

Çoklu TKI'lerinde Yan Etki Yönetimi

Prof. Dr. Sevil BAVBEK

İ.Ü. Onkoloji Enstitüsü

**İ.T.F. İç Hastalıkları ABD, Tıbbi Onkoloji
BD**

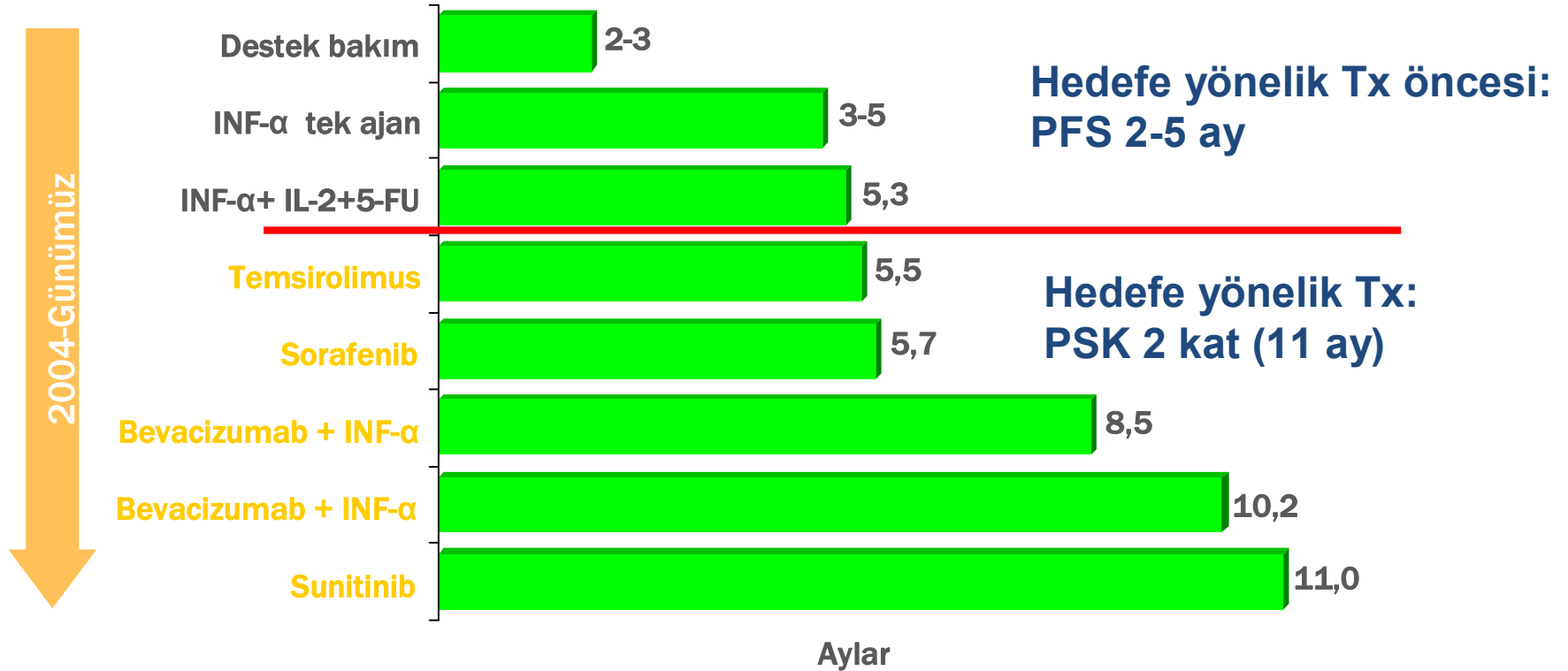
**Ürolojik Tümörlerde Tıbbi Onkolojik Yaklaşım Kursu,
26-27 Aralık 2008, İstanbul**



mRHK'de Tedavi Gelişmeleri: PSK'da artış

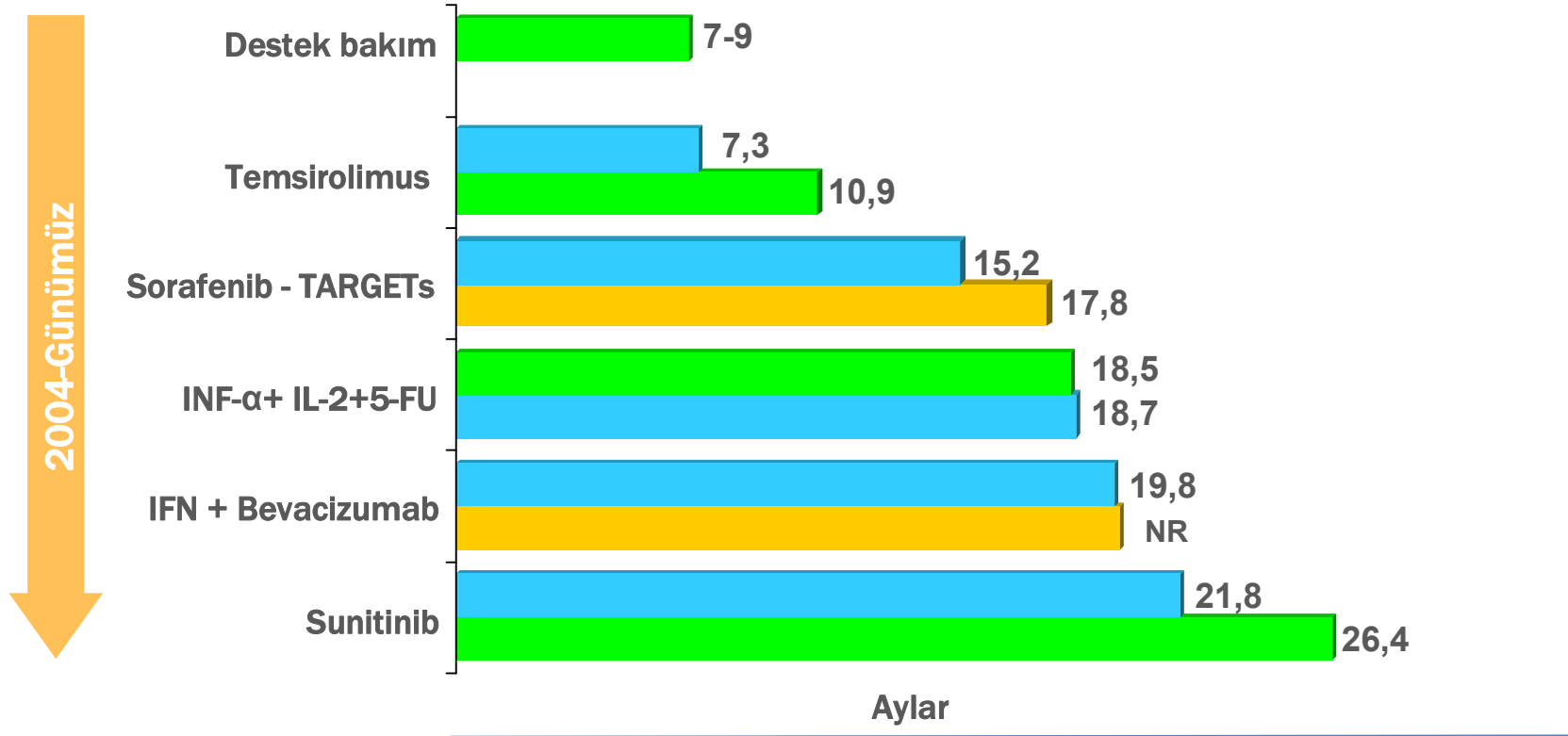
Son 2-3 yılda 4 yeni ajan ruhsat aldı

Medyan Progresyonsuz - Sağkalım



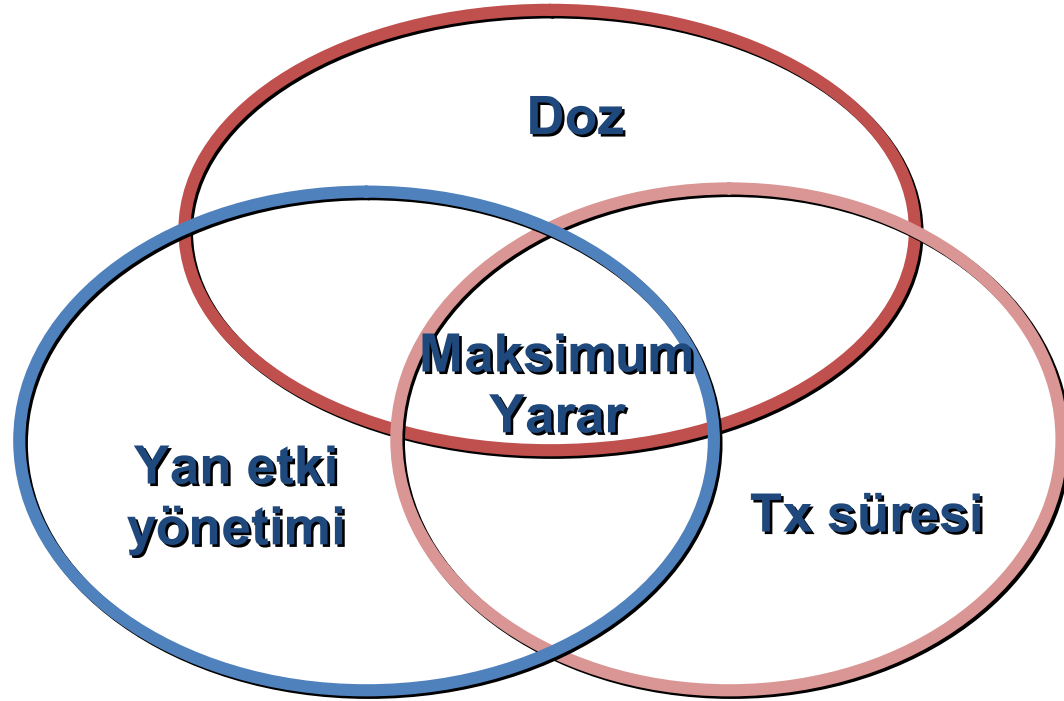
Genel Sağkalım Artışı

Medyan Genel Sağkalım



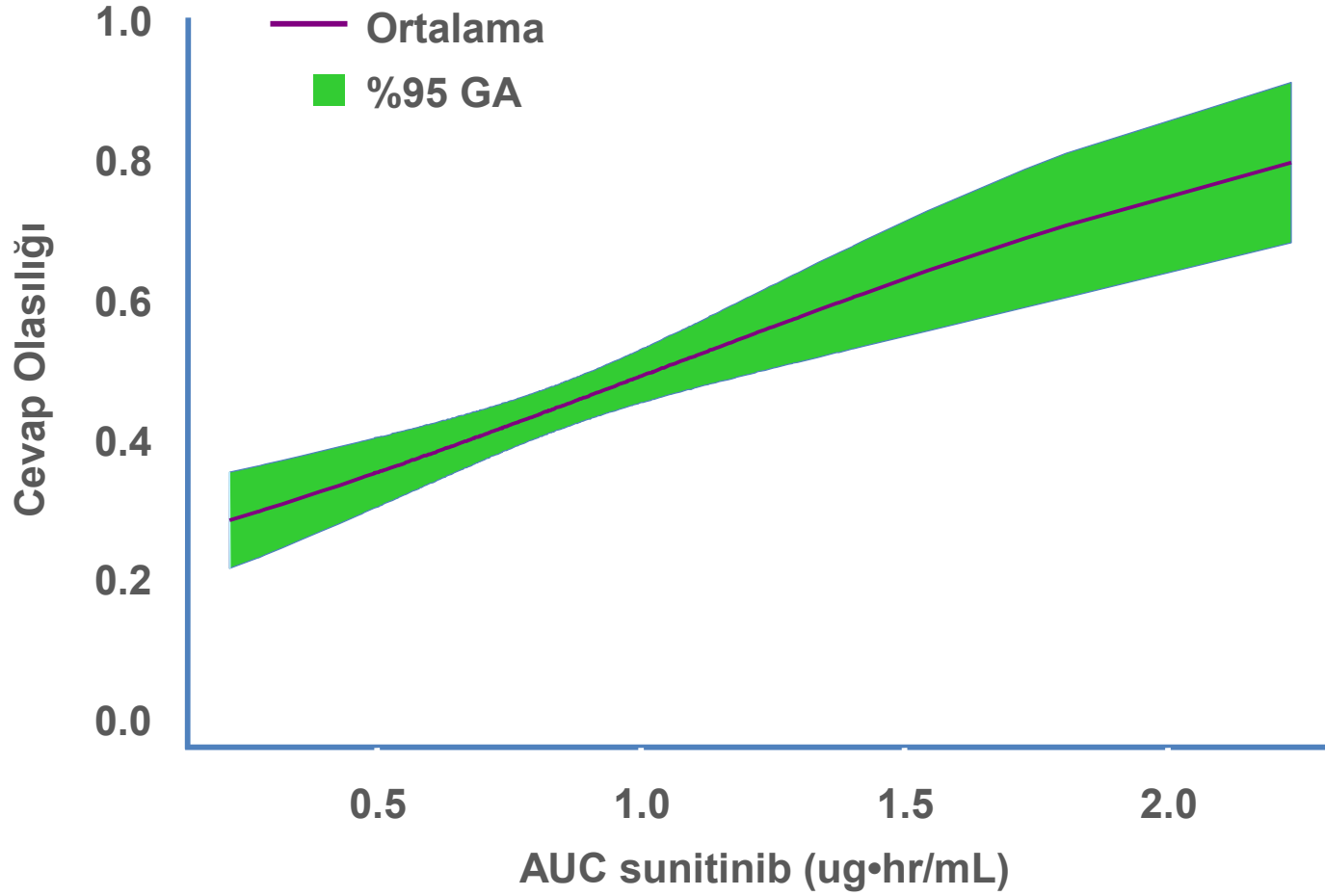
Kane et al. Clin Cancer Res. 2006;12:7271, Gore et al. ASCO 2008, Nexavar PI, Figlin et al. ASCO 2008, Escudier ASCO 2008; Escudier et al. Lancet 2007;370:2103

Sudent Etkinliđi



Optimal Tx başarısı:
3 temel faktör

**DOZ Önemli:
Günlük ortalama sunitinib maruziyeti ile TC/KC olasılığı artar**



Yan Etki Yönetiminde Anahatlar

- **İlk adımlar Tx öncesi atılmalıdır**
 - Hastanın risk profili iyi değerlendirilmeli
 - Komorbiditelerin stabilizasyonu
 - Eşzamanlı alıjması gereken ilaçların değerlendirilmesi
 - Hasta eğitimi şarttır
 - Hastalık ve tedavi ajanının yan etkileri konusunda detaylar
- **Tx sonrası**
 - İlk 2 kürde yakın izlem
 - Doz modifikasyonlarında maruz kalınan doz ile cevap ilişkisi unutulmamalıdır

61 yaşında kadın

- ▶ Aralık 2005 sağ radikal nefrektomi
sağ sürrenalektomi
karaciğerden wedge
rezeksiyon
- ▶ Patoloji berrak hücreli renal hücreli
kanser, Fuhrman gr III
KC: karsinom mets
- ▶ Özgeçmiş Hpt (10 yıl), atopik dermatit
(20 yıl), Gonartroz (3 yıl),
histerektomi (16 yıl)

- Asemptomatik olarak takipte iken mets

- 11/05/06 tarihli mua:

ECOG 1

TA 125/80 mmHg,

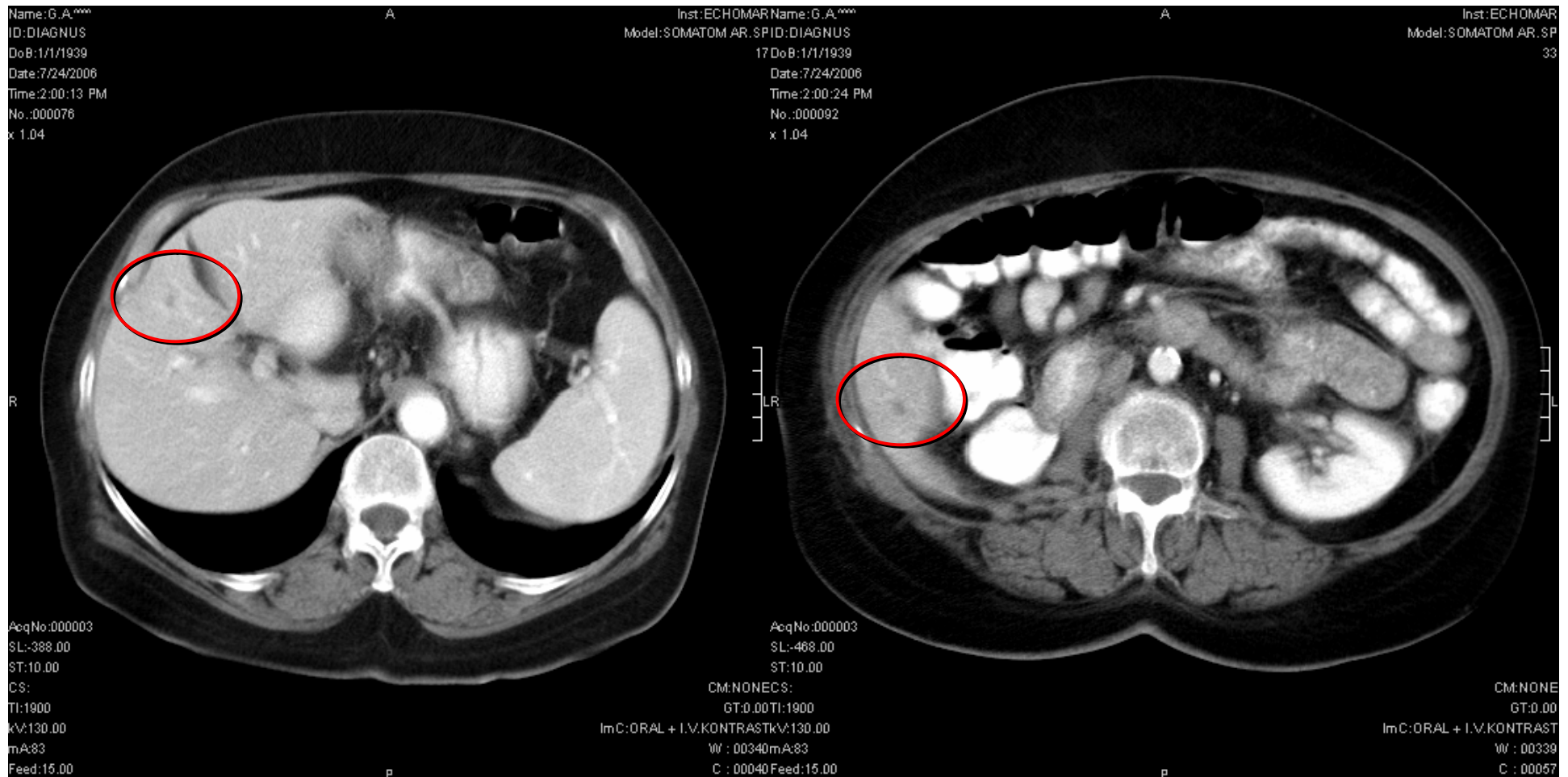
Nb: 80/R,

Ateş 36.3□,

ss 16/dk

- Akciğerde mmik mets
- Karaciğerde 2 adet 2 cmlik mets

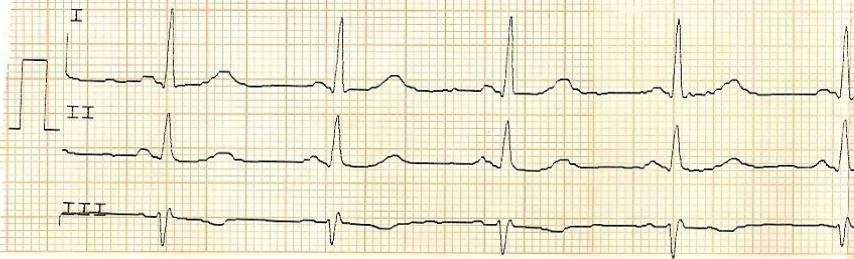
- 15/05/06: SUTENT 50 mg/gün x 4hf, 2hf ara



- 14. gün: Halsizlik
Ciltte sarı renk
(limon rengi)
göz kapaklarında, yüzde ödem
- Acil kan sayımı normal
- Bilirübin değerleri normal
- Kreatinin 1.5 mg/dl
- LDH yüksek
- USG ile karaciğer parankimi ve safra yolları normal görünümde

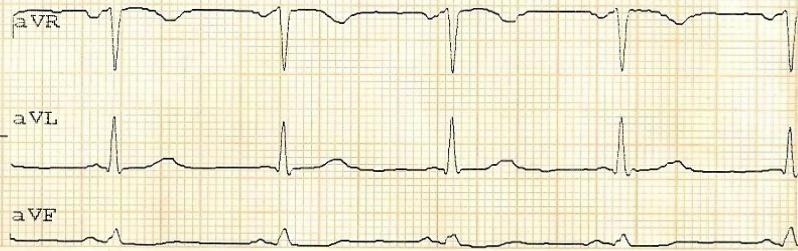
- 28.gün: Halsizlik gr2 (ECOG 2)
Cilt sarılığı devam
Ödem devam
Mukozit gr2
- Kreatinin 1.15 mg/dl
- LDH 881
- Lökopeni gr1
- Trombositopeni gr2

CARDIOLINE DELTA1 10:24 26-JUN-06
REMCO ITALIA

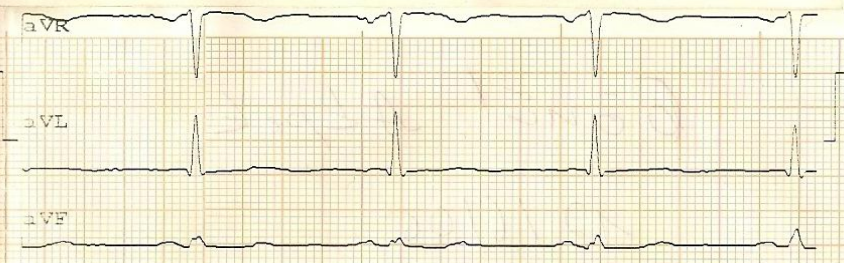
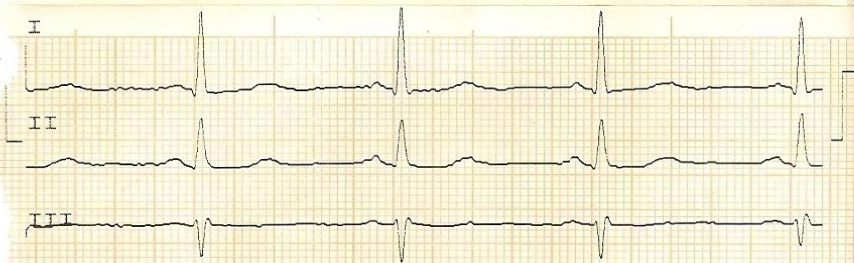


2K

CARDIOLINE DELTA1 10:24 26-JUN-06
REMCO ITALIA



2K

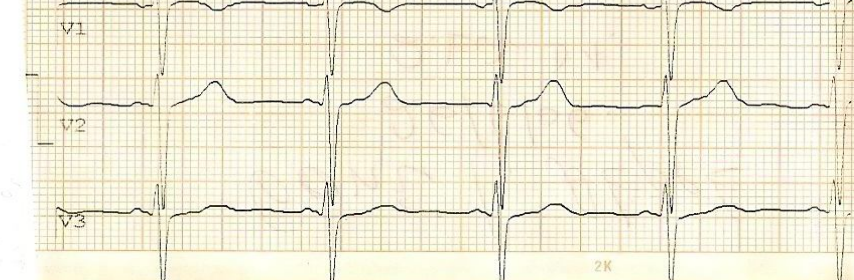


25mm/sec 10mm/mV HDM3 AUTO2 HR 59

25mm/sec 10mm/mV HDM3 AUTO2 HR 59

2K

CARDIOLINE DELTA1 10:24 26-JUN-06
REMCO ITALIA

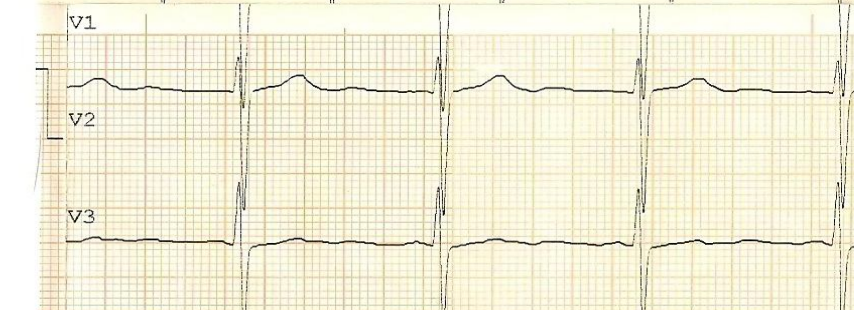


2K

CARDIOLINE DELTA1 10:24 26-JUN-06
REMCO ITALIA



2K



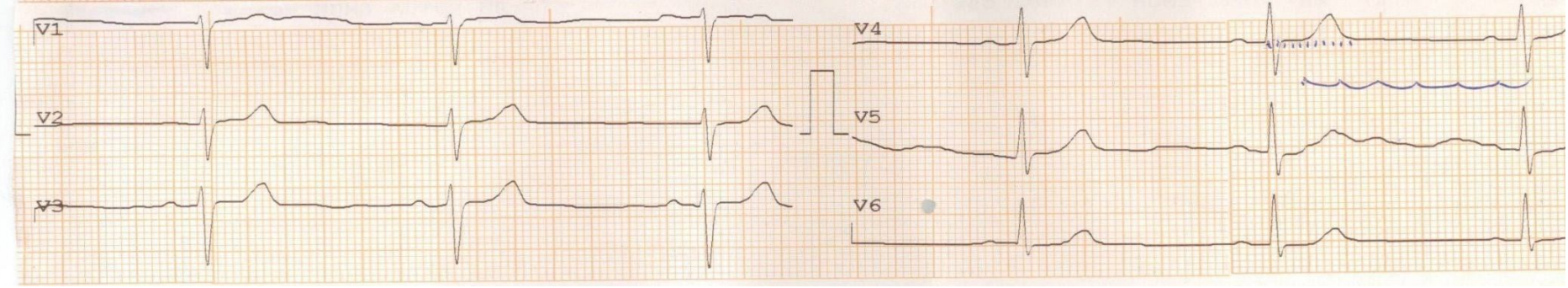
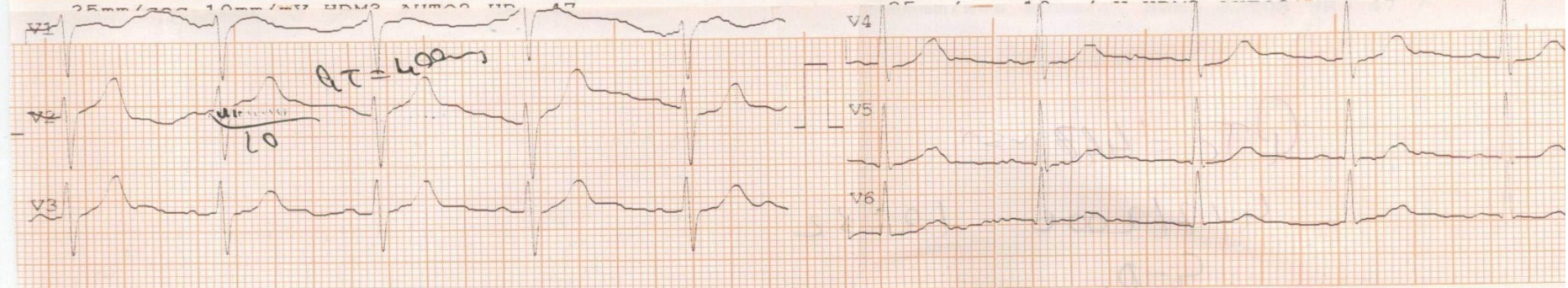
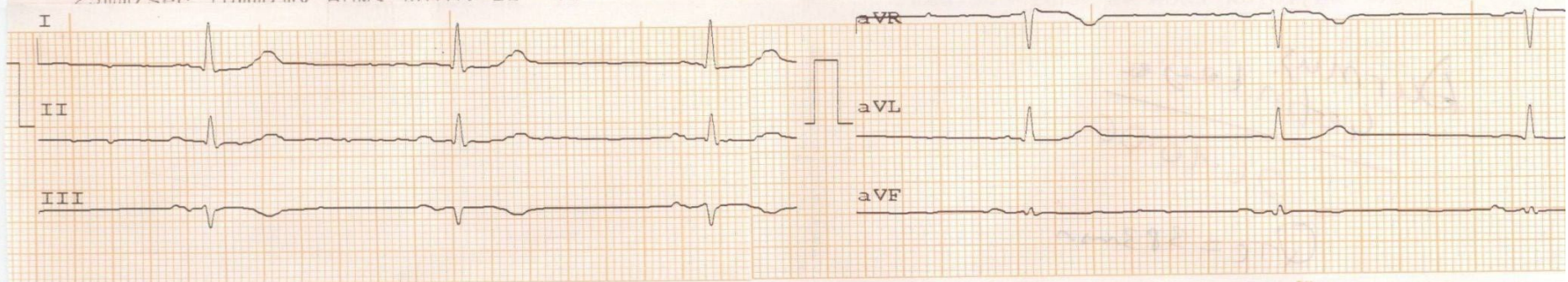
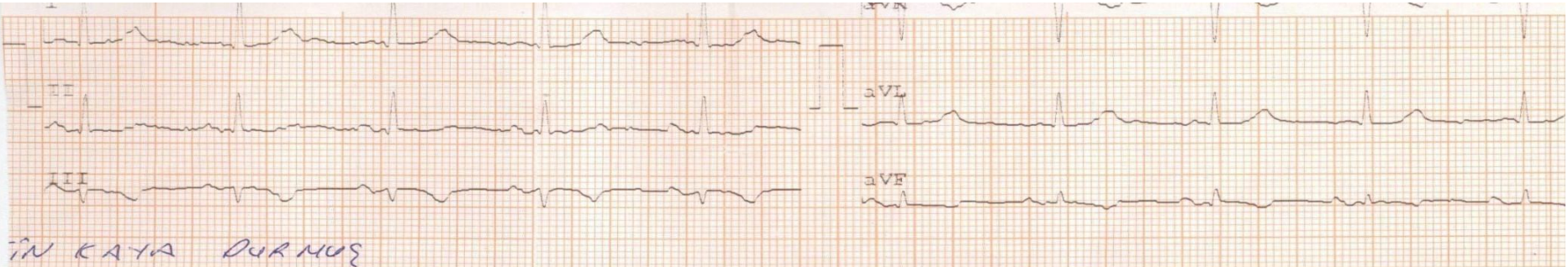
25mm/sec 10mm/mV HDM3 AUTO2 HR 59



25mm/sec 10mm/mV HDM3 AUTO2 HR 59

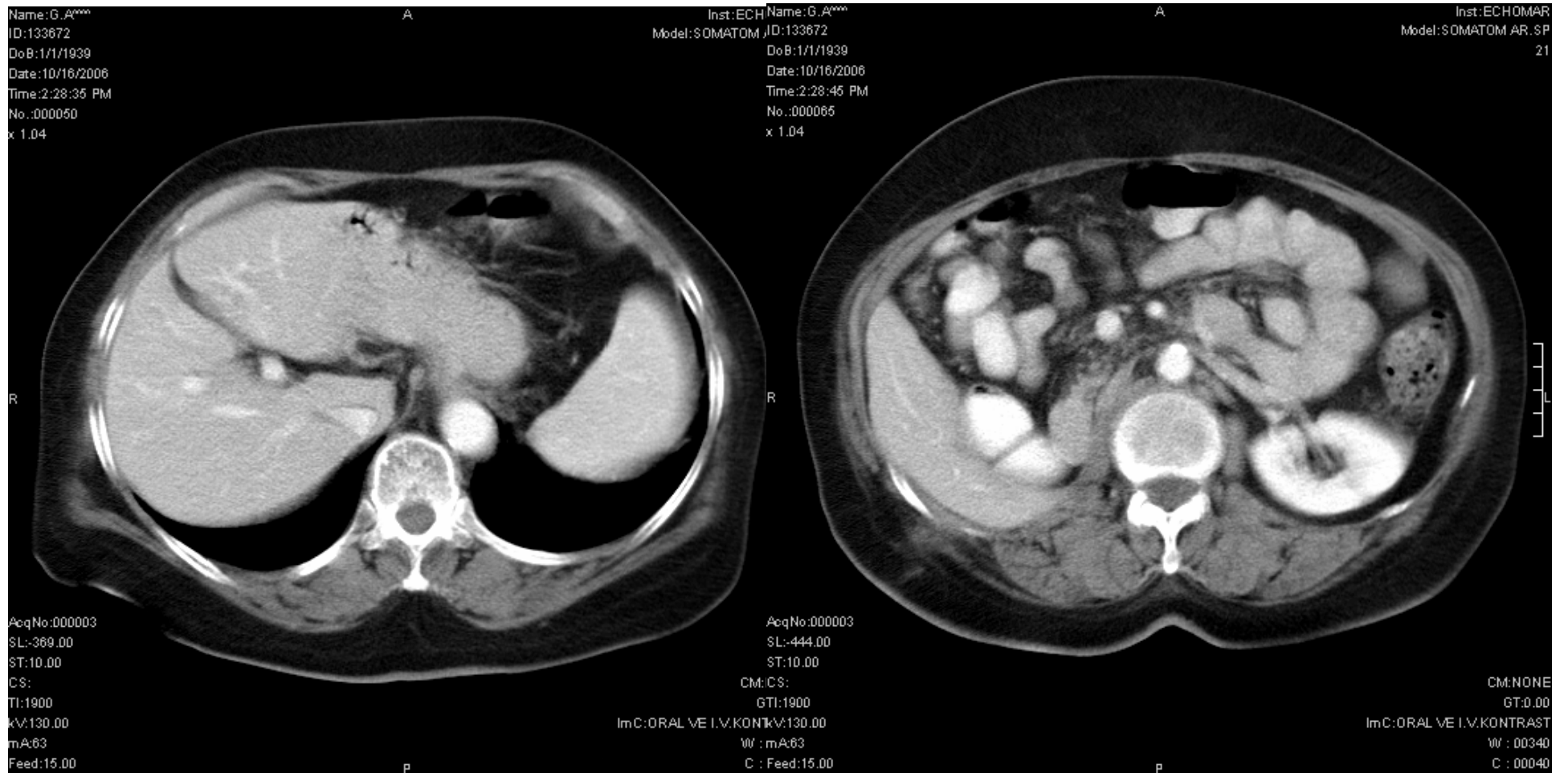
- ▶ C2D1e geldiğinde hastanın klinik semptomları düzelmiş, kalp hızı 80/dk
- ▶ Kreatinin 0.99 mg/dl
- ▶ LDH 709
- ▶ Hb 11.8, MCV 86 fl
- ▶ Lökopeni gr1 devam
- ▶ Trombositopeni düzelmiş
- ▶ Tekrar 50 mg/gün 2. kür verildi

- C2D28: gr 3 halsizlik (ECOG 3)
ileri derecede sarı renk
mukozit gr2
ödem gr2
kilo kaybı gr1
Bradikardi
- Lökopeni gr1
- Trombositopeni gr3
- **Sutent dozu 37.5 mg/gün x 4 hf**
- Megestrol asetat 2 x 160 mg



- C3D28: Halsizlik gr3 (ECOG 3)
kilo kaybı gr2
mukozit gr1
diare gr1
cilt sarı
saç ve kıllarda beyazlama
- Gr3 trombositopeni
- Gr2 lökopeni
- MCV 107 fl
- **Sutent dozu 25 mg/gün x 4 hf**

• Radyolojik kontrolde tam cevap



- C5D28: Ek yeni sorunlar olarak hipertansiyon atakları bradikardi Diğer toksisiteler gr1

- C11D1: TSH 76.85
FT3 3.69
FT4 8.73
MCV 102 fl
LDH 688

HİPOTİROİDİ

- 04/02/2008

C16D1

- Sutent 25 mg x 4 hf, 2hf ara şeklinde kullanmaya devam ediyor
- 10 kg aldı, bradikardi düzeldi
- ECOG 1, toksisite gr1 ile sınırlı
- Tiroid hormon replasmanı, iştah açıcılar, antihipertansifler ve B12vit/folik asit desteği alıyor

. Mesaj

- Zararsız bir yanetki ile klinik sonlanımı etkileyebilecek doz azaltımları yapılmamalı
- Hastalar bazı yanetkilerin can sıkıcı olabileceği konusunda uyarılmalı
- İlaça uyumu sağlamak için, yaşam kalitesini bozabilecek yanetkilerle başa çıkmak için çaba sarfedilmeli
- Yan etki/klinik yarar oranı unutulmamalı
- **Dramatik tümör küçülmesi devrindeyiz: Özellikle ilk seçim tedavide etkinlik temel hedef olmalı**

Klinikte En Önemli Yan Etkiler

- **Hematolojik toksisite**
- **GI semptomlar, Stomatit**
- **Halsizlik ve ilişkili yan etkiler**
- **Hipertansiyon ve diğer KVS yan etkiler**
- **Cilt: Döküntü ve El-Ayak sendromu**

Sık Görülen Yan etkiler

- Halsizlik
- Mukozit
- Diare
- İştahsızlık
- Kilo kaybı
- Ödem
- Hipertansiyon
- Miyelosupresyon

Destek tedaviler
ve hayati tehlike
durumunda doz
azaltma ile
başta çıkılabilir

Yeterli önlemlerle doz azaltımını veya ilaç kesilmesini gerektirmeyen yan etkiler

- **Hipertansiyon**
- **Diyare**
- **Nötropeni**
- **Halsizlik**
- **Hipotiroidi**
- **Saç ve ciltte renk kaybı**

Hpt: en sık gr 2-3

Gr	Tanım	
2	Devam eden >24-saat artış <ul style="list-style-type: none">▪ >20mmHg diastolikveyar 150/100mmHg▪ veya semptomatik▪ monoterapi	%18
3	<ul style="list-style-type: none">▪ Birden fazla ilaç gereken▪ Öncekinden yoğun tedavi gerekmesi	
4	Yaşamı tehdit eden aciller (hipertansif kriz)	%12

Sunitinib aynı dozda devam

Gr 3 toksisitede ilaç genellikle kesilmekte; ancak antihipertansif ilaçları artırmak, yeni ilaç eklemek yeterli?

Diyarenin Önlenmesi ve Tedavisi

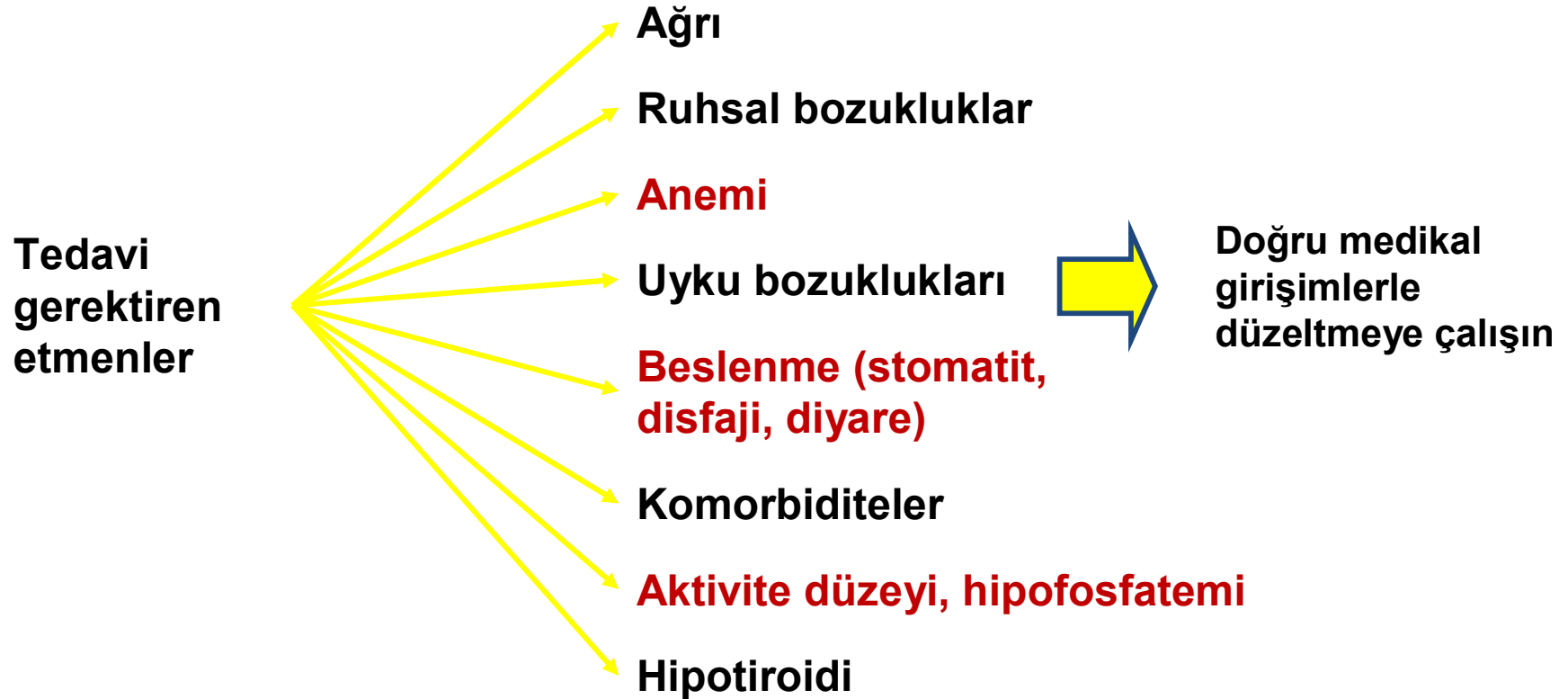
- Önlem: Her gün rendelenmiş elma yenmesi
- Olduğunda:
 - Düzenli LOPERAMİD kullanımı
 - Baharatlı, acı gıdalardan, laktozlu içeceklerden ve elma dışında lifli meyvelerden kaçınma
 - Muz, pirinç, patates diyeti

Nötropeni

- Gr 3-4 nadir
- Hemen hemen hiçbir zaman nötropenik ateş oluşturmaz
- Yaşlı vb nötropeniden çekinilen hastalarda G-CSF kullanılabilir

Halsizlik

Halsizlik nedeni olabilecek ve tedavi edilebilir etmenler mutlaka tedavi edilmeli



HİPOTİROİDİ

- ▶ Ret sinyal iletisinin ininhibisyonu;
apoptoz
- ▶ 12/27 hasta

(8 hasta sadece 1-3 kür aldı!)

(Haziran 2007 itibariyle rutin TSH takibi!)

Toplumdaki tiroid hastalığı insidansının yüksekliği
Altta yatan tiroid fonksiyon bozuklukları

**T3, T4, TSH
monitorizasyonu**

Saç-Kıllarda Beyazlama

Ciltte solma-sararma

- Belli bir süre ilacı alabilmiş herkesde!



Makrositoz (MCV)

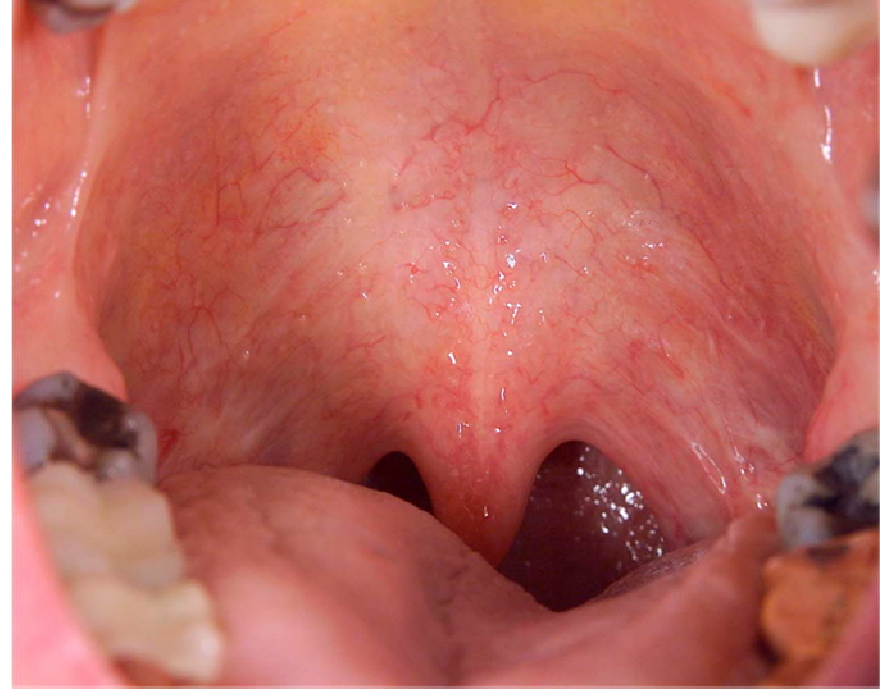
- Hastaların hemen hepsinde
- LDH yüksekliği eşlik ediyor
- Anemi şart değil
- Retikülositoz?
- Megaloblastik değişiklikler?
- Fe/B12vit/folik asit replasmanı?

Doz Azaltımı veya Ara Verilmesine Yolaçabilen Yan Etkiler

- Stomatit (sık)
- El-ayak sendromu (sık)
- Döküntü (nadir)
- Trombositopeni (sık)
- Kardiyak toksisite (Klinik önemli nadir)

Stomatit

- Özellik
 - Ağızda acıma, hassasiyet, disfaji,
- Tredavi
 - Gargara: sucralfat
 - Kortikosteroidli pomadlar



Cilt Değişiklikleri

- El-ayak sendromu: hiperkeratoz ve kuru deskuamasyon



El-ayak Sendromu

- Kalın stratum corneum
- Eritem
- Sıvı içermeyen yalancı kuru bülle
- Acıma
- Aktivite kısıtlayıcı olabilir



- Gr 3-4 olunca ara ver, ardından bir alt doz düzeyinden başla

Önlemler ve Tedavi

Profilaksi:

- Ayak bakımı tedavi öncesi
 - Yağlı merhemler (D-panthenol, shea ve mango yağı, lavanta yağı, kenevir yağı, zeytinyağı, aloe vera, üreli merhemler ve kremler vb)
- Gece: merhem ve eldiven-çorap
- Yumuşak ayakkabılar

Tedavi (Gr 2 ve 3)

- Ölü derilerin temizlenmesi
- Koruyucu bandaj
- Gr 3: tx ara verme

Cilt Döküntüsü



- Öncelikle gövdede, birleşme eğilimi gösteren eritem
- Tx: lokal kortikosteroidler, sistemik antihistaminikler
- Tam doz TKI devam
- Gr3-4 ise doza ara verip düzelince doz azaltımı yapılabilir
- Yağlı kremlerle profilaksi önerilir

Trombositopeni

- Gr 3 ve üstü çok nadir
- PLT <75 000 ise hemen doz azaltılmamalı
- 50 mg aralıklı dozda trombositopeni hemen hemen her zaman 2 haftalık arada düzelir
- Gr 3 olunca doz azaltımı gerekli

Kardiyak Toksisite

- LVEF azalması faz III çalışma hastalarında % 10
- Kardiyotoksisite oranı tam belli değil
Faz III çalışmalarda klinik sonlanım olarak incelenmemiş
Kardiyotoksisite belirtileri ileri kanserli hastada güvenilir değil
- TKI'leri ile inhibe olan bazı tirozin kinazlar kalp için yüksek derecede önem taşır
HIF-Inhibitsyonu
VEGF-VEGFR-Sinyali
PDGF-PDGFR Sinyali
KIT-Sinyali
Akut/kronik iskemiyeye miyokard cevabı
Miyokard remodeling
Peri-infarkt vaskülarizasyon
Vasküler permeabilite

Motzer R at al, N Engl J Med 2007,
Chu TF, et al., Lancet 2007,
Demetri GD et al, Lancet 2007

Kardiyak Yan Etkiler

LVEF azalması

KKY Hpt ile ilişkili

İleti kusurları (QT uzaması, bradikardi)

ST-segment veya T-dalga değişiklikleri

Kardiyak serum belirteçleri
(TNT, CK-MB, BNP, pro-BNP)

Klinik semptomlar (angina, dispne, baş
dönmesi)

Miyokard infarktüsü

Sunitinib: Yanetki Yönetimi

- ▶ Negrier S. Optimisation of sunitinib therapy: anagenemt of side effects. EJC 2007;7(suppl 5): 12-9
- ▶ Kollmannsberger C. Sunitinib therapy for metastatic renal cell cancer: recommendations for management of side effects. CUAJ 2007;1(suppl2):s41
- ▶ Wood LS, Managing side effects of sunitinib and sorafenib. Commun Oncol 2006;3:558-62
- ▶ Robert C. Cutaneous side effects of kinase inhibitors and blocking agents. Lancet Oncol 2005;6:491

Table 1: CYP3A4 Inhibitors and Inducers

	Examples	Management
CYP3A4 Inhibitors	Atazanavir Clarithromycin Grapefruit juice Itraconazole Indinavir Ketoconazole Nefazodone Nelfinavir Ritonavir Saquinavir Telithromycin Voriconazole	Strong inhibitors may increase sunitinib serum concentrations by decreasing the metabolism of sunitinib. Either change the interacting drug to another drug not metabolized by CYP3A4, or dose-increase sunitinib. Sorafenib is not affected by CYP3A4 inhibitors. Teach patients NOT to take St. John's wort as this agent has an unpredictable effect on sorafenib drug levels, and to avoid grapefruit juice.
CYP3A4 Inducers	Carbamazepine Dexamethasone Phenobarbital Phenytoin Rifabutin Rifampin Rifapentin St. John's wort	Inducers may decrease sunitinib or sorafenib serum concentrations. Either change this agent to another drug not metabolized by CYP3A4, or dose-increase sunitinib or sorafenib. Teach patients NOT to take St. John's wort.