

# S PROTITUMORNIMI ZDRAVILI POVZROČENA DIAREJA

## SYSTEMIC CANCER TREATMENT-RELATED DIARRHOEA

AVTOR / AUTHOR:

asist. dr. Samo Rožman, mag. farm.,  
spec.

*Onkološki inštitut Ljubljana,  
Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: srozman@onko-i.si

## 1 UVOD

Sistemsko zdravljenje raka pomeni zdravljenje raka s protitumornimi zdravili, torej s klasičnimi citostatiki, hormonskimi zdravili, tarčnimi zdravili in imunoterapijo (1). Večina protitumornih zdravil zavira rast hitro delečih se celic, zato lahko vse oblike sistemskega zdravljenja raka, predvsem pa klasični citostatiki, povzročijo neželene učinke. Med najpogostejše sodijo zavora kostnega mozga, ki se največkrat kaže z zmanjšanjem števila belih krvnih celic, in neželeni učinki na prebavni trakt, ki se kažejo s slabostjo, bruhanjem, mucozitisom in diarejo (2).

Driska ali diareja je redno odvajanje redkega, neoblikovanega ali vodenega blata več kot trikrat v 24 urah (2). S protitumornimi zdravili povzročena diareja (angl. *systemic can-*

## POVZETEK

S protitumornimi zdravili povzročena diareja je pogost neželeni učinek nekaterih onkoloških zdravil, zlasti fluoropirimidinov, irinotekana, zaviralcev tirozinskih kinaz ter zaviralcev imunskih kontrolnih točk. Ob pojavu diareje, ki je posledica kemoterapije ali zaviralcev tirozinskih kinaz, je potrebno ustrezno ukrepanje, tako z nefarmakološkimi kot farmakološkimi ukrepi. Nefarmakološki vključujejo izogibanje hrani in zdravilom, ki bi lahko poslabšali diarejo, ter intenzivna hidracija, farmakološki pa uvedbo loperamida ter parenteralno nadomeščanje tekočin in elektrolitov. Pri zaviralcih imunskih kontrolnih točk se diareja pogosto pojavlja v kombinaciji z imunsko pogojenim kolitisom, ki zahteva drugačno ukrepanje. V primeru blagih simptomov uporabimo loperamid in intenzivno hidracijo, v primeru hujših oblik, pa je najprej potrebno opraviti diferencialno diagnostiko. V primeru kolitisa zdravljenje vključuje kortikosteroide in druge imunosupresive. V odvisnosti od uporabljenega protitumornega protokola je potrebno onkološko zdravljenje prilagoditi ali prekiniti. Profilaktično antidiaroično zdravljenje ni standardni pristop pri zdravljenju s protitumornimi zdravili.

## KLJUČNE BESEDE:

diareja, kolitis, kemoterapija, imunoterapija, tirozin kinazni inhibitor

## ABSTRACT

Systemic cancer treatment-related diarrhoea is a common problem in cancer patients and is frequently described with fluoropyrimidines, irinotecan, tyrosine kinase inhibitors and immune checkpoint inhibitors. Management of diarrhoea related to chemotherapy or tyrosine kinase inhibitors includes nonpharmacologic and pharmacologic interventions. Nonpharmacologic measures include avoidance of foods and drugs that might aggravate the diarrhoea and intensive oral rehydration with fluids, whereas pharmacologic include treatment with loperamid and intravenous fluids. Patients receiving immune checkpoint inhibitors may develop an immune-mediated colitis alongside diarrhoea, which requires different management. Mild symptoms can be managed with loperamid and intensive rehydration, whereas complicated cases require differential

diagnosis. In case of colitis, treatment includes corticosteroids and other immunosuppressive agents. The management of antitumor therapy in patients who develop diarrhoea varies according to the specific drug or protocol, however therapy can be withheld or discontinued. Prophylactic antidiarrheal treatment is not a standard approach for any systemic cancer treatment.

#### KEY WORDS:

diarrhoea, colitis, chemotherapy, immunotherapy, tyrosine kinase inhibitor

*cer treatment-related diarrhoea* – CTRD) je pogost pojav pri onkoloških bolnikih, največkrat pa je opisana pri zdravljenju s fluoropirimidini ter irinotekanom. Poleg klasičnih citostatikov, CTRD povzročajo še zdravila iz skupine zaviralcev tirozinskih kinaz, medtem kot zaviralci imunskih kontrolnih točk (t. i. imunoterapija – IT), poleg driske povzročajo redkejši, a veliko bolj resen, imunsko pogojeni kolitis.

#### ALI STE VEDELI?

- Nefarmakološki ukrepi ob pojavu s protitumornimi zdravili povzročene diareje vključujejo izogibanje hrani, zdravilom in prehranskim dopolnilom, ki bi lahko poslabšali diarejo, ter intenzivna hidracija, farmakološki pa uvedbo loperamida ter parenteralno nadomeščanje tekočin in elektrolitov. Uporaba probiotikov ali aktivnega oglja pri tej obliki diareje ni ustrezna.
- Da je diareja ob zdravljenju s klasičnimi citostatiki najpogostejša s fluoropirimidini (fluorouracil, kapecitabin, tegafur) in irinotekanom.
- Evropska agencija za zdravila svetuje testiranje aktivnosti encima dihidropirimidin dehidrogenaza (DPD), ki omejuje hitrost presnove fluoropirimidinov, pri vseh bolnikih, ki se bodo zdravili s fluorouracilom, kapecitabinom ali tegafurjem.
- Diareja, je poleg dermatološke toksičnosti, najpogostejši neželeni učinek zaviralcev tirozinskih kinaz. Z diarejo se največkrat povezuje zdravila, ki zavirajo tirozinsko kinazo EGFR, HER2, ALK in VEGFR, pojavi pa se lahko pri vseh zdravilih iz te skupine.
- Da ob zdravljenju z imunoterapijo lahko pride do hude diareje ali celo kolitisa, ki običajno zahteva dolgotrajno zdravljenje s kortikosteroidi ali drugimi imunosupresivi.

CTRD je lahko resen in potencialno življenje ogrožajoč neželeni učinek nekaterih protitumornih zdravil, ki pogosto zahteva hospitalizacijo z ustrezno podporno terapijo. V članku bodo predstavljeni mehanizmi in skupine zdravil, ki povzročajo CTRD, ter možnosti preventive in ukrepov, v kolikor se ta neželeni učinek pojavi.

## 2 PREGLED MEHANIZMOV S PROTITUMORNIMI ZDRAVILI POVZROČENE DIAREJE

Večina primerov CTRD se zgodi preko treh glavnih patofizioloških mehanizmov. Prvi je povečano izločanje in/ali zmanjšana sposobnost absorpcije elektrolitov, kar povzroči sekretorno diarejo (3, 4). Ta mehanizem je značilen zlasti za fluorouracil in irinotekan, ki poškodujeta in spremenita intestinalno sluznico, volumen izločene tekočine preseže absorptivno sposobnost kolona, kar vodi v diarejo. Sekretorna diareja je značilna tudi za nekatere zaviralce tirozinskih kinaz, čeprav so pri njih prisotni tudi ostali mehanizmi nastanka diareje (5). Drugi mehanizem nastanka CTRD je zmanjšana ekspresija encima laktaza v sluznici črevesa, kar vodi v laktozno intoleranco, povečanje intraluminalnih substanc z osmotskim učinkom pa povzroči osmotsko diarejo. Ta mehanizem je značilen predvsem za fluorouracil (6). Tretji mehanizem nastanka CTRD je spremenjena gastrointestinalna (GI) gibljivost. Ta mehanizem je značilen za irinotekan, saj ta inhibira acetilholinesterazo, kar lahko vodi v akutni holinergični sindrom, ki se kaže kot zgodnja diareja s trebušnimi krči (7). IT aktivira imunski sistem in preprečujejo njegovo zavoro, zato so neželeni učinki imunsko pogojeni in so podobni avtoimunskim boleznim (2). Med gastrointestinalnimi neželenimi učinki je najbolj nevaren življenje ogrožajoč imunsko pogojeni kolitis.

## 3 KLINIČNA SLIKA

CTRD se kaže s povečano frekvenco odvajanja in zmanjšano konsistenco blata, kar spremlja nastajanje plinov in trebušnih krčev (2). Blato občasno vsebuje tudi sluz ali kri. CTRD je za bolnika izčrpavajoča, v določenih primerih tudi življenje ogrožajoča. Pri bolniku se lahko razvije dehidracija, elektrolitske motnje in akutna ledvična odpoved. Okvarjena



črevesna sluznica s spremenjeno bakterijsko floro je lahko vzrok za razvoj okužb ali celo sepse, kar lahko dodatno poslabša s kemoterapijo povzročena zavora kostnega mozga. Prav zaradi tveganja za dehidracijo in okužbo, huda CTRD pogosto zahteva hospitalizacijo in ustrezno podporno terapijo (8). Druge posledice CTRD so zvišanje stroškov zdravljenja, slabša kvaliteta življenja in odlog sistemskega zdravljenja, kar ogrozi dolgoročni izhod zdravljenja, zlasti bolnikov s potencialno ozdravljivimi raki (9). Za razliko od diareje, kolitis, ki je značilen le za IT, spremlja abdominalna bolečina in radiološka oz. endoskopska potrditev vnetja kolona. Diferencialno diagnostiko med diarejo in kolitisom lahko opravimo le s kolonoskopijo. Stopnje diareje in kolitisa po klasifikaciji CTCAE (angl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) so predstavljene v preglednici 1 (10).

## 4 KLASIČNI CITOSTATIKI IN ZAVIRALCI TIROZINSKIH KINAZ

### 4.1 FLUOROPIRIMIDINI

CTRD je zlasti pogosta pri bolnikih, ki se zdravijo s fluoropirimidini, kot npr. fluorouracilom ali njegovo peroralno obliko kapecitabinom (11). V kolikor fluorouracil uporabimo v kombinaciji s folinsko kislino, se poveča tako terapevtska učinkovitost kot tudi pogostost CTRD (12). CTRD se pojavi pri različnih kemoterapevtskih protokolih s fluorouracilom, pogostejša pa je pri bolusni aplikaciji v primerjavi z večdnevnimi kontinuiranimi infuzijami. Več raziskav tedenskega odmerjanja fluorouracila v kombinaciji s folinsko kislino je pokazalo incidenco diareje okoli 50 % bolnikov, od katerih jih je ena

polovica potrebovala hospitalizacijo za intravenozno nadomeščanje tekočin (13). Zdravljenje s fluoropirimidini se odloži, v kolikor pride do diareje stopnje 2 ali več, ponovno pa se prične, ko diareja povsem izzveni (14). Takšen pristop vodi do zmanjšanja resnih GI neželenih učinkov.

Dihidropirimidin dehidrogenaza (DPD) je encim, ki omejuje hitrost presnove fluoropirimidinov. Aktivnost encima med ljudmi je različna, večina variabilnosti pa je posledica genetskih polimorfizmov v genu za DPD (*DPYD*). Bolniki s pomanjkanjem ali majhno aktivnostjo DPD ne morejo ustrezno presnavljati fluoropirimidinov, kar lahko vodi v povečano tveganje za hudo, občasno pa tudi smrtno nevarno toksičnost, vključno z diarejo, mielosupresijo in mukozitisom (15, 16). Ob pojavu hudih neželenih učinkov takoj po začetku zdravljenja s fluoropirimidini moramo pomisliti tudi na pomanjkanje DPD. Zaradi navedenega Evropska agencija za zdravila svetuje testiranje aktivnosti DPD pri vseh bolnikih, ki se bodo zdravili s fluorouracilom, kapecitabinom ali tegafurjem (17). Bolniki s pomanjkanjem DPD fluoropirimidinov naj ne bi prejeli, bolniki z majhno aktivnostjo pa naj bi prejeli znižane odmerke teh zdravil. Poleg polimorfizmov v *DPYD*, pa so prediktivni dejavniki za povečano toksičnost fluoropirimidinov tudi določeni polimorfizmi v genu za timidilatno sintetazo (*TYMS*) (18).

### 4.2 IRINOTEKAN

Z irinotekanom sta povezani dve vrsti diareje, zgodnja in pozna. Zgodnja se prične nekaj ur po aplikaciji irinotekana pri približno 45 % bolnikov in je holinergično povzročena (19). Pogosto jo spremljajo simptomi holinergičnega sindroma, kot so krči, rinitis, solzenje in slinjenje. Trajanje simptomov je kratko, dobro pa jih lahko nadzorujemo z atropinom.

*Preglednica 1: Stopnje diareje in kolitisa po klasifikaciji CTCAE v5.0 (10).*

*Table 1: CTCAE v5.0 grading for diarrhoea and colitis (10).*

Neželeni učinek	Definicija	Stopnja 1	Stopnja 2	Stopnja 3	Stopnja 4	Stopnja 5
Diareja	Povečanje frekvence odvajanja manj formiranega ali tekočega blata	Povečanje števila odvajanj blata za <4 na dan	Povečanje števila odvajanj blata za 4–6 na dan	Povečanje števila odvajanj blata za >7 na dan	Življenje ogrožajoče posledice; indicirano je urgentno posredovanje	Smrt
Kolitis	Vnetje kolona	Asimptomatsko; klinični ali diagnostični znaki	Abdominalna bolečina; sluz ali kri v blatu	Huda abdominalna bolečina;	Življenje ogrožajoče posledice; indicirano je urgentno posredovanje	Smrt

Pozna diareja ni holinergično povzročena, zanjo pa so odgovorni slabša gibljivost črevesa, sekretorni faktorji in direktni toksičen učinek irinotekana na sluznico črevesa (20). Je nepredvidljiva, ni odvisna od kumulativnega odmerka in se zgodi pri različno visokih odmerkih. Incidenca katekole stopnje diareje je 50 do 88 %, hude (stopnje 3 in 4) pa 9 do 31 %. Mediani čas do nastanka diareje pri odmerjanju irinotekana na tri tedne (350 mg/m<sup>2</sup>) je 6 dni, pri tedenskem odmerjanju (125 mg/m<sup>2</sup>) pa 11 dni (21). Pozna diareja je redkejša pri odmerjanju na tri tedne, incidenca holinergičnih simptomov pa pri tedenskem odmerjanju. Drugi dejavniki tveganja za pojav diareje so predhodno obsevanje trebuha ali medenice, hiperlevkocitoza, slabši status zmogljivosti in ženski spol (22).

Uridindifosfat-glukuronoziltransferaza 1A1 (UGT1A1) sodeluje pri inaktivaciji aktivnega presnovka irinotekana SN-38 v neaktivni glukuronid. Gen *UGT1A1* je zelo polimorfen, variacija UKT1A1\*28 pa je povezana z zmanjšano aktivnostjo tega encima. Bolniki, ki imajo homozigotna alela UKT1A1\*28, so tako bolj izpostavljeni neželenim učinkom irinotekana, kot sta mielosupresija in diareja (23).

### 4.3 ZAVIRALCI TIROZINSKIH KINAZ

S CTRD so povezana tudi številna tarčna zdravila, predvsem iz skupine zaviralcev tirozinskih kinaz. Največkrat se z diarejo povezuje zaviralce tirozinskih kinaz, ki zavirajo receptor za epidermalni rastni dejavnik 1 (EGFR), receptor za epidermalni rastni dejavnik 2 (HER2) in receptor za anaplastično limfomsko kinazo (ALK), pojavi pa se lahko pri vseh zdravilih iz te skupine.

Diareja je značilni neželeni učinek celotne skupine zaviralcev EGFR. Pri bolnikih, ki se zdravijo z erlotinibom ali gefitinibom, se diareja navadno razvije v prvih štirih tednih zdravljenja, pri afatinibu pa v prvem tednu (24). Incidenca diareje pri zaviralcih EGFR je skoraj 90 % (predvsem pri afatinibu), stopnje 3 in 4 pa manj kot 15 %, ki jo navadno dokaj enostavno obvladamo z nefarmakološkimi ukrepi in loperamidom (25). Diareja občasno zahteva prilagoditev odmerjanja, začasno ali trajno prekinitev zdravljenja.

Lapatinib, peroralni zaviralec HER2, povzroča diarejo pri približno 80 % bolnikih, stopnje 3 in 4 pa pri 20 do 30 % (26). Diarejo navadno obvladamo z loperamidom, pri hudih oblikah bolnike hidriramo, nadomeščamo elektrolite, po potrebi pa se zdravljenje lahko prekine. Diareja je izredno pogosta tudi pri neratinibu, drugem peroralnem zaviralcu HER2. Pojavi se skorajda pri vseh zdravljenih bolnikih, huda pa pri 40 % bolnikov (27). Zaradi tega se izjemoma svetuje profilaktično jemanje loperamida prvih osem tednov zdravljenja.

Diareja je bila pogost neželeni učinek tudi pri ceritinibu, peroralnem zaviralcu ALK, predno je prišlo do spremenjenega režima odmerjanja. Zdravilo se je najprej jemalo v odmerku 750 mg na dan na prazen želodec, diareja se je pojavila pri 85 % bolnikov, stopnja 3 in 4 pa pri 5 % (28). Odmerjanje se je kasneje spremenilo na 450 mg na dan s hrano, incidenca diareje pa je padla na 43 %, stopnje 3 in 4 pa v raziskavi niso ugotovili.

### 4.4 UKREPANJE OB POJAVU S KEMOTERAPIJO IN TARČNIMI ZDRAVILI POVZROČENE DIAREJE

Začetni nefarmakološki ukrepi vključujejo izogibanje hrani in zdravilom, ki bi lahko poslabšali diarejo. Od hrane se svetuje izogibanje mleku in mlečnim izdelkom, začinjeni hrani, alkoholu, napitkom s kofeinom, hrani z visoko vsebnostjo vlaknin ali maščob, od zdravil pa izogibanje odvajalom in zdravilom, ki pospešujejo gibljivost prebavnega trakta (npr. metoklopramid) (14). Izogibati se je potrebno tudi prehranskim dopolnilom, ki bi lahko prispevali k diareji, npr. soku iz povrhnjice listov aloe vere (t. i. lateks iz aloe vere), pegastemu badlju, ginsengu, koencimu Q<sub>10</sub>, visokim odmerkom vitamina C in zelenemu čaju. Bolnikom se svetuje intenzivna hidracija z raztopinami, ki vsebujejo vodo, soli in sladkor, praviloma se priporoča tudi dieta (npr. BRAT – banane, riž, jabolčna čežana, toast) oz. druga lahko prebavljiva hrana (29).

Poleg nefarmakoloških ukrepov je prvi farmakološki ukrep navadno uvedba loperamida. Pri blažjih oblikah diareje (stopnje 1 ali 2), predvsem če začetni nefarmakološki ukrepi niso učinkoviti, se svetuje začetni odmerek 4 mg, nato pa 2 mg vsake 4 ure ali 2 mg po vsakem tekočem odvajanju, za bolnike z bolj kompliciranimi oblikami diareje (stopnje 3 ali 4) pa se svetuje začetni odmerek 4 mg, nato pa 2 mg vsaki 2 uri (14). Pri zaviralcih tirozinskih kinaz, ki se jih jemlje vsakodnevno, se začasno prekine zdravljenje. Če ob prekinitvi zdravljenja, izvajanju nefarmakoloških in farmakoloških ukrepov ne pride do izboljšanja, se svetuje uvedba oktreetida v odmerku 100 ali 150 µg na 8 ur, odmerek pa se v primeru slabega odgovora lahko poveča na 500 µg na 8 ur. Uvedba oktreetida, zlasti pri zaviralcih tirozinskih kinaz, je relativno redka. Večina bolnikov z diarejo stopnje 3 ali 4 potrebuje hospitalizacijo za intravenozno nadomeščanje tekočin ter nadzor nad elektrolitskim in kardiovaskularnim statusom. Profilaktično antidiaroično zdravljenje ni standardni pristop pri nobenem kemoterapevtskem protokolu, z izjemo neratiniba. Prav tako velja

poudariti, da uporaba probiotikov in aktivnega olja, ni ustrezna za zdravljenje te diareje.

## 5 ZAVIRALCI IMUNSKIH KONTROLNIH TOČK

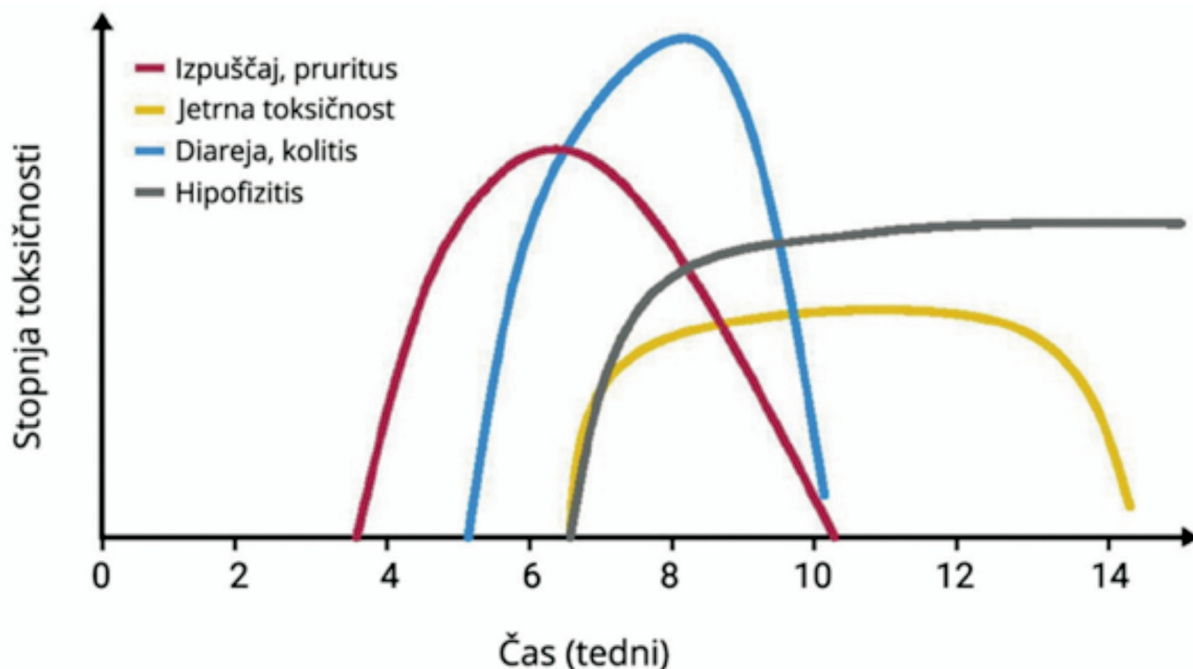
Med IT sodijo zdravila, ki zavrejo kontrolne točke na limfocitih, ki v fazi preoblikovanja imunskega odgovora onemogočijo delovanje imunskih celic proti raku (1). Iz te skupine zdravil poznamo zaviralce citotoksičnega T limfocitnega antigena 4 oz. CTLA-4 (ipilimumab), zaviralce receptorja programirane celične smrti 1 oz. PD-1 (pembrolizumab, nivolumab) in zaviralce liganda za programirano celično smrt 1 oz. PD-L1 (atezolizumab, durvalumab).

Diareja in kolitis sta pogosta neželena učinka IT, navadno se pojavita po 5-6 tednih zdravljenja (slika 1) (30). Incidenca diareje je višja pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce CTLA-4, v primerjavi z zaviralci PD-1 ali PD-L1. Incidenca katerekoli stopnje diareje pri ipilimumabu je 30 %, stopnje 3 in 4 pa manj kot 10 %, medtem ko je incidenca kolitisa približno 5 % (31). Diareja in kolitis pri zaviralcih PD-1 ali PD-L1 sta precej redkejša, incidenca katerekoli stopnje je okoli 20%,

stopnje 3 in 4 pa manj kot 2 % (32). Večina bolnikov, ki so po prejemu zaviralca CTLA-4 razvili hudo diarejo in kolitis, ob ponovnem zdravljenju z zaviralci PD-1 ali PD-L1 tega neželenega učinka ne razvijejo (33). V tem primeru je odločitev o nadaljevanju zdravljenja z IT načeloma zelo kompleksna in individualna.

### 5.1 UKREPANJE OB POJAVU DIAREJE IN/ALI KOLITISA OB ZDRAVLJENJU Z IMUNOTERAPIJO

Blažje simptome diareje/kolitisa stopnje 1 se zdravi simptomatsko. Navadno zadostuje jemanje loperamida in ustrezna hidracija, bolniki pa lahko ob pozornem spremljanju nadaljujejo zdravljenje z IT (34, 35). Dolgotrajno jemanje loperamida lahko zakrije simptomatiko in zakasni diagnozo kolitisa, zato je jemanje le tega ob IT nujno v posvetu z onkologom. Pri diareji/kolitisu stopnje 1, ki traja  $\geq 14$  dni, ali stopnje  $\geq 2$ , je pred pričetkom zdravljenja z imunosupresivi potrebno izločiti infekcijski vzrok, če je diagnoza kolitisa nejasna, pa se svetuje tudi kolonoskopija. Kolitis je namreč veliko hujši zaplet, s težjim zapletom ob zakasneli diagnozi. V primeru kolitisa stopnje 1, ki traja  $\geq 14$  dni, ali stopnje 2, se svetuje uvedba peroralnih kortikosteroidov (prednizon v



Slika 1: Čas do pojava imunsko pogojenih neželenih učinkov (31).

Figure 1: Time to appearance of immune-mediated adverse drug reactions (31).

odmerku 0,5–1 mg/kg/dan ali ekvivalent), v primeru stopnje 3 ali 4 pa se svetujejo parenteralni kortikosteroidi (prednizon v odmerku 1–2 mg/kg/dan ali ekvivalent) (36, 37). Zdravljenje s kortikosteroidi je dolgotrajno, lahko tudi večmesečno, s postopnim zniževanjem odmerkov (38). V kolikor bolniki v dveh ali treh dneh na zdravljenje s kortikosteroidi ne odgovorijo, se svetuje uvedba infliksimaba v standardnem odmerku 5 ali 10 mg/kg vsaka dva tedna. Bolnikom, ki so na to zdravljenje neodzivni, se svetuje uvedba imunosupresivov, npr. mikofenolata ali takrolimusa (38, 39). V kolikor so bolniki imeli neželeni učinek stopnje 1, se ob natančnem spremljanju svetuje nadaljevanje IT (38). V kolikor so imeli neželeni učinek stopnje 2 ali 3, se po izboljšanju neželenega učinka na stopnjo 1 ali manj, lahko razmisli o ponovnem zdravljenju z IT, predvsem če ima bolnik dober odgovor na zdravljenje. V kolikor pa bolnik razvije neželeni učinek stopnje 4, pa navadno IT trajno ukinem.

## 6 SKLEP

Diareja je pogost in pričakovani neželeni učinek protitumornih zdravil, zlasti določenih citostatikov in zaviralcev tirozinskih kinaz, pri imunoterapiji pa se diareja pogosto pojavlja v kombinaciji s kolitisom. Nefarmakološki ukrepi vključujejo izogibanje hrani in zdravilom, ki poslabšujejo diarejo, ter ustrezna hidracija, farmakološki pa uvedbo loperamida in parenteralne hidracije. Pri težjih oblikah kolitisa zdravljenje vključuje tudi kortikosteroide in druge imunosupresive. V odvisnosti od uporabljenega protitumornega protokola je potrebno onkološko zdravljenje prilagoditi ali prekiniti. Profilaktično antidiaroično zdravljenje ni standardni pristop pri zdravljenju s protitumornimi zdravili.

## 7 LITERATURA

- Čufer T, Knez L, Mrhar A. Sistemsko zdravljenje: osnovni principi. V: Strojani P, Hočevar M, urd. *Onkologija: Učbenik za študente medicine* [Internet]. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2018 [citirano 2019 Dec 23]. Poglavlje 11. Dostopno na: [www.onko-i.si/ucbenik\\_onkologija](http://www.onko-i.si/ucbenik_onkologija)
- Jezeršek Novaković B, Pajk B. Sistemsko zdravljenje: neželeni učinki. V: Strojani P, Hočevar M, urd. *Onkologija: Učbenik za študente medicine* [Internet]. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2018 [citirano 2019 Dec 23]. Poglavlje 12. Dostopno na: [www.onko-i.si/ucbenik\\_onkologija](http://www.onko-i.si/ucbenik_onkologija)
- Milles SS, Muggia AL, Spiro HM. Colonic histological changes induced by 5-fluorouracil. *Gastroenterology*. 1962;43:391.
- Ikuno N, Soda H, Watanabe M, Oka M. Irinotecan (CPT-11) and characteristic mucosal changes in the mouse ileum and cecum. *J Natl Cancer Inst*. 1995;87(24):1876-83.
- Keefe D, Anthony L. Tyrosine kinase inhibitors and gut toxicity: a new era in supportive care. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2008 Mar;2(1):19-21.
- Osterlund P, Ruotsalainen T, Peuhkuri K, Korpela R, Ollus A, Ikonen M, et al. Lactose intolerance associated with adjuvant 5-fluorouracil-based chemotherapy for colorectal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004 Aug;2(8):696-703.
- Abigergeres D, Chabot GG, Armand JP, Hérait P, Gouyette A, Gandia D. Phase I and pharmacologic studies of the camptothecin analog irinotecan administered every 3 weeks in cancer patients. *J Clin Oncol*. 1995;13(1):210.
- Arbuckle RB, Huber SL, Zacker C. The consequences of diarrhea occurring during chemotherapy for colorectal cancer: a retrospective study. *Oncologist*. 2000;5(3):250-9.
- Dranitsaris G, Maroun J, Shah A. Estimating the cost of illness in colorectal cancer patients who were hospitalized for severe chemotherapy-induced diarrhea. *Can J Gastroenterol*. 2005 Feb;19(2):83-7.
- National Institutes of Health, National Cancer Institute, U.S. Department of Health and Human Services [Internet]. *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0*; 2017 [updated 2017 Nov 27; cited 2020 Jan 27]. Available from: [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/docs/CTCAE\\_v5\\_Quick\\_Reference\\_8.5x11.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf)
- Petrelli N, Herrera L, Rustum Y, Burke P, Creaven P, Stulc J, et al. A prospective randomized trial of 5-fluorouracil versus 5-fluorouracil and high-dose leucovorin versus 5-fluorouracil and methotrexate in previously untreated patients with advanced colorectal carcinoma. *J Clin Oncol*. 1987;5(10):1559.
- Petrelli N, Douglass HO Jr, Herrera L, Russell D, Stablein DM, Bruckner HW, et al. The modulation of fluorouracil with leucovorin in metastatic colorectal carcinoma: a prospective randomized phase III trial. *Gastrointestinal Tumor Study Group*. *J Clin Oncol*. 1989;7(10):1419.
- Petrelli N, Douglass HO Jr, Herrera L, Russell D, Stablein DM, Bruckner HW, et al. The modulation of fluorouracil with leucovorin in metastatic colorectal carcinoma: a prospective randomized phase III trial. *Gastrointestinal Tumor Study Group*. *J Clin Oncol*. 1989;7(10):1419.
- Benson AB 3rd, Ajani JA, Catalano RB, Engelking C, Kornblau SM, Martenson JA Jr, et al. Recommended guidelines for the treatment of cancer treatment-induced diarrhea. *J Clin Oncol*. 2004;22(14):2918.
- Diasio RB, Johnson MR. Dihydropyrimidine dehydrogenase: its role in 5-fluorouracil clinical toxicity and tumor resistance. *Clin Cancer Res*. 1999;5(10):2672.
- van Kuilenburg AB, Meisma R, Zonnenberg BA, Zoetekouw L, Baas F, Matsuda K, et al. Dihydropyrimidinase deficiency and severe 5-fluorouracil toxicity. *Clin Cancer Res*. 2003;9(12):4363.
- European Medicines Agency [Internet]. *EMA recommendations on DPD testing prior to treatment with fluorouracil, capecitabine, tegafur and flucytosine*; 2020 [updated 2020 Apr 30; cited 2020 Sept 19]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommendations-dpd-testing-prior-treatment-fluorouracil-capecitabine-tegafur-flucytosine>.



18. Lecomte T, Ferraz JM, Zinzindohoué F, Lorient MA, Tregouet DA, Landi B, et al. Thymidylate synthase gene polymorphism predicts toxicity in colorectal cancer patients receiving 5-fluorouracil-based chemotherapy. *Clin Cancer Res.* 2004;10(17):5880.
19. Abigergeres D, Chabot GG, Armand JP, Hérait P, Gouyette A, Gandia D. Phase I and pharmacologic studies of the camptothecin analog irinotecan administered every 3 weeks in cancer patients. *J Clin Oncol.* 1995;13(1):210.
20. Saliba F, Hagipantelli R, Misset JL, Bastian G, Vassal G, Bonnay M, et al. Pathophysiology and therapy of irinotecan-induced delayed-onset diarrhea in patients with advanced colorectal cancer: a prospective assessment. *J Clin Oncol.* 1998;16(8):2745.
21. Hecht JR. Gastrointestinal toxicity of irinotecan. *Oncology (Williston Park).* 1998;12(8 Suppl 6):72.
22. Centralna baza zdravil [Internet]. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Irinotekan Accord; 2016 [updated 2019 March; cited 2020 Jan 29]. Available from: [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/B1DDB4D055C629ACC12580510082FFAF/\\$File/s-021813.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/B1DDB4D055C629ACC12580510082FFAF/$File/s-021813.pdf)
23. Wasserman E, Myara A, Lokiec F, Goldwasser F, Trivin F, Mahjoubi M, et al. Severe CPT-11 toxicity in patients with Gilbert's syndrome: two case reports. *Ann Oncol.* 1997;8(10):1049.
24. Shah NT, Kris MG, Pao W, Tyson LB, Pizzo BM, Heinemann MH, et al. Practical management of patients with non-small-cell lung cancer treated with gefitinib. *J Clin Oncol.* 2005;23(1):165. Epub 2004 Nov 22.
25. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol.* 2013;31(27):3327. Epub 2013 Jul 1.
26. Azim HA Jr, Agbor-Tarh D, Bradbury I, Dinh P, Baselga J, Di Cosimo S, Greger JG Jr, et al. Pattern of rash, diarrhea, and hepatic toxicities secondary to lapatinib and their association with age and response to neoadjuvant therapy: analysis from the NeoALTTO trial. *J Clin Oncol.* 2013;31(36):4504. Epub 2013 Nov 18.
27. Martin M, Holmes FA, Ejlertsen B, Delaloge S, Moy B, Iwata H et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(12):1688. Epub 2017 Nov 13.
28. Cho BC, Kim DW, Bearz A, Laurie SA, McKaeghe M, Borra G et al. ASCEND-8: A Randomized Phase 1 Study of Ceritinib, 450 mg or 600 mg, Taken with a Low-Fat Meal versus 750 mg in Fasted State in Patients with Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Rearranged Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol.* 2017 Sep;12(9):1357-67.
29. O'Brien BE, Kaklamani VG, Benson AB 3rd. The assessment and management of cancer treatment-related diarrhea. *Clin Colorectal Cancer.* 2005 Mar;4(6):375-81; discussion 382-3.
30. Weber JS, Dummer R, de Pril V, Lebbé C, Hodi FS. Patterns of onset and resolution of immune-related adverse events of special interest with ipilimumab: detailed safety analysis from a phase 3 trial in patients with advanced melanoma. *Cancer.* 2013 May;119(9):1675-82.
31. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010;363(8):711.
32. Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, Kluger HM, Carvajal RD, Sharfman WH et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol.* 2014;32(10):1020.
33. Abu-Sbeih H, Ali FS, Naqash AR, Owen DH, Patel S, Otterson GA et al. Resumption of Immune Checkpoint Inhibitor Therapy After Immune-Mediated Colitis. *J Clin Oncol.* 2019;37(30):2738.
34. Weber JS, Kähler KC, Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *J Clin Oncol.* 2012 Jul 20;30(21):2691-7.
35. Centralna baza zdravil [Internet]. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Yervoy; 2011 [updated 2020 January; cited 2020 Feb 21]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yervoy-epar-product-information\\_sl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yervoy-epar-product-information_sl.pdf).
36. Som A, Mandaliya R, Alsaadi D, Farshidpour M, Charabaty A, Malhotra N et al. Immune checkpoint inhibitor-induced colitis: A comprehensive review. *World J Clin Cases.* 2019 Feb 26;7(4):405-18.
37. Haanen JBAG, Carbonnel F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017 Jul 1;28(suppl\_4):iv119-iv142.
38. Nakajima EC, Lipson EJ, Brahmer JR. Challenge of Rechallenge: When to Resume Immunotherapy Following an Immune-Related Adverse Event. *J Clin Oncol.* 2019 Oct 20;37(30):2714-18.
39. Mir R, Shaw HM, Nathan PD. Mycophenolate mofetil alongside high-dose corticosteroids: optimizing the management of combination immune checkpoint inhibitor-induced colitis. *Melanoma Res.* 2019;29(1):102.