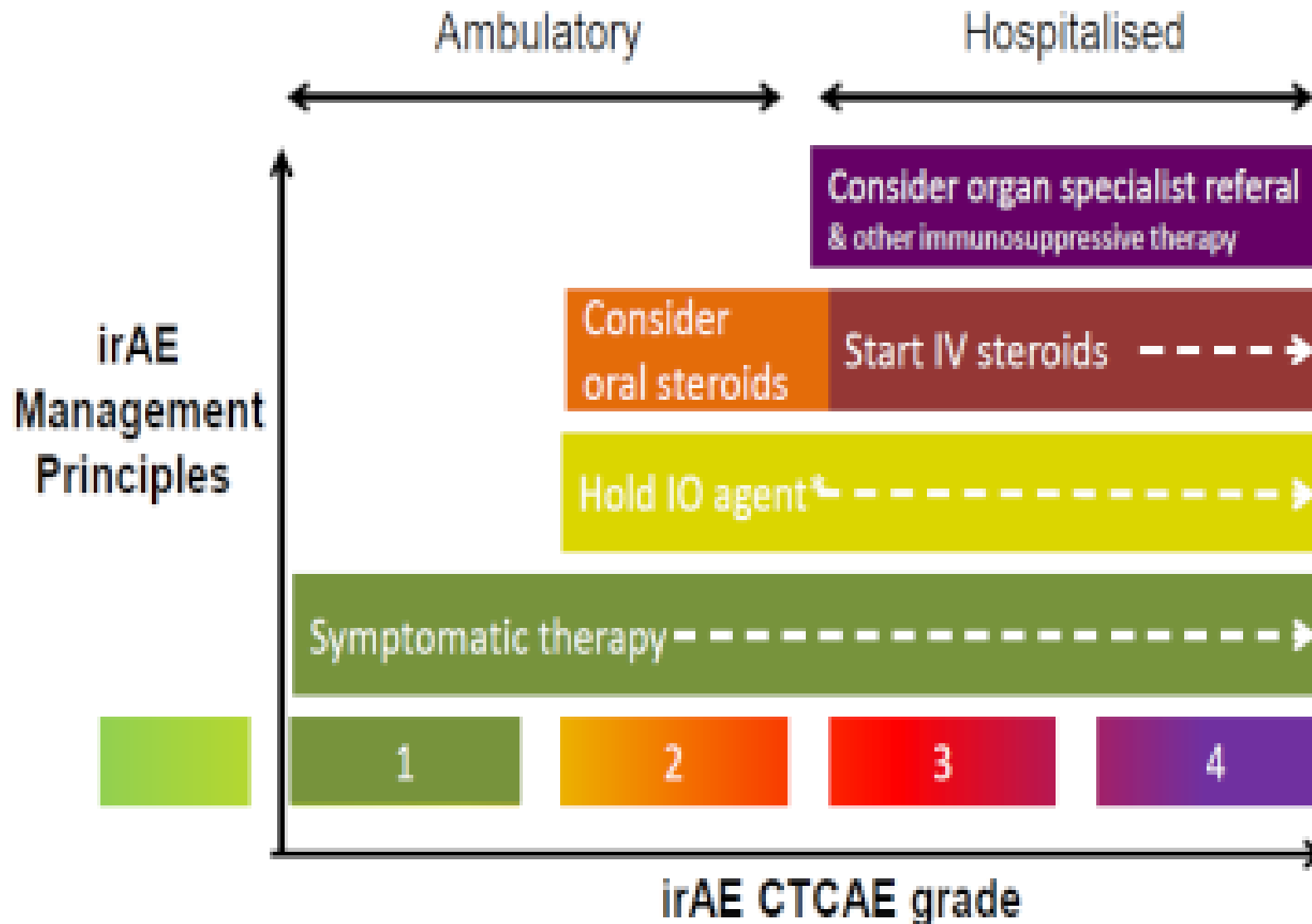
Immune-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors treatment (including incidence and onset of presentation)

| Toxicity | Incidence | Onset after initiation of treatment |
|------------------|---|-------------------------------------|
| Skin | <ul style="list-style-type: none"> ● Amongst the most frequent ● Almost 1/4 of patients experience rash — >G3 rashes are rare (<3%) ● 25-35% of patients experience pruritis — severity greater with combination therapy | 2-3 weeks |
| Endocrine | <ul style="list-style-type: none"> ● Hyper and hypothyroidism have been reported; the latter is more common ● Incidence varies from 5%-10%, up to 20% observed (depending on dose and mono/combination therapy) ● Rarely higher than Grade 2 | 6-7 weeks |
| Hepatotoxicity | <ul style="list-style-type: none"> ● Occurs in up to 10% of patients — 1-2% is Grade 3 with ICPI monotherapy ● Occurs in up to 30% of patients with combination therapy — of which 15% is Grade 3 | 6-14 weeks |
| Gastrointestinal | <ul style="list-style-type: none"> ● Most common associated irAE — 27-54% of patients treated experience diarrhoea and 8-22% experience colitis (when treated with anti-CTLA-4 monotherapy) ● Often most frequent/severe of irAEs associated with ICPI therapy as compared to other toxicities ● Incidence much less for anti-PD-1/PDL1 treatments | 5-10 weeks |
| Respiratory | <ul style="list-style-type: none"> ● Pneumonitis is 1.5-2.0-times more frequent with anti-PD-1 therapy compared to anti-CTLA-4 monotherapy ● Combination therapy — up to 3 times more likely to experience irAE (Grade 3) | 8-14 weeks |

Immunotherapy toxicity management



General management strategies for irAEs



* outside skin or endocrine disorders where immunotherapy can be maintained

LEČENJE TOKSIČNOSTI IMUNOTERAPIJE(irAE)

- Pacijent bi trebalo da dobije i nosi karticu na kojoj je podatak o leku koji dobija, te da ga u slučaju potrebe može pokazati lekaru
- Gradus 1/2 (blage do umerene toksičnosti): obustaviti lek dok se toksičnosti ne vrati na gradus 1. Može se započeti sa oralnim kortikosteroidima ukoliko se simptomi ne popravljaju i posle sedam dana
- Gradus 3/4 (teške ili životno ugrožavajuće toksičnosti): trajno obustaviti lek, dati visoke doze kortikosterioda. Kada simptomi budu gradusa 1 ili niže, započeti lagano obustavljanje kortikosteroida