

ZDRAVLJENJE S CITOSTATIKI IN PODPORNO ZDRAVLJENJE V OTROŠKI ONKOLOGIJI

Jožica Anžič

VLOGA CITOSTATIKOV V ZDRAVLJENJU RAKA PRI OTROKU

Izrodne celice otroških vrst raka so praviloma zelo ranljive za delovanje citostatikov (kemosenzitivne). V zdravljenju raka v otroštvu je kemoterapija najmanj enakovredna obsevanju in kirurškemu zdravljenju. Pogosto pa ima zdravljenje s citostatiki sploh osrednjo vlogo ali pa je celo edina uporabljena zdravilna metoda (npr. nekatere akutne levkemije in neHodgkinovi maligni limfomi).

ZDRAVLJENJE OTROŠKEGA RAKA ZAHTEVA INTENZIVNO KEMOTERAPIJO

Večina rakavih bul pri otroku so embrionalni sarkomi, ki pogosto vzniknejo globoko v notranjosti telesa in jih zato opazimo šele, ko je bula zelo velika (npr. Wilmsov tumor, nevroblastom v trebuhu). Pri akutnih levkemijah se opozorilni klinični znaki lahko pojavijo šele, ko se je v telesu razmnožilo že za kak kilogram rakavih celic. Ker je ob začetku zdravljenja tumorska bula velika, morajo biti tudi odmerki citostatikov sorazmerno visoki, če naj bo njihovo delovanje kurativno in ne le lajšalno.

Del rakavih celic ubeži poškodbi zaradi citostatikov, ker se umaknejo v neaktivno stanje ("zimsko spanje"), v katerem se ne množe in ne rastejo in zato ne potrebujejo in ne sprejemajo snovi iz okolja. Otroški sarkomi so hitro rastoči tumorji in je trajanje takšnega "zimskega spanja" rakavih celic kratko. Če bi bili presledki med posameznimi zdravljenji dolgi, bi se nepoškodovane ("prebujene") celice lahko namnožile v taki meri, da prvotni odmerki zdravila ne bi več zadostovali za njihovo uničenje. Zato je potek kemoterapije tudi po časovnem razporedu intenziven.

Naslov avtorice: Jožica Anžič, dr. med., Pediatrična klinika, Ljubljana

Če so rakave celice izpostavljene premajhnim koncentracijam citostatikov (ali premalo časa), da bi jih zdravilo povsem uničilo, lahko razvijejo različne obrambne mehanizme, s katerimi se ubranijo pred poškodbami pri naslednjih izpostavitvah istim zdravilom. Tumor začasno neha rasti ali se celo zmanjša, nato pa kljub nadaljevanju zdravljenja spet raste.

Temu se izognemo s pravilno visokimi odmerki zdravil, ki jim morajo biti celice izpostavljene tudi dovolj časa (npr. 96-urne infuzije citostatikov). Hkrati izberemo tako kombinacijo zdravil, da je njihov skupni škodljivi učinek na zdrava tkiva kar najmanjši, sešteva ali celo potencira pa se njihov kvarni učinek na rakave celice.

FAZE ZDRAVLJENJA

Zdravljenje s citostatiki poteka pogosto v treh fazah. Z uvodnim intenzivnim zdravljenjem skušamo doseči izginotje bolezni (remisijo). Sledi faza utrjevanja remisije (konsolidacija). Čeprav v obdobju remisije bolezni ne najdemo več, računamo, da je v telesu preostala še neka količina rakavih celic, ki jih običajne klinične preiskave ne morejo odkriti. Čeprav je teh celic razmeroma manj kot ob odkritju bolezni, je za njihovo uničenje potrebno tudi v tej fazi dajati zdravila v visokih odmerkih in v kratkih časovnih presledkih. Presaditev kostnega mozga je način zdravljenja, ki omogoča posebej intenzivno fazo konsolidacije. Zdravila dajemo v tako visokih odmerkih, da uničimo tudi matične celice bolnikovega kostnega mozga. Po končani kemoterapiji zagotovimo obnovo kostnega mozga, in s tem preživetje bolnika, s presaditvijo matičnih krvotvornih celic drugega človeka ali pa s transfuzijo hemopoetskih matičnih celic bolnika, ki smo jih iz telesa začasno odstranili med delovanjem citostatikov. Kadar je faza konsolidacije tako intenzivna, da je potrebno presajati matične celice, se z njo zdravljenje zaključí. Sicer pa fazi konsolidacije sledi faza, ki ji pravimo vzdrževanje remisije; ta pomeni običajno manj intenzivno zdravljenje. Presledki med zdravljenji so daljši, ali pa bolnik stalno dobiva manjše odmerke citostatikov, ki za zdrava tkiva niso posebno toksični. S to fazo skušamo uničiti še zadnje rakave celice, ki so preživele po prejšnjem zdravljenju. Računamo, da se bodo prej ali slej zbudile iz "zimskega spanja" in sprejele zanje uničujoče zdravilo.

Za nekatere bolezni je časovni razpored zdravljenja povsem drugačen: faze intenzivnega zdravljenja (kemoterapevtski cikli) si sledijo v enakomernih, kratkih časovnih presledkih. To zdravljenje je v celoti krajše kot zdravljenje po klasičnem načinu treh faz, kemoterapevtski cikli pa so izrazito intenzivni. Tako zdravljenje se uporablja za bolezni, za katere menimo, da pri njih izrodne celice niso sposobne dolgega "zimskega spanja". Zaradi velike možnosti razvoja rezistence na citostatike pa je tudi po doseženi klinični remisiji še potrebno dajati zdravila v visokih odmerkih.

IZBOR CITOSTATIKOV ZA ZDRAVLJENJE RAKA PRI OTROKU

Pri načrtovanju kemoterapevtskih kombinacij je treba pri izboru zdravil upoštevati možne kasne posledice za rastoči organizem. Če s tem ne ogrozimo uspeha proti raku usmerjenega zdravljenja, dajemo čim manj zdravil, ki bi otroku ogrozila zdrav razvoj, ali pa jih sploh ne uporabimo. Tako, na primer, v zdravljenju Hodgkinove bolezni uporabimo manj prokarbazina (Natulana) kot je načrtovano v klasičnih shemah bolezni. Tudi zdravilo Mustargen (nitrogen mustard) nadomeščamo z drugimi citostatiki. Obe zdravili bi lahko povzročili neplodnost.

Podofilinski zdravili etopozid in tenipozid (Vumon in Vepeside) lahko povzročita kasneje sekundarni rak. Če so časovni presledki med odmerki teh zdravil daljši in je celokupni odmerek zdravil v zdravljenju manjši, lahko to nevarnost preprečimo.

Antraciklinski citostatiki (daunorubicin, doksorubicin, epidoksorubicin, mitoksantron) lahko okvarijo srčno mišico, kar se lahko pokaže šele več let po končanem zdravljenju. V procesu zdravljenja teh zdravil ne moremo takoj v začetku zamenjati z drugimi, ne da bi ogrozili uspeh onkološkega zdravljenja. Zato skrbno nadzorujemo zmogljivost srca in zdravilo ukinemo, če se pojavijo svarilni znaki začetne okvare. Podobno skrbno spremljamo tudi neugodne učinke dajanja drugih zdravil in če se pojavijo znaki zgodnjih okvar, se lahko kasni škodi izognemo s pravočasnim izločanjem zdravila iz zdravljenja.

NAMEN PODPORNEGA ZDRAVLJENJA

Podporno zdravljenje pomeni preventivne in zdravilne ukrepe, ki

omogočajo čim bolj varno in za bolnika sprejemljivo izvedbo onkološkega zdravljenja in preprečujejo neugodne sopojave ali posledice tega zdravljenja.

PSIHOSOCIALNA POMOČ OTROKU IN DRUŽINI

Otrokovo življenje ogrožujoča bolezen pomeni hud psihičen stres za vso družino: bolnika, njegove starše in sorojence. Potrti in zaskrbljeni so zaradi neprijetnih sopojavov zdravljenja, strah jih je, kakšen bo izid zdravljenja. Otrok med zdravljenjem potrebuje oporo družine, zato je potrebno pomagati vsem njenim članom. Že dobra poučenost o bolezni in zdravljenju odpravi številne skrbi in strahove. Sodelovanje staršev in zdravstvenega osebja omogoča boljše razumevanje poteka zdravljenja. Ob posebno hudih stiskah otroka ali družine je potrebno poiskati tudi pomoč psihologa ali psihiatra.

Pomembno je, da skušamo ohraniti otrokove vezi s širšim okoljem in njegovo vlogo v njem. Tako, na primer, šola v bolnišnici ne poskrbi samo za nadaljevanje otrokovega šolanja, ampak ohranja stik z matično šolo, v katero se bo otrok po zdravljenju vrnil. Starše poučimo tudi o pravicah iz socialno - zdravstvenega zavarovanja.

PREPREČEVANJE NEPRIJETNIH TELESNIH SOPOJAVOV ZDRAVLJENJA

Pomembno je, da neprijetne sopojave zdravljenja: slabost, bruhanje in bolečino skušamo na vsak način preprečiti in ne šele lajšati, ko že nastopijo.

Slabost in bruhanje sta v številnih anketah onkoloških bolnikov navedena kot najpogostejša neprijetna sopojava med onkološkim zdravljenjem. Z novimi zdravili proti bruhanju, kot sta tropisetron (Navoban) in ondasetron (Zofran), ki ju po potrebi kombiniramo z drugimi sredstvi proti bruhanju, pogosto uspešno preprečimo tako bruhanje kot hudo slabost tudi pri zdravljenju z zdravili, kot so cis-platinol (Platixan), Mustargen in dakarbazin (DTIC). Bolnik pa mora dobiti antiemetike pravočasno, še preden začne citostatik učinkovati. Pomembno je tudi, da jih dobiva dovolj dolgo, to je, vse dokler še pričakujemo ta sopojav citostatičnega delovanja. Zdravljenje z antiemetiki mora biti skrbno načrtovano, če naj bo

učinkovito. Prirejeno mora biti citostatikom, ki jih bomo uporabili, pa tudi bolnikovi osebnosti.

Bolečino lahko povzroča rak sam, lahko pa tudi njegovo zdravljenje (npr. huda vnetja ustne sluznice). Na zaznavanje bolečine vplivajo številne hkratne bolnikove reakcije na bolezen in zdravljenje. Dojemanje in izražanje bolečine je odvisno tudi od otrokove starosti. Za uspešno preprečevanje in lajšanje bolečin je pomembno, da zdravstveno osebje pozna izraze bolečine pri posameznem otroku in jih razlikuje od izražanja drugih neugodnih občutkov. Kadar bolečino lajšamo z zdravili, veljajo tudi za otroka pravila analgetične lestvice. Za zmerno bolečino uporabljamo nesteroidne protivnetne analgetike (npr. paracetamol = Panadon, diklofenalak = Voltaren, ketoprofen = Ketonal, naproksen = Naprosyn). Praviloma se izogibamo salicilatom (Andol, Aspirin, Baludon), ker lahko potencirajo nagnjenost h krvavitvam. Za močnejšo bolečino uporabljamo šibke narkotike (Kodein in Tramal), za hudo bolečine pa narkotične analgetike (Valoron, morfij, heptanon). Po potrebi narkotične analgetike kombiniramo s protivnetnimi. Nevralgično bolečino (draženje živca) lajšamo z antiepileptičnimi zdravili. Tudi v otroštvu uporabljamo še številne druge metode lajšanja bolečine npr. anesteziološke (blokade živcev). Pomembna je tudi topična uporaba analgetikov. V pediatrični onkologiji uporabljamo lokalni anestetik EMLA (evtaktična mešanica prilokaina in lidokaina), ki ga enostavno nanesimo na kožo kot kremo. Z njim se izognemo iatrogeni bolečini ob vbodih in strahu pred njimi. Kadar je pri otroku treba izvesti posebno boleče preiskave, jih skušamo opraviti v splošni anesteziji.

PREPREČEVANJE IN ZDRAVLJENJE OKUŽB

Zdravljenje s citostatiki zmanjša bolnikovo odpornost proti okužbam. Klice, ki so za zdravega človeka nenevarne in normalno poseljujejo sluznice spodnjih prebavil, ustno sluznico in kožo, lahko vdor v notranjost telesa in povzročijo sistemsko bakterijsko ali glivično okužbo (sepsa). Nevarnost take samookužbe je posebno velika, kadar pade koncentracija nevtrofilcev v krvi pod $0,5 \times 10^9/\text{L}$. Nevarnost sepse se poveča zaradi razjed ustne sluznice in sluznice v prebavilih, ki predstavljajo odprta vrata v notranjost organizma. Z dajanjem antibiotikov, ki se iz prebavil ne absorbirajo (npr. polimiksin B, polimiksin E) in protiglivičnih zdravil, skušamo v ustih in

črevesju zmanjšati količino klic (dekontaminacija sluznic) in s tem zmanjšati možnost samookužbe. V obdobjih nevtropenije naj bolnik uživa samo prekuhano hrano, da preprečimo dodaten vnos (zanj kužnih) klic. Posebno nevarnost predstavlja surova zelenjava, nosilec pseudomonas klic, ki jih s še tako skrbnim pranjem z nje ne odstranimo.

Z dajanjem rastnih faktorjev (granulociti ter granulocite in makrofage spodbujajoči faktorji) skušamo nevtropenično fazo tudi skrajšati.

Če bolnik v obdobju hude nevtropenije zboli z vročino (nad 38,5^o C ali v razdobju 6 ur 2 x nad 38^o C temperature), praviloma začnemo takoj zdravljenje z i.v. antibiotiki. Ti morajo biti visoko dozirani, z baktericidnim in široko spektralnim delovanjem. Predhodno poberemo vzorce kužnih, vključno s hemokulturami, da kasneje po mikrobioloških izsledkih bolj ciljano zdravimo. Antibiotično zdravljenje nevtropeničnega bolnika je praviloma kombinirano. Z dajanjem enega samega antibiotika bi pogojevali razrast klic, ki so zanj neobčutljive, to pa bi lahko vodilo v novo sistemsko okužbo. Uspešnost antibiotičnega zdravljenja preverjamo z določanjem koncentracije C-reaktivnega proteina v bolnikovi krvi. Ta beljakovina je pokazatelj vnetja tudi pri nevtropenični osebi.

Bolnike s pomanjkljivo imunsko odpornostjo poleg bakterij in gliv ogrožajo tudi druge klice. Pneumocystis carinii je protozoj, ki lahko povzroči hude pljučnice. Ogroženi so predvsem otroci z levkemijo. Nevarnost razvoja te pljučnice preprečujemo z dajanjem Primotrena skozi daljše obdobje, vendar le 2 ali 3 dni v tednu. Tudi nekatere virusne okužbe ali reaktivacije virusnih okužb pomenijo za onkološkega bolnika hudo nevarnost. Otrok, ki je zdravljen s citostatiki, lahko znova zboli za noricami, ki jih je enkrat že prebolel. Če ne bi bil zdravljen z virostatikom Aclovirom (aciclovir), bi lahko norice potekale podobno kot črne koze s poškodbami notranjih organov. Bolezen lahko preprečimo, če pravočasno zvemo za stik s kužno osebo (izvor okužbe je lahko tudi bolnik s pasavcem) in dobi otrok specifične imunoglobuline v času do 72 ur po stiku. Boleče razjede v ustih so včasih posledica reaktivacije okužbe s herpes simpleks virusom. Tudi te zdravimo z Aclovirom. Med posebno intenzivno kemoterapijo pa otrok, za katerega vemo, da je s tem virusom že okužen, dobiva Aclovir za preprečitev reaktivacije virusa.

Med intenzivnim citostatičnim zdravljenjem in še 6 mesecev po njem otroci ne smejo biti cepljeni z živimi cepivi, ker bi tudi oslabele klice pri njih povzročile bolezen.

PODPORNO ZDRAVLJENJE S KRVNIMI PRIPRAVKI

Zaradi hudih zavor delovanja kostnega mozga ob intenzivni kemoterapiji potrebujejo otroci pogosto transfuzije in to predvsem eritrocitne in trombocitne koncentrate.

Če je preskrba tkiv s kisikom zadostna, je tudi kemoterapija bolj učinkovita. Ob septičnih zapletih bolnik z zadostno hemoglobinsko maso tudi lažje premaga okužbo. Praviloma skrbimo, da v otroku vzdržujemo koncentracijo hemoglobina nad 100 g/L.

Pri koncentracijah trombocitov pod $20 \times 10^9 /L$ že lahko pride do tako imenovanih spontanah krvavitev. Nevarnost teh krvavitev je še posebej velika pri koncentraciji trombocitov izpod $5 \times 10^9 /L$.

Kot kronični prejemniki transfuzij so onkološki bolniki izpostavljeni še nekaterim specifičnim nevarnostim tega zdravljenja. Zato morajo biti transfuzije skrbno načrtovane in izbrane.

Kadar načrtujemo presaditev kostnega mozga, se skušamo izogniti okužbi s citomegalo virusom. Reaktivacija virusa med presaditvijo bi lahko povzročila pljučnico in ogrozila bolnikovo življenje. Virus se skriva v limfocitih okuženih oseb. Za transfuzije celičnih krvnih pripravkov, če se le da, izberemo na citomegalo virus serološko negativne dajalce krvi. Možnost okužbe s tem virusom zmanjšuje tudi filtriranje pripravka skozi filter, ki zadrži limfocite.

Zaradi zmanjšane obrambne sposobnosti se onkološki bolnik ni vedno sposoben ubraniti napadu dajalčevih limfocitov, ki jih v telo vnesemo s transfuzijo. Ti tuji limfociti napadajo prejemnika in sprožijo reakcijo cepič proti gostitelju, ki lahko hudo okvarja jetra, sluznico in kožo. Tej nevarnosti se izognemo z obsevanjem krvnih preparatov.

ZAKLJUČEK

Kemoterapija pri otroku pomeni enega ključnih načinov zdravljenja raka. Zaradi uspešnosti kemoterapije lahko pogosto zmanjšamo obsežnost operacije in intenzivnost obsevanja, ali pa obsevanje celo

opustimo. Zdravljenje s citostatiki pa prinaša tudi nevarne sopojava, ki otrokovo zdravje dodatno ogrožajo. Zato je z vse bolj uspešno in intenzivno kemoterapijo tudi podporno zdravljenje postalo vse pomembnejše. Pomeni kompleks ukrepov, s katerimi krepimo bolnikovo odpornost, preprečujemo in zmanjšujemo neugodne sopojava onkološkega zdravljenja, lajšamo bolnikove težave zaradi bolezni. Poleg zgoraj opisanih področij podpornega zdravljenja (psihosocialne pomoči, preprečevanja neugodnih doživetij; bruhanja, slabosti in bolečine, preprečevanja in zdravljenja okužb, transfuzijskega zdravljenja) predstavljata pomemben del tega zdravljenja tudi prehrana in celotna nega bolnika.