



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ
&
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΕΛΟΠΟΝΝΗΣΟΥ
ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ



ΔΙΔΡΥΜΑΤΙΚΟ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΔΙΑ ΒΙΟΥ ΜΑΘΗΣΗΣ
“ΕΠΙΚΑΙΡΟΠΟΙΗΣΗ ΣΕ ΒΑΣΙΚΕΣ ΚΑΙ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΣΕ ΝΕΕΣ ΠΡΟΗΓΜΕΝΕΣ
ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΕΣ ΔΕΞΙΟΤΗΤΕΣ ΠΟΥ ΑΠΑΙΤΟΥΝΤΑΙ ΓΙΑ ΤΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΥΓΙΩΝ ΚΑΙ ΑΣΘΕΝΩΝ
ΑΤΟΜΩΝ”

ΕΝΟΤΗΤΑ Δ

“Προηγμένες Διαγνωστικές και Παρεμβατικές Διαδικασίες
σε Διάφορες Καταστάσεις”

ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΑΝΤΙΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ
ΕΠΙΛΟΓΕΣ:
ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

Σημειώσεις Σεμιναρίου

Κατσαράγκης Στυλιανός

Λέκτορας Νοσηλευτικής

Πανεπιστημίου Πελοποννήσου

ΑΘΗΝΑ 2014



Ευρωπαϊκή Ένωση
Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο



ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΠΑΙΔΕΙΑΣ, ΔΙΑ ΒΙΟΥ ΜΑΘΗΣΗΣ ΚΑΙ ΘΡΗΣΚΕΥΜΑΤΩΝ
ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΗΡΕΣΙΑ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ

Με τη συγχρηματοδότηση της Ελλάδας και της Ευρωπαϊκής Ένωσης



ΕΣΠΑ
2007-2013
πρόγραμμα για την ανάπτυξη
ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΚΟΙΝΩΝΙΚΟ ΤΑΜΕΙΟ

Σύγχρονες Αντινεοπλασματικές Θεραπευτικές Επιλογές: Στοχευμένες Θεραπείες

Κατσαραγάκης Στυλιανός

Λέκτορας Νοσηλευτικής Πανεπιστημίου Πελοποννήσου

Εισαγωγή

Τα τελευταία χρόνια οι στοχευμένες θεραπείες χρησιμοποιούνται ολοένα και περισσότερο στη θεραπεία του καρκίνου σε συνδυασμό με άλλες αντινεοπλασματικές θεραπευτικές επιλογές, συνήθως με χημειοθεραπευτικούς παράγοντες. Το πλεονέκτημα των στοχευμένων θεραπειών συνίσταται στη «στόχευση» των καρκινικών κυττάρων έναντι των υγιών, αναγνωρίζοντας την κυτταρική βλάβη που τα καθιστά κακοήγη. Επιπλέον οι στοχευμένες θεραπείες προσφέρουν νέες θεραπευτικές επιλογές σε άτομα που δεν ανταποκρίνονται στη χημειοθεραπεία και σε συνδυασμό με τη χημειοθεραπεία επιτυγχάνουν βελτίωση της αποτελεσματικότητάς τους.

Η ιδιαιτερότητα των στοχευμένων θεραπειών έναντι της χημειοθεραπείας επιτρέπει σημαντικό θεραπευτικό αποτέλεσμα με λιγότερες παρενέργειες. Η στοχευμένη θεραπεία χρησιμοποιεί συγκεκριμένες οδούς μεταγωγής κυτταρικών σημάτων με σημαντικό ρόλο στην ογκογένεση. Μεταγωγή σήματος είναι η διαδικασία κατά την οποία ένα κύτταρο μετατρέπει ένα εξωκυτταρικό σήμα (χημική διέγερση) σε ειδική κυτταρική απόκριση. Συνήθως η μεταγωγή αρχίζει με ένα σήμα που δέχεται ο κατάλληλος υποδοχέας και ολοκληρώνεται με την ανάλογη τροποποίηση της κυτταρικής λειτουργίας. Η στόχευση σε συγκεκριμένη οδό πλεονεκτεί έναντι της στόχευσης σε συγκεκριμένο παράγοντα της οδού καθώς επιτυγχάνει σημαντικότερη επίδραση στην ογκογενετική της δράση. Οι στοχευμένες θεραπείες εστιάζονται στην καταστροφή μόνο των καρκινικών κυττάρων έναντι των υγιών, ενώ η χημειοθεραπεία καταστρέφει τόσο καρκινικά όσο και υγιή κύτταρα. Συνέπεια αυτού είναι ο περιορισμός των βλαβών/ παρενεργειών στα υγιή κύτταρα. Συχνότερα οι στοχευμένες θεραπείες δεν επιτυγχάνουν

θανάτωση των καρκινικών κυττάρων, αλλά επιβράδυνση του ρυθμού της ανάπτυξης και της διαίρεσης τους.

Οι στοχευμένες θεραπείες, διακρίνονται ανάλογα με τον μηχανισμό δράσης τους και τις οδούς μεταγωγής σημάτων στις οποίες συμμετέχουν (Πίνακας 1). Οι κύριες δράσεις τους σχετίζεται με τον αποκλεισμό των οδών μεταγωγής σημάτων κυτταρικής αύξησης, αγγειογένεσης και παραγωγής των πρωτεϊνών διαφοροποίησης καθώς και της προαγωγής των οδών μεταγωγής σημάτων κυτταρικής απόπτωσης. Ιδιαίτερη κατηγορία στοχευμένων θεραπειών αποτελούν εκείνες που σχετίζονται με τις οδούς μεταγωγής σημάτων της mTOR, που περιγράφονται παρακάτω. Επιπρόσθετη διάκριση σχετίζεται με τη θέση δράσης των θεραπειών: τα μονοκλωνικά αντισώματα δρουν εξωτερικά του κυττάρου ενώ μικρά μόρια δρουν ενδοκυττάρια αποκλείοντας ή ενισχύοντας αντίστοιχες οδούς μεταγωγής σημάτων. Τα μονοκλωνικά αντισώματα αδυνατούν να εισέλθουν στα κύτταρα και δρουν στην εξωτερική περιοχή του υποδοχέα ή με ανάλογο συνδέτη (μόριο που μεσολαβεί προκειμένου να επιτευχθεί η σύνδεση του αντισώματος με τον υποδοχέα). Αντίθετα τα μικρά μόρια εισέρχονται στα κύτταρα και δρουν είτε στην εσωτερική περιοχή του αντίστοιχου υποδοχέα είτε άμεσα στις οδούς μεταγωγής των σημάτων.

Πίνακας 1. Τρόπος Δράσης των Στοχευμένων Θεραπειών

Στοχευόμενη λειτουργία	Εξωκυττάρια θέση	Ενδοκυττάρια θέση
Οδοί κυτταρικής αύξησης	Υποδοχείς	Οδοί μεταγωγής σημάτων
Οδοί αγγειογένεσης	<ul style="list-style-type: none"> • Υποδοχείς • Διαλυτές πρωτεΐνες 	Οδοί μεταγωγής σημάτων
Ομάδα πρωτεϊνών διαφοροποίησης (CD)	Πρωτεΐνες CD	
mTOR		mTOR
Οδοί απόπτωσης	Υποδοχείς	Πρωτεασώματα, Bcl-2

Ο ρόλος των πρωτεϊνικών κινασών στη μεταγωγή σημάτων

Οι πρωτεϊνικές Κινάσες συνήθως τυροσίνης καθώς και σερίνης ή θρεονίνης είναι ένζυμα με ρόλο κεντρικού μηχανισμού μοριακών διακοπών κατά τη διαδικασία της κυτταρικής σηματοδότησης. Η δράση των κινασών σχετίζεται με τη φωσφορυλίωση των πρωτεϊνών

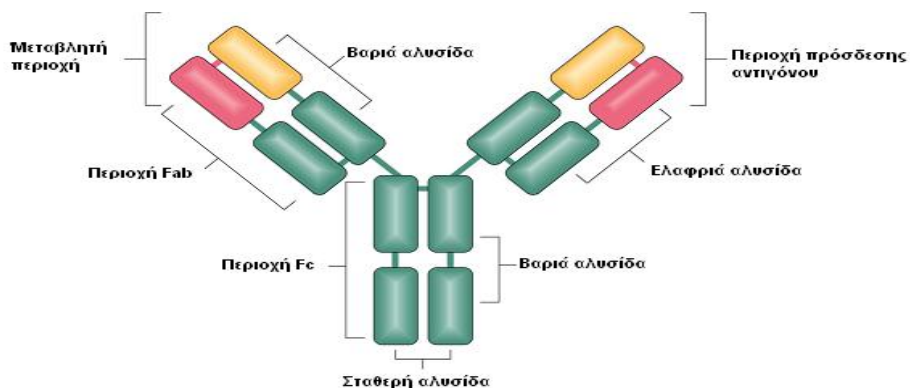
και τροποποίηση της δομής ή της λειτουργικότητας τους. Ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός, ο μεταβολισμός, η επιβίωση και η απόπτωση περιλαμβάνονται στις κυτταρικές διαδικασίες στις οποίες συμμετέχουν. Η ενεργοποίηση των πρωτεϊνικών κινασών στα καρκινικά κύτταρα προάγει την αύξηση και εξέλιξη του όγκου, ενώ η προσπάθεια αποκλεισμού της δράσης τους αποτελεί επιδιωκόμενη θεραπευτική προσέγγιση.

Οι κινάσες επιτυγχάνουν τόσο εξωκυττάρια όσο και ενδοκυττάρια δράση λειτουργώντας ως διαμεμβρανικοί υποδοχείς με επίδραση στις οδούς μεταγωγής των σημάτων. Μόρια που σχετίζονται με τις κινάσες και λαμβάνουν σημαντικό ρόλο κατά τη μεταγωγή σημάτων αποτελούν τα Bcl (οικογένεια πρωτεϊνών ρύθμισης της απόπτωσης), καθώς και τα Abl, Src, Raf και Ras (μετατροπείς σημάτων).

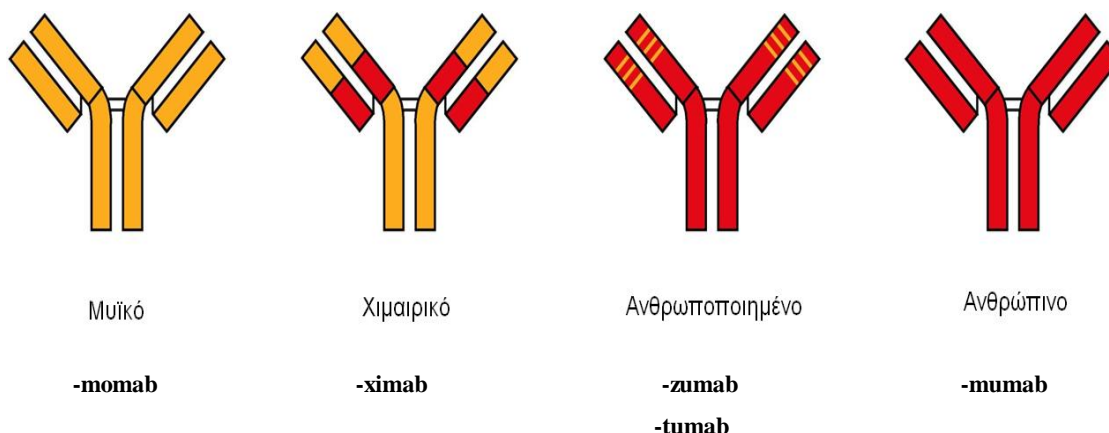
Εξωκυττάρια Στόχοι: Μονοκλωνικά Αντισώματα

Τα μονοκλωνικά αντισώματα είναι αντισώματα με προκαθορισμένη ειδικότητα που αναγνωρίζουν ένα μόνο αντιγόνο (Εικόνα 1.). Τα αντισώματα παράγοντα στο εργαστήριο από μυϊκό ή ανθρώπινο υλικό και λαμβάνουν το όνομα τους, ανάλογα με την ποσότητα που μυϊκού ή ανθρώπινου υλικού από το οποίο αποτελούνται (Εικόνα 2.).

Οι υποδοχείς αυξητικών και αγγειογενετικών παραγόντων καθώς και των πρωτεϊνών διαφοροποίησης CD αποτελούν τους κύριους στόχους των μονοκλωνικών αντισωμάτων στην εξωτερική επιφάνεια του κυττάρου.



Εικόνα 1. Η δομή μιας Βασικής Μονάδας Μονοκλωνικού Αντισώματος



Εικόνα 2. Ονομασία Μονοκλωνικών Αντισωμάτων ανάλογα με την ποσότητα μυϊκού ή ανθρώπινου υλικού

Αυξητικοί παράγοντες

Οι περισσότεροι αυξητικοί παράγοντες δρουν σε μεμβρανικούς υποδοχείς που περιλαμβάνουν στη δομή τους μια πρωτεϊνική κινάση τυροσίνης. Η ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης του υποδοχέα προκαλεί φωσφορυλίωση του και τελικά διέγερση της κυτταρικής αύξησης. Οι πιο κοινοί υποδοχείς είναι: ο Επιδερμικός Αυξητικός Παράγοντας (EGFR), ο Επιδερμικός Αυξητικός Παράγοντας τύπου 2 (HER2/neu), ο Αγγειακός Ενδοθηλιακός Αυξητικός Παράγοντας (VEGF) και ο Αιμοπεταλιακός Αυξητικός Παράγοντας (PDGF). (Πίνακας 2.)

Πίνακας 2. Συνήθη Μονοκλωνικά Αντισώματα στη Θεραπεία του Καρκίνου

Ονομασία φαρμάκου	Στόχος αντισώματος	Τύπος όγκου
Alemtuzumab	CD52 αντιγόνο	Χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία από Β-κύτταρα
Bevacizumab	VEGF/VEGFR	Καρκίνος Παχέως εντέρου, Πνεύμονα
Cetuximab	EGFR	Καρκίνος παχέος εντέρου-ορθού και κεφαλής – τραχήλου
Panitumumab	EGFR	Καρκίνος παχέος εντέρου-ορθού
Rituximab	CD20 αντιγόνο	Λέμφωμα μη Hodgkin από Β κύτταρα
Trastuzumab	Υποδοχέας HER2	Καρκίνος μαστού

Ο Υποδοχέας του Επιδερμικού Αυξητικού Παράγοντας (EGFR), ενεργοποιείται από τον Επιδερμικό Αυξητικό Παράγοντα (EGF) και από τον

Μετατρεπτικό Αυξητικό Παράγοντα άλφα (TGF-α). Η ενεργοποίηση του EGFR οδηγεί σε διμερισμό του με ενεργοποίηση ενός ενδοκυττάριου καταρράκτη σηματοδότησης, ενεργοποίησης γονιδίων και διέγερσης της εξέλιξης του κυτταρικού κύκλου. Στην εμβρυϊκή ηλικία ο παράγοντας διεγείρει την αύξηση και διαφοροποίηση των εμβρυϊκών κυττάρων στους διαφορετικούς τύπους ιστών. Στη διάρκεια της ζωής του ατόμου συμμετέχει στη φυσιολογική διαφοροποίηση και ανάπτυξη των επιδερμικών κερατινοκυττάρων που διεγείρουν την επιδερμική αύξηση με:

- συμμετοχή στην επούλωση των τραυμάτων
- συμμετοχή στη διέγερση της αύξησης επιδερμικών κυττάρων που αντικαθίστανται γρήγορα, όπως εκείνα του εντερικού βλεννογόνου
- προστασία έναντι βλαβών προκαλούμενων από υπερϊώδη ακτινοβολία
- αναστολή της φλεγμονής

Πίνακας 3. Ποσοστά Έκφρασης του Υποδοχέα του Επιδερμικού Αυξητικού Παράγοντας (EGFR) σε συνήθεις συμπαγής όγκους

Διάγνωση Καρκίνου	Σύνηθες Ποσοστό Έκφρασης του EGFR
Καρκίνος κεφαλής και τραχήλου	88–100%
Καρκίνος παχέος εντέρου-ορθού	72–89%
Μη μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονα (NSCLC)	40–80%
Καρκίνος μαστού	14–91%
Καρκίνος παγκρέατος	30–90%
Καρκίνος ωθηκών	35–77%
Καρκίνος στομάχου	33–74%
Γλοίωμα	40–63%
Καρκίνος ουροδόχου κύστης	31–72%

Ο EGFR εκφράζεται σε ποικίλα ποσοστά σε πλήθος συμπαγών όγκων (Πίνακας 3.). Η αυξημένη έκφραση του EGFR στα καρκινικά κύτταρα του όγκου σχετίζεται με:

- Αυξημένη διείσδυση
- Μεταστατική εξάπλωση
- Ανθεκτικότητα στη χημειοθεραπεία – κυρίως λόγω ενισχυμένης παραγωγής ενζύμων επιδιόρθωσης του DNA
- Ανθεκτικότητα στην ορμονοθεραπεία

- Πτωχή πρόγνωση

Αγγειογενετικοί Παράγοντες

Οι αγγειογενετικοί παράγοντες δρουν στα κύτταρα των αιμοφόρων αγγείων διεγείροντας το σχηματισμό νέων αγγείων. Οι παράγοντες αυτοί συμβάλουν στην εμβρυϊκή ανάπτυξη, προάγουν την επούλωση των τραυμάτων, ρυθμίζουν την αρτηριακή πίεση και συμμετέχουν στην έμμηνο ρύση. Ο υποδοχέας του **Αγγειακού Ενδοθηλιακού Αυξητικού Παράγοντα (VEGF)**, του **Αιμοπεταλιακού Αυξητικού Παράγοντα (PDGF)** και οι υποδοχείς **Ινοβλαστικών Αυξητικών Παραγόντων (FGFR)** διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στο σχηματισμό νέων αιμοφόρων αγγείων (Πίνακας 2.) Ο υποδοχέας του Αγγειακού Ενδοθηλιακού Αυξητικού Παράγοντα κατέχει εξέχοντα ρόλο στην αγγειογένεση, διεγείρει την αύξηση των ενδοθηλιακών κυττάρων των αγγείων και την λεμφαγγειογένεση. Σήμερα έχουν αναγνωριστεί τέσσερις διαφορετικές μορφές: VEGF-A, -B, -C, -D για τις οποίες υπάρχουν αντίστοιχα τριών ειδών υποδοχείς: VEGFR-1, -2, -3. Η αυξημένη έκφραση του συνδέεται με πτωχή πρόγνωση σε ποικίλους συμπαγείς όγκους: Καρκίνος ουροδόχου κύστης, μαστού, τραχήλου μήτρας, παχέος εντέρου-ορθού, οισοφάγου, κεφαλής και τραχήλου, πνεύμονα, ωοθηκών, παγκρέατος, νεφρού και πολύμορφο γλοιοβλάστωμα.

Μονοκλωνικά Αντισώματα κατά των πρωτεϊνών CD

Τα μονοκλωνικά αυτά αντισώματα επιτυγχάνουν στοχευμένο τρόπο δράσης σε συγκεκριμένες πρωτεΐνες (Πίνακας 2.) Παράδειγμα φαρμάκου αυτής της κατηγορίας αποτελεί το Rituximab. Το μονοκλωνικό αυτό αντίσωμα με την πρόσδεση του στην πρωτεΐνη CD20 στην επιφάνεια του λεμφοκυττάρου πυροδοτεί την απάντηση του ανοσοποιητικού συστήματος κατά των λεμφοκυττάρων ή επιτυγχάνει άμεση θανάτωση των στοχευόμενων κυττάρων. Επιπλέον έχει βρεθεί ότι αυτή η πρόσδεση αντισώματος – πρωτεΐνης CD20 αυξάνει την ευαισθησία στη χημειοθεραπεία.

ΕΝΔΟΚΥΤΤΑΡΙΟΙ ΣΤΟΧΟΙ

Οι αναστολείς κινασών, mTOR και πρωτεασωμάτων αποτελούν τα κύρια σκευάσματα στοχευμένων θεραπειών για την μεταβολή της μεταγωγής των σημάτων εντός του καρκινικού κυττάρου.

Αναστολείς Κινάσης

Η αναστολή είναι δυνατόν να επιτευχθεί πολλαπλά από ένα μόνο ίδιο μόριο. Μια φαρμακευτική ουσία είναι δυνατόν να αναστείλει ταυτόχρονα περισσότερους από έναν υποδοχείς, ή μόρια μεταγωγής σημάτων ή και τα δυο. (Πίνακας 4.). Το Χρωμόσωμα της Φιλαδέλφειας και η Χρόνια Μυελογενής Λευχαιμία αποτελούν μια κλινική εφαρμογή της αναστολής πολλαπλών κινασών. Το συγχωνευμένο γονίδιο BCR-ABL ανακαλύφθηκε σ' ένα μικρό χρωμόσωμα, το χρωμόσωμα της Φιλαδέλφειας. Το συγχωνευμένο γονίδιο προέκυψε από τη μετατόπιση του ενός γονιδίου ή τη συγχώνευση γενετικού υλικού μεταξύ των δύο γονιδίων. Οι πρωτεΐνες BCR και ABL με ιδιότητες τυροσινικής κινάσης που κωδικοποιούνται από τα γονίδια BCR και ABL αντίστοιχα, βρίσκονται σε όλα τα κύτταρα που μεταφέρουν μηνύματα μέσω των κύριων οδών μεταγωγής σημάτων. Το ανώμαλο γονίδιο BCR-ABL προάγει τη μαζική εξάπλωση των κοκκιοκυττάρων με αποτέλεσμα ποσοστό ίσο ή μεγαλύτερο του 30%, μυελοειδών ή λεμφοειδών βλαστοκυττάρων στο αίμα ή στον μυελό των οστών. Η ματινίμπη, αναστολέας κινάσης αναστέλλει ταυτόχρονα τη δραστηριότητα της κινάσης των πρωτεϊνών BCR-ABL.

Ο αναστολέας της mTOR

Η mTOR (γονίδια του στόχου της ραπαμικίνης στα θηλαστικά) αποτελεί μια κινάση με κύρια δράση στον έλεγχο της κυτταρικής διαίρεσης, διαφοροποίησης, κινητικότητας, και πρωτεϊνοσύνθεσης. Η ιδιαιτερότητα της έγκειται στη διαφορετικότητα των αναστολέων της συγκριτικά με τις υπόλοιπες κινάσες. Η mTOR δεν αναστέλλεται από τα συνήθη μόρια που αναστέλλουν τις υπόλοιπες κινάσες αλλά από αντιβιοτικά. Κύριος αναστολέας της είναι η ραπαμυκίνη που χρησιμοποιείται σε μεταμοσχευμένους ασθενείς ως ανοσοκατασταλτικό. (Πίνακας 5.)

Πίνακας 4. Αναστολείς Κινάσης στη Θεραπεία του Καρκίνου

Όνομασία φαρμάκου	Κινάση-στόχος	Τύπος όγκου
Ντασατινίμπη	Bcr-Abl, Src	Χρόνια Μυελογενή Λευχαιμία (ΧΜΛ), Οξεία Λεμφογενή Λευχαιμία (ΟΛΛ). ΧΜΛ ανθεκτική στην ιματινίμπη ή έλλειψη ανοχής στην ιματινίμπη
Ερλοτινίμπη	EGFR	Οι περισσότεροι συμπαγείς όγκοι
Γκεφινιτίμπη	EGFR	Οι περισσότεροι συμπαγείς όγκοι
Ιματινίμπη	Bcr-Abl, Kit	ΧΜΛ
Λαπατινίμπη	EGFR/HER-2	Προχωρημένος ή μεταστατικός καρκίνος μαστού
Νίλοτινίμπη	Bcr-Abl	ΧΜΛ ανθεκτική στην ιματινίμπη ή έλλειψη ανοχής στην ιματινίμπη
Σοραφενίμπη	VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR-β, RAF, KIT, FLT-3	Καρκίνος ήπατος, προχωρημένος νεφρικός καρκίνος ανθεκτικός σε IFN ή ILK
Σουντινίμπη	PDGFR3-α, PDGFR-β, VEGFR1-3, C-Kit, Flt3, CSF-1R, Ret	Προχωρημένο νεφροκυτταρικό καρκίνωμα Στρωματικοί όγκοι γαστρεντερικού (GIST) μετά από εξέλιξη της νόσου ή έλλειψη ανοχής στην μεσουλική ιματινίμπη
Βαντετανίμπη	VEGFR-2, EGFR	Μη Μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονα (NSCLC), καρκίνος θυρεοειδούς

Πίνακας 5. Αναστολείς της mTOR στη Θεραπεία του Καρκίνου

Όνομα φαρμάκου	Στόχος	Τύπος όγκου
Temsirolimus	mTOR	Καρκίνος Νεφρού
Everolimus	mTOR	Καρκίνος Νεφρού

Πρωτεάσωμα

Το πρωτεάσωμα αποτελεί σύμπλεγμα ενζύμων που συμβάλει στην αποσύνθεση μη χρησιμοποιούμενων από το κύτταρο πρωτεϊνών. Οι πρωτεΐνες αυτές είχαν προηγουμένα χρησιμοποιηθεί στον έλεγχο του κυτταρικού κύκλου, στην απόπτωση και στην κυτταρική σηματοδότηση. Τα καρκινικά κύτταρα αναπτύσσουν μηχανισμό αναστολής του πρωτεασώματος. Συνέπεια της αναστολής της αποδόμησης των ρυθμιστικών πρωτεϊνών είναι η συσσώρευση τους και η διατήρηση της ρυθμιστικής τους λειτουργίας προς όφελος του καρκινικού κυττάρου. Η Bortezomib που χρησιμοποιείται στη θεραπεία του

πολλαπλού μυελώματος, αναστέλλει την παθολογική αναστολή της δράσης του πρωτεασώματος με συνέπεια την αποδόμηση των μη αναγκαίων ρυθμιστικών πρωτεϊνών.

ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ

Η αποτελεσματικότητα των στοχευμένων θεραπειών απασχόλησε και απασχολεί τους επαγγελματίες υγείας στο χώρο της ογκολογίας. Τα διαθέσιμα ερευνητικά δεδομένα δείχνουν ότι οι στοχευμένες θεραπείες είναι αποτελεσματικότερες στους ασθενείς που φέρουν τον αλλοιωμένο μηχανισμό «στόχο», εναντίων του οποίου δραστηριοποιούνται. Οι βιολογικοί δείκτες αναπτύχθηκαν για τον έλεγχο της αποτελεσματικότητας των στοχευμένων θεραπειών. Οι δείκτες αυτοί είναι μόρια, εύκολα μετρήσιμα, η παρουσία ή η απουσία των οποίων περιγράφει ικανοποιητικά την αποτελεσματικότητα μιας θεραπείας. Οι δείκτες προσδιορίζονται με εξετάσεις ανίχνευσης και καθορίζουν τους ασθενείς που θα ωφεληθούν από τις στοχευμένες θεραπείες, και εκείνους που δε θα έχουν πλεονέκτημα από τη χορήγηση τους. Διακρίνονται δυο κυρίως κατηγορίες βιολογικών δεικτών: οι προγνωστικοί και οι προβλεπτικοί δείκτες. Οι προγνωστικοί βιολογικοί δείκτες έχουν ισχυρή προγνωστική σημαντικότητα ανεξάρτητα από το είδος της χορηγούμενης στοχευμένης θεραπείας. Η παρουσία ή απουσία αυτών των δεικτών προβλέπει με ισχυρή σημαντικότητα την επίδραση μιας στοχευμένης θεραπείας στην ανταπόκριση του όγκου και την επιβίωση του ασθενή με καρκίνο. Η προγνωστική ικανότητα των προβλεπτικών βιολογικών δεικτών σχετίζονται με την αποτελεσματικότητα μιας συγκεκριμένης θεραπείας. Οι θετικά προβλεπτικοί δείκτες είναι ικανοί να περιγράψουν τους ασθενείς που θα ανταποκριθούν/ ωφεληθούν από τη θεραπεία και οι αρνητικά προβλεπτικοί δείκτες εκείνους που δεν θα ανταποκριθούν/ ωφεληθούν.

Ο **HER-2** αποτελεί ένα παράδειγμα αξιόπιστου βιολογικού δείκτη σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού. Η έκφραση του HER-2 ποικίλει μεταξύ των διαφορετικών ιστολογικών τύπων του καρκίνου του μαστού. Ο πορογενής καρκίνος εμφανίζει συχνότερα θετικά οιστογονικούς υποδοχείς και είναι περισσότερος ευαίσθητος στην ορμονοθεραπεία και λιγότερο στη χημειοθεραπεία. Στον καρκίνο μαστού από βασικά

κύτταρα απουσιάζει συγκεκριμένος προσδιοριζόμενος στόχος. Ωστόσο ο καρκίνος μαστού με θετικούς υποδοχείς HER2 ανταποκρίνεται ικανοποιητικά στο συνδυασμό Trastuzumab (αναστολέα των υποδοχέων HER2) και ορμονοθεραπείας. Σε αυτόν τον καρκινικό τύπο ο HER2 συμμετέχει σημαντικά στην βιολογία του όγκου και συνεπώς η αναστολή του επηρεάζει την εξέλιξη του. Η χορήγηση trastuzumab επί ένα έτος μειώνει επιπρόσθετα τον κίνδυνο υποτροπής του καρκίνου με θετικούς υποδοχείς HER2 κατά 35-52% έναντι της χορήγησης μόνο χημειοθεραπείας και ορμονοθεραπείας και επιτυγχάνει πρόσθετο όφελος επιβίωσης 2,7%.

Ανάλογης σημαντικότητας κλινικός βιολογικός δείκτης είναι το **K-RAS**, πρωτο-ογκογονίδιο υπεύθυνο για τη σύνθεση της πρωτεΐνης K-RAS. Η πρωτεΐνη K-RAS αποτελεί σημαντικό μόριο σηματοδότησης της οδού του EGFR. Η μετάλλαξη του K-RAS το καθίσταται συστατικά ενεργό εμποδίζοντας σε υψηλά επίπεδα έκφρασης του, την αναστολή του EGFR. Συνέπεια της αποτελεσματικής αναστολής του EGFR από το K-RAS, είναι ο περιορισμός της αποτελεσματικότητας της θεραπείας με αναστολέα του EGFR. Κλινικά οι μεταλλάξεις του K-RAS αποτελούν προβλεπτικό παράγοντα της αντίστασης στη θεραπεία με cetuximab ή panitumumab (αναστολείς του EGFR) στον μεταστατικό καρκίνο του παχέος εντέρου-ορθού. Επιπλέον οι μεταλλάξεις του K-RAS επιδρούν στην αποτελεσματικότητα της θεραπείας με αναστολείς της τυροσινικής κινάσης του EGFR (πχ Ερλοτινίμπη, Γκεφινιτίμπη). Ο προσδιορισμός του K-RAS περιλαμβάνει την περιγραφή των μεταλλάξεων του γονιδίου με διάφορες τεχνικές προσδιορισμού του γονότυπου από ιστό νωπό ή εγκλεισμένο σε κύβο παραφίνης. Η έκφραση του μεταλλαγμένου ή μη-μεταλλαγμένου K-RAS καθοδηγεί την επιλογή της καταλληλότερης στοχευμένης θεραπείας, προσδιορίζοντας την αναγκαιότητα ή την μη αναγκαιότητα της χορήγησης αναστολέα του EGFR. Κλινικά οι ασθενείς με μη μεταλλαγμένο K-RAS ανταποκρίνονται αποτελεσματικότητα σε θεραπεία με αναστολέα του EGFR.

Κύριες Παρενέργειες των Στοχευμένων Θεραπειών

Οι παρενέργειες των στοχευμένων θεραπειών αν και ηπιότερες από εκείνες των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων, συμβάλλουν και επιδεινώνουν την καταπόνηση των ασθενών με καρκίνο που τις λαμβάνουν. Οι οργανικές επιπτώσεις των παρενεργειών, η ανάγκη περιορισμού της δόσης ή διακοπής του φαρμάκου και η επίδραση στην ποιότητα ζωής και τις καθημερινές δραστηριότητες συμπεριλαμβάνονται στις επιδράσεις των παρενεργειών των στοχευμένων θεραπειών. Επιπρόσθετα οι παρενέργειες αυξάνουν τη δυσφορία των ασθενών, τη συναισθηματική καταπόνηση τους και συχνά οδηγούν σε κοινωνική απομόνωση, επιβαρύνοντας τη συνολική καταπόνηση και το αίσθημα του «υποφέρειν».

Οι παρενέργειες των στοχευμένων θεραπειών είναι ποικίλες περιλαμβάνοντας ευρύ φάσμα εκδηλώσεων σε πλήθος λειτουργιών του ασθενή. Οι συχνότερες παρενέργειες περιλαμβάνουν γαστρεντερικές και δερματικές διαταραχές.

Γαστρεντερικές διαταραχές

Η διάρροια, η στοματίτιδα και η ανορεξία περιλαμβάνονται στις συχνότερες γαστρεντερικές διαταραχές. Η αξιολόγηση των ασθενών με παρενέργειες των στοχευμένων θεραπειών από το γαστρεντερικό σύστημα δε διαφέρει σημαντικά από την αξιολόγηση ασθενών με συμπτώματα του γαστρεντερικού συστήματος. Κύριο στοιχείο της αξιολόγησης αποτελεί η διερεύνηση του κινδύνου των ασθενών για την εκδήλωση παρενεργειών από το γαστρεντερικό σύστημα. Οι ασθενείς με μειωμένο σωματικό βάρος, το θήλυ φύλο και η διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης $CCr \leq 80 \text{ml/min}$) περιλαμβάνονται στα χαρακτηριστικά των ασθενών αυξημένου κινδύνου. Η ολιστική αξιολόγηση της διάρροιας και των χαρακτηριστικών των κοπράνων, του διαιτολογίου καθώς και των συνοδών συμπτωμάτων όπως ο πυρετός, η υπνηλία και οι μυϊκές κράμπες αποτελούν σημαντικές κατευθύνσεις της αξιολόγησης των ασθενών. Επιπρόσθετα αξιολογείται και ο βαθμός συμμόρφωση στη φαρμακευτική αγωγή, κυρίως στις στοχευμένες θεραπείες για τη διευκρίνιση του αιτίου της διάρροιας.

Η διαχείριση των συμπτωμάτων τροποποιείται ανάλογα με τη βαρύτητα τους. Η διαχείριση της ήπιας διάρροιας (Βαθμός 1: αύξηση του αριθμού των κενώσεων σε

λιγότερες από τέσσερις κενώσεις ημερησίως) και μέτριας διάρροιας (Βαθμός 2: αύξηση του αριθμού των κενώσεων σε τέσσερις έως έξι ημερησίως) περιλαμβάνει τα συνήθη μέτρα διαχείρισης του συμπτώματος. Κύριες παρεμβάσεις διαχείρισης της ήπιας και μέτριας διάρροιας αποτελούν τα συνήθη μέτρα πρόληψης της αφυδάτωσης, η σύσταση κατανάλωσης 8-10 ποτηριών ύδατος ή απλών υγρών ημερησίως, η διακοπή της χρήσης υπακτικών, εφόσον λαμβάνονται, η τροποποίηση της διαίτας με αποφυγή τροφών πλούσιων σε φυτικές ίνες και λιπαρά και τέλος η χορήγηση της συνήθους αντιδιαρροϊκής αγωγής.

Η σοβαρή διάρροια (Βαθμός 3: αύξηση του αριθμού των κενώσεων σε περισσότερες από 7 κενώσεις ημερησίως, ακράτεια κοπράνων, επίδραση στην καθημερινή ζωή και ενδείξεις εισαγωγής στο νοσοκομείο) απαιτεί επιθετικότερες παρεμβάσεις διαχείρισης. Οι ασθενείς με σοβαρή διάρροια συστήνεται να εισάγονται στο νοσοκομείο προκειμένου να υποβληθούν σε ενδεδειγμένη εργαστηριακή έλεγχο (γενική αίματος, βιοχημικό έλεγχο, έλεγχο ηλεκτρολυτών και νεφρικής λειτουργίας καθώς και καλλιέργεια κοπράνων). Επιπλέον απαιτείται η ενδοφλέβια χορήγηση υγρών για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 24 ωρών στην περίπτωση διαπίστωσης εργαστηριακών διαταραχών ή για την πρόληψη τους. Ιδιαίτερα σε υπνηλικούς ασθενείς προτείνεται η προφυλακτική χορήγηση αντιβίωσης.

Η αποτελεσματικότητα των παρεμβάσεων διαχείρισης της διάρροιας ως παρενέργειας των στοχευμένων θεραπειών επηρεάζεται σημαντικά από τη συμμόρφωση του ασθενή ιδιαίτερα στις περιπτώσεις της κατ' οίκον φροντίδας. Η εκπαίδευση του ασθενή και του φροντιστή στη διαχείριση της διάρροιας αποτελεί σημαντική παράμετρο του ελέγχου ή της ανακούφισης του συμπτώματος. Η συνεχής αξιολόγηση του συμπτώματος, η σημαντικότητα της λήψης της αντιδιαρροϊκής αγωγής και η έγκαιρη αναγνώριση και επικοινωνία με τους επαγγελματίες υγείας κρίσιμων συμπτωμάτων ή επιδείνωση της διάρροιας αποτελούν τα βασικά σημεία της εκπαίδευσης ασθενή και φροντιστή. Η μη κατανόηση της σημαντικότητας της αγωγής και ο φόβος δυσκοιλιότητας ιδιαίτερα σε ασθενείς με προηγούμενες επώδυνες εμπειρίες δυσκοιλιότητας, κυρίως λόγω λήψης αναλγητικών, αποτελούν τους κύριους φραγμούς συμμόρφωσης στην αντιδιαρροϊκή αγωγή.

Δερματικές Διαταραχές

Το δερματικό εξάνθημα/ οι διαταραχές τύπου ακμής, οι διαταραχές ονύχων, ο κνησμός και η ξηρότητα δέρματος περιλαμβάνονται στις συνηθέστερες δερματικές παρενέργειες των στοχευμένων θεραπειών. Το χρονικό διάστημα έναρξης και η σοβαρότητα των συμπτωμάτων ποικίλει σημαντικά στη διάρκεια της λήψης της θεραπείας. Οι διαταραχές τύπου ακμής και το δερματικό εξάνθημα αποτελούν συχνότερα τις πρώτες σε εμφάνιση δερματικές διαταραχές με αιφνίδια επιδεινούμενη σοβαρότητα στη διάρκεια του χρόνου. Με την πάροδο του χρόνου οι διαταραχές αυτές υποχωρούν σε σοβαρότητα, αλλά παραμένουν ήπιας ή μέτριας έντασης σε όλη τη διάρκεια της θεραπείας. Αντίθετα η ξηροδερμία αν και παρουσιάζεται μετά το δερματικό εξάνθημα συνήθως είναι ήπιας έντασης αρχικά που επιδεινώνεται στη διάρκεια της θεραπείας. Οι διαταραχές ονύχων εμφανίζονται καθυστερημένα στη διάρκεια της θεραπείας. Η ένταση τους αυξάνει έως και σοβαρή περιοδικά στη διάρκεια των κύκλων κάθε στοχευμένης θεραπείας.

Η πρόληψη αποτελεί τη σημαντικότερη παρέμβαση για τη διαχείριση των δερματικών παρενεργειών των στοχευμένων θεραπειών. Η εκπαίδευση του ασθενή στα μέτρα προστασίας του δέρματος και στην έγκαιρη αναγνώριση των δερματικών διαταραχών επιτυγχάνει αύξηση της αποτελεσματικότητας των εφαρμοζόμενων παρεμβάσεων διαχείρισης τους και περιορισμό της καταπόνησης του ασθενή. Στις συνήθεις συστάσεις για την αύξηση της προστασίας του δέρματος πριν την εκδήλωση των παρενεργειών αλλά και για τη διαχείριση μετά την εμφάνιση τους περιλαμβάνονται η χρήση προϊόντων φροντίδας δέρματος χωρίς οινόπνευμα, η ελάχιστη έκθεση στον ήλιο, η χρήση προστατευτικών ρούχων και καπέλου, η επάλειψη με αντιηλιακό δείκτη προστασίας μεγαλύτερο των 30 βαθμών, η αποφυγή στενών υποδημάτων, η διατήρηση στεγνών χεριών και η ελάχιστη έκθεση στο νερό, η αποφυγή επαφής με χημικά καθαριστικά και η αποφυγή της χρήσης πλαστικών γαντιών.

Η διαχείριση του δερματικού εξανθήματος/ της διαταραχής τύπου ακμής ποικίλει ανάλογα με τη σοβαρότητα της. Σε ήπια διαταραχή (Βαθμός 1: Κηλιδώδες – Βλατιδώδες εξάνθημα ή έπαρμα) προτείνεται η τοπική θεραπεία με εφαρμογή τοπικών στεροειδών και αντιβιοτικών. Η μέτρια δερματική διαταραχή (Βαθμός 2: αφορά σε επικάλυψη λιγότερο από 50% της επιφάνειας του δέρματος) απαιτεί τη διακοπή των τοπικών αντιβιοτικών και την έναρξη συστηματικών αντιβιοτικών για χρονικό διάστημα αρκετών

εβδομάδων, ανάλογα με τη βαρύτητα και την πορεία της εξέλιξης του δερματικού εξανθήματος του τύπου ακμής. Όταν το εξάνθημα γίνει σοβαρό (Βαθμός 3: αφορά σε επικάλυψη μεγαλύτερη από 50% της επιφάνειας του δέρματος, αποφολίδωση και εξέλκωση δέρματος) προτείνεται ιδιαίτερα σε υποψία λοίμωξης, χορήγηση ευρέος φάσματος αντιβιοτικά από το στόμα και καλλιέργεια δέρματος για προσδιορισμό του παθογόνου παράγοντα.

Η διαχείριση των διαταραχών ονύχων περιλαμβάνει συνήθως τοπικές παρεμβάσεις στις προσβεβλημένες περιοχές. Η ήπια διαταραχή (Βαθμός 1: Οίδημα ή ερύθημα και θρυμματισμός) απαιτεί εφαρμογή τοπικών αντιβιοτικών, στεροειδών και αντισηπτικών καθώς και λουτρού με ξύδι. Σε μέτρια διαταραχή των ονύχων (Βαθμός 2: Ανάγκη τοπικής παρέμβασης. Περιορισμός καθημερινής δραστηριότητας) προτείνεται η εφαρμογή νιτρικού αργύρου εβδομαδιαίως. Τέλος σε σοβαρή διαταραχή (Βαθμός 3: Χειρουργική αφαίρεση. Περιορισμός καθημερινής δραστηριότητας) είναι αναπόφευκτη η μερική ή ολική αφαίρεση ανάλογα με την έκταση της βλάβης και συστηματικά αντιβιοτικά.

Ο κνησμός και η ξηροδερμία αποτελούν συμπτώματα που σπάνια εκτιμώνται και συχνότερα παραμελούνται στην κλινική πρακτική. Εν τούτοις αποτελούν συχνές παρενέργειες των στοχευμένων θεραπειών και καταπονούν σημαντικά τους ασθενείς που τις εκδηλώνουν. Ο ήπιος ή τοπικός κνησμός (Βαθμός 1) είναι δυνατόν να ανακουφιστεί με εφαρμογή ενυδατικής κρέμας ή αλοιφής καθώς και διαλύματος Ammonium lactate 12%. Στην περίπτωση εκδήλωσης έντονου και γενικευμένου κνησμού (Βαθμός 2), τα αντισταμινικά σκευάσματα μπορούν να επιτύχουν περιορισμό της καταπόνησης του ασθενή. Ο σοβαρός κνησμός που αλληλοεπιδρά και περιορίζει την καθημερινή ζωή (Βαθμός 3) απαιτεί για τη διαχείριση του δραστικότερες φαρμακευτικές παρεμβάσεις όπως αγωνιστές GABA (νευροληπτικά: βενζοδιαζεπίνες κτλ) για καταστολή και μυϊκή χαλάρωση. Αντίστοιχες είναι οι παρεμβάσεις για τη διαχείριση της ξηροδερμίας. Η ξηροδερμία που δεν προκαλεί συμπτώματα (Βαθμός 1) αντιμετωπίζεται με τοπικά ήπια στεροειδή ή τοπικά αντισταμινικά. Όταν ο ασθενής παραπονεθεί για συμπτώματα στις περιοχές της ξηροδερμίας (Βαθμός 2), η κρέμα με Σαλικυλικό οξύ 6% έχει βρεθεί ότι συμβάλει στην ανακούφιση των συμπτωμάτων. Σε επιδείνωση της ξηροδερμίας με

επίδραση στην καθημερινή ζωή (Βαθμός 3) προτείνεται η τοπική εφαρμογή στεροειδών στις προσβεβλημένες περιοχές.

Οι δερματικές αντιδράσεις των στοχευμένων θεραπειών αποτελούν σημαντικό κλινικό πρόβλημα καθώς οι επαγγελματίες υγείας δε διαθέτουν ικανοποιητικές γνώσεις για τη διαχείριση τους, με συνέπεια την αύξηση της καταπόνησης των ασθενών. Η μη κατανόηση του μηχανισμού πρόκλησης των δερματικών παρενεργειών και η καθυστερημένη αναγνώριση τους συνεπάγεται καθυστερημένη αναζήτηση βοήθεια από ειδικούς για τη διαχείριση τους.

Στο μέλλον, οι στοχευμένες θεραπείες αναμένεται να καταλαμβάνουν μεγαλύτερο μέρος των αντινεοπλασματικών θεραπειών, με συνέπεια βελτίωση της επιβίωσης των ασθενών αλλά επιδείνωση της καταπόνησης από τις παρενέργειες τους. Η κατανόηση των μηχανισμών δράσης τους και η πρόκληση της διαχείρισης των παρενεργειών τους θα βοηθήσει τους νοσηλευτές να συνδράμουν περισσότερο στη φροντίδα των ασθενών που τις λαμβάνουν.

Προτεινόμενη Βιβλιογραφία

Casciato DA, Territo MC. Manual of Clinical Oncology. Wolters Kluwer/ Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia. Επιμέλεια ελληνικής έκδοσης: Καλόφωνος Χ, Κούτρας Α. Κλινική Ογκολογία. Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας, Αθήνα, 2012.

Eaby B, Culkin A, Lacouture ME. An interdisciplinary consensus on managing skin reactions associated with human epidermal growth factor receptor inhibitors. Clinical Journal Oncology Nursing, 2008; 12(2): 283-90.

Eisenberg S. Biologic therapy. J Infus Nurs, 2012; 35(5): 301-13.

Goldenberg DM, Larson SM. Radioimmunodetection in Cancer identification. J Nucl Med 1992; 33: 803-814. 12.

Jain RK. Physiologic barriers to delivery of monoclonal antibodies and other macromolecules in tumors. Cancer Research 1990; 50: 814-819.

Kohler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 1975; 256: 495-497.

Mittal K, Ebos J, Rini B. Angiogenesis and the tumor microenvironment: vascular endothelial growth factor and beyond. *Seminars Oncology*, 2014; 41(2): 235-51.

Oishi K. Clinical approaches to minimize rash associated with EGFR inhibitors. *Oncology Nursing Forum*, 2008; 35(1): 103-11.

Potthoff K, Hofheinz R, Hassel JC, Volkenandt M, Lordick F, Hartmann JT, Karthaus M, Riess H, Lipp HP, Hauschild A, Trarbach T, Wollenberg A. Interdisciplinary management of EGFR-inhibitor-induced skin reactions: a German expert opinion. *Annals of Oncology*, 2011; 22(3): 524-35.

Sivolapenko GB, Kalofonos HP, Epenetos AA. Monoclonal antibodies. In: Halnan K, Sikora K, eds. *Treatment of Cancer*. 2nd ed. London: Chapman and Hall, 1990: 187-194.

Smith JJ, Dunn BK. Biomarkers as molecular targets of drug interventions. *Semin Oncol Nurs*, 2012; 28(2): 109-15.

Verhoeyen M, Milstein C, Winter G. Reshaping human antibodies. Grafting an antilysozyme activity. *Science* 1988; 239: 1534-1539.

Watson M, Barrett A, Spence R, Twelves Ch. Systematic Therapy: Chemotherapy and biological therapy. In: Watson M, Barrett A, Spence R, Twelves Ch. *Oncology* (2nd ed). Oxford University Press, 2006: 37-54.