

Antineoplasikoen albo-ondorioak: zein dira eta nola maneiatzen dira?

Undesirable effects of antineoplastic agents: which are they and how are they handled?

Aitziber Lizardi Mutuberria¹, Josune Garcia de Andoin Barandiaran², Maitane Umerez Igartua³, Miren Ercilla Liceaga², June Landa Alberdi⁴, Larraitx Leunda Eizmendi², Mikel Urretavizcaya Anton⁵

¹Elizondo Lanbide Eskola

²Donostia Unibertsitate Ospitaleko Farmazia Zerbitzua

³Mendaro Ospitaleko Farmazia Zerbitzua

⁴Debagoiena Ospitaleko Farmazia Zerbitzua

⁵Onkologikoa Fundazioko Farmazia Zerbitzua

aitzilizardi@gmail.com

Laburpena

Azken bi hamarkadak oso garrantzitsuak izan dira minbiziaren tratamenduaren garapenerako. Terapia molekular gidatua eta immunitatearen kontrol-puntuen inhibitzaileak garatu dira eta terapia zitotoxiko estandarrekin batera minbizi mota desberdinen ohiko tratamendu bihurtu dira. Terapia berri hauen toxikotasun-profila terapia zitotoxikoarenaren aldean desberdina da. Terapia molekular gidatuak toxikotasun-profil jasangarriagoa du, nahiz eta jatorri eta larritasun desberdineko albo-ondorioak eragin. Immunitatearen kontrol-puntuen inhibitzaileek, berriz, immunitatearekin zerikusia duten albo-ondorioak eragiten dituzte. Gaixoei behar bezalako arreta eskaintzeko beharrezkoa da antineoplasiko-talde desberdin hauen albo-ondorio ohikoenak zein diren ezagutzea, bai eta horien maneian trebatzea ere.

Gako-hitzak: antineoplasikoak, toxikotasuna, albo-ondorioak, kimioterapia zitotoxikoa, terapia molekular gidatua, immunitatearen kontrol-puntuen inhibitzaileak, immunoterapia

Abstract

The development of cancer treatment over the last two decades has been very important. Guided molecular therapy and inhibitors of immune control points have been developed and along with standard cytotoxic therapy, they have become common treatments for different types of cancer. The toxicity profile of these new therapies is different from that of cytotoxic therapy. Guided molecular therapy has a more sustainable toxicity profile, even if it causes undesirable effects of varying origin and severity. Inhibitors of immune control points, on the other hand, cause undesirable effects related to immunity. In order to provide adequate care to patients, it is necessary to know the most common adverse effects of these different antineoplastic groups, as well as to be trained in their management.

Keywords: antineoplastic agents, toxicity, adverse reactions, cytotoxic chemotherapy, guided molecular therapy, immune control point inhibitors, immunotherapy

Aitziber Lizardi Mutuberria, Josune Garcia de Andoin Barandiaran, Maitane Umerez Igartua, Miren Ercilla Liceaga, June Landa Alberdi, Larraitz Leunda Eizmendi eta Mikel Urretavizcaya Anton

1. Sarrera

Azken bi hamarkadetan aurrerapauso handiak gertatu dira minbiziaren tratamenduan. Izan ere, minbiziaren aurkako ohiko terapia zitotoxikoari (2. taula) terapia molekular gidatua eta immunitatearen kontrol-puntuen inhibitzaileak gehitu zaizkio (1. taula). Terapia molekular gidatuaren bidez, zeluletako molekula zehatzak (gainadieraziak, mutazioz aktibatua edo selektiboki adierazitako proteinak) modu onuragarri batean manipulatzeko dira minbizi-zelulen eraldaketa, ugalketa eta biziraupena murrizteko. Immunoterapian, berriz, immunitatearen kontrol-puntuen inhibitzaileen bidez, tumorearen aurkako immunitate zelularra berrezartzen eta handitzen da (1).

Nahiz eta tumorearen espezifikotasuna handitzeak konplikazioak gutxitzen dituen, toxikotasunak oztopo garrantzitsua izaten jarraitzen du minbiziaren kontrako botikak garatu eta erabiltzeko orduan. (1). Artikulu honen helburua gaur egun erabiltzen diren antineoplasiko-talde nagusien toxikotasun azpimarragarrienak aztertzea da, bai eta horiek ekiditeko eta tratatzeko gomendio orokorrak zein diren ikustea ere.

1. taula. Minbiziaren tratamendu mota desberdinak. Bhatti MT et al.-etik moldatua. *beltzez ageri direnak landuko dira artikuluan.

1.	Erradioterapia
2.	Kirurgia
3.	Kimioterapia zitotoxiko estandarra (A)
4.	Terapia molekular gidatua (B)
4.1	Antigorputz monoklonalak (Agm)
4.2	Kinasa molekula txikien inhibitzaileak (Kmti)
4.3	Aurkako zentzuko oligodesoxinukleotidoak
4.4	Terapia hormonalak
4.5	Proteina birkonbinatzaileak
4.6	IgG immunotoxina birkonbinatuak
5.	Immunoterapia (C)
5.1	Immunitatearen kontrol-puntuen inhibitzaileak
5.2	Zitokina biologikoak (interferonak, interleukinak)
5.3	Terapia zelularra
5.4	Txertoak
5.5	Birus onkolitikoak

2. Kimioterapia zitotoxiko estandarra

2. taula. Kimioterapia zitotoxikoaren sailkapena. Benedí J, Gomez del Río MA.-tik moldatua.

1	ADNaren gain eragiten duten antineoplasikoak
1.1	Alkilanteak
1.2	Antibiotikoak: antraziklinak eta analogoak
1.3	Antimetabolitoak
1.4	Platinoaren deribatuenak
1.5	Kanptotezinen eratorriak
2	Mitosiarengan eragiten duten antineoplasikoak
2.1	Landare jatorriko antineoplasikoak

1.1 Alkilanteak (2)

Talde honetako farmakoen ezaugarri komuna hezur-muinean sortzen duten toxikotasun akutua da, mielosupresio eta immunosupresio forman. Horretaz gain, gizonezkoetan antzutasuna eta emakumezkoetan menopausia goiztiarra eragin ditzake. Gainera, erradioterapia zabalarekin konbinatuz gero, leuzemia akutu ez-linfozitoaren intzidentzia nabarmen handitzearekin lotu izan dira.

Farmako alkilanteak hiru taldetan sailkatzen dira: **alkilante klasikoak** (ziklofosfamida, kloranbuziloa, ifosfamida, busulfana), **nitrosureak** (karmustina, fotemustina) eta **tetrazinak** (dakarbazina, temozolamida). Jarraian, horietako batzuen toxikotasun bereizgarriak aipatuko dira:

- *Ziklofosfamida*. Aho eta zain bidez har daiteke. Bere toxikotasun nagusiak mielosupresioa, alopezia, goragalea eta goitikak dira. Bere metabolito toxiko batek, akroleinak, zistitis hemorragikoa eragin dezake gernu-maskurian duen eragin toxikoagatik. Arazo hori ekiditeko, gaixoaren hidratazio egokia funtsezkoa da eta horregatik ur asko edan behar da 24-48 orduz.
- *Ifosfamida*. Ziklofosfamidaren analogoa da. Zain bidez hartzen da. Zistitis hemorragikoaren prebentzio modura beti hidratazio egoki batekin eta mesna farmakoarekin batera eman ohi da.
- *Kloranbuziloa*. Hezur-muinaren supresioa eragin dezake. Larruzaleko erupzio orokortu larri bat ere eragin dezake, zeinak Stevens-Johnson sindrome edo nekrolisi epidermiko toxiko batera eboluziona dezakeen.
- *Busulfana*. Birikako fibrosia, giltzurrun gaineko guruinen fibrosia eta antzutasuna eragin ditzake. Gehienbat hezur-muineko transplanteen indukzioetako kimioterapia-eskema batzuetan erabiltzen da.
- *Temozolamida eta dakarbazina*. Beraien toxikotasun nagusia mielosupresioa da. Goragaleak eta goitikak ere eragin ditzakete.

1.2 Antibiotiko zitotoxikoak (2)

Nagusiki onddoek sortutako substantzia naturalak dira, beste zelula bizien hazkundera aldatzeko gaitasuna daukatenak.

Aitziber Lizardi Mutuberria, Josune Garcia de Andoin Barandiaran, Maitane Umerez Igartua, Miren Ercilla Liceaga, June Landa Alberdi, Larraitz Leunda Eizmendi eta Mikel Urretavizcaya Anton

- *Bleomizina*. Bere albo-ondorio ohikoena hartu ondorengo 48 orduetan sukarra agertzea da. Patogenia ezezaguneko birika-fibrosia, berriz, farmako honen berriazko toxikotasuna da. Larruazaleko toxikotasuna ere ager daiteke (eritema, ezkatatzea eta hiperpigmentazioa).
- *Antraziklinak*. Bihotzeko toxikotasunak antineoplasiko hauen dosia mugatzen du. Bihotzeko toxikotasuna akutua edo kronikoa izan daiteke. Toxikotasun akutua dosiarekiko independentea da eta lehenengo dosia administratu ondorengo ordu eta egunetan ager daiteke. Aldiz, toxikotasun kronikoa guztizko dosi metatuaren arabera da.
 - *Doxorubizina edo adriamizina*. Antraziklinarik erabiliena da. Bere albo-ondorio nagusiak hauek dira: mielosupresioa, alopezia, goragalea, goitikak eta dosiarekin erlazionatutako miokardiopatia. Hala ere, gomendatutako gehieneko dosiarekin (550 mg/m²) gaixo gutxi garatzen dute kardiotoxikotasuna. Antineoplasiko besikatzaila denez, estrabasazio-kasuetan larruazaleko ultzerazio larria eragin dezake. Adriamizina liposomalaren erabilerak kardiotoxikotasun-arriskua gutxitu dezake, bere banaketa-bolumen txikiago eta egoera estazionarioko plasma-kontzentrazio txikiagoi esker, dosi txikiagoak eta erdibizitza luzeagoak eman baitaitezke.
 - *Daunorubizina*. Bere toxikotasuna doxorubizinarekin antzekoa da. Gomendatutako gehieneko dosia 600 mg/m² da.
 - *4-epirubizina*. Kardiotoxikotasun gutxiago eragiten du. Gomendatutako gehieneko dosia 850 mg/m² da.
 - *Aktinomizina D*. Bere albo-ondorio azpimarragarrienak hematologikoak, gastrointestinalak eta larruazalekoak dira, baina ez da kardiotoxikoa.

1.3 Antimetabolitoak (2)

Metabolismo zelularreko osagaien antzeko egitura dutenez, zelularen metabolismoa oztopatzen dute, zehazki, azido nukleikoen sintesia.

- **Pirimidinen analogoak**
 - *Zitarabina edo Ara-C*. Mielosupresioa, mukositisia, goitikak, sindrome pseudogripala eta, dosi altuetan, neurotoxikotasun zentrala eragiten ditu.
 - *5-fluorouraziloa edo 5-FU*. Mielosupresioa eta esku eta oinetako sindromea (esku eta oinetako eritema eta ezkatatze mingarria) eragiten ditu. Mukositisia eta diarrea arazo garrantzitsuak izan daitezke. Neurotoxikotasun zentrala ere eragin dezake, batez ere, zerebeloko sindrome gisa. Kardiotoxikotasuna dosiarekiko independentea da.
 - *Kapezitabina*. 5-FU-ren profarmakoa da, aho bidez hartzen dena. Taldeko beste farmakoek baino maiztasun handiagoarekin eragiten du esku eta oinetako sindromea eta mielodepresioa.
- **Purinen analogoak**
 - *6-merkaptopurina eta 6-tioguanina*. 6-tioguaninak profill toxiko hobea du gibelesko afekzioa duten gaixoetan.
- **Adenosinaren analogoak**
 - *Fludarabina*. Mielosupresioa eta immunosupresioa eragin ditzake. Astenia ere eragin dezake eta sukarra gaixoen % 20-30ean.
 - *Pentostatina*. Nerbio-sistema zentrolean asaldurak eragin ditzake, baita giltzurrun-funtzioan ere. Konjuntibitisa ere eragin dezake.
- **Antifolatoak**
 - *Metotrexatoa*. Mielotoxikoa da. Mukositisia ere eragiten du. Giltzurruneko asaldurak metotrexatoaren iraizketa gutxitzen du eta horrek bere toxikotasuna areagotu dezake. Folinato kaltzikoa ematen da metotrexatoak zezula osasuntsuei eragindako toxikotasuna leheneratzeko. Oso garrantzitsua da folatoa ez hartzea metotrexatoa

hartu eta 24 ordu iragan baino lehen, bestela tumorearen kontrako metotrexatoaren eragina gutxitzen da.

1.4 Platinoaren eratorriak (2)

- **Zisplatinoa eta karboplatinoa.** Tumoreen aurkako eragin antzekoa izanik, beraien profil toxikoan bereizten dira.

Zisplatinoak toxikotasun askotarikoa eta garrantzitsua du. Kimioterapikorik nefrotoxikoa da, kreatinina eta urearen igoerak erakusten duen bezala. Giltzurruneko lesioak glomeruloko esklerosia, tubuluetako fibrosia eta nekrosia dira, zeinek hipomagnesemia, hipokaltzemia eta hiponatremia eragiten dituzten. Giltzurruneko toxikotasuna gutxitzeko helburuarekin, kasu gehienetan sueroarekin, magnesioarekin eta potasioarekin batera manitola erabiltzen da.

Beste albo-ondorio garrantzitsu bat ohiko dosietan ia gaixo guztietan agertzen diren goragaleak eta goitikak dira, horregatik emesiaren aurkako tratamendu bat beharrezkoa izan ohi da.

Toxikotasun neurologikoa ototoxikotasun moduan agertzen da, frekuentzia altuetan tinnitus eta hipoakusia azaltzen direlarik, baita neuropatia periferiko moduan ere.

Hezur-muineko toxikotasuna neutropenia, tronbopenia eta anemia eran agertzen da.

Karboplatinoa zisplatinoa baino hamar aldiz disolbagarriagoa denez, giltzurrunetatik errezago iragazten da. Albo-ondorioak ez dira *zisplatinoarenak* bezain garrantzitsuak, nagusia mielosupresioa delarik. Hipersensibilitate-erreakzioak, berriz, *zisplatinoarekin* baino maizago gertatzen dira.

- **Oxaliplatinoa.** Ez du zisplatinoak bezalako giltzurrun-toxikotasuna eragiten, ezta karboplatinoak bezalako mielosupresio larria ere. Toxikotasun mugatzailea neurologikoa da. Izan ere, neuropatia periferikoa gaixoen % 95ean azaltzen da, hatzetako parestesia eta kalanbre eran.

1.5 Kanptotezinen eratorriak (2)

- **Topotekan eta irinotekan.** *Topotekan*en kasuan albo-ondorio ohikoena mielosupresioa da, eta *irinotekan*en kasuan, aldiz, beherako berantiarra. Bi farmakoekin azaltzen diren bestelako albo-ondorioak alopezia, goragaleak, goitikak, mukositisia eta gibeledko toxikotasuna dira.

*Irinotekan*en infusioan sindrome kolinergiko goiztiar bat azaltzen da gaixoen % 85ean: beherakoa, izerdia botatzea, min kolikoa eta bestelako eragin kolinergikoak. Berragertzeko arriskua oso altua denez, gaixoak hurrengo zikloetan atropina jaso behar du.

2.1 Landare jatorriko antineoplasikoak (3)

- **Binkaren alkaloideak. Binblastina eta binkristina.**

Guztiek abdomeneko mina, estomatitisa eta idorreria sor ditzakete.

Binblastinaren dosiaren faktore mugatzaileak mielosupresioa eta neurotoxikotasuna dira. Mielosupresioak leukopenia, tronbozopenia eta neutropenia eragin ditzake, baita anemia eta panzitopenia ere. Goragaleak eta goitikak neurrian eragiten ditu. Normalean *binblastinak* *binkristinak* baino askoz ere efektu neurotoxiko gutxiago sortzen ditu.

Ileo paralitikoa *binkristinarekin* ohikoagoa izaten da.

Aitziber Lizardi Mutuberria, Josune Garcia de Andoin Barandiaran, Maitane Umerez Igartua, Miren Ercilla Liceaga, June Landa Alberdi, Larraitz Leunda Eizmendi eta Mikel Urretavizcaya Anton

Binorelbinak, binblastinaren eratorri erdisintetikoak, beste binkaren alkaloideek baino neutropenia gehiago eta neurotoxikotasun gutxiago sortzen du.

- **Taxanoak**

- *Paklitaxel*. Hipersentikortasun-erreakzioak saihesteko premedikazioa (kortikoidea eta antihistaminikoa) hartzea beharrezkoa da. Dosiaren faktore mugatzailea mielosupresioa da. Neutropeniaren nadirra botika hartu ondorengo 7. eta 14. egunen artean gertatzen da. Bestelako albo-ondorioak neurotoxikotasuna, bihotz-arritmiak, hipotentsioa eta mialgiak dira.
- *Dozetaxel*. Hipersentikortasun-arriskua txikiagoa da. Aldiz, mielotoxikoagoa da. Gaixoen % 70ean astenia eragin dezake.

3. Terapia molekular gidatua

Kimioterapia zitotoxiko estandarrekin konparatuz gero, terapia gidatuak toxikotasun-profil jasagarriagoa du; ondorioz, dosiaren intentsitatea optimiza daiteke eta gaixoaren bizi-kalitatea hobetu. Botika berri hauek nabarmen hobetzen dute gaixotasunaren progresiorik gabeko biziraupena minbizi mota desberdinetan, baina jatorri eta larritasun desberdinetako albo-ondorioak ere eragiten dituzte (4).

Antigorputz monoklonalak (Agm-ak) (1, 5, 6, 7)

Azken urteetan izugarri handitu da sendagai hauen ikerketa eta merkaturatzea. Hori dela eta, Agm-en erabilera minbiziaren aurkako borrokan zutabe garrantzitsua bilakatu da. 2021eko urtarrilean 25 Agm baimenduak zituen Europako Medikamentuen Agentziak (EMA), immunitatearen kontrol-puntuen inhibitzaileak kontuan hartu gabe (5). Minbiziaren aurkako eraginetan Agm-en ekintza-mekanismoa askotarikoa da eta apoptosia, zelularen gainazaleko hartzaileen aktibazioa edo inhibizioa, antigorputzaren menpeko zitotoxitate zelularra eta konplementuaren bidezko zitotoxikotasuna barne hartzen ditu. Agm-en helburu izan daitezke tumore-zelulak, immunitate-sistemako zelulak eta zelula baskularrak edo estromako zelulak (1).

Agm jakin baten toxikotasuna, batez ere, bere ekintza-mekanismoen araberakoa da, eta beraien albo-ondorioak 4 kategoriatan bereiz daitezke: erreakzio immunologikoak (infusioarekin erlazionatutako erreakzioak), gehiegizko zitokinen jariatzeak edo ekaitzak, immunosupresioa eta autoimmunitatea (1).

Adibide gisa *trastuzumab*, HER2 (ingelesezko *human epidermal growth factor receptor*) molekula helburu duen Agm-a, bularreko HER2 positibo diren tumoreetan erabilia, bai adjubante bezala bai eta minbizi metastasikoan ere. Botika honen toxikotasun nagusia kardiotoxikotasuna da. *Pertuzumab* HER2 helburu duen beste Agm bat da (6)

Beste adibide gisa dugu *Rituximab*, neoplasia linfoideetan asko erabiltzen den anti-CD20 Agm-a. Botika honek infusioarekin erlazionaturiko erreakzioak sor ditzake, maiz larriak izan ohi direnak. Erreakzio horiek ekiditeko antitermiko, antihistaminiko eta, batzuetan, kortikoide batekin premedikazioa gomendatu ohi da *Rituximab* hartu baino lehen, baita infusio-abiadura graduala ere. Anti-CD20 Agm-en erabilerak, kasu isolatuetan, epe oso luzera neutropeniak (hipogammaglobulinemiak, batez ere) eragin ditzake. Horrez gain, gaixoak B hepatitisaren serologia positiboa izateko aukera monitorizatu behar da eta, horrela izanez gero, profilaxi antibirikoak egin behar da tenofobir edo entecabir-ekin B hepatitisaren erreaktibazioa ekiditeko (7).

Antiangiogenikoak edo Anti-VEGF (ingelesezko *vascular endothelial growth factor*):
bebazumab (Agm), afliberzept (Kmti), sunitinib (Kmti), sorafenib (Kmti), pazopanib (Kmti)
(4, 6)

Tumore solidoen hazkuntzaren eta neobaskularizazioaren arteko lotura 1971. urtean deskribatu zen. Orduan “anti-angiogenesi” kontzeptua proposatu zen, hots, minbiziaren tratamendu gisa odol-hodi berrien sorrera saihestea tumorearen inplantean era goiztiarrean barneratuz (6).

Antiangiogenikoak tratamenduarekiko berariazko konplikazio batzuekin lotzen dira. Bizitza arriskuan jar dezaketen albo-ondorio garrantzitsuenak hauek dira: hesteen zulatzea, pneumonitisa eta hesteetako fistula. Nahiz eta gertaera hauek ez diren ohikoak oso garrantzitsua da azkar detektatzea. Maiz pneumonitisa eta fistula modu kontserbadorean tratatzen dira: tratamendua eten eta euskarrizko terapia emanez. Konplikazio abdominalak ere ager daitezke: kolitisa, kolezistitisa, pankreatitisa eta gibealeko esteatosia.

Hemorragia, hipertentsioa eta tronbosia dira antiangiogenikoen tratamenduarekin lotutako beste konplikazio posible batzuk, zeinak maizago gertatu ohi diren. Hipertentsioa sarritan agertzea botika hauekin eta tratamenduari erantzun ona ematearen adierazlea izan daiteke. Hemorragiaren aurkezpen ohikoena odoljario gastrointestinala, epistasia eta hemoptisia dira. *Bebazumab* Amg-a hartu duten eta minbizi bat baino gehiago dituzten gaixoen % 30 edo gutxiagok adierazi dute hemorragia (larria % 5 baino gutxiagotan).

Atzeko entzefalopatia itzulgarriaren sindromea antiangiogenikoen albo-ondorio arraroa da (6). *Sunitinib* farmakoaren kasuan hipotiroidismo larria eta mikroangiopatia tronbopenikoaren sindromea ere agertu izan dira (4).

EGFR (ingelesezko *epidermal growth factor receptor*)-ren inhibitzaileak edo Anti-EGFR: erlotinib (Kmti), gefitinib (Kmti), zetuximab (Agm), osimertinib (Kmti) (4, 6, 8)

EGFRren tirosina kinasaren zelularen ugaltzarekin, apoptosiarekin, angiogeniarekin eta inbasioarekin zerikusia duen proteina bat da (6).

EGFRren inhibitzaileen albo-ondorio ohikoak azaleko erreakzioak izan ohi dira (xerosia edo azal lehorra, fisurak, pruritoa, ekzema, azaleko infekzioak eta urtikaria), baita azazkalekoak (paronikia, hots, zornea jariatzen duen azazkalaren hantura) eta ilearen hazkuntzaren anormaltasunak (begien narritadura eragiten duen trikomegalia) ere. Hala ere, azkarren eta maiztasun handienarekin ageri den azaleko albo-ondorioa rash akneiformea da, rash papulopustularra bezala ere ezagutua. Hau gaixoen % 60-80an agertzen da terapia hasi eta lehenengo bi asteetan (8).

EGFRren inhibitzaileen azaleko toxikotasuna ekiditeko honako aholkuei jarrai dakieke: larruazalaren lehortasuna ekiditeko emolientea eta xaboirik gabeko antimikrobianoanodun garbitzailea egunero erabiltzea. Sintomak agertu eta berehala esteroide ahul baten (hidrokortisona, adibidez) krema aplikatzen bada topikoki eta tetraziklinak hartzen badira aho bidez, posiblea da albo-ondorioen garapena ekiditea (8).

EGFRren inhibitzaileen beste toxikotasun ohikoak beherakoa eta kolitisa dira. Pneumatosia eta gibealeko gutxiegitasunarekin erlacionatutako edema periportala, berriz, albo-ondorio arraroak dira. Pneumonitisa ere ager daiteke (6). *Zetuximab* farmakoaren kasuan hipersentikortasun-arazoak ere ager daitezke (4).

BCR-ABL (ingelesezko *breakpoint cluster region-abelson*)-en tirosina kinasaren inhibitzaileak: imatinib (Kmti), nilotinib (Kmti), bosutinib (Kmti), dasatinib (Kmti), ponatinib (Kmti) (9)

Sendagai hauek Philadelphia + kromosoma duten leuzemietan erabiltzen dira. Imatinib onkologian ere erabiltzen da, GISTen tratamenduan.

Botika hauen alderdi garrantzitsua eragin dezaketen kardiotoxikotasuna da: *dasatinib* hipertentsio arterialaren arriskuarekin lotzen da % 1-5ean, *nilotinib* arterien gertaera oklusiboekin % 3-6an (miokardioko infartua barne) eta *bosutinib*-ekin bihotzeko albo-ondorioen intzidentzia % 7 eta 10 artekoa da. Aldiz, *imatinib*-ek, badirudi bihotz-funtzioa babesten duela. Eragin ditzaketen gainerako

Aitziber Lizardi Mutuberria, Josune Garcia de Andoin Barandiaran, Maitane Umerez Igartua, Miren Ercilla Liceaga, June Landa Alberdi, Larraitx Leunda Eizmendi eta Mikel Urretavizcaya Anton

albo-ondorioak, besteak beste, hauek dira: goragaleak, goitikak, beherakoa, neutropenia, tronbopenia, azaleko albo-ondorioak (azal lehorra, eritema, azkura, rash), sukarra, edema eta buruko mina (9).

Poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP) inhibitzaileak (IPARP): olaparib, rukaparib, niraparib (10)

Obulutegiko minbizia erronka bat da tratatzeko. IPARP bezalako terapia gidatuak minbizi hori tratatzeko botikarik erakargarrienak bihurtu dira, batez ere, BRCA1 eta BRCA2 mutazioak dauzkaten emakumezkoetan.

Orokorrean klase-efektuzko albo-ondorioen profila aurkezten dute. Tokikotasun hematologikoa klase-efektu oso ohikoa da. Tratamendua hasi eta laster agertu ohi da, eta tratamendua bukatu eta hilabete gutxira desagertzen da. Anemia da toxikotasun hematologiko ohikoena. Neutropenia eta tronbozitemia ere eragin ditzakete.

Albo-ondorio gastrointestinalak ere ohikoak dira PARP inhibitzaileekin, goragaleak direlarik gehien agertzen direnak. IPARP hartu baino 60 minutu lehenago antiemetiko (antihistaminikoak, prozinetikoak) bat hartzeak eta otordu arinak egiteak lagundu dezake horiek tratatzen. Ager daitezkeen beste albo-ondorio gastrointestinalak hauek dira: beherakoa, idorreria eta goitikak.

Abdomeneko mina eta dispepsia ere ager daitezke eta horiek tratatzeko protoi bonbaren inhibitzaileak eta prozinetikoak erabil daitezke. Disgeusia *rukaparib*-en kasuan gehiago azaltzen da eta ahoko higie on bat mantentzeak eta dietan aldaketak egiteak lagundu dezakete hobetzen.

Giltzurrun-toxikotasunari dagokionez, PARP inhibitzaileek kreatininaren kontzentrazioaren igoera eragiten dute. Hala ere, horrek ez du giltzurrun-filtrazioaren beherapena eta giltzurrun-gutxiegitasuna zertan adierazi. *Olaparib* eta *rukaparib*-en kasuan hipomagnesemia azal daiteke. Nekea IPARP guztiekin azaltzen da (10).

BTK (ingelesezko *Bruton tyrosine kinase*) inhibitzaileak: Ibrutinib (Kmti), akalabrutinib (Kmti) (7)

Ibrutinib botikaren abantailetakoa bat daukan mielotoxikotasun-maiztasun baxua da. Izan ere, kontuan hartu behar da botika hauek kimioterapia konbentzionalarekin behin eta berriz tratatutako gaixoean erabiltzen direla. Albo-ondorioen artean odoljariorako joera, hipertentsio arteriala, fibrilazio aurikularra, beherako arina eta infekzioak aipatu behar dira, batez ere, lehendabiziko 6 hilabeteetan, behin eta berriz tratatutako gaixoean, hainbat komorbiditate dauzkatenetan edo kortikoideak hartzen dituztenetan. *Akalabrutinib* 2. belaunaldiko BTK inhibitzailea da eta, besteak beste, fibrilazio aurikular gutxiago sortzen du (7).

4. Immunoterapia

Immunitatearen kontrol-puntuen inhibitzaileak iritsi direnetik minbiziaren aurkako tratamenduan zutabe garrantzitsua da immunoterapia.

Immunitatearen kontrol-puntuen inhibitzaileak (11)

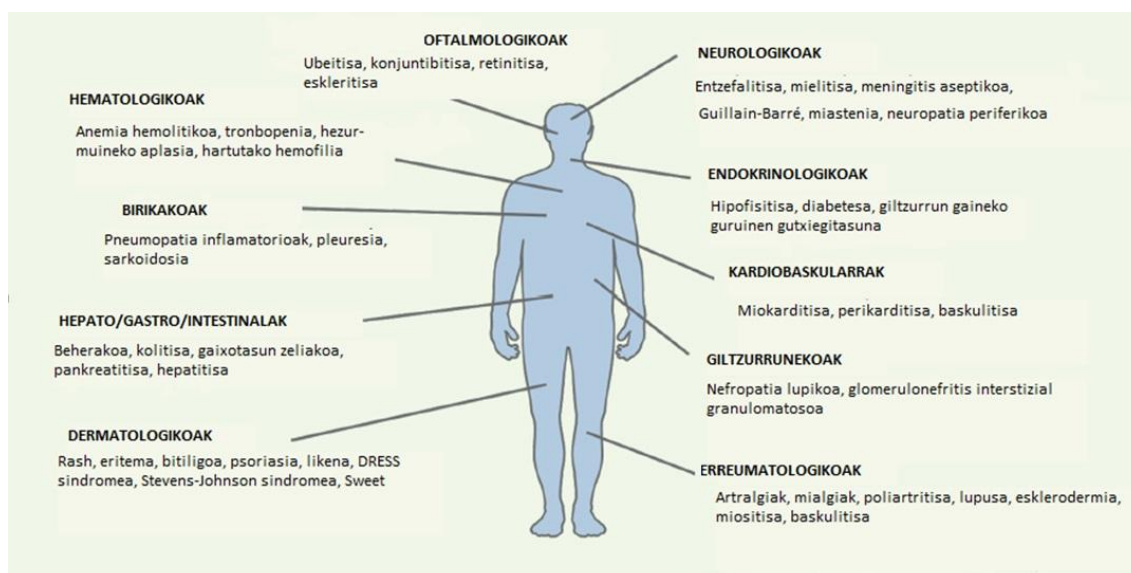
Antigorputz terapeutiko hauek tumorearen aurkako T immunitate zelularra aktibatzen edo berraktibatzen dute, zelula tumoral edo zelula antigeno aurkezle eta T linfzitoen arteko ko-seinale inhibitzaileak erasotuz.

Molekula hauek hiru motatakoak izan daitezke: anti-CTLA-4 (ipilimumab), anti-PD-1 (nibolumab, pembrolizumab) eta anti-PD-L1 (atezolizumab, durbalumab, abelumab).

Immunitatearen kontrol-puntuen inhibitzaileek sortutako tolerantziaren haustura ez da tumore-zeluletara mugatzen. Izan ere, auto-antigenoekiko dugun tolerantziaren galera eta hantura eragiten duten bitartekari eta arrisku-seinaleen jarioa dela eta, disimmunitate-arazoak sor ditzakete. Konplikazio hauek immunitatearekin zerikusia duten albo-ondorioak (IZED) bezala ezagutzen dira. IZEDak normalean tratamendua hasi eta lehenengo 3-6 hilabeteetan agertzen dira. Hala ere, anti-CTLA-4 eta anti-PD-1 botikak konbinatuz gero lehenago ager daitezke, baita terapia sekuentziala egiten bada ere. Gehienetan toxikotasuna terapiaren hasieran agertzen da, nahiz eta edozein momentutan ager daitekeen. Kasu batzuetan terapia amaitu eta gero agertu ohi dira, 6 hilabete eta urtea pasa eta gero ere.

Epe luzerako albo-ondorioak, ordea, ez dira hain ezagunak; batez ere, botika hauen hartzearen jarraipenak oraindik denboran mugatuak direlako. Nahiz eta IZEDak organo guztiei eragin diezaioketen, datuen arabera, lehenengo azaleko albo-ondorioak eta digestio-aparatukoak azaltzen dira, eta ondoren endokrinoak, zeinak ohikoenak diren (9). Hurrengo irudian (1. irudia) immunitatearen kontrol-puntuen inhibitzaileek eragin ahal dituzten IZEDak irudikatzen dira (11).

1. irudia. Immunitatearen kontrol-puntuen inhibitzaileen albo-ondorio immunologikoen espektroa.
Kostine M. et al.-etik moldatua.



Organo guztiei eragin ahal dien toxikotasun immunologikoa da antigorputz hauen garapenaren faktore mugatzailea. Toxikotasun honen kudeaketaren oinarrian kortikoideen eta bestelako immunosupresoreen erabilera dago, betiere, tumorearen aurkako eraginkortasuna galdu gabe sortutako disimmunitatea kontrolatzeko helburuarekin (11).

5. Ondorioak

Gaur egun minbiziaren kontrako tratamendua askotarikoa da. Azken urte hauetan, terapia molekular gidatua eta immunitatearen kontrol-puntuen inhibitzaileen garapenari esker, botika berri asko garatu dira. Tratamendu hauek zeluletako molekula zehatzekiko espezifikotasun handia erakusten dute, baita eraginkortasun handia ere. Hori dela eta, toxikotasunari dagokionez, antineoplasiko klasikoekin konparatuz gero, botika berri hauen segurtasun-profila aldatu da. Hala ere, horrek ez du adierazi nahi ez dutela albo-ondoriorik sortzen. Sortzen dituzte eta gainera ugari. Botika hauek hartzen dituzten gaixoen jarraipen egoki bat egiteko beharrezkoa da segurtasun-profil berri hauek ikastea eta beraien maneian trebatzea.

Aitziber Lizardi Mutuberria, Josune Garcia de Andoin Barandiaran, Maitane Umerez Igartua, Miren Ercilla Liceaga, June Landa Alberdi, Larraitz Leunda Eizmendi eta Mikel Urretavizcaya Anton

6. Erreferentzia bibliografikoak

1. Bhatti MT, Salama AKS. Neuro-ophthalmic side effects of molecularly targeted cancer drugs. *Eye*. 2018; 32: 287-301.
2. Benedí J, Gomez del Río MA. Fármacos antineoplásicos (I). *Farmacia profesional*. 2006; 20 (2): 60-64.
3. Benedí J, Gomez del Río MA. Fármacos antineoplásicos (y II). *Farmacia profesional*. 2006; 20 (3): 42-46.
4. Assoun S, Lemiale V, Azoulay E. Molecular targeted therapy-related life-threatening toxicity in patients with malignancies. A systematic review of published cases. *Intensive Care Med*. 2019; 45:988–997.
5. Sanz Alcober, AL. Anticuerpos como fármacos. Anticuerpos monoclonales. Anticuerpos biespecíficos. BITEs (apunteak). II Título Experto en Inmuno-Oncología e Inmunoterapia en Farmacia Clínica 2020-2021. Universidad Francisco de Vitoria UFV Madrid, Facultad de Medicina, Departamento Unidad de Consultoria e Investigación en Salud. 2021 (argitaragabeko lana).
6. Krajewski KM, Braschi-Amirfarzan M, DiPiro PJ, Jagannathan JP, Shinagare AB. Molecular Targeted Therapy in Modern Oncology: Imaging Assessment of Treatment Response and Toxicities. *Korean J Radiol*. 2017;18(1):28-41.
7. Hernandez Rivas JA, Lizeaga G. Leucemia linfocítica crónica (apunteak). Máster propio en Hemato-Oncología para Farmacia Hospitalaria 2020-2021. Universidad de Alcalá, Facultad de Medicina, Departamento de Medicina y Especialidades Médicas. 2021 (argitaragabeko lana).
8. Beech J, Germetaki T, Judge M, Paton N, Collins J, Garbutt A, Braun M, Fenwick J, Saunders MP. Management and grading of EGFR inhibitor-induced cutaneous toxicity. *Future Oncol*. 2018; 14(24): 2531–2541.
9. García Gutierrez V, Dominguez Leñero V. Leucemia mieloide crónica (apunteak). Máster propio en Hemato-Oncología para Farmacia Hospitalaria 2020-2021. Universidad de Alcalá, Facultad de Medicina, Departamento de Medicina y Especialidades Médicas. 2021 (argitaragabeko lana).
10. LaFargue CJ, Dal Molin GZ, Sood AK, Coleman RL. Exploring and comparing adverse events between PARP inhibitors. *Lancet Oncol*. 2019 January ; 20(1): e15–e28.
11. Kostine M, Marabelle A, Schaeffer T, Kfoury M. Les limites des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire et la gestion de leur toxicité. *médecine/sciences*. 2019 ; 35 : 949-56