

Obravnava gastrointestinalnih zapletov sistemskega zdravljenja raka: slabost in bruhanje

Gastrointestinal complications of systemic cancer treatment: nausea and vomiting

Lucija Bogdan, dr. med.^{1,2}, prof. dr. Janja Ocvirk, dr. med.^{1,2,3}

¹Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor internistične onkologije, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

²Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

³Fakulteta za vede o zdravju, Univerza na Primorskem, Polje 42, 6310 Izola

Izvleček

Slabost in bruhanje sta pogosta neželena učinka sistemskega zdravljenja raka, ki pomembno vplivata na kvaliteto življenja bolnikov. V mehanizem nastanka so vpleteni različni živčni prenašalci, pomembno vlogo imajo dopamin, serotonin in substanca P. Glede na čas nastanka poznamo akutno in pozno s sistemskim zdravljenjem povzročeno slabost in bruhanje. Najučinkoviteje ju obravnavamo s profilaktično uporabo antiemetikov. Antiemetična profilaksa je indicirana v primeru več kot 10% tveganja za pojav slabosti in bruhanja glede na ESMO/MASCC klasifikacijo. Uporabljamo dopaminske antagoniste, 5-HT3- in NK1-antagoniste.

Predstavljen je klinični primer mlajšega bolnika s primarnim tumorjem možganov in hrbtenjače. Zdravljen je bil po shemi, podobni VAB, ki je vključevala vinkristin, temozolomid, etopozid, ciklofosfamid in karboplatin. Z večtirnimi antiemetičnimi profilaksami je bila s kemoterapijo povezana slabost dobro obvladana. Pribolniku se je bruhanje, v kombinaciji z drugimi znaki zvišanega intrakranialnega tlaka, pojavilo pri progresu bolezni.

Ključne besede: slabost, bruhanje, neželeni učinki, antiemetiki, primarni možganski tumorji

Abstract

Nausea and vomiting are common side effects of systemic cancer treatment, which significantly affect the quality of life of patients. Different neurotransmitters are involved in the mechanism of formation, dopamine, serotonin and substance P play an important role. Depending on the time of occurrence, we know acute and late nausea and vomiting caused by systemic treatment. They are most effectively treated with the prophylactic use of antiemetics. Antiemetic prophylaxis is indicated in case of more than 10% risk of nausea and vomiting according to the ESMO/MASCC classification. We use dopamine antagonists, 5-HT3- and NK1-antagonists.

A clinical case of a young patient with a primary brain and spinal cord tumor is presented. He was treated with a VAB-like regimen that included vincristine, temozolomide, etoposide, cyclophosphamide, and carboplatin. Chemotherapy-related nausea was well managed with multi-tiered antiemetic prophylaxis. The patient developed vomiting, in combination with other signs of increased intracranial pressure, during the progression of the disease.

Keywords: nausea, vomiting, side effects, antiemetics, primary brain tumors

1. Uvod

S sistemskim zdravljenjem povzročeno slabost in bruhanje (chemotherapy induced nausea and vomiting – CINV) razdelimo glede na čas nastanka na akutno (znotraj 24 ur po aplikaciji sistemske terapije) in pozno (24-120 ur po aplikaciji sistemske terapije). Poznamo tudi refraktarno slabost, ki se pojavlja navkljub ustrezni antiemetični profilaksi ter anticipatorno slabost, ki se pojavi že pred aplikacijo sistemskega zdravljenja pri bolnikih, ki so ob predhodnih aplikacijah imeli težave s slabostjo in bruhanjem. Citostatiki, ki povzročajo tako akutno, kot tudi pozno slabost so ciklofosfamid, cisplatin, karboplatin, doksorubicin. Na pojav CINV najbolj vpliva emetogeni potencial uporabljenega citostatika, drugi dejavniki tveganja so nižja starost, ženski spol, anksioznost, pridružene bolezni, predobstoječa potovalna slabost, sočasno zdravljenje z radioterapijo.

2. Mehanizmi nastanka slabosti in bruhanja pri sistemskega zdravljenju raka

Zdravila za zdravljenje raka lahko sprožijo pojav slabosti in bruhanja preko centralne ali periferne poti. Mehanizmi niso povsem natančno pojasnjeni. V signalne poti so vključeni različni živčni prenašalci: dopamin, serotonin, substanca P. Pri periferni poti zdravila za zdravljenje raka aktivirajo receptorje aferentnih vlaken vagusa ob enterokromafinih celicah, ki izločajo serotonin. Signal se nato prenese do centra za bruhanje v možganskem deblu. Periferno pot povezujemo z nastankom akutne slabosti in bruhanja. Pri centralni poti zdravila za zdravljenje raka aktivirajo chemotherapy trigger zone v arei postremi podaljšane hrbtenjače. Pomembno vlogo pri prenosu signala do centra za bruhanje ima v tem primeru substanca P. Centralno pot povezujemo z nastankom pozne slabosti, v nekaterih primerih tudi z akutno slabostjo.

3. Razdelitev antiemetikov

Slabost in bruhanje pri sistemskega zdravljenju raka najučinkoviteje obvladujemo s profilaktično uporabo antiemetikov. Antiemetike razvrščamo po mehanizmih delovanja. Zaradi nevarnosti pojava neželenih učinkov zdravil iz iste skupine ne uporabljamo sočasno.

3.1. Zaviralci dopaminskih receptorjev

Zaviralci dopaminskih receptorjev so bila prva zdravila, ki so se uveljavila v uporabi pri preprečevanju slabosti in bruhanja pri sistemskega zdravljenju raka. Zdravila iz te skupine so metoklopramid, tietilperazin, haloperidol.

3.2. Zaviralci 5HT₃-receptorjev

Razdelimo jih na zdravila 1. in 2. generacije. Predstavniki 1. generacije so granisetron, ondansetron, dolasetron. Predstavniki 2. generacije je palonosetron, ki s je v študijah izkazal kot bolj učinkovit od granisetrona. Palonosetron se razlikuje tudi po naboru neželenih učinkov, saj ne povzroča podaljšanja QT-dobe. Ostali neželeni učinki 5HT₃-antagonistov so zaprtost, glavobol.

3.3. Zaviralci NK₁-receptorjev

Mednje uvrščamo netupitant, aprepitant, fosaprepitant. Na tržišču je na voljo tudi kombinacija netupitanta in palonosetrona v obliki tablet.

3.4. Druga zdravila

Antiemetike v shemah zdravljenja kombiniramo z deksametazonom. Antipsihotik olanzapin ima dokazan antiemetični učinek, lahko ga uporabljamo pri refraktarni slabosti, ko z uporabo standardnih antiemetikov nismo dosegli zadostnega učinka. Manjše študije so pokazale učinkovitost kanabinoidov in gabapentina, slednji v študiji faze 3 ni pokazal dobrobiti v primerjavi s placebom.

4. ESMO/MASCC priporočila za obravnavo s sistemskim zdravljenjem povzročene slabosti in bruhanja

Mednarodna klasifikacija uvršča zdravila za sistemsko zdravljenje raka v 4 skupine glede na emetogeni potencial. Pri minimalno emetogenih se slabost in bruhanje pojavita pri manj kot 10% bolnikov, pri nizko emetogenih se pojavita pri 10-30% bolnikov, pri zmerno emetogenih pri 30-50%, pri visoko emetogenih pri več kot 90% bolnikov. V klasifikacijo so uvrščena posamezna zdravila in kombinacija antraciklinov in ciklofosfamida, druge kombinacije zdravil v klasifikaciji niso opredeljene. Emetogeni potencial kombinacije zdravil opredeljuje njen najbolj emetogeni citostatik.

Glede na ESMO/MASCC priporočila je antiemetična profilaksa indicirana pri uporabi zdravil, ki imajo več kot 10% emetogeni potencial. Pri nizko emetogenih shemah profilakstično uporabljamo ali dopaminski antagonist ali 5HT3-antagonist ali deksametazon. Pri zmerno emetogenih uporabljamo deksametazon in palonosetron. Pri visoko emetogenih pa je, glede na priporočila ESMO/MASCC, potrebno dodati tudi NK1-antagonist, potrebno je preprečevati tudi pozno slabost, v ta namen uporabljamo deksametazon in NK1-antagonist. Shema antraciklini/ciklofosfamid uvrščamo med visoko emetogene, akutno slabost obravnavamo enako kot pri drugih visoko emetogenih shemah, za preprečevanje pozne slabosti pa uporabljamo samo NK1-antagonist.

Minimalen	Nizek	Zmeren	Visok
Bevacizumab Bleomicin Fludarabin Nivolumab Pembrolizumab Rituksimab Trastuzumab Vinkristin Vinblastin Klorambucil Melafalan Metotreksat Sorafenib Vemurafenib Vismodegib	Aflibercept Kabazitaksel Cetuximab Citarabin ≤ 1000 mg/m ² Docetaksel Etopozid 5-Fluorouracil Gemcitabin Ipilimumab Metotreksat Paklitaksel Panitumumab Pemetrexed Pertuzumab Afatinib Kapecitabin Dabrafenib Everolimus Olaparib Regorafenib Sunitinib Tegafur uracil	Azacitidin Bendamustin Karboplatin Citarabin > 1000 mg/m ² Daunorubicin Doxorubicin Epirubicin Idarubicin Ifosfamid Irinotekan Oksaliplatin Temozolomid Trabectedin Ciklofosfamid < 1500 mg/m ²	Antraciklini/Ciklofosfamid Karmustin Cisplatin Dakarbazin Streptozocin Prokarbazin Ciklofosfamid ≥ 1500 mg/m ²

Tabela 1: Emetogeni potencial posameznih zdravil za sistemsko zdravljenje raka

5. Klinični primer

27-letni bolnik je zaradi zdravljenja pilocitnega astrocitoma desnega optičnega živca in desnega optičnega traktusa v otroštvu opravljal redne kontrolne preglede pri onkologu radioterapevtu tudi v odrasli dobi. Junija 2021 je na pregledu navajal glavobol, spremembo govora in poslabšanje motenj vida ob že znani levostranski hemianopsiji. Na MR glave so odkrili zadebelitev dure na več mestih in tumor v pontocerebelarnem kotu desno, na MR hrbtenjače pa ekspanzivno lezijo na področju L1-L2. Biopsija tumorja hrbtenjače pokazala da gre za difuzni leptomeningealni glionevralni tumor WHO gradusa 1. Oktobra 2021 je pričel zdravljenje s kombinacijo vinkristina in karboplatina. V antiemetični profilaksi je prejemal granisetron, deksametazon in aprepitant, aprepitant je prejemal tudi za preprečevanje pozne slabosti. Po 2 ciklih je prišlo do progressa bolezni s klinično sliko zvišanega intrakranialnega tlaka. Pojavil se je hud glavobol, vztrajajoče bruhanje, ki ni bilo posledica kemoterapije, prišlo je do dodatnega poslabšanja vida. Prejel je deksametazon in manitol, izpeljana je bila ventrikuloperitonealna drenaža, uveden je bil acetazolamid. Decembra 2021 smo uvedli sistemsko zdravljenje po shemi, podobni VAB (Tabela 2), ki se jo je v preteklosti uporabljalo pri zdravljenju nekaterih pediatričnih malignomov, še vedno

se uporablja pri zdravljenju meduloblastoma v otroštvu. Med zdravljenjem je bolnik prejemal antiemetično profilakso.

VAB (A)	
	1. dan: Deksametazon 8mg, Vinkristin 2mg
	1. – 21. dan: Metoklopramid 10 mg, Etopozid
	4. - 8. dan: Netupitant/Palonosetron 300mg/0,5mg, Temozolomid 300mg
	8. dan: Deksametazon 8mg, Vinkristin 2mg
VAB (B)	
	1.dan: Granisetron 2mg, Deksametazon 8mg, Vinkristin 2mg + Karboplatin 500mg + 10%Manitol 500ml + 10ml MgSO4
	8. dan: Deksametazon 8mg, Vinkristin 2mg
VAB (C)	
	1. dan: Granisetron 2mg, Deksametazon 8mg, Vinkristin 2mg + Ciklofosfamid 1200mg + Mesna, 2.dan Ciklofosfamid 1200mg + Mesna
	8. dan: Deksametazon 8mg, Vinkristin 2mg

Tabela 2: Zdravljenje predstavljenega bolnika z modificirano shemo VAB in uporabljena antiemetična profilaksa

V sklopu VAB (A) cikla je med jemanjem temozolomida prejemal antiemetično profilakso s kombinacijo netupitanta in palonosetrona. Temozolomid po klasifikaciji ESMO/MASCC uvrščamo med zmerno emetogena zdravila. Zaradi večdnene režima jemanja, posledičnega prekrivanja učinkov akutne in zapoznele slabosti, sočasne uporabe drugih citostatikov smo se odločili za močnejšo antiemetično profilakso, ki vključuje 5-HT3 antagonist in NK1-antagonist, tovrstno odločitev podpirajo tudi podatki iz literature. Zdravljenje je razmeroma težko prenašal, prišlo je do pojava pancitopenij, hospitaliziran je bil zaradi febrilne nevtropenije. Z uporabo profilakstičnih antiemetikov so bile težave s slabostjo in bruhanjem dobro obvladane. Septembra 2022 smo zaradi neželenih učinkov zdravljenje začasno prekinili. Bolnikovo nevrolško stanje je ostalo stabilno, glavobol je obvladan z analgetiki, MR glave in hrbtenice sta pokazala stabilno bolezen. Okvara vida je ostala ireverzibilna, bolnik je vključen v rehabilitacijo slepih in slabovidnih oseb. V kratkem ima predvidene ponovne evalvacijske slikovno diagnostične preiskave za oceno stanja.

6. Zaključek

Slabost in bruhanje pri sistemskem zdravljenju raka pogosto učinkovito obvladujemo s številnimi antiemetiki, ki so dandanes na voljo. Pri bolniku z rakom, ki bruha ali občuti slabost, je potrebno diferencialno diagnostično pomisliti tudi na možnost pojava nujni hstanj v onkologiji, kot so zvišan intrakranialn tlak, ileus, elektrolitske motnje.

Literatura

- Roila F, Molassiotis A, Herrstedt J, Aapro M, Gralla RJ, Bruera E, et. al. 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients. *Annals of Oncology*; 27 (5):119–133, 2016.
- Navari RM, Aapro M. Antiemetic Prophylaxis for Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *N Engl J Med* 2016;374:1356-67.
- Gutierrez ML, Crooke ST. Pediatric cancer chemotherapy: an updated review. *Cancer Treatment Reviews* 1979; 6(3):153-164.

- Martin AM, Raabe E, Eberhart C, Cohen KJ. Management of pediatric and adult patients with medulloblastoma. *Curr Treat Options Oncol*. 2014 Dec;15(4):581-94.
- Matsuda M, Yamamoto T, Ishikawa E, Nakai K, Akutsu H, Onuma K, Matsumura A. Profile Analysis of Chemotherapy-induced Nausea and Vomiting in Patients Treated with Concomitant Temozolomide and Radiotherapy: Results of a Prospective Study. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2015;55(9):749-55.