

Imunoterapija u liječenju bolesnika s karcinomom pluća i specifičnosti tretiranja nuspojava vezanih uz imunoterapiju

Barišić, Amanda

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:772842>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-12**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ SESTRINSTVA

Amanda Barišić

**IMUNOTERAPIJA U LIJEČENJU BOLESNIKA
S KARCINOMOM PLUĆA I
SPECIFIČNOSTI TRETIRANJA NUSPOJAVA
VEZANIH UZ IMUNOTERAPIJU**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2020.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ SESTRINSTVA

Amanda Barišić

**IMUNOTERAPIJA U LIJEČENJU BOLESNIKA
S KARCINOMOM PLUĆA I
SPECIFIČNOSTI TRETIRANJA NUSPOJAVA
VEZANIH UZ IMUNOTERAPIJU**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2020.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Kliničkom bolničkom centru Zagreb - Klinika za plućne bolesti Jordanovac, pod mentorskim vodstvom doc.dr.sc. Mateje Janković Makek i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019/2020.

SADRŽAJ

1. Uvod.....	1
1.1. Epidemiologija i etiologija karcinoma pluća.....	1
1.2. Histološka i citološka klasifikacija karcinoma pluća.....	2
1.2.1. Karcinom pluća malih stanica (SCLC).....	2
1.2.2. Karcinom pluća ne-malih stanica (NSCLC).....	3
1.2.3. Određivanje molekularnog profila NSCLC.....	4
1.3. Simptomi i dijagnostička obrada karcinoma pluća.....	4
1.4. Klasifikacija karcinoma prema stadiju.....	5
2. Liječenje NSCLC.....	7
2.1. Sistemske liječenje stadija IV NSCLC.....	7
2.2. Imunološki sustav i principi imunoterapije.....	8
3. Nuspojave imunoterapije.....	10
3.1. Dermatološki sustav.....	14
3.2. Gastrointestinalni sustav.....	17
3.3. Jetra.....	19
3.4. Endokrinološki sustav.....	20
3.5. Dišni sustav.....	21
3.6. Neurološki sustav.....	22
3.7. Bubrežni sustav.....	23
3.8. Kardiovaskularni sustav.....	24
4. Zaključak.....	26
5. Zahvala.....	27
6. Literatura.....	28
7. Životopis.....	31

Popis kratica

AST - aspartat-aminotransferaza

ALK – anaplastična limfom kinaza

ALT - alanin-aminotransferaza

BSA – tjelesna površina (od eng. Bodysurfacearea)

CTC - cirkulirajuće tumorske stanice

CfDNA - slobodna cirkulirajuća DNA

CTLA - citotoksični T-limfocitni antigen 4

DNK - dezoksiribonukleinska kiselina

EGFR – receptor epidermalnog čimbenika rasta (od eng. Epidermalgrowthfactor receptor)

HIV - virus humane imunodeficijencije

IASLC – Međunarodno udruženje za proučavanje karcinoma pluća (od eng. International Association for theStudyofLungCancer)

NSCLC - karcinom pluća ne-malih stanica

PD-1 – protein programirane stanične smrti 1 (od eng. Programmedcelldeath protein 1)

PD-L1 – ligand programirane stanične smrti (od eng. Programmeddeath-ligand 1)

PET-CT -pozitronska emisijska tomografija – kompjuterizirana tomografija

ROS1 –proto-onkogenatirozin-protein kinaza(od eng. proto-oncogenetyrosine-protein kinase ROS)

SCLC - karcinom pluća malih stanica

TNM -sustav za procjenu proširenosti tumora

WHO - Svjetska zdravstvena organizacija (od eng. World Health Organization)

Sažetak

Imunoterapija u liječenju bolesnika s karcinomom pluća i specifičnosti tretiranja nuspojava
vezanih uz imunoterapiju

Amanda Barišić

Karcinom pluća je vodeći uzrok smrti od malignih bolesti u svijetu. Najvažniji rizični faktor povezan s nastankom karcinoma pluća jest pušenje te su prevencija započinjanja kao i poticanje mjera za prestanak pušenja ključne za smanjivanje incidencije. U Hrvatskoj je karcinom pluća najčešći karcinom u muškaraca i treći najčešći u žena i svake godine oboli oko tri tisuće osoba. Karcinom pluća se u gotovo dvije trećine bolesnika otkrije u uznapređovalom stadiju kad izlječenje više nije moguće, a preživljenje bolesnika ovisi o histološkom tipu, stadiju bolesti, molekularnom profilu i modalitetu liječenja. U posljednjih desetak godina došlo je do preokreta u načinu pristupanja bolesnicima s karcinomom pluća, osobito onima s karcinomom pluća ne-malih stanica (NSCLC). Razvojem molekularne onkologije, prvo je značajan pomak donijela tzv. „ciljana“ terapija da bi u zadnjih nekoliko godina razvoj imunoterapije u potpunosti izmijenio koncept ali i učinkovitost liječenja ovih bolesnika. Imunoterapija koristi vlastiti imunološki sustav bolesnika za borbu s bolesti te se pokazala učinkovitijom od kemoterapije. Nuspojave tijekom liječenja imunoterapijom rjeđe su od nuspojava povezanih s kemoterapijom i ponajprije su uzrokovane aktivacijom imunološkog sustava s razvojem auto-antitijela i „napadanjem“ vlastitih organskih sustava. Liječenje ovisi o stupnju težine nuspojave i zahvaćenom organskom sustavu i najčešće podrazumjeva odgodu ili prestanak primjene imunoterapije. Sestra /medicinski tehničar ima značajnu ulogu u prepoznavanju i zbrinjavanju nuspojava uzrokovanih imunoterapijom.

Ključne riječi –karcinom pluća ne-malih stanica (NSCLC), imunoterapija, nuspojave

Summary

Immunotherapy in the treatment of patients with lung cancer and the specifics of the treatment of side effects associated with immunotherapy

Amanda Barišić

Lung cancer is the leading cause of death to malignant diseases in the world. Smoking is the single most important risk factor associated with lung cancer and prevention and cessation of smoking are the most important measures in reducing the incidence of the disease. Every year in Croatia, about three thousand people get lung cancer making it the most common cancer type in men and third most common in women. In almost two thirds of patients, lung cancer is detected at an advanced stage when cure is no longer possible and the survival of depends on the stage of the disease, histology type, molecular profile and the modality of the treatment. In the last decade, there were several major breakthroughs in the treatment of the advanced lung cancer, especially non-small cell lung cancer (NSCLC). Targeted therapy was the first to offer a new concept and prolonged survival, while immunotherapy completely changed the concept of treatment in the last few years. Immunotherapy uses patients own immune system to fight the cancer and is already proven to be more efficient than chemotherapy. Side-effects of immunotherapy are less common and completely different to the side effects of chemotherapy. They are mostly caused by the over activation of immune system with the development of autoantibodies and the attack on own organ systems. The treatment depends on the severity of the side effect and the organ system affected and may include postponement or even cessation of immunotherapy. Nurses have significant role in recognizing and managing side effects caused by immunotherapy.

Key words: non-small cell lung cancer (NSCLC), immunotherapy, side effects.

1. Uvod

Pluća su najveći dio dišnog sustava, nalikuju velikim ružičastim spužvama a glavna im je funkcija izmjena kisika i ugljičnog dioksida. Lijevo plućno krivo manje je od desnoga, jer svoj prostor dijeli sa srcem, i ima dva režnja dok se desno sastoji od tri režnja. Disanje se dešava podsvjesno pod kontrolom mozga.

1.1. Epidemiologija i etiologija karcinoma pluća

Karcinom pluća prvi je po učestalosti ~~pojavnosti~~ među muškarcima u većini zemalja u svijetu a u žena se nalazi na visokom drugom ili trećem mjestu. Rizik nastanka raka pluća značajno raste se sa starosnom dobi. Gotovo 70% ljudi s dijagnozom raka pluća su stariji od 65 godina, a manje od 3% ukupnog broja oboljelih čine osobe mlađe od 45 godina (1). Iako uzrok nastanka karcinoma pluća nije do kraja razjašnjen i brojni individualni i okolišni čimbenici djeluju u međusobnoj interakciji, glavnim i dominantnim čimbenikom rizika za nastanak karcinoma pluća smatra se pušenje (2). Duhanski dim sadrži 4000 toksina i više od 40 poznatih karcinogena a rizik nastanka karcinoma pluća povećava se s duljinom pušenja i brojem popušanih cigareta dnevno. Brojnim studijama utvrđena je i povezanost obolijevanja od karcinoma pluća s pasivnim pušenjem (3). Ostali čimbenici rizika uključuju izloženost radonu, ionizirajućem zračenju, azbestu, arsenu itd., a važnu ulogu čini i genetska predispozicija za obolijevanje (4,5).

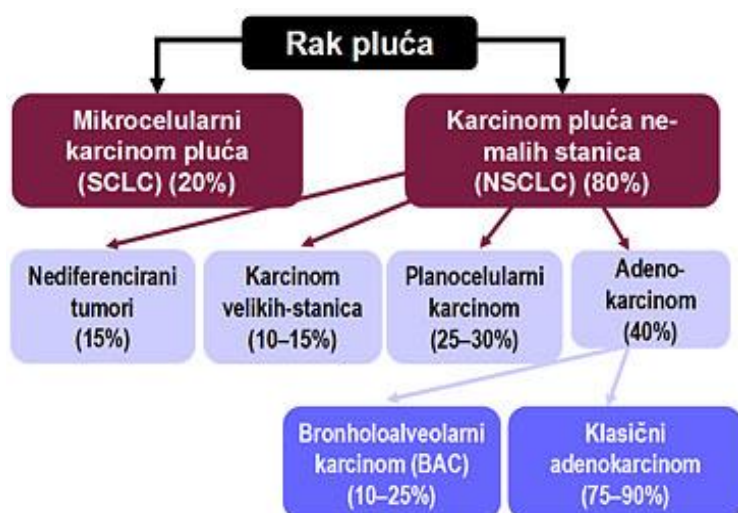
U Republici Hrvatskoj, karcinom pluća jedan je od vodećih javnozdravstvenih problema. Vodeća je zloćudna bolest u muškaraca, dok je u žena prema učestalosti na trećem mjestu (6). I u svijetu je smrtnost od karcinoma pluća visoka. Petogodišnje preživljene od karcinoma pluća u Sjedinjenim Američkim Državama je oko 16%, dok u Hrvatskoj iznosi oko 10% (7). S obzirom da je polovica svih novo dijagnosticiranih karcinoma u proširenom stadiju, nužno

su potrebna poboljšanja metoda ranog otkrivanja karcinoma pluća, ali i liječenja proširenog oblika odnosno stadija IV.

1.2. Histološka i citološka klasifikacija karcinoma pluća

Karcinom pluća, također poznat kao karcinom bronha je maligni tumor pluća i dijeli se u dvije temeljne skupine: karcinom pluća malih stanica (SCLC) i karcinom pluća ne-malih stanica (NSCLC). Ove dvije vrste karcinoma rastu i šire se na različite načine i mogu imati različite mogućnosti liječenja.

Slika1. Klasifikacija karcinoma pluća



1.2.1. Karcinom pluća malih stanica(SCLC)

Karcinom pluća malih stanica (SCLC) čini oko 20% slučajeva karcinoma pluća. SCLC se smatra najagresivnijim i najbrže rastućim od svih karcinoma pluća. Izrazito je povezan s pušenjem cigareta, a samo 1% ovih tumora javlja se u nepušača. SCLC rano i brzo metastazira i najčešće se otkrije u lokalno uznapredovalom ili proširenom stadiju (8). U

određivanju stadija bolesti najčešće se koristimo TNM klasifikacijomna temelju koje možemo govoriti o ograničenom stadiju (tumor je ograničen na jednu stranu pluća i limfne čvorove i proširenom stadiju (tumor se proširio na oba pluća i/ili udaljene organe).SCLC se u pravilu dijagnosticira u uznapredovaloj fazi bolesti kada operativno liječenje nije moguće te se izbor liječenja temelji na činjenici da se radi o tipu karcinoma koji dobro odgovara na kemoterapiju („kemosenzitivan“) i zračenje („radiosenzitivan“).

1.2.2. Karcinom pluća ne-malih stanica (NSCLC)

NSCLC je najčešći karcinom pluća i čini oko 80% svih karcinoma pluća. Na temelju vrste stanica, NSCLC se može podijeliti u tri glavna tipa: karcinom pločastih stanica (planocelularni), adenokarcinom i karcinom velikih (nediferenciranih) stanica.

Adenokarcinom je najčešća vrsta NSCLC. Iako je također u značajnoj mjeri povezan s pušenjem, ovaj tip karcinoma se javlja i kod nepušača. Većina adenokarcinoma nastaje u vanjskim ili perifernim područjima pluća, i promjera su manjeg od 4 cm. Rastu brzo, rano metastaziraju i daju kasne simptome te se stoga kasno dijagnosticiraju i imaju lošiju prognozu. Rastu u obliku pojedinačnih čvorova, ožiljaka i masa, a posebnu podvrstu čini bronhioloalveolarni karcinom (3% karcinoma pluća) koji se često razvija na više mjesta u plućima i širi duž stjenki alveola. Karcinomi pločastih stanica, poznati i kao epidermoidni karcinomi, u značajnoj su mjeri povezani s pušenjem a danas čine oko 30% svih NSCLC. Najčešće nastaju u središnjem području pluća, odnosno bronhima i često im je promjer veći od 4 cm. U značajnog broja slučajeva (čak i do 82%), u tumoru se nalazi šupljina (kavitet), što na radiološkoj snimci podsjeća na apsces ili specifičnu upalu (9). Sporo rastu te im je potrebno nekoliko godina da prerastu u invazivni tumor te im je stoga i prognoza bolja. Karcinomi velikih stanica (makorocelularni) ponekad se nazivaju nediferenciranim

karcinomom i najrjeđi su tip NSCLC (oko 10%) (10). Najčešće se javljaju se kao periferne mase, brzo i često metastaziraju u druge organe.

1.2.3. Određivanje molekularnog profila NSCLC

Razvojem novih lijekova koji ciljaju (tzv. „targetirana“ terapija) određene mutacije te značajni pomaci u razumijevanju imunološkog sustava, njegove uloge u borbi s tumorom te razvojem imunoterapije, pojavila se potreba za određivanjem molekularnog profila tumora, odnosno detekcijom određenih mutacija i ekspresije PD-L1 u tumorskom tkivu. 2015.g., Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) i Međunarodno udruženje za proučavanje karcinoma pluća (IASLC) ažurirali su svoje smjernice za klasifikaciju karcinoma pluća. Smjernice su sugerirale da se svi bolesnici s proširenim oblikom adenokarcinoma pluća trebaju testirati na prisutnost tzv. „pogonskih“ mutacija: EGFR (javlja se 10–20% slučajeva), ALK (2–5% slučajeva) i ROS1 (1–4% slučajeva). Pojavom imunoterapije, obaveznim je postalo i ispitivanje ekspresije PD-L1 na tumorskom tkivu i danas se ispitivanje navedenih markera smatra obaveznim u većini zemalja (11). U nekim je zemljama dostupno i sekvencioniranje čitavog genoma tumora iz čega proizlazi čitav niz podataka o prisutnim mutacijama i mogućim individualiziranim terapijama, a podatke o genomu možemo dobiti iz histološkog ili citološkog preparata tumora ali i iz tekućinske biopsije – detekcijom cirkulirajućih tumorskih stanica (CTC) i slobodne cirkulirajuće DNA (cfDNA) u krvi bolesnika. Određivanje molekularnog profila NSCLC i primjena ciljane terapije i imunoterapije predstavlja potpuno novi pristup liječenju ali i značajno povoljniju prognozu za dio bolesnika s NSCLC.

1.3. Simptomi i dijagnostička obrada karcinoma pluća

Većina bolesnika s karcinomom pluća prezentirati će se već u uznapredovalom stadiju bolesti, dijelom zbog agresivne prirode bolesti a dijelom zbog čestog odsustva simptoma u ranijim stadijima. Simptomi mogu nastati uslijed lokalnih (intratorakalnih) učinaka tumora (npr. kašalj, iskašljavanje krvi, pleuritička bol, bol u ramenu, paraliza glasnica), udaljenih

učinaka presadnica (najčešće u jetru, kosti i mozak) i paraneoplastičnih fenomena (npr. hiperkalcemija, hiperkortizolizam, hiperkoagulabilnost, različiti neurološki sindromi,...). U studiji koja je proučavala bolesnike s NSCLC, najčešći simptomi u trenutku postavljanja dijagnoze bili su kašalj (55%), zaduha (45%), bol (38%) i gubitak na tjelesnoj težini (36%) (12). Cilj početnog pristupa bolesniku sa sumnjom na karcinom pluća je prikupiti dovoljno kliničkih (anamnezom i fizikalnim statusom) i radioloških podataka kako bi se moglo nastaviti s dijagnostičkim postupcima potvrde (histološkim ili citološkim) te određivanja stadija bolesti. Najvažnija radiološka metoda je CT prsnog koša i gornjeg trbuha kojim se procjenjuje lokalna proširenost tumora ali i zahvaćanje struktura medijastinuma, pleure, jetre i nadbubrežnih žlijezdi. Uzimanje uzoraka za citološku/histološku potvrdu bolesti ovisiti će o radiološki utvrđenoj proširenosti bolesti a može uključivati bronhoskopiju, torakocentezu, punkciju/biopsiju limfnog čvora, jetre, itd. PET CT se ne preporuča učiniti kod svakog bolesnika, već kod onih kod kojih je postavljena sumnja ili potvrđen NSCLC u ograničenom odnosno potencijalno operabilnom stadiju bolesti.

Ponekad se sumnja na karcinom pluća postavi i u posve asimptomatskih bolesnika koji su iz nekog drugog razloga učinili RTG ili su učinili CT prsnog koša u sklopu programa ranih probira („screening“). U Republici Hrvatskoj je, u svrhu rane detekcija i uspješnijeg liječenja, u prosincu 2019 započelo provođenje Nacionalnog programa za probir i rano otkrivanje u populaciji s povećanim rizikom od nastanka karcinoma pluća .

1.4. Klasifikacija karcinoma prema stadiju

Određivanje stadija bolesti je ključno jer određuje način liječenja. Najčešće korišteni sustav određivanja stadija karcinoma naziva se TNM klasifikacijski sustav. Kategorija T u TNM daje informacije o tumoru, o njegovoj veličini i odnosu s okolnim tkivima i vitalnim strukturama. Kategorija N opisuje proširenost karcinoma na limfne čvorove, dok M označava proširenost na udaljene organe. Kombinacijom različitih potkategorija T, N i M, određujemo konačni

stadij bolesti (Tablica 1) . Tablica1. Klasifikacija karcinoma pluća prema stadiju
(Modificirano prema ESMO serija vodiča za bolesnike)

Stadij I A	tumor nije veći od 3 cm	Rani stadij karcinoma
Stadij IB	tumor je veličine od 3-5 cm	
Stadij IIA	tumor je od 5 do 7 cm ili tumor je veći od 5 cm i proširio se samo na obližnje limfne čvorove	
Stadij IIB	tumor je veći od 5 cm i proširio se samo na obližnje limfne čvorove ili je tumor veći od 7 cm i proširen je na druge dijelove pluća ali ne i na limfne čvorove	
Stadij III A	Tumor je veći od 7 cm ili je bilo koje veličine, proširio se na limfne čvorove ili se nije proširio ali postoji više od jednog tumora u istom režnju, može biti proširena i na druge dijelove pluća.	Lokalno uznapredovali karcinom pluća
Stadij III B	Tumor je bilo koje veličine i proširio se na tkiva udaljena od pluća, može postojati više tumora u različitim režnjevima istog plućnog krila, ili se može proširiti u više limfnih čvorova.	
Stadij IV	Tumor je bilo koje veličine , može ali i nemora biti proširen na limfne čvorove. Proširio se na oba plućna krila, i na druge dijelove tijela i prisutne su metastaze.	Metastatski karcinom

2. Liječenje NSCLC

Liječenje ovisi o histološkom tipu, molekularnom profilu i stadiju bolesti (14,15). Kod stadija bolesti I i II, izbor liječenja je operativni zahvat s ili bez adjuvante kemoterapije i zračenja nakon zahvata i definitivnog (histopatološkog) određivanja stadija bolesti. Stadij III dijeli se na tri podstadija (A, B i C), a pristup liječenju je multimodalan i najčešće uključuje kemoterapiju (neoadjuvantnu i adjuvantnu) i zračenje, a može uključivati i operativni zahvat (kod stadija III A) te imunoterapiju (po provedenoj kemoterapiji i zračenju u stadija III B i IIIC). Liječenje stadija IV je sistemsko, a zračenje i operativni zahvati primjenjuju se jedino u svrhu palijacije.

2.1. Sistemsko liječenje stadija IV NSCLC

Unatrag samo 15tak godina, jedina opcija u sistemskom liječenju proširenog (metastatskog) oblika NSCLC bila je kemoterapija a izbor vrste kemoterapije ovisio je o histološkom tipu tumora. Danas su se stvari u značajnoj mjeri promijenile i kod odabira prve linije sistemske terapije, osim histološkog tipa, potrebno je poznavati status mutacija tumora te ekspresiju PD-L1 (16). U slučaju metastatskog adenokarcinoma pluća i prisutnosti jedne od „pogonskih“ mutacija (EGFR, ALK, ROS1), prvi izbor u liječenju su lijekovi koji ciljano djeluju na neku od navedenih mutacija (afatinib, gefitinib, erlotinib, krizotinib, alektinib). Ukoliko nije dokazana niti jedna „pogonska“ mutacija, izbor terapije ovisiti će o ekspresiji PD-L1 u tumorskim stanicama. Ako je ekspresija veća od 50%, započinje se liječenje imunoterapijom, kod ekspresije od 1 do 49% kombinacijom imunoterapije i kemoterapije dok je u slučaju da je ekspresija PD-L1 <1% prvi izbor liječenja i dalje kemoterapija. S obzirom na izrazito rijetku pojavnost „pogonskih“ mutacija kod karcinoma pločastih stanica, izbor prve linije liječenja najčešće ovisi isključivo o ekspresiji PD-L1. Kemoterapijski protokoli se obično sastoje od dva lijeka (od kojih je jedan platina), dok se u prvoj liniji liječenja

imunoterapijom uglavnom koristi pembrolizumab. U slučaju progresije bolesti, odabir sistemskog liječenja u drugoj liniji ponovno ovisi o histološkom tipu, statusu mutacija te tipu liječenja provedenom u prvoj liniji. Tako druga linija liječenja može biti kemoterapija, druga generacija „ciljane“ terapije ili pak imunoterapija.

2.2. Imunološki sustav i principi imunoterapije

Ljudski imunološki sustav je mreža stanica i organa zaduženih za obranu tijela od „stranih“ napadača poput bakterija, virusa, gljiva i stanica karcinoma. Temeljna uloga imunološkog sustava jest razlikovanje „tuđeg“ od „vlastitog“ te uklanjanje „tuđih“ antigena. Postoje dvije osnovne vrste obrambenih mehanizama: nespecifični (urođeni) i specifični (stečeni). Urođeni djeluje i bez prethodnog dodira organizma s određenim antigenom i usmjerena je protiv praktično svih antigena koji ulaze u organizam. Od brojnih mehanizama urođene imunosti, najvažniji su anatomske i fiziološke zapreke (koža, rožnica, sluznice), stanice nespecifične imunološke obrane (fagociti i prirođeneubilačke (NK) stanice te humoralne sastavnice poput sustava komplementa i proteina akutne faze upale. Specifični (stečeni) imunitet nastaje tijekom života i glavna mu je osobina sposobnost učenja, prilagodbe i pamćenja. Stečenu imunost odlikuju specifičnost (za antigen), raznolikost (veliki broj različitih receptora za antigen), mogućnost razlikovanja vlastitoga od tuđeg i imunološka memorija. Sastoji se od dva kraka imunoreakcije: staničnog (glavni nosioci jesu aktivirani makrofazi i limfociti T) i humoralnog (aktivirani B limfociti) a značajnu ulogu igraju i njima pridružene antigen-prezentirajuće stanice. Normalno, stečeni imunološki sustav reagira na strane antigene te dolazi do klonalne ekspanzije antigen-specifičnih CD8⁺ T stanica i/ili CD4⁺ pomagačkih T stanica. Iako se antigeni nalaze na površini svih stanica, u normalnim uvjetima imunološki sustav osobe ne reagira na svoje vlastite stanice. U regulaciji odgovora sudjeluju brojni nadzornici imunološkog sustava i regulatorne T stanice. PD-1 je protein na površini stanica čija je uloga regulacija odgovora imunološkog sustava na stanice vlastitog

organizma smanjivanjem razine odgovora imunološkog sustava i promocijom tolerancije na "svoje" stanice supresijom T staničnog odgovora (17). Ovaj mehanizam sprječava nastanak autoimunih bolesti, ali isto tako može i spriječiti imunološki sustav u ubijanju stanica karcinoma. Mehanizam djelovanja PD-1, nadzorne točke imunološkog sustava je dvojak. Prvo, promiče apoptozu (programiranu staničnu smrt) antigen-specifičnih T stanica u limfnim čvorovima i drugo, smanjuje apoptozu regulatornih T stanica. PD-L1 je transmembranski protein koji, vezanjem na PD-1 dovodi transmisije inhibitornog signala koji potom smanjuje proliferaciju i potiče apoptozu antigen-specifičnih T stanica u limfnim čvorovima, istovremeno smanjujući apoptozu T regulatornih stanica.

CTLA-4 je proteinski receptor koji također djeluje kao nadzornik imunološkog sustava i smanjuje imunološki odgovor. Normalno je izražen na T regulatornim stanicama no u konvencionalnim T stanicama bude izražen tek nakon aktivacije – mehanizam koji posebno izražen kod tumora (18). Njegova glavna uloga je prijenos inhibitornog signala T stanicamavezanjem molekula CD80 (B7-1) i CD86 (B7-2) na antigen-prezentirajućim stanicama. Navedeni proteini i signalni putovi pobuđeni njihovom aktivacijom osiguravaju potrebne mehanizam za minimiziranje neželjene autoimunosti i oštećenja perifernih tkiva nakon što imunološke stanice odrade svoj posao.

Tumorski antigeni su organizmu strane tvari koje bi tjelesni imunološki sustav trebao prepoznati, aktivirati se i uništiti ih. No, stanice karcinoma mogu "oteti" ove mehanizme tako što same proizvode PD-L1 čime suzbijaju imunološki odgovor organizma na tumor (19) . Temeljem tih saznanja, u zadnjih je 5 godina nastala prava revolucija u pristupu liječenju mnogih karcinoma pa tako i NSCLC. Razvijeni su različiti lijekovi (monoklonska protutijela) koji inhibiraju navedene mehanizme nadzora (tzv. „checkpoint“ inhibitori) i ciljaju bilo PD-1 (pembrolizumab, nivolumab), PD-L1 (atezolizumab, durvalumab) ili CTLA-4 (ipilimumab). Odabir ovisi o vrsti karcinoma, karakteristikama bolesnika i liniji liječenja i svi se primjenjuju

intravenoznom infuzijom. Mogu se primjenjivati samostalno ili u kombinaciji s kemoterapijom ili međusobno (20).

3.Nuspojave imunoterapije

Nuspojave su sve štetne i neželjene reakcije organizma na upotrebu određenih lijekova, koje su nastale uz pridržavanje doze i načina primjene. Nuspojave koje nastaju uslijed liječenja s inhibitorima imunosnih nadzornih točaka obično se javljaju u početku liječenja i uglavnom su blažega oblika, no mogu biti i jako izražene te prouzročiti prekid liječenja. Nuspojave vezane uz ove lijekove uzrokovane su aktivacijom imunološkog sustava s razvojem auto-antitijela i može „napasti“ bilo koji organski sustav. Nuspojave mogu zahvatiti jedan organski sustav, no u nekih bolesnika može doći i do razvoja multiplih (ne nužno istovremeno) nuspojava (21,22,23) .

Općenito, najčešće nuspojave su kožni simptomi (dermatitis) i to uglavnom vezano za upotrebu PD-1 ili PD-L1 inhibitora, dok su kod upotrebe CTLA-4 inhibitora najčešće gastrointestinalne nuspojave (proljev). Rijetke nuspojave uglavnom su neurološke, hematološke, reumatološke, bubrežne i srčane. Kod kombinacija liječenja vjerojatno je da će spektar nuspojava biti i širi. Nuspojave klasificiramo na skali od 1 do 4 (blage, umjerene, teške i vrlo teške) kako bi lakše usmjerili liječenje nuspojave ali i odlučili o eventualnom prekidu liječenja imunoterapijom. Prema načelima, liječenje imunoterapijom se nastavlja ili kratkoročno odgodi kod pojave simptoma 1 i 2 stupnja dok se kod stupnja 3 i 4 liječenje prekida dok se nuspojave ne saniraju a katkada i trajno (npr. kod težih oblika nuspojava vitalnih organa poput srca i pluća). Liječenje se uglavnom zasniva na primjeni topičkih ili sistemskih kortikosteroida odnosno nadomjesnoj hormonskoj terapiji u slučaju nuspojava koja zahvaća neku od endokrinih žlijezda (24). Uloga medicinske sestre / tehničara od velike je važnosti u edukaciji bolesnika o mogućnosti razvoja nuspojava i njihovom prepoznavanju od

strane bolesnika, prepoznavanju kliničkih simptoma i sprječavanju daljnjeg razvoja odnosno komplikacija. Nuspojave su brojene, a pravilna edukacija bolesnika i njegove obitelji od velike je važnosti za bolji učinak i uspješnost samoga liječenja.

Po dolasku na pregled medicinska sestra uzima anamnezu, mjeri vitalne parametre i težinu i uzima podatke vezane uz nuspojave.

Slika 2. Sastavnica sestrinske liste Klinike za plućne bolesti Jordanovac

Matični broj		Odjel		Datum	
Ime i prezime					
Dat. rođenja		Spol			
Adresa		Telefon			
Kontakt osoba					
Dijagnoza		TNM klasifikacija	ECOG		
Alergije	DA ☐	Lijekovi			
	NE ☐				
Fizička aktivnost	Samostalno ☐ Uz pomoć ☐	Oprema i pomagala			
Prehrana (osobitosti)					
Alternativni pripravci					
DA ☐ ; _____					
NE ☐					
RR	TEMP.	PULS	SaHbO2	F. disanja	
Tjelesna težina		Tjelesna visina	BMI	Debljina kožnog nabora	
Inicijalna procjena nutritivnog statusa				Napomena	
BMI ≤ 20.5		DA	NE		
Gubitak na tjelesnoj težini		DA	NE	koliko/kroz koje vrijeme	
Smanjen unos hrane u posljednjem tjednu		DA	NE	mučnina, povraćanje, bol, stezna titis, metalni okus u ustima, opstipacija, drugo	
Postavljena sonda (NG/NJ, PEG/PEJ)		DA	NE		
Kronične bolesti		DA	NE		
Dob ≥ 70 godina		DA	NE	DA - dodaj 1 bod	
NUTRITIVNI STATUS					
0 bodova ☐		1-2 boda ☐		≥ 3 boda ☐	
nema rizika		blaga pothranjenost		teški rizik	
BOL			LIJEKOV I POSTUPCI		
DA - VAS ☐		NE ☐		Koji?	

POP RATNE POJAVE		DA	NE
PROLJEV			
MUČNINA			
KOŽNI OSIP, SVRBEŽ, LJUŠTENJE ILI LABAVLJENJE KOŽE			
UMOR ILI SLABOST			
INFEKCIJE GORNJIH DIŠNIH PUTOVA			
GUBITAK NA TJELESNOJ TEŽINI			
POVEĆANJE TJELESNE TEŽINE			
ZNOJENJE			
HIPERGLIKEMIJA			
HIPONATRIJEMIJA			
UTRNULOST, SLABOST, TRNCI ILI ŽAREĆA BOL U RUKAMA I NOGAMA			
GLAVOBOLJA			
OMAGLICA			
HIPERTENZIJA Promjena u dosadašnjim vrijednostima)			
KAŠALJ I OTEŽANO DISANJE (PNEUMONITIS)			
KOLITIS, STOMATITIS, OPSTIPACIJA, POVRAĆANJE, BOL U ŽELUCU			
VITILIGO, GUBITAK KOSE			
BOL U MIŠIČIMA, KOSTIMA I ZGLOBOVIMA			
VRUĆICA			
EDEM			
ALERGIJSKE REAKCIJE POVEZANE S INFUZIJOM LIJEKA			
OSTALO			
PROVEDENA EDUKACIJA O POP RATNIM POJAVAMA	DA ☐	NE ☐	
EDUKACIJU PROVEO			
PACIJENT DOBIO UPUTE	Pismene ☐	Usmene ☐	

Osobitosti o bolesniku

Potpis medicinske sestre

3.1.Dermatološki sustav

Dermatološke nuspojave su najčešće nuspojave i uglavnom se javljaju u početku liječenja, u roku od 3 do 6 tjedana. Čak do 50% bolesnika na terapiji CTLA-4 inhibitorima te 30-40% bolesnika na terapiji PD-1/PD-L1 inhibitorima razvije neki oblik kožne nuspojave i to najčešće osip (Slika 3) (21). Alopecija se pojavljuje u 1 do 2 % pacijenta, a ostale kožne nuspojave uključuju vitiligo, paronihiju (slika 3) i opće lokane kožne reakcije nastale na mjestima aplikacije intravenozne primjene lijeka (eritem, urtikarija, hiperpigmentacija, edem).

Kod kožnih nuspojava medicinske intervencije usmjerene su na

- edukaciju i informiranje bolesnika prilikom početka primjene terapije o mogućoj kožnoj nuspojavi.
- Savjetovanje bolesnika o izbjegavanju izloženosti sunčevim zrakama i korištenju adekvatnih zaštitnih krema.
- edukaciju o poduzimanju mjera za sprječavanje moguće infekcije.

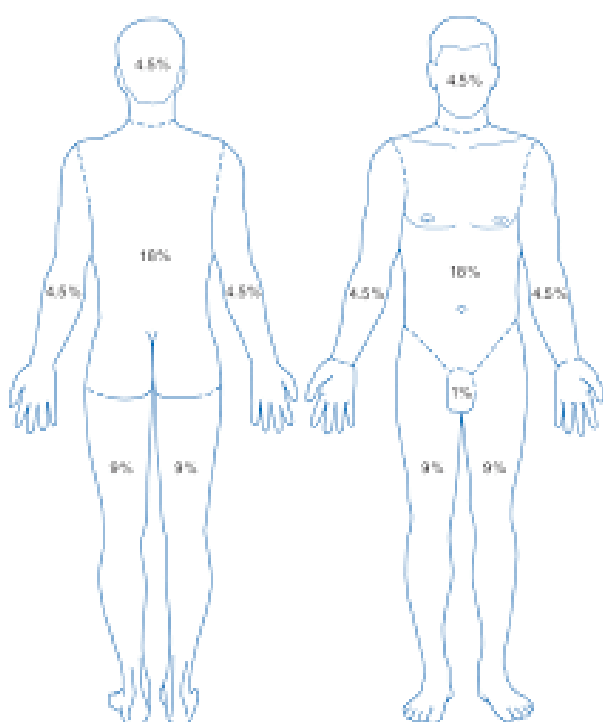
Slika 3. Kožni osip i paronihija



Osip stupnja 1 podrazumijeva pojavu osipa na manje od 10% tjelesne površine (BSA) (slika 4). Stupanj 2 znači pojavu osipa na 10% do 30% tjelesne površine i utječe na kvalitetu života bolesnika. Stupanj 3 i 4 znači da je osipom prekriveno više od 30% kože i da bolesnik ima određen stupanj ograničenja dnevnih aktivnosti, probleme sa spavanjem ili da je čak životno

ugrožen i zahtjeva hospitalizaciju, često i u jedinici intenzivnog liječenja. Najteži oblik je pojava Stevens-Johnsonov sindroma (toksična epidermalna nekroliza). Liječenje se, ovisno o stupnju promjena, sastoji od primjene topičkih i/ili sistemskih kortikosteroida i privremenog ili potpunog obustavljanja imunoterapije.

Slika 4. Regionalna raspodjela tjelesne površine (BSA) u odraslih.



Primjenom imunoterapije prisutan je visok rizik za oštećenjem tkiva. Sestra tijekom prikupljanja podataka procjenjuje trenutno stanje kože i sluznica te nutritivni status bolesnika, a kao cilj si postavlja da koža i sluznice neće biti oštećene.

Sestrinske intervencije su:

- edukacija bolesnika i njegove obitelji o redovitom provođenju njege
- poduka bolesnika o prvim znakovima oštećenja kože i tretiranju blažih oblika osipa
- zaštita ruku platnenim rukavicama u slučaju svrbeža kože

- edukacija o važnosti pravilnog unosa tekućine i hrane

Stomatitis je upala sluznice usne šupljine i očituje se crvenilom i mjehurićima. Mukozitis je upala sluznice ždrijela praćena otežanim gutanjem i žvakanjem. Oralnakandidijaza (Slika 5) je gljivična infekcija *Candida albicans*. Sestra / tehničar prikuplja podatke o pacijentovoj oralnoj higijeni, nutritivnom statusu i izgledu sluznice usne šupljine. Cilj je da sluznica usne šupljine ostane očuvana.

Slika 5. Oralna kandidijaza



Sestrinske intervencije su:

- savjetovanje bolesnika o izbjegavanju alkoholnih pića, kave, cigareta i začinjene hrane
- edukacija bolesnika o redovitom četkanju zubi mekanom četkicom i redovitom ispiranju usne šupljine tekućinom za ispiranje usta
- edukacija bolesnika o pravilnoj primjeni analgetika ili lokalnog anestetika u obliku gela (Gelclair)
- savjetovanje bolesnika o uvođenju kašaste ili tekuće prehrane bogate vitaminima i bjelančevinama
- savjetovanje bolesnika o uzimanju većih količina tekućine kako bi se spriječila isušenost sluznice usne šupljine

Alopecija je trajni ili prolazni gubitak kose a gubitak može biti potpuni ili djelomični. Gubitak kose u većini je slučajeva privremen, a kosa najčešće raste nakon završetka liječenja. Ponovnim rastom kose, ona može biti drugačije strukture ili boje. Ova nuspojava dovodi do psihičkih poteškoća, gubitka samopouzdanja što bitno utječe na kvalitetu života.

Sestrinske intervencije su:

- edukacija bolesnika, prije početka imunoterapije, o mogućoj pojavi alopecije
- savjetovanje o pribavljanju i nošenju perike ili marame i eventualnom šišanju kose prije ispadanje kose
- pružanje emocionalne podrške
- informiranje bolesnika o predviđanju trajanja gubitka kose
- procjena utjecaja alopecije na kvalitetu života bolesnika
- edukacija bolesnika o korištenju nježne četke

3.2. Gastrointestinalni sustav

Proljev je pojava učestalih stolica meke ili tekuće konzistencije. Stupanj i trajanje ovise o dozi lijeka i psihičkom stanju. Najčešće se proljev pojavljuje 6 tjedana od početka liječenja, odnosno kasnije u odnosu na pojavu dermatoloških nuspojava. Učestalost proljeva mnogo je veća kod pacijenta koji su primali CTLA-4 u usporedni s PD-1 inhibitorima (24).

Stupanj 1 podrazumijeva da se bolesnik dobro osjeća uz manje od 3 proljevaste stolice dnevno. Bolesnik s nuspojavom stupnja 2 ima 4 do 6 proljevastihstolicapraćenih bolovima i mučninom, a moguća je i pojava krvi u stolici. Kod stupnja 3 i 4, stolica se javlja unutar jednog sata od jela uz pojavu dehidracije, vrućice i tahikardije. Sestra prikuplja podatke o

učestalosti i konzistenciji proljevastih stolica tijekom 24 sata, primjesama krvi, gnoja i sluzi u stolici. Cilj koji sestra postavlja je da bolesnik neće biti dehidriran

Sestrinske intervencije su:

- edukacija bolesnika o odgovarajućoj dijeti, prehrani koja sadrži velike količine proteina, kalorija i natrija
- edukacija bolesnika o unosu barem 3000 ml tekućine dnevno uz izbjegavanje mlijeka i mliječnih proizvoda

Opstipacija je neredovito i otežano pražnjenje suhe i tvrde stolice, popraćeno je osjećajem bolne i neugodne defekacije. Sestra prikuplja podatke o redovitosti defekacije, uporabi lijekova i laksativa, prehrambenim navikama i unosu tekućine. Cilj je da pacijent neće biti opstipiran.

Sestrinske intervencije su:

- edukacija bolesnika o pravilnom unosu namirnica bogate vlaknima poput žitarica , voća i povrća
- Poticanje na i edukacija o važnosti fizičke aktivnosti i šetnje
- Edukacija o pravilnoj upotrebi laksativa

Mučnina je osjećaj nelagode u gornjem dijelu probavnog sustava koji može dovesti do povraćanja, a povraćanje je stanje snažnog refleksa izbacivanja sadržaja želuca. Sestra prikupljanjem podataka saznaje podatke o prehrani, tjelesnoj aktivnosti, simptomima vezanim uz stanje mučnine i povraćanja i procjenjuje stanje usne šupljine. Cilj koji je postavljen je da bolesnik neće imati mučninu i neće povraćati.

Sestrinske intervencije su:

- Edukacija bolesnika o unosu dovoljne količine vode i izbjegavanju zaslađenih i gaziranih napitaka
- Edukacija bolesnika o izbjegavanju masne i teške hrane i konzumiranja suhe hrane
- Edukacija bolesnika o izbjegavanju fizičke aktivnosti neposredno nakon jela
- Edukacija bolesnika o redovitom uzimanju propisane terapije antiemetikima

3.3. Jetra

Hepatitis je najčešća jetrena nuspojava i pojavljuje se u oko 5% bolesnika na anti-PD-1 terapiji a medijan pojavljivanja je 6 do 14 tjedana nakon započinjanja terapije (21). Bolesnici imaju povišene jetrene enzime no često su bez simptoma. Ukoliko imaju simptome, to mogu biti umor, osjećaj slabosti, blagi bolovi u zglobovima ili mišićima, smanjeni apetit, gubitak težine, mučnina, svrbež, osip, proljev i nadutost. Prije svake primjene imuoterapije treba kontrolirati razinu jetrenih funkcija.

Sestrinska dijagnoza kod nuspojave hepatitis može biti smanjene tjelesne težine.

Sestra prikuplja podatke o prehrambenim navikama i podatak o tjelesnoj težini, procjenjuje BMI i stupanj samostalnosti. Cilj je da bolesnik neće dalje gubiti na težini.

Sestrinske intervencije su

- Vaganje bolesnika prilikom pregleda prije primjene terapije
- Edukacija bolesnika o važnost unosa propisane količine hrane određenih kalorijskih vrijednosti
- Izrada plana prehrane u suradnji s nutricionistom
- Pružanje psihološke potporu
- Poticanje bolesnika na provođenje oralne higijene prije i poslije jela
- Izrada dnevnog plan tjelesnih aktivnosti

- Poticanjevođenja dnevnika prehrane i tjelesnih aktivnosti
- Upute bolesniku da uvijek jede na određenom mjestu i da ima osiguran mir
- Savjetovanje bolesnika da žvače polako

3.4. Endokrinološki sustav

Umor je najčešća nuspojava koja se javlja kod bolesnika i to uglavnom u blažem obliku. Tada je važno pregledati štitnjaču, hipofizu te obradu eventualnih ostalih endokrinih poremećaja. Umor je stanje smanjene radne sposobnosti i učinkovitosti. Bol u mišićima, kostima i zglobovima javlja se kod 2 do 12 % bolesnika, češće je kod liječenja s inhibitorima PD-1 (25). Sestra će prikupiti podatke o tjelesnoj aktivnosti, odmoru i spavanju, prehrani, trajanju umora, utjecaju umora na svakodnevni život i lijekovima koje bolesnik uzima. Sestra će procijeniti emocionalno i mentalno stanje bolesnika. Ciljevi su da će bolesnik znati organizirati dnevne aktivnosti i neće osjećati umor.

Sestrinske intervencije su

- Izraditi plan dnevnih aktivnosti
- Odrediti prioritetne aktivnosti, uz provođenje umjerene tjelovježbe
- Poticati bolesnika da aktivno sudjeluje u samozbrinjavanju
- Educirati bolesnika o prehrani
- Educirati bolesnika o uzročnicima nastanka umora i potrebi promjene životnog stila.

Najčešće endokrine nuspojave su hipo- i hipertireoiditis te hipofizitis dok se ostale endokrinopatije (poput primarne adrenalne insuficijencije, šećerne bolesti tip 1, hiperkalcemije i hipoparatiroidizma) pojavljuju znatno rjeđe. Bolesnici s poremećajem rada štitnjače su često bez značajnijih simptoma te se poremećaj utvrdi temeljem laboratorijske obrade. Teži oblici hipo- ili hipertireoidizma uključuju simptome koji se i inače javljaju kod

navedenih stanja (nervoza, tjeskoba i razdražljivost, promjene raspoloženja, poteškoće sa spavanjem, trajni umor i slabost, osjetljivost na toplinu ili hladnoću, dobitak ili gubitak na težini, bolovi u mišićima, suha i ljuskasta koža, palpitacije i aritmije, itd.). Teži oblici hipofizitisa mogu se manifestirati glavoboljom, posturalnom hipotenzijom, pretjeranim žedanjem i, rijetko, poremećajima vida (dvoslike).

Sestra prikupljanjem podataka saznaje simptome i znakove bolesti i procjenjuje znakove poput otekline, promjene boje kože na vratu te okom vidljivu uvećanja limfnih čvorova. Sestrinske dijagnoze koje se mogu pojaviti u procjeni nuspojava endokrinološkog sustava su: akutna bol, mučnina i anksioznost. Anksioznost je nejasan osjećaj straha praćen tjeskobom. Sestra će procijeniti stupanj anksioznosti a cilj koji postavlja je da će se bolesnik pozitivno suočiti s anksioznosti.

Sestrinske intervencije:

- Stvoriti profesionalno empatijski odnos s bolesnikom koji je anksiozan
- Stvoriti osjećaj sigurnosti te biti uz bolesnika kad je to potrebno
- Stvoriti osjećaj povjerenja i pokazati stručnost
- Redovito informirati bolesnika o tretmanu i planiranim postupcima
- Potaknuti bolesnika da izrazi svoje osjećaje
- Poučiti bolesnika pravilnom uzimanju anksiolitika
- Kontrolirati i nadzirati uzimanje terapije

3.5. Dišni sustav

Pneumonitis se javlja u <5% bolesnika na imunoterapiji (21). Iako je pojavnost teškog oblika (stupanj 3 i 4) rijetka (1-2%) jedan je od najčešćih uzroka smrti povezanih s imunoterapijom (22). Simptomi koji se javljaju uključuju otežano disanje i bolova u prsima.

Sestra prikuplja podatke o vitalnim funkcijama, procjenjuje bol i stupanj zaduhe i procjenjuje bolesnikov stupanj samozbrinjavanja. Cilj je da će bolesnik provoditi svakodnevne aktivnosti bez znakova napora.

Sestrinske intervencije su:

- Prepoznati čimbenike koji utječu na neučinkovito disanje
- Educirati bolesnika o pravilnom iskašljavanju
- Educirati bolesnika o planiranju dnevnih aktivnosti i odmora
- Educirati bolesnika da izbjegava gužvu i zadimljene prostore

3.6. Neurološki sustav

Neurološke nuspojave nisu česte i, prema podacima iz mnogih studija, javljaju se uotprilike 4 do 6 % bolesnika liječenih CTLA-4 inhibitorima ili PD-1 inhibitorima (23). Najčešći simptomi su slabost mišića, ukočenost i poteškoće s disanjem.

Sestrinska dijagnoza kod neuroloških simptoma je: rizik za pad. Sestra prikuplja podatke o pokretljivosti, kognitivnom statusu, samozbrinjavanju i lijekovima koje uzima. Procjenjuje rizik za pad pomoću Morseove ljestvice za procjenu rizika za pad (Slika 6). Cilj je da se bolesnik pridržava sigurnosnih mjera za sprječavanje pada.

Sestrinske intervencije su

- Uputiti bolesnika u postojanje rizika za pad
- Educirati bolesnika o korištenju ortopedskih pomagala
- Dogovoriti s bolesnikom korištenje naočala ili slušnog aparata
- Provjeriti je li bolesnik shvatio upute
- Provjeriti pridržava li se bolesnik uputa

Slika 6. Morseova skala za procjenu rizika za pad

Prethodni padovi	DA	25
	NE	0
Druge medicinske dijagnoze	DA	15
	NE	0
Pomagala pri kretanju	Namještaj	30
	Štake, štap, hodalica	15
	Ne koristi pomagala, mirovanje u krevetu, kretanje uz pomoć medicinske sestre / tehničara, invalidska kolica	0
Infuzija	DA	20
	NE	0
Stav / premještanje	Oštećenje (nestabilan, poteškoće pri uspravljanju tijela)	20
	Slab	10
	Normalan, miruje u krevetu, nepokretan	0
Mentalni status	Zaboravlja ograničenja	15
	Orijentiran u odnosu na vlastitu pokretljivost	0

3.7. Bubrežni sustav

Simptomi vezani uz bubrege su prisutni kod manje od 1 % osoba liječenih CTLA-4 inhibitorima ili PD-1 inhibitora (23). Značajno oštećenje funkcije bubrega liječi se intravenoznim kortikosteroidima i specijalističkim zahvatom, te može zahtijevati prekid ili zaustavljanje liječenja inhibitorom imunskih nadzornih točaka. Retencija urina je stanje nepotpunog pražnjenja mokraćnog mjehura, a sestra prikuplja podatke o unosu tekućine kroz

24 sata i podatke o prisutnosti boli kod mokrenja te mlazu urina i procjenjuje razinu samozbrinjavanja. Cilj je da bolesnik neće osjećati pritisak u mokraćnom mjehuru.

Sestrinske intervencije su:

- Dokumentirati unos i izlučivanje tekućine
- Izraditi plan unosa tekućine sukladno bolesnikovim potrebama
- Educirati bolesnika kako prepoznati znakove i simptome punog mjehura
- Educirati bolesnika kako izazvati podražaj mokrenja kad osjeti napetost (Credeov manevar, Kegelove vježbe)
- Obavijestiti liječnika o retenciji urina kod pacijenta

3.8. Kardiovaskularni sustav

Srčane upala (miokarditis) je rijetka i javlja se u manje od 1% bolesnika na imunoterapiji, no kad se javi gotovo uvijek zahtijeva prekid terapije (21). Simptomi koji se mogu javiti su umor, slabost, palpitacije, aritmije, znakovi srčanog popuštanja. Autoimuni perikarditis je iznimno rijedak a bolesnik se može prezentirati vrućicom i bolom u prsima koji se smanjuje u sjedećem položaju i pregibanju prema naprijed.

Sestrinska dijagnoza

Bol je neugodan nagli ili usporeni osjetilni i čuvstveni doživljaj koji proizlazi iz stvarnih ili mogućih oštećenja tkiva s predvidljivim završetkom u trajanju kraćem od 6 mjeseci.

Sestrinske intervencije su:

- procijeniti karakter boli – skale od 0-10 (slika 7)
- procijeniti lokalizaciju, dužina, i intenzitet boli

- Educirati bolesnika o kontroli krvnog tlaka i pulsa
- Edukacija o pravilnoj primjeni ordiniranih lijekova

Slika 7. Skala boli

Upišite u tablicu jačinu svoje boli

Lijek koji uzimam: A _____ B _____ C _____

Datum početka mjerenja boli: _____

dan	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
1. mjesec	1																														
2.	2																														
1. mjesec	1																														
2.	2																														

4.Zaključak

Medicinska sestra / tehničar je dio multidisciplinarnog tima i ima iznimno važnu ulogu u ranom prepoznavanju nuspojava i sprječavanju komplikacija. Svakodnevni rad medicinske sestre u ambulantni dnevne bolnice, ili na odjelu, omogućava sustavno praćenje cjelokupnog zdravstvenog stanja bolesnika. Na Klinici za plućne bolesti Jordanovac sestre vode trajnu i kontinuiranu dokumentaciju koja je sastavni dio povijesti bolesti. Prilikom svakoga pregleda medicinska sestra uzima anamnezu i mjeri vitalne funkcije. Sastavnice sestrinske liste razlikuju se s obzirom na protokole terapije, a lista pacijenta na imunološkoj terapiji sadrži niz različitih nuspojava. Praćenje nuspojava od samog početka primjene imunoterapije od iznimne je važnosti u liječenju samih nuspojava pa tako i cjelokupnog liječenja.

Bolesnici na imunoterapiji uglavnom imaju blaže nuspojave, ali je njihova pojavnost šireg spektra te zahtjeva iznimno dobro uzimanje anamneze i sustavno praćenje bolesnikova općeg stanja, pojavnosti novih simptoma i njihove težine. Kao što je širok spektar nuspojava, sukladno tome mnogobrojne su i sestrinske intervencije usmjerene na rješavanje problema. Ponekad je potrebno uključiti obitelj i druge članove tima poput psihologa i fizioterapeuta. Imunoterapija je još uvijek novost za bolesnike i medicinsko osoblje. Stoga medicinske sestre, na temelju svoga specifičnog onkološkog znanja i umijeća, posebnu pažnju obraćaju na edukaciju, ohrabrenje i motivaciju bolesnika.

5.Zahvala

Veliku zahvalnost dugujem svojoj mentorici, doc.dr.sc.Mateji Janković Makek, koja mi je pomagala svojim savjetima i motivacijom pri izradi ovog diplomskog rada .

Posebnu zahvalnost i mojim kolegicama s Klinike za plućne bolesti Jordanovac koje su mi pružile podršku da upišem ovaj studij.U prvom redu, veliko hvala glavnoj sestri Zavoda za onkologiju- mag.med.tech.SandriKarabatić i glavnoj sestri Dnevne onkološke bolnice - bacc. med.teh. Marini Vrdoljak te kolegici Ružici Brčini .

Veliku zahvalnost dugujem i svome suprugu i roditeljima što su uvijek bili uz mene.

Hvala svima!

6. Literatura

1. Source: Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin, in press. Dostupno na <https://www.wcrf.org/dietandcancer/cancer-trends/lung-cancer-statistics>
2. Lubin JH, Caporaso NE. Cigarette smoking and cancer risk: modeling total exposure and intensity. Am J Epidemiol. 2007;166:479-89.
3. Stayner L, Bena J, Sasco AJ, i sur. Lung cancer risk and workplace exposure to environmental tobacco smoke. Am J Public Health. 2007;97:545-51.
4. Abar L, Vieira AR, Aune D, i sur. Blood concentrations of carotenoids and retinol and lung cancer risk: an update of the WCRF-AICR systematic review of published prospective studies. Cancer Med 2016;5(8):2069-83. Dostupno na <https://www.wcrf.org/dietandcancer/cancer-trends/lung-cancer-statistics>
5. Darby S, Hill D, Auvinen A, Barros-Dios JM, i sur. Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. BMJ. 2005;330:223.
6. Capak K, Kralj V, Brkić Biloš I. Usporedba vodećih javnozdravstvenih pokazatelja u Republici Hrvatskoj i Europskoj uniji, 2017. Dostupno na https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2017/01/Pokazatelji_RH_EU.pdf
7. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Lung Cancer. V.4.2019. Dostupno na <https://www.cancer.org/cancer/lung-cancer/about/what-is.html#references>
8. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Small Cell Lung Cancer. V.1.2019. Dostupno na <https://www.cancer.org/cancer/lung-cancer/about/what-is.html#references>
9. Araujo LH, Horn L, Merritt RE, i sur. Cancer of the Lung: Non-small cell lung cancer and small cell lung cancer. In: Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, Kastan MB, Tepper JE, eds. *Abeloff's Clinical Oncology*. 6th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier; 2020. Dostupno na <https://www.cancer.org/cancer/lung-cancer/about/what-is.html#references>
10. National Cancer Institute. Physician Data Query (PDQ). Health Professional Version. Non-Small Cell Lung Cancer Treatment. 2019. Dostupno na: <https://www.cancer.gov/types/lung/hp/non-small-cell-lung-treatment-pdq>

11. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. International Agency for Research on Cancer, Lyon 20, Dostupno na [https://www.jto.org/article/S1556-0864\(15\)33571-1/abstract#seccestitle270](https://www.jto.org/article/S1556-0864(15)33571-1/abstract#seccestitle270)
12. Kocher F, Hilbe W, Seeber A, i sur. Longitudinal analysis of 2293 NSCLC patients: a comprehensive study from the TYROL registry. *Lung Cancer*. 2015 Feb;87(2):193-200. doi: 10.1016/j.lungcan.2014.12.006.
13. Mitsimponas N i Rauh S. Copyright 2017 European Society for Medical Oncology. All rights reserved worldwide: dostupno na <https://www.esmo.org/content/download/131276/2458900/1/ESMO-Vodic-za-Bolesnike-Zivot-s-Rakom.pdf>
14. Araujo LH, Horn L, Merritt RE, Shilo K, Xu-Welliver M, Carbone DP. Ch. 69 - Cancer of the Lung: Non-small cell lung cancer and small cell lung cancer. In: Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, Kastan MB, Tepper JE, eds. *Abeloff's Clinical Oncology*. 6th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier; 2020.
15. National Cancer Institute. Physician Data Query (PDQ). Health Professional Version. Non-Small Cell Lung Cancer Treatment. 2019. Dostupno na: <https://www.cancer.gov/types/lung/hp/non-small-cell-lung-treatment-pdq>
16. Osmani L, Askin F, Gabrielson E, Li QK. Current WHO guidelines and the critical role of immunohistochemical markers in the subclassification of non-small cell lung carcinoma (NSCLC): Moving from targeted therapy to immunotherapy. *Semin Cancer Biol*. 2018;52(Pt 1):103–109
17. Francisco LM, Salinas VH, Brown KE, i sur. PD-L1 regulates the development, maintenance, and function of induced regulatory T cells. *J Exp Med*. 2009;206(13):3015-29.
18. Walker LS, Sansom DM. The emerging role of CTLA4 as a cell-extrinsic regulator of T cell responses. *Nat Rev Immunol*. 2011;11(12):852.
19. Tumeh PC, Harview CL, Yearley JH, i sur. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature*. 2014 Nov;515(7528):568-71.
20. Hann CL, Wu A, Rekhtman N, Rudin CM. Chapter 49: Small cell and Neuroendocrine Tumors of the Lung. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 11th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2019. Dostupno na <https://www.cancer.org/cancer/lung-cancer/about/what-is.html#references>
21. Naidoo J, Page DB, Li BT, i sur. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Ann Oncol* 2015; 26:2375.
22. Spiers L, Coupe N, Payne M. Toxicities associated with checkpoint inhibitors – an overview. *Rheumatology* 2019; 58 (Suppl 7):vii7-vii16.

23. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer* 2017; 5:95.
24. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2018; 36:1714.
25. Maher VE, Fernandes LL, Weinstock C, et al. Analysis of the Association Between Adverse Events and Outcome in Patients Receiving a Programmed Death Protein 1 or Programmed Death Ligand 1 Antibody. *J Clin Oncol* 2019; 37:2730.

7.Životopis

Rođena sam 8. studenog 1989. godine u Banja Luci, Bosna i Hercegovina. U Republici Hrvatskoj živim od 1991 godine. Srednju Školu za medicinske sestre "Mlinarska" pohađala sam od 2004. do 2008. godine. Pripravnički staž odradila sam na Klinici za plućne bolesti Jordanovac te sam 2009 godine položila stručni ispit i stekla naziv medicinska sestra / tehničar. Preddiplomski redovni Stručni studij sestrinstva upisala sam na Zdravstvenom Veleučilištu u Varaždinu, upisala sam 2011. godine., te sam nakon prve godine nastavila studiranje na Zdravstvenom Veleučilištu u Zagrebu gdje sam diplomirala 2014. godine. i stekla sam naziv prvostupnica (baccalaureus) sestrinstva. Od 2009 godine radim na Klinici za plućne bolesti Jordovanovac, moje prvo radilište bio je Odjel postintenzivne njege na pripravničkom stažu (1 godina), zatim na intenzivnoj njezi 3 godine, a na odjelu za alergologiju 4 godine. Na odjelu sam svakodnevno provodila edukaciju bolesnika na inhalacijskoj terapiji te sam aktivno sudjelovala u predavanjima na Klinici i kongresima koje organizira Hrvatskotorakalno društvo (HTD). Uz HTD, članica sam i udruge Jedra. Od 2018 godine, radim na odjelu onkološke dnevne bolnice. Diplomski redovni studij sestrinstva pri Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu upisala sam 2018. godine.