

Zagotavljanje varnosti bolnikov na sistemskem zdravljenju raka

Tanja Čufer, Bojana Pajk

Uvod

Sistemsko zdravljenje raka pomeni zdravljenje raka z zdravili: s citostatiki (kemoterapijo), hormonskimi in z biološkimi oziroma s tarčnimi zdravili. To zdravljenje je v zadnjih desetletjih izboljšalo možnosti ozdravitve številnim bolnikom z rakom. Sistemsko zdravljenje raka je doživelo prvi večji razmah v drugi polovici 20. stoletja z razvojem kemoterapevtikov in hormonskega zdravljenja. Nekateri raki, kot so levkemije, limfomi, osteogeni sarkom in rak mod, so postali z uvedbo kemoterapije visoko ozdravljivi, in sicer ne glede na obseg – stadij bolezni ob diagnozi. Pogosti raki, kot so rak dojke, rak debelega črevesa, rak jajčnikov, rak pljuč in rak prostate, so postali z uvedbo kemoterapevtikov in/ali hormonskega zdravljenja v veliko večjem deležu ozdravljivi v zgodnjih stadijih bolezni, v napredovali fazi bolezni pa so postali ti raki dobro zazdravljivi. Bolniki danes živijo značilno dlje in bolj kakovostno. Z razpoznavo človeškega genoma so se konec prejšnjega stoletja pojavile možnosti za razpoznavo in identifikacijo tumorskega genoma. Začelo se je obdobje molekularne onkologije, ki bo omogočala individualno, vsakemu bolniku in njegovemu tumorju prilagojeno zdravljenje. Molekularna onkologija omogoča razpoznavo tarč in razvoj na tarče usmerjenega zdravljenja, nudi pa tudi podatke o molekularnih označevalcih, ki napovedujejo biološko agresivnost tumorja in občutljivost na določeno zdravljenje. Primera res učinkovitega tarčnega zdravljenja raka sta imatinib za zdravljenje gastrointestinalnih stromalnih rakov (GIST) in trastuzumab za zdravljenje HER2 pozitivnega raka dojke. Pri obeh zdravilih gre za dobro izbrano tarčo in bolnike. V fazi kliničnih raziskav so številna nova tarčna zdravila, ki bodo skupaj z boljšim poznavanjem molekularne biologije tumorjev v bližnji prihodnosti olajšala izbor pravega zdravljenja za pravega bolnika, ob pravem času in izboljšala učinkovitost sistemskega zdravljenja raka.

Vendar pa za res učinkovito zdravljenje raka in boljše preživetje bolnikov ob dobri kakovosti življenja nikakor ni dovolj, da je zdravilo učinkovito. Zdravilo mora biti tudi varno. Varnost zdravila se preveri že v okviru kliničnega preizkušanja zdravila,

Prof. dr. Tanja Čufer, dr. med., Asist. mag. Bojana Pajk, dr. med.
Onkološki inštitut Ljubljana

še preden zdravilo pride v rutinsko uporabo. Zdravilo se lahko da na tržišče (registrira) šele takrat, ko klinične raziskave potrdijo njegovo varnost in učinkovitost. Vendar pa prav za zdravila za raka velja, da je njihovo terapevtsko okno zelo ozko. Meja med varnim in nevarnim odmerkom zdravila je namreč zelo ozka, zato je potrebno zdravila za raka običajno zelo skrbno odmerjati. Odmerek se določi ne samo na telesno maso, ampak na telesno površino, upoštevati je potrebno tudi spremljajoče bolezni in delovanje notranjih organov. Odmerek prilagajamo neželenim učinkom. Potrebno je upoštevati možne interakcije zdravila za zdravljenje raka z ostalimi zdravili, ki jih bolnik prejema. Predvsem pa je treba dobro poznati možne neželene učinke vsakega posameznega zdravila za raka, jih, če je le mogoče, preprečiti, če pa pride do njih, jih je potrebno ustrezno zdraviti. Za varno uporabo zdravil za zdravljenje raka je torej potrebno veliko znanja in izkušenj na področju sistemskega zdravljenja raka tako zdravnika kot medicinske sestre.

Neželeni učinki sistemskega zdravljenja

Prav vse oblike sistemskega zdravljenja raka lahko spremljajo neželeni učinki, ki pa jih, če jih predvidimo, lahko preprečimo oziroma uspešno zdravimo s podpornimi zdravili. Na pojav neželenih učinkov pri bolniku poleg vrste in odmerka zdravila za zdravljenje raka vplivajo tudi bolnikove lastnosti, kot so stanje zmogljivosti (performans status), starost, razširjenost rakave bolezni, infiltracija kostnega mozga z rakom, spremljajoče bolezni, delovanje organov, preko katerih se zdravilo presnavlja in izloča, ter ne nazadnje medsebojno delovanje uporabljenega zdravila z drugimi zdravili.

Neželene učinke sistemskih zdravil za zdravljenje raka lahko razdelimo v tri skupine: 1. akutne, ki nastopijo v nekaj minutah ali urah; 2. subakutne, ki jih opažamo po nekaj dneh, in 3. kasne, ki se lahko pojavijo po nekaj tednih, mesecih ali letih (Tabela 1). Vse neželene učinke sistemskega zdravljenja skrbno spremljamo in jih pred nadaljevanjem zdravljenja ovrednotimo. Če je potrebno, največkrat ob hudih, življenje ogrožajočih zapletih po predhodni aplikaciji zdravil, specifično zdravljenje spremenimo. Za vrednotenje neželenih učinkov uporabljamo poenotena merila CTC (Common toxicity criteria), na podlagi katerih ločimo več stopenj, od blagih do življenje ogrožajočih (stopnje 0–4).

Neželene učinke zdravljenja lahko v veliki zelo ali povsem preprečimo s pravočasnim in pravilnim podpornim zdravljenjem. Podporno zdravljenje je v zadnjem desetletju doživelo velik razmah in napredek. V vsakodnevno klinično uporabo so prišli novi,

učinkoviti antiemetiki iz skupine setronov, dobili smo učinkovite rastne dejavnike za nevtrofilne levkocite. Zdravljenje pogostega življenja ogrožajočega zapleta sistemskega zdravljenja, febrilne neuvropenije, je mnogo učinkovitejše in prijaznejše, ne redko se lahko izvaja na domu. Vse te novosti, skupaj z večjim znanjem o preprečevanju in zdravljenju neželenih učinkov sistemskega zdravljenja in obsevanja, številnim bolnikom preprečijo ali pa vsaj omilijo neželene učinke zdravljenja. To nesporno izboljša kakovost življenja naših bolnikov. Omogoči pa jim tudi zdravljenje z ustreznim odmerkom zdravil in jim izboljša možnosti ozdravitve. V nadaljevanju prispevka so po organskih sistemih predstavljeni najpogostejši neželeni učinki citostatiko, s katerimi se srečujemo pri zdravljenju bolnikov z rakom.

Tabela 1: Neželeni učinki sistemskih zdravil

<i>Akutni</i>	<i>Subakutni</i>	<i>Kasni</i>
<i>Takojšnji (v minutah)</i>	<i>Po nekaj dneh</i>	<i>Po nekaj tednih, mesecih, letih</i>
hipersenzitivn odzivi	mukozitis	alopecija
motnje ritma	zaprtje	hiperpigmentacija kože
hipo-/hipertenzija	akutna odpoved ledvic	izpuščaj
ekstravazacija	zavora kostnega mozga	okvare nohtov
<i>Zgodnji (v nekaj urah)</i>	periferna nevropatija	okvara organov
slabost/bruhanje	anoreksija	↓ reproduktivna sposobnost
gripozno stanje	kronična utrujenost (fatigue)	teratogenost
sindrom hitrega razpada tumorja		sekundarni malignomi
flebitis		
cistitis		
zmedenost		

Neželeni učinki citostatikov

Neželeni učinki na gastrointestinalni trakt

Neželeni učinki citostatskega zdravljenja, ki se odražajo na gastrointestinalnem traktu (GIT), so slabost in bruhanje, izguba apetita, sprememba okusa, stomatitis, ezofagitis, driska in zaprtje. Slabost in bruhanje sta posledica delovanja citostatikov na sluznico v predelu GIT in centralnega delovanja na kemoreceptorsko cono ter centra za bruhanje v podaljšani hrbtenjači. Vsi citostatiki ne povzročajo slabosti in bruhanja v enaki meri. Temu prilagodimo podporno zdravljenje. S preventivnim zdravljenjem začnemo že pred aplikacijo citostatikov in nadaljujemo še 2-3 dni, odvisno od vrste in odmerka citostatika, ki ga bolnik prejema. Za preprečevanje in zdravljenje slabosti in bruhanja uporabljamo pri manj emetogenih shemah še vedno metoklopramid, pri bolj emetogenih citostatskih shemah pa setrone (ondansetron, tropisetron, granisetron, dolasetron, palonosetron) same ali v kombinaciji z glukokortikoidi. Pri visoko emetogenih shemah, kot so sheme s cisplatinom, s setronom in kortikoidom, dodamo še NK1 antagonist, aprepitant. Anticipatorno slabost, ki je navadno psihično pogojena, poleg z antiemetikom zdravimo z anksiolitikom.

Zdravljenje s citostatiki pogosto spremljajo okvare sluznic. Najpogostejše je vnetje ustne sluznice - stomatitis. Okvara ustne sluznice se pojavi nekaj dni po zdravljenju s citostatiki. Sprva se kaže z rdečino ustne sluznice, kasneje pa se največkrat razvijejo razjede, ki se lahko okužijo z bakterijami in glivami. Če se pojavi stomatitis v času hude nevtropenije, je ta lahko izvor sistemske okužbe, ki bolnika življenjsko ogroža. Bolnika že pred začetkom zdravljenja s citostatiki opozorimo na pomembne ukrepe za preprečevanje stomatitisa, kot so sanacija zobovja, skrbna ustna nega z mehko zobno ščetko, izpiranje ust z adstringensi, kot je npr. žajbljev čaj in uporaba blagih antiseptikov. Ob razvitem stomatitisu je poleg teh ukrepov potrebna še intenzivna ustna nega z lokalnim antimikotikom in antibiotikom, zaradi bolečin pa tudi z analgetikom. V času stomatitisa je potrebna prehrana, ki dodatno ne poškoduje ustne sluznice. Do vnetja sluznice požiralnika pride običajno ob dodatnem obsevanju predela požiralnika. Znaki ezofagitisa so bolečine pri požiranju hrane in v poteku požiralnika. Bolnika preventivno zdravimo s sukralfatom, ob težavah pa uvedemo lokalni antimikotik, antacide in analgetik.

Driska je pri bolniku z rakom lahko posledica zdravljenja s citostatiki (npr. visoke doze metotreksata, 5-fluorouracil, irinotekan) ali pa je vzrok okužba, neredko zlasti pri hospitaliziranih bolnikih. Način zdravljenja je odvisen od stopnje diareje in

Tabela 2: Citostatiki po stopnji emetogenosti in priporočeno antiemetično zdravljenje.

Stopnja emetogenosti citostatikov	Antiemetična profilaksa
Visoka stopnja emetogenosti (> 90 %) Cisplatin > 50 mg/m ² Dakarbazin Ciklofosamid > 1500 mg/m ² Karmustin Mekloreタミン Streptozotocin Prokarbazin p. o.	Akutna S/B (1. dan): 5HT3 + GKK + aprepitant Pozna S/B (2., 3. dan): aprepitant + GKK
Srednja stopnja emetogenosti (30–90 %) Oksaliplatin Cytarabine > 1 g/m ² Antraciklini (doksorubicin, epirubicin, idarubicin, daunorubicin) Karboplatin Irinotekan Ciklofosamid < 1500 mg/m ² Ifosfamid	Akutna S/B: 5HT3 + GKK (+ aprepitant)* Pozna S/B: GKK 5HT3 (aprepitant)*
Nizka stopnja emetogenosti (10–30 %) Docetaksel Paklitaksel Mitoxantrone Topotecan Etopozid Pemetrexed Methotrexate Mitomicin C Gemcitabin Cytarabin < 100 mg/m ² 5-Fluorouracil Cetuximab Trastuzumab Capecitabin Imatinib	Akutna S/B: GKK ali metoklopramid ali tictilperazin ali brez profilakse. 5HT3 rutinsko ne dajemo. Pozna S/B: Rutinsko antiemetikov ne dajemo.
Zelo nizka stopnja emetogenosti (< 10 %) Bleomycin Busulfan 2-klorodeossiadenozin Fludarabin Vinblastin Vinkristin Vinorelbin Klorambucil Hidroksiurea 6-Tiogvanin Metotreksat Gefitinib	Antiemetikov rutinsko ne dajemo preventivno.

* Izjemoma pri nekaterih bolnikih, npr. ob zdravljenju z zmerno emetogeno kemoterapijo, ki vključuje antracikline, pri bolnikih z velikim tveganjem za slabost in bruhanje.

prizadetosti bolnika. Pri blagi driski bolniku svetujemo dieto in pitje večje količine tekočin. Pri hujši driski, ko grozi bolniku dehidracija, je potrebna hospitalizacija. Poleg ustreznih ukrepov za preprečitev dehidracije bolnika ob okužbi zdravimo z antibiotiki glede na povzročitelja.

Citostatiki sami le redko povzročajo zaprtje. Ob zdravljenju z zdravili iz skupine vinka alkaloidov (vinblastin, vinkristin) se lahko nekaj dni po aplikaciji zaradi toksičnega učinka na avtonomno živčevje pojavijo bolečine v trebuhu in zaprtje, ki lahko privede celo do paralitičnega ileusa. Pomembno je, da bolnika že vnaprej opozorimo na možnost zaprtja, pomen ustrezne prehrane, svetujemo blaga odvajala in mehčalce blata. Zaprtje lahko še poslabšajo setroni, zdravila proti bruhanju in slabosti.

Zavora delovanja kostnega mozga - mielosupresija

Mielosupresija je posledica zmanjšane tvorbe krvnih celic v kostnem mozgu. Vzrok mielosupresije je lahko zdravljenje s citostatiki ali infiltracija kostnega mozga. Posledice okvare v dozorevanju krvnih celic so anemija, trombocitopenija in nevtropenija. Običajno je bolj ali manj prizadeto dozorevanje vseh vrst krvnih celic v kostnem mozgu. Trajanje mielosupresije je za različne citostatike različno dolgo (navadno 7-14 dni), pri nekaterih citostatikih (melfelan, karmustin, lomustin) pa je najbolj izražena 28.-35. dan od začetka zdravljenja, odvisna pa je tudi od sočasnega obsevanja in prizadetosti kostnega mozga z rakom.

Najpogosteje se razvije levkopenija, redkeje trombocitopenija in šele po dalj časa trajajočem citostatskem zdravljenju je pogostejša anemija. V času levkopenije bolnika ogrožajo okužbe. Zlasti je nevarno znižanje števila nevrofilnih granulocitov. Levkopenijo lahko preprečimo s sočasno uporabo rastnega dejavnika za granulocite GCSF, uporaba se priporoča zlasti ob citostatskih shemah z velikim, več kot 20-odstotnim tveganjem za febrilno nevtropenijo, pri bolnikih, ki so jo že imeli, ter pri starejših bolnikih s sočasnimi drugimi obolenji. Tveganje za okužbo je zlasti veliko pri znižanju absolutnega števila nevtrofilcev pod $0,5 \times 10^9/l$. Povzročitelji okužbe so ne le eksogene bakterije, ampak tudi endogene bakterije in glive, ki so sicer normalno navzoče v človeškem organizmu, pogostejše pa so tudi virusne okužbe. Bolnik mora biti pozoren na znake okužbe, kot so zvišana telesna temperatura, utrujenost. Ob zvišani telesni temperaturi je potrebna kontrola krvne slike, odvzem kužnin in nato uvedba antibiotičnega zdravljenja. V obdobju nevtropenije je pomembno tudi preprečevanje okužb.

Zmanjšanje števila trombocitov zaradi zdravljenja s citostatiki, infiltracije kostnega mozga ali splenomegalije je lahko vzrok za krvavitve (v kožo, sluznice, notranje

organe). Pri krvavitvi zaradi trombocitopenije bolnike zdravimo s transfuzijami trombocitov. Pri hudih trombocitopenijah, ki so posledica citostatskega zdravljenja, priporočamo profilaktično dajanje transfuzij trombocitov. Anemijo definiramo kot stanje, kjer je zmanjšana celotna masa eritrocitov v obtoku. Težave, ki jih povzroča anemija, so posledica zmanjšane sposobnosti krvi za prenos kisika. Simptomi počasi nastajajoče anemije nastopijo pri vrednostih hemoglobina okoli 70 g/l. Najpogostejši simptomi so s strani srca in ožilja (palpitacije, dispnoe, stenokardija, hipotenzija, klavdikacije) in centralnega živčnega sistema (glavobol, vrtoglavica, šumenje v ušesih, zaspanost). Če so prisotni simptomi anemije, zdravimo s transfuzijami koncentriranih eritrocitov. Anemijo zaradi pomanjkanja eritropoetina, ki je pri bolnikih z rakom pogosta, lahko omilimo ali preprečimo s humanim rekombinantnim eritropoetinom.

Neželeni učinki na sečila

Citostatiki z izraženim toksičnim delovanjem na ledvice so: cisplatin, metotreksat, ifosfamid in ciklofosfamid. Ti citostatiki lahko neposredno okvarijo glomerulno in tubulno funkcijo ledvic ali pa do te okvare pride posredno zaradi hitrega razpada tumorja.

Do poslabšanja ledvične funkcije lahko pride zelo hitro pri dehidriranih bolnikih (npr. zaradi bruhanja, driske), pri bolnikih s prej znanimi ledvičnimi boleznimi, pri starejših bolnikih in ob sočasni uporabi nefrotoksičnih antibiotikov.

Ledvično okvaro lahko preprečimo, če ob zdravljenju s citostatiki skrbimo za primerno hidracijo bolnika in diurezo. Zlasti ob zdravljenju s cisplatinom moramo biti pozorni na ustrezno diurezo, ki jo spodbujamo z manitolom in po potrebi tudi s furosemidom.

Metaboliti citostatikov ciklofosfamida in ifosfamida povzročijo draženje sluznice mehurja, lahko se razvije hemoragični cistitis. Preprečujemo ga z obilno hidracijo, s pogostim uriniranjem in s sočasnim zdravljenjem z zdravilom mesna, ki ščiti sluznico mehurja tako, da spremeni škodljiv metabolit citostatikov v neškodljivega.

Neželeni učinki na kožo

Kožne spremembe, ki so posledica citostatskega zdravljenja, so: preobčutljivostni izpuščaj, hiperpigmentacija, fotosenzitivnost, spremembe nohtov, alopecija, sindrom roka-noga in preobčutljivost predhodno obsevanih predelov kože.

Praktično vsak citostatik lahko povzroči preobčutljivostni odziv, ki se kaže največkrat tudi s hipersenzitivnim ali z urtikarijelnim izpuščajem. Hipersenzitivni odziv je še posebej pogost pri zdravljenju z L-asparaginazo, bleomicinom, s taksani in z

monoklonskimi protitelesi. V času aplikacije zdravila je potreben skrben nadzor in takojšnje prenehanje z aplikacijo ter zdravljenje preobčutljivostnega odziva z antihistaminikom in glukokortikoidi, da preprečimo anafilaktični šok. Prav tako je potrebno zdravljenje preobčutljivostnega odziva, ki se razvije nekaj ur po aplikaciji citostatika ali ob jemanju citotoksičnih zdravil v tabletah, kot tudi ob preobčutljivosti na katero od podpornih zdravil.

Hiperpigmentacija kože in nohtov je pogost neželen učinek zdravljenja s citostatiki. Številni citostatiki namreč lahko povzročajo fotosenzitivni odziv, zato bolnikom v času zdravljenja z njimi odsvetujemo izpostavljanje soncu.

Palmo-plantarna eritrodisezija (sindrom roka-noga) se kaže kot rdečina dlani in podplatov, koža v teh predelih je suha, se lušči, je razpokana in pekoča. Najpogosteje jo povzročajo kapecitabin, kontinuirana infuzija 5-fluorouracila, liposomalni doksorubicin. Če je simptomatika blaga zdravljenja, ne prekinjamo, če pa so simptomi hudi, začasno zdravljenje prekinemo, naslednji cikel kemoterapije pa prejme bolnik v nižjem odmerku. Simptomatsko zdravljenje s piridoksinom lahko nekoliko omili simptome. Pri pekočih suhih dlaneh priporočamo lokalno nego - hladne kopeli, mastno kremo.

Alopecija je nedvomno neželen učinek, ki mnoge bolnike najbolj psihično prizadene. Pojavi se 2-4 tedne po uporabi za lasne folikle toksičnega citostatika. Alopecija je začasna, odvisna je od vrste citostatika, od odmerka in načina aplikacije. Ob zdravljenju z nekaterimi citostatiki izpadejo vse dlake, ne le lasje.

Med kožnimi spremembami, ki se pojavijo na mestu aplikacije citostatika, so možne: ekstravazacija citostatika, flebitis, lokalna urtika, pekoča bolečina v poteku vene, oteklina, hiperpigmentacija v poteku vene. Za flebitis, pekoče bolečine v poteku ven priporočamo hladne obkladke in večkrat dnevno mazanje z antitromboflebitičnimi mazili. Posebna navodila veljajo za primer ekstravazacije citostatika ob aplikaciji, ki sicer bolnika življenjsko ne ogroža, lahko pa povzroči hudo tkivno nekrozo na mestu ekstravazacije (npr. po antraciklinih).

Neželeni učinki na srce

Med citostatiki imajo najbolj izraženo toksičnost na srce antraciklini, ki se zaradi jasnega in širokega antitumorskega učinka veliko uporabljajo za zdravljenje malignih limfomov, pa tudi drugih hematoloških neoplazem in solidnih rakov. Medtem ko so akutni neželeni učinki ob pravilnem ukrepanju navadno reverzibilni, pa je kronična okvara, ki se kaže z znaki srčnega popuščanja, največkrat ireverzibilna. Tveganje za kronično okvaro je odvisno od kumulativnega odmerka citostatika. Tveganje dodatno

zvečujejo dejavniki, kot so obsevanje na predel mediastinuma, starost, arterijska hipertenzija in druge bolezni srca. Za zdravljenje z antraciklini se odločamo individualno za vsakega bolnika posebej glede na zgoraj omenjene dejavnike in glede na korist, ki jo pričakujemo od zdravljenja.

Neželeni učinki na živčevje

Neželeni učinki citostatikov se najpogosteje kažejo kot učinki na periferno živčevje (polinevropatija). Citostatiki iz skupine vinka alkaloidov so poleg cisplatina in taksanov najpogostejši povzročitelji polinevropatije. Znaki periferne nevropatije so parastezije rok in nog, lahko tudi mišične bolečine, težave pri hoji, senzorične motnje. Polinevropatija je reverzibilna v nekaj mesecih, če, takoj ko ugotovimo izgubo refleksov, zdravljenje s citostatiki prekinemo.

Neželeni učinki na gonade

Ali bo neželena posledica zdravljenja s citostatiki tudi ireverzibilna sterilnost, ne moremo povsem predvideti. Poleg vrste in odmerka citostatikov ter trajanja zdravljenja je tveganje za ireverzibilno sterilnost odvisno predvsem od bolnikove starosti. Mladim bolnikom, ki načrtujejo družino, vedno pred začetkom takega zdravljenja predlagamo kriokonzervacijo sperme.

Poleg fertilnosti je za kakovost življenja bolnikov, pri katerih zaradi zdravljenja pride do trajne aličasne okvare gonad, nedvomno pomembno tudi zdravljenje simptomov prezgodnje menopavze pri ženskah in impotence pri moških.

Zaradi teratogenosti citostatikov priporočamo uporabo zaščitnih kontracepcijskih sredstev med zdravljenjem s citostatiki, prav tako odsvetujemo zanositev v prvih dveh letih po zaključenem zdravljenju s citostatiki.

Sindrom kronične utrujenosti

Poleg vseh prej omenjenih neželenih učinkov na različne organske sisteme je v času zdravljenja pogost tudi tako imenovan sindrom kronične utrujenosti "fatigue". Znaki so: utrujenost, motnje spanja, pomanjkanje energije, depresija, zmanjšana potrpežljivost, slabo počutje, pomanjkanje apetita. Mehanizem nastanka ni znan, znano pa je, da ni le posledica specifičnega zdravljenja ali napredovanja bolezni, ampak so temu nemalokrat pridruženi še psihični in socialni vzroki. Tak bolnik poleg zdravljenja depresije, anemije in drugih simptomov potrebuje tudi pogovor, bližino in pomoč svojcev, poučitev, da potrebuje lažja vsakodnevna opravila in fizično aktivnost, kot so npr. sprehodi v naravi, ob tem pa tudi čez dan pogostejši počitek.

Neželeni učinki hormonskih zdravil

Sistemsko hormonsko zdravljenje je pomemben del zdravljenja hormonsko odvisnih rakov, kot so npr. rak dojke, prostate, rak endometrija. Neželeni učinki hormonskega zdravljenja so v primerjavi z neželenimi učinki citostatikov relativno blagi, vsekakor pa ne nezanemarljivi.

Tamoksifen je še vedno eno izmed najbolj uporabljenih zdravil za zdravljenje raka dojke, njegovi neželeni učinki, tudi dolgotrajni, so znani in dobro preučeni. Najbolj znani neželeni učinki tamoksifena, ki so posledica njegove antiestrogenske aktivnosti, so vročinski oblivi in vpliv na vaginalno sluznico. Med kasnimi neželenimi učinki pa zaradi učinka na endometrij tamoksifen zveča verjetnost za raka maternice. Večje je tudi tveganje za venske tromboze. Zdravila iz vrste aromataznih inhibitorjev nimajo kasnih učinkov na sluznico maternice, tudi tveganje za tromboze je manjše kot pri tamoksifenu, zdravljenje z njimi pa je povezano z več kardialnimi zapleti in z večjim pojavom kostnih zlomov ter bolečin v kosteh zaradi osteopenije. Redko lahko povzročajo utrujenost, otekanje, zvišan krvni tlak, slabost, zaprtje, drisko, bolečino v trebuhu, izgubo apetita, bolečine v mišicah, sklepih in kosteh, glavobol, kašelj, vročinske oblike, izpuščaj. Megestrol acetat povzroči porast telesne teže, ne le na račun zadrževanja tekočine, ampak tudi zato, ker izboljša apetit, tveganje za tromboze je večje kot pri tamoksifenu.

LHRH agonisti zavirajo sintezo steroidnih hormonov z delovanjem na hipofizne receptorje. Pri razsejanem raku dojke ali prostate z zasevki v kosteh povzročijo na začetku zdravljenja tako imenovani "flare" odziv, ki se kaže lahko s poslabšanjem bolečin v kosteh in celo hiperkalcemijo, od ostalih neželenih učinkov pa povzročajo še vročinske oblike, glavobol, zmanjšan libido, amenorejo, ginekomastijo, zadrževanje tekočine v telesu, izpuščaj na mestu injiciranja. Za zmanjšanje "flare" odziva bolniki z rakom prostate v prvih tednih uvedbe zdravljenja z LHRH agonisti prejemajo antiandrogene (bikalutamid, flutamid, nilutamid, ciproteron acetat), ki jih tudi sicer uporabljamo za zdravljenje raka prostate. Neželeni učinki teh zdravil so ginekomastija, prehodno zvišanje jetrnih encimov, pri ciproteron acetatu, ki je steroidni androgen, pa še izguba libida, vročinski oblivi in edemi.

Neželeni učinki bioloških zdravil

Modulatorje biološkega odgovora, kot so interferon in interleukini, že vrsto let uporabljamo za zdravljenje nekaterih vrst raka, največkrat v kombinaciji s

citotoksičnimi zdravili. Z vedno večjim poznavanjem molekularnih mehanizmov raka je za zdravljenje raka tudi vedno več necitotoksičnih zdravil, ki delujejo tarčno na rakavo celico. Primeri takih zdravil, ki jih že redno uporabljamo za zdravljenje nekaterih rakov, sta monoklonski protitelesi rituksimab za zdravljenje limfomov in trastuzumab za zdravljenje raka dojke ter male molekule, kot sta erlotinib za zdravljenje raka pljuč ter sunitinib za zdravljenje raka ledvic. Neželeni učinki omenjenih bioloških zdravil so manj izraženi kot pri zdravljenju z citostatiki, vsekakor pa ne moremo reči, da jih ni.

Zdravljenje z modulatorji biološkega odgovora navadno spremlja mrzlica, bolečine v mišicah in sklepih in zvišana telesna temperatura, zato bolnikom že pred aplikacijo preventivno svetujemo zdravila paracetamol ali nesteroidni antirevmatik. Zdravljenje z monoklonskimi protitelesi, zlasti ob prvi aplikaciji zdravila, lahko povzroči hud preobčutljivostni odziv z mrzlico, zvišano temperaturo, bronhospazmom in s hipotenzijo, kar zahteva takojšnje ukrepanje, vsekakor pa to ni kontraindikacija za nadaljnje zdravljenje, potreben je le večji nadzor in preventivna uporaba antihistaminika in glukokortikoidov. Monoklonska protitelesa imajo lahko tudi kasne neželene učinke, ob sočasni uporabi trastuzumaba s citostatiki, zlasti antraciklinskega tipa, pogosto povzročajo okvare srca. Pri določenih bolnikih je potrebno zdravljenje prekiniti, okvare srca se običajno po prenehanju zdravljenja s trastuzumabom izboljšajo. Najpogostejši neželeni učinki inhibitorja tirozin kinaznih inhibitorjev so edemi, retenca vode, slabost, driska, mišični krči, izpuščaj po koži, blaga mielosupresija. Le redko je potrebno zaradi njih zdravljenje prekiniti, minejo spontano po prvih dveh mesecih zdravljenja oziroma po znižanju odmerka zdravila in po simptomatskem zdravljenju.

Zaključek

Vsako sistemsko zdravljenje je povezano z neželenimi učinki, ki pa so najbolj izraženi pri zdravljenju s citostatiki. Nova biološka zdravila, tarčna zdravila, so v uporabi šele kratek čas in še nimamo popolnih podatkov o njihovi toksičnosti, zlasti o kasni toksičnosti ob dolgotrajni uporabi teh zdravil. Poznavanje neželenih učinkov zdravljenja, tako s strani zdravnikov, negovalnega osebja, farmacevtov in ne nazadnje tudi bolnika samega, je nujno, saj le tako lahko nekatere neželene učinke preprečimo oziroma jih pravočasno in pravilno zdravimo. Pravilno podporno zdravljenje izboljša kakovost življenja bolnikov med zdravljenjem in po njem in omogoči izpeljavo optimalnega specifičnega zdravljenja pri vsakem posameznem bolniku, družbi pa omogoči najboljše možno obvladovanje raka v vsakem trenutku.

Literatura in viri

1. Adverse Effects of Treatments. V: DeVitta VT, Hellman S, Rosenberg SA eds. Cancer-principles and practice of oncology. Philadelphia Lippincot; 2005 2515–615.
2. <http://ctep.cancer.gov>
3. Napotki za premagovanje neželenih učinkov sistemskega zdravljenja raka. Kaj morate vedeti? V: Pajk B, Borštnar S, Čufer T, Skela Savič B, Zakotnik B (uredniki); Onkološki Inštitut Ljubljana 2007.
4. Pajk B. Podporno zdravljenje pri bolnikih z rakom. V: Kersnik J (urednik). VII. Fajdigovi dnevi / Zbornik predavanj, Kranjska gora. Ljubljana: Združenje zdravnikov družinske medicine SZD, 2005: 73–79.
5. Kris MG, Hesketh PJ, Somerfield MR, Feyer P et al. American Society of Clinical Oncology Guideline for Antiemetics in Oncology: Update 2006. J Clin Oncol, 2006; 20: 2932–47.
6. Keefe DM, Schubert MM, Elting LS, Sonis ST et al. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. Cancer 2007; 109: 820–831.
7. Stiff PJ, Emmanouilides C, Bensinger WI, Gentile T et al. Palifermin reduces patient-reported mouth and throat soreness and improves patient functioning in the hematopoietic stem-cell transplantation setting. J Clin Oncol 2006; 24: 5186–93.
8. Hughes W, Armstrong D, Bodey GP, Boy E et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. CID 2002, 3: 730–51.
9. Jezeršek-Novaković B, Pajk B, Seme K. Smernice za obravnavo bolnika s febrilno nevtropenijo. Onkologija 2002; 6: 38–39.
10. Aapro MS, Cameron DA, Pettengell R, Bohlius J et al. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. Eur J Cancer 2006; 42: 2433–53.
11. Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A, Foubert J, Link H et al. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update. Eur J Cancer 2006; 43: 258–70.
12. Goetz M, Erlichman C, Loprinzi CL. Pharmacology of endocrine manipulation V: DeVitta VT, Hellman S, Rosenberg SA eds. Cancer-principles and practice of oncology. Philadelphia Lippincot; 2005: 457–466.

13. Jaiyesimi I, Buzdar AU, Decker DA, Hortobagyi. Use of Tamoxifen for breast cancer: twenty-eight years later. *J Clin Oncol* 1995, 13: 513–529.
14. Campos SM. Aromatase Inhibitors for breast cancer in postmenopausal women: *The Oncologist*, 2004; 9: 126–136.
15. Frans Debruyne. Hormonal therapy of prostate cancer. *Seminars in Urologic Oncology* 2002; 20 (Suppl 1): 4–9.
16. Kulke MH, Mayer RJ. Medical Progress: Carcinoid Tumors. *N Engl J Med* 1999, 340: 858–868.
17. Cardiotoxicity of cancer therapy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7685–96.
18. Riddle JR, Peeples B, Alden C, Gillaspay KG et al. Recognizing and managing side effects associated with novel targeted therapies. *Oncology* 2006; 20 (suppl 12).