

Neželeni učinki sistemskega zdravljenja raka

Bojana Pajk

Uvod

Sistemske zdravljenje raka pomeni zdravljenje raka z zdravili: citostatiki (kemoterapijo), hormonskimi in biološkimi oziroma tarčnimi zdravili. Usmerjeno, posameznemu bolniku prilagojeno sistemske zdravljenje postaja z današnjim poznavanjem molekularne biologije raka vse pomembnejše v multidisciplinarnem zdravljenju raka in zahteva sodelovanje številnih strokovnjakov, od biologa, patologa do kliničnih zdravnikov in tudi bolnika. Pogosto, odvisno od biologije tumorja, sistemske zdravljenje raka vključuje kombinacije oziroma sosledje več sistemskih zdravljenj.

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, prek katerih se zdravilo presnavlja in izloča, ter nenazadnje medsebojno delovanje uporabljenega zdravila z drugimi zdravili.

Neželene učinke sistemskih zdravil za zdravljenje raka 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 v primeru hudih, življenje ogrožajočih zapletov po predhodni aplikaciji zdravil, specifično zdravljenje spremenimo. Za vrednotenje neželenih učinkov uporabljamo poenotene kriterije CTC (Common toxicity criteria), na podlagi katerih ločimo več stopenj, od blagih do življenje ogrožajočih (stopnje 0–4).

V nadaljevanju prispevka so obravnavani najpogostejši neželeni učinki citostatskega, hormonskega in biološkega oziroma tarčnega zdravljenja. Čeprav se nekateri neželeni učinki pojavijo pogosteje pri določeni vrsti sistemskih zdravil, pa se lahko pojavijo tudi pri drugi vrsti, čeprav pogosto v blažji obliki. Ne smemo pozabiti, da je danes sistemske zdravljenje pogosto v kombinaciji (npr. kemoterapija in biološko zdravljenje), torej se lahko pojavijo neželeni učinki obeh vrst zdravljenja.

Najpogostejši neželeni učinki citostatskega zdravljenja

Neželeni učinki pri zdravljenju s citostatiki so posledica citotoksičnega delovanja citostatikov ne le na maligne celice,

Akutni	Subakutni	Kasni
<i>Takojšnji (v minutah)</i>	<i>Po nekaj dneh</i>	<i>Po nekaj tednih, mesecih, letih</i>
hipersenzitivne reakcije	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		

Tabela 1: Neželeni učinki sistemskih zdravil.

ampak tudi na hitro deleče se celice zdravih tkiv. Poleg splošnih učinkov na zdrava tkiva imajo citostatiki tudi specifični učinek na določene organe, ki se kaže v obliki takojšnjih ali kasnih zapletov zdravljenja.

V nadaljevanju poglavja so po organskih sistemih predstavljeni najpogostejši neželeni učinki citostatikov, s katerimi se srečujemo pri zdravljenju bolnikov z rakom. Nekateri od opisanih neželenih učinkov se pojavljajo tudi pri drugih vrstah sistemskih zdravljenj, zdravimo jih enako.

Neželeni učinki na prebavila

Neželeni učinki citostatskega zdravljenja, ki se odražajo na prebavilih (GIT), so slabost in bruhanje, izguba apetita, sprememba okusa, stomatitis, ezofagitis, driska in zaprtje. Nepravilno ukrepanje ob omenjenih neželenih učinkih lahko privede do dehidracije bolnika, elektrolitnih motenj, izgube telesne teže, hude sistemske okužbe in paraličnega ileusa.

Slabost in bruhanje

Slabost in bruhanje (S/B) sta posledica delovanja citostatikov na sluznico v predelu GIT in centralnega delovanja na kemoreceptorsko cono in center za bruhanje v podaljšani hrbtenjači. Na teh območjih so receptorji za neurotransmiterje in njihova aktivacija s citostatiki ali njihovimi presnovki povzroči pojav S/B. Od neurotransmiterjev, udeleženih pri S/B, ima

najpomembnejšo vlogo serotonin, ki deluje prek serotonin-
 skih receptorjev (5-HT3) v tankem črevesu in centralnem
 živčevju. Poleg serotonin-
 skih receptorjev so pri nastanku S/B
 udeleženi še acetilholinski, glukokortikoidni, histaminski,
 kanabinoidni, opiatni in nevrokinin-1 (NK1) receptorji, ki so v
 centru za bruhanje in vestibularnih centrih možganov.

Slabost in bruhanje, ki sta posledica zdravljenja s kemote-
 rapijo, delimo glede na čas pojavljanja na akutno (prvih 24
 ur po aplikaciji citostatikov) in kasno (po več kot 24 urah).
 Anticipatorna S/B je opredeljena kot S/B, ki se pojavi še pred
 dajanjem citostatikov, in je navadno psihogeno pogojena s
 predhodno slabo izkušnjo oziroma slabim nadzorom akutne
 slabosti. Slabost in bruhanje, ki se pojavita kljub antiemetični
 zaščiti in zahtevata dodatno zdravljenje, imenujemo prebija-
 joča S/B. O refraktorni S/B govorimo, če se kljub antiemetični
 zaščiti in dodatnemu zdravljenju pojavi med zaporednimi
 cikli kemoterapije. V tem primeru moramo vedno pomisliti
 na morebiten drug vzrok za S/B.

Stopnja in trajanje S/B je odvisna od vrste citostatika (eme-
 togenosti), odmerka in načina dajanja citostatika, poleg tega
 pa tudi od starosti, spola in lastnosti posameznika, kot so
 uživanje alkohola, potovalna slabost, bruhanje v nosečnosti,
 anksioznost, bruhanje ob predhodnih zdravljenjih s kemote-
 rapijo. Vse to upoštevamo pri predpisovanju antiemetičnega
 zdravljenja.

S/B poskušamo preprečiti ali omiliti z antiemetiki. Najpo-
 membnejša zdravila za preprečevanje akutne S/B pri zmerno
 in močno emetogenih citostatikih (tabela 2) so antagonisti
 5-HT3 (v Sloveniji so registrirani ondansetron, tropisetron,
 granisetron, palonosetron) v kombinaciji z glukokortiko-
 idom. Pri preprečevanju kasne S/B so antagonisti 5HT3
 manj učinkoviti kot pri preprečevanju akutne S/B. Novejši
 pomemben in učinkovit antiemetik za preprečevanje kasne
 S/B je aprepitant iz skupine antagonistov NK1, ki preprečuje
 vezavo substance P na receptor NK-1 v centralnem živčevju.
 V kombinaciji z antagonistom 5HT3 in glukokortikoidi (GKK)
 aprepitant pomembno izboljša nadzor kasne S/B pri zdra-
 vljenju z visoko emetogenimi kemoterapevtskimi shemami,
 ki vključujejo cisplatin. Njegova učinkovitost je bila potrjena
 tudi pri zdravljenju S/B pri bolnicah z rakom dojke, ki so
 prejemale zmerno emetogeno kemoterapijo, v kateri so bili
 vključeni antraciklini. Še vedno pomembno vlogo, zlasti
 za preprečevanje S/B pri nizko emetogenih shemah in za
 zdravljenje v primeru bruhanja kljub antiemetični zaščiti z
 antagonisti 5HT3 in glukokortikoidi, imajo zdravila iz skupine
 dopaminskih antagonistov, npr. metoklopramid in tetilpera-
 zin, haloperidol in anksiolitiki. Anksiolitiki sicer sami po sebi
 niso učinkoviti kot antiemetiki, uporabljamo pa jih skupaj z
 drugimi antiemetiki, zlasti pri anticipatorni S/B.

Neželeni učinki na sluznice – mukozitis

Nekateri citostatiki pogosteje kot drugi (npr. antraciklini,
 5-fluorouracil, visoki odmerki metotreksata, citarabin, ka-
 pecitabin) povzročijo okvare sluznice tako v ustih, predelu
 požiralnika, želodca kot črevesja.

Okvara ustne sluznice (**stomatitis**) se pojavi nekaj dni po
 zdravljenju s citostatiki. Sprva se kaže z rdečino ustne
 sluznice, pozneje pa se največkrat razvijejo razjede, ki se
 lahko okužijo z bakterijami in glivami. Če se stomatitis pojavi

Stopnja emetogenosti citostatikov	Antiemetična profilaksa
Visoka stopnja emetogenosti (> 90 %) Cisplatin > 50 mg/m ² Dakarbazin Ciklofosamid > 1500 mg/m ² Karmustin Mekloretoamin 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 Ifosamid	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 metoklopra- mid ali tetilperazin ali brez profilakse. 5HT3 rutinsko ne dajemo. Pozna S/B: Rutinsko antiemetikov ne dajemo.
Zelo nizka stopnja emetogenosti (< 10 %) Bleomycin Busulfan 2-klorodeossadenozin Fludarabin Vinblastin Vinkristin Vinorelbin Klorambucil Hidroksiurea 6-Tiogvanin Metotreksat Gefitinib	Antiemetikov rutinsko ne dajemo preven- tivno.
* Izjemoma pri nekaterih bolnikih, npr. ob zdravljenju z zmerno emetogeno kemoterapijo, ki vključuje antracikline, pri bolnikih z velikim tveganjem za slabost in bruhanje.	

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

med hudo nevtropenijo, je ta lahko izvor sistemske okužbe,
 ki bolnika življenjsko ogroža. Bolnika že pred začetkom
 zdravljenja s citostatiki opozorimo na pomembne ukrepe za
 preprečevanje stomatitisa (popravilo zobovja, skrbna ustna
 nega z mehko zobno ščetko, izpiranje ust z adstringensi, kot
 je npr. žajbljev čaj, uporaba blagih antiseptikov). Ob razvitem
 stomatitisu pa je poleg teh ukrepov potrebna še intenzivna
 ustna nega z lokalnim antimikotikom in antibiotikom, zaradi
 hudih bolečin pa tudi s kratko delujočim morfin-
 skim analgetikom. Med stomatitisom priporočamo hrano, ki dodatno
 ne poškoduje ustne sluznice. Bolniki s hudim stomatitisom
 ne morejo normalno uživati hrane in tekočine. Ogroža jih

dehidracija, zato jih zdravimo v bolnišnici. Poleg hidracije in parenteralne prehrane je največkrat potrebno tudi sistemsko antibiotično in/ali antimikotično zdravljenje. Stomatitis lahko spremlja vnetje sluznice požiralnika (ezofagitis), vnetje želodčne sluznice (gastritis) in črevesne sluznice, ki se kaže z drisko. Nova spoznanja o patogenezi mukozitisa so že privedla do novih učinkovitih zdravil za preprečevanje in zdravljenje mukozitisa s ciljanim delovanjem v različnih fazah nastajanja mukozitisa. Tako zdravilo je rekombinantni humani keratinocite stimulirajoči dejavnik palifermin, ki je trenutno priporočen le za preprečevanje mukozitisa pri bolnikih s hematološkimi raki, zdravljenimi s presaditvijo kostnega mozga. Do **ezofagitisa** pogosteje kot samo ob zdravljenju s citostatiki pride pri dodatnem obsevanju, če je sluznica požiralnika v obsevalnem polju. Znaki ezofagitisa so bolečine pri požiranju hrane ter v poteku požiralnika in epigastrija. Bolnika ob težavah zdravimo z lokalnim antimikotikom, zaviralcem protonске črpalke in analgetikom.

Driska je pri bolniku z rakom lahko posledica zdravljenja s citostatiki (npr. visoki odmerki metotreksata, 5-fluorouracil, irinotekan, kapecitabin) ali pa je vzrok driske okužba, neredko zlasti pri hospitaliziranih bolnikih, zdravljenih z antibiotiki, tudi klostridijski enterokolitis. Nadaljnji postopek in način zdravljenja je odvisen od stopnje driske in bolnikove prizadetosti. Bolnika z blago drisko lahko zdravimo doma. Predpišemo dieto, peroralno rehidracijsko tekočino in sintetični opioid loperamid. Če se stanje poslabša in bolnik odreja tekoče blato več kot 7-krat dnevno ali če gre za starejšega bolnika ali se pojavi zvišana temperatura, bolnika zdravimo v bolnišnici. Poleg ustreznih ukrepov za preprečitev dehidracije bolnika v primeru okužbe zdravimo z antibiotiki, ki ustrezajo povzročitelju. Če se ob driski in zvišani temperaturi pojavi nevtropenija, jo po odvzemu vseh kužnin zdravimo izkustveno, po priporočilih za febrilno nevtropenijo. Če so loperamid in drugi nesintetični opiodi za zdravljenje s citostatiki povzročene driske neučinkoviti, lahko uporabimo somatostatinski analog oktreatid acetat.

Zaprtje

Citostatiki iz skupine vinka alkaloidov (vinblastin, vinkristin) lahko nekaj dni po aplikaciji zaradi toksičnega učinka na avtonomno živčevje povzročijo 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. Poleg citostatikov lahko zaprtje povzročijo tudi podporna zdravila, kot so npr. zdravila za preprečevanje in zdravljenje akutne S/B ter antagonist 5HT₃.

Zavora delovanja kostnega mozga – mielosupresija

Delovanje citostatikov na kostni mozeg povzroči mielosupresijo. Posledica okvare v dozorevanju krvnih celic so anemija, trombocitopenija in levkopenija oziroma nevtropenija. Navadno je v večji ali manjši meri prizadeto dozorevanje vseh vrst krvnih celic v kostnem mozgu. Ob zdravljenju s standardnimi odmerki citostatikov je najpogostejša nevtropenija. Mielosupresija se navadno pojavi 7.–14. dan po kemoterapiji, pri nekaterih citostatikih (melfelan, karmustin, lomustin) pa je najbolj izražena 28.–35. dan po začetku zdravljenja. Čas pojava in trajanje sta odvisna tudi od sočasnega obsevanja in prizadetosti kostnega mozga z rakom.

Levkopenija je zmanjšanje števila levkocitov v krvi pod $4 \times 10^9/l$. Pri zdravljenju s citostatiki je zlasti pomembno absolutno število celic granulocitne vrste, nevtrofilcev. Nevtropenija je zmanjšanje absolutnega števila nevtrofilcev v krvi pod $2 \times 10^9/l$. Nevtropenija pod $1 \times 10^9/l$ pri bolniku z rakom pomeni dodatno tveganje za okužbo. To je zlasti veliko pri zmanjšanju absolutnega števila nevtrofilcev pod $0,5 \times 10^9/l$, ko govorimo o hudi nevtropeniji. Povzročitelji okužbe niso le eksogene, ampak tudi endogene bakterije in glive, ki so sicer normalno navzoče v človeškem organizmu, pogostejše pa so tudi virusne okužbe.

Če pri bolniku z nevtropenijo enkrat izmerimo temperaturo nad $38,5 \text{ }^\circ\text{C}$ ali temperatura $38 \text{ }^\circ\text{C}$ traja več kot eno uro ali jo izmerimo dva- ali večkrat v 12 urah, govorimo o **febrilni nevtropeniji** (FN). To je urgentno stanje zaradi možnih zapletov okužbe, kot sta septični šok ali sindrom dihalne stiske (ARDS), katerih smrtnost je kljub zdravljenju še vedno prek 50-odstotna. Pomembno je, da pri bolniku z rakom vedno pomislimo na možnost nevtropenije in okužbo, saj le tako preprečimo pozne zaplete okužb, ki so lahko smrtni. Po natančni anamnezi, kliničnem pregledu bolnika in odvzemu kužnin nevtropenične bolnike zdravimo izkustveno, s širokospektralnimi baktericidnimi antibiotiki, usmerjenimi proti najverjetnejšim povzročiteljem okužbe. O načinu zdravljenja febrilne nevtropenije se odločimo, potem ko pretehtamo tveganje za nastanek zapletov ob FN. Bolnike, pri katerih je pričakovano obdobje nevtropenije krajše od 7 dni in so brez vnetja ustne in drugih sluznic, driske, spremljajočih bolezni in so hemodinamsko stabilni, lahko zdravimo ambulantno, s peroralno dvotirno antibiotično terapijo, vendar jih skrbno nadzorujemo. Trenutno priporočena kombinacija peroralnih antibiotikov za zdravljenje febrilne nevtropenije je ciprofloksacin in amoksisilin/klavulanska kislina. Bolnike, pri katerih je pričakovano obdobje nevtropenije daljše od 7 dni in so hemodinamsko nestabilni ali pa imajo vnetje sluznic ali drisko, zdravimo v bolnišnici s parenteralnimi antibiotiki, najpogosteje s kombinacijo cefalosporina tretje generacije in aminoglikozidnega antibiotika, le izjemoma pri začetnem zdravljenju uporabimo vankomicin (npr. resna okužba, povezana z venskim katetrom). Pomembno je seveda, da bolnika med zdravljenjem tako doma kot v bolnišnici skrbno nadzorujemo in glede na potek bolezni in izsledke kužnin zamenjamo antibiotike, če je potrebno, pa uvedemo antimikotik. Z antibiotičnim zdravljenjem navadno nadaljujemo še 5–7 dni, potem ko absolutno število nevtrofilnih granulocitov zraste nad $0,5 \times 10^9/l$ in je bolnik brez zvišane temperature in znakov okužbe. **Rastne dejavnike za nevtrofilne granulocite** (npr. filgrastim) pri zdravljenju FN uporabljamo, kadar pričakujemo daljšo nevtropenijo in pri bolnikih z neobvladano okužbo. Uporaba rastnih dejavnikov skrajša nevtropenijo in hospitalizacijo, medtem ko vpliva na preživetje do sedaj niso dokazali.

Preventivna uporaba rastnih dejavnikov za granulocite (filgrastim, pegfilgrastim) je priporočena in upravičena pri bolnikih, ki prejemajo kemoterapijo, kjer je tveganje za FN več kot 20-odstotno, pri bolnikih, ki so že utrpeli FN ali kadar zaradi podaljšane nevtropenije ne moremo nadaljevati zdravljenja s kemoterapijo v rednih časovnih intervalih. Namen preventivne uporabe rastnih dejavnikov je skrajšati trajanje nevtropenije in s tem zmanjšati tveganje za okužbo in FN ter pri bolnikih, pri katerih je rak ozdravljiv, zagotoviti zdravljenje s polnimi odmerki citostatikov v rednih časovnih intervalih. S subkutanimi aplikacijami filgrastima navadno

začnemo 2.–5. dan po končani kemoterapiji in nadaljujemo do porasta absolutnega števila nevtrofilcev na vrednost $10 \times 10^9/l$. Novejše zdravilo pegfilgrastim zaradi načina delovanja zahteva le enkratno aplikacijo zdravila.

Poleg splošnih ukrepov za preprečevanje okužb (higiena rok osebja in bolnika, ustna nega, osamitev bolnika, posebna prehrana) je v obdobju nevtropenije smiselna tudi antibiotična zaščita, ki je uspešna tako pri bolnikih s solidnimi raki kot pri bolnikih s hematološkimi malignomi. Antimikotične in antivirusne zaščite ne dajemo pri bolnikih s solidnimi tumorji, ampak le pri bolnikih z daljšo nevtropenijo; taki so bolniki z levkemijami, limfomi, aidsom in po zdravljenju s presaditvijo kostnega mozga.

Anemijo opredelimo kot stanje, v katerem je zmanjšana celotna masa eritrocitov v obtoku. Anemijo pri bolnikih z rakom pogosto ugotovimo že ob postavitvi diagnoze in je najpogostejša posledica rakave bolezni (kronična), seveda pa moramo vedno pomisliti tudi na morebitne druge vzroke. Je tudi pogost neželen učinek zdravljenja s kemoterapijo. Težave, ki jih povzroča anemija, so posledica zmanjšane sposobnosti krvi za prenos kisika. Simptomi anemije se kažejo kot splošna utrujenost, kot težave s strani srca in ožilja (palpitacije, dispnoe, stenokardija, hipotenzija, klavdikacije) ter centralnega živčevja (glavobol, vrtoglavica, šumenje v ušesih, zaspanost). Glede na simptome in stopnjo anemije se odločimo za način zdravljenja. Pri simptomih, povezanih s srcem in ožiljem ali z centralnim živčevjem, kjer je potrebno hitro ukrepanje, bolnika zdravimo s transfuzijami koncentriranih eritrocitov. Novost v podpornem zdravljenju anemije med zdravljenjem s citostatiki so eritropoetična zdravila (epoetin alfa, epoetin beta, darbepoetin alfa). Zdravljenje z njimi izboljša kakovost življenja bolnikov z rakom in anemijo ter zmanjša potrebo po transfuzijah. Za zdravljenje z eritropoetičnimi zdravili se odločimo le, če smo izključili druge vzroke anemije, ob vrednostih hemoglobina pod 100 g/l . Ne predpisujemo jih bolnikom z neurejenim krvnim tlakom in po prebolelih trombembolijah, saj povečajo tveganje za te zaplete. Prav tako ob zdravljenju s temi zdravili skrbno spremljamo, da ne presežemo ciljne vrednosti hemoglobina (120 g/l), saj sicer obstaja večje tveganje za trombembolične dogodke in večjo smrtnost. Tudi njihov morebitni negativni vpliv na potek rakave bolezni še ni povsem razjasnjen. Po zadnjih priporočilih evropske organizacije za raziskave raka (EORTC) eritropoetična zdravila niso priporočljiva za bolnike z rakom in anemijo, ki ne prejemajo citostatskega zdravljenja.

O trombocitopeniji govorimo, kadar je število trombocitov v krvi manjše od normalnega (manj kot $140 \times 10^9/l$). Zmanjšanje števila trombocitov pod $20 \times 10^9/l$ zaradi zdravljenja s citostatiki, infiltracije kostnega mozga ali splenomegalije je lahko vzrok za krvavitve (v kožo, sluznice, notranje organe). Če pride do krvavitve zaradi trombocitopenije, bolnike zdravimo s transfuzijami trombocitov. Pri trombocitopenijah, ki so posledica citostatskega zdravljenja, priporočamo profilaktično dajanje transfuzij trombocitov, če so vrednosti trombocitov nižje od $20 \times 10^9/l$.

Neželeni učinki na organe

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 tega pride posredno, zaradi hitrega razpada tumorja. Do poslabšanja ledvičnega delovanja lahko pride zelo hitro pri dehidriranem bolniku (npr. zaradi bruhanja, driske), pri bolnikih s prej znanimi ledvičnimi boleznimi, pri starejših bolnikih in ob sočasni uporabi nefrotoksičnih antibiotikov.

Cisplatin je citostatik s širokim antitumorskim delovanjem in ga uporabljamo za zdravljenje številnih rakov tako v monoterapiji kot v kombinaciji z drugimi citostatiki. Poleg slabosti, bruhanja, okvare sluha in periferne nevropatije lahko povzročata tudi okvaro ledvičnih tubulov, ki se kaže s porastom dušičnih retentov in zmanjšanim očistkom kreatinina (ECC), ki je merilo glomerulne filtracije, s hipomagnezemijo, hipokalcemijo in proteini v urinu. Ledvično okvaro lahko preprečimo, če ob zdravljenju s cisplatinom skrbimo za obilno hidracijo bolnika in za diurezo, ki jo spodbujamo z manitolom, če je potrebno, pa tudi s furosemidom. Ob zdravljenju s cisplatinom nadomeščamo tudi magnezij. Drug citostatik, ki ga v visokih odmerkih pogosto uporabljamo za zdravljenje limfomov in sarkomov, je **metotreksat**. Ob nepravilni pripravi bolnika je lahko zelo nefrotoksičen, saj zlasti v kislem okolju povzroči obstruktivno uropatijo s kristalizacijo v ledvičnih tubulih in ledvičnih izvodilih. Pred, med in po zdravljenju z metotreksatom bolnika hidriramo in poskrbimo za alkalizacijo urina s čimer zmanjšamo možnost nalaganja kristalov. Bolnik prejema alopurinol, izvajamo intenziven nadzor nad vnosom in iznosom tekočin in merjenje nivoja metotreksata v krvi in po določenem času dajemo kalcijev levkovorin - antidot za metotreksat.

Sindrom hitrega razpada tumorskih celic

Zdravljenje bolnikov z visoko malignimi hitro rastočimi limfomi (kot so limfoblastni limfomi) ali visoko maligni limfomi, ki imajo obsežno limfomsko maso, povzroči masiven razpad tumorskih celic. Ob tem pride do hudih elektrolitskih motenj, ki lahko povzročijo motnje srčnega ritma in odpoved ledvic. S primerno hidracijo, alkalizacijo urina, alopurinolom, nadomeščanjem kalija in drugih elektrolitov ter s skrbnim nadzorom vnosa in iznosa tekočin omenjene zaplete v veliki meri preprečimo. Izjemoma je zaradi akutne odpovedi ledvic ali hiperfosfatemije potrebna hemodializa.

Med citostatiki, ki povzročajo hemoragični cistitis, sta ifosfamid in ciklofosfamid. Presnovki obeh dražijo mehur, s čimer povzročajo hemoragični cistitis. Preprečujemo ga z obilno hidracijo, pogostim uriniranjem in s sočasnimi zdravljenjem z mesno, ki ščiti sluznico mehurja tako, da škodljivi presnovek citostatikov (akrolein) spremeni v neškodljivega.

Neželeni učinki na srce

Toksični učinek citostatikov na srce je lahko akuten in se kaže kot motnja ritma (antraciklini, taksani, ciklofosfamid in drugi), ishemična bolečina (5-fluorouracil, cisplatin, kapecitabin), hipotenzija (etopozid, taksani) ali pa je kroničen in se pojavi več tednov ali celo let po zdravljenju.

Med citostatiki imajo najbolj izraženo toksičnost na srce antraciklini, citostatiki, ki se zaradi jasnega in širokega antitumorskega učinka pogosto uporabljajo za zdravljenje malignih limfomov ter 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 pojav kronične okvare je odvisno

od kumulativnega odmerka citostatika in se za doksorubicin močno poveča, ko je presežen kumulativni odmerek 550 mg/m², za epidoksorubicin pa 1000 mg/m². Tveganje dodatno povečujejo dejavniki, kot je obsevanje mediastinuma, starost, arterijska hipertenzija, druge bolezni srca, zdravljenje z nekaterimi biološkimi zdravili, npr. s trastuzumabom. Za zdravljenje z antraciklini se odločamo individualno za vsakega bolnika posebej glede na zgoraj omenjene dejavnike in korist, ki jo pričakujemo od zdravljenja. Pred začetkom zdravljenja z antraciklini delovanje srca ocenimo z ultrazvočno preiskavo srca ali izotopno ventrikulografijo. S preiskavama, zlasti, če so vrednosti mejne, delovanje srca nadziramo tudi med zdravljenjem. Če pride do srčnega popuščanja zaradi antraciklinske kardiomiopatije, bolnika zdravimo po priporočilih za zdravljenje srčnega popuščanja.

Neželeni učinki na pljuča

Najpogostejša neželena učinka citostatikov na pljuča sta pnevmonitis in pljučna fibroza. Med najbolj pulmotoksične citostike spada bleomicin. Rizični dejavniki za nastanek pljučne fibroze so poleg kumulativnega odmerka bleomicina (> 250 mg/m²) in načina dajanja še bolnikova starost, predhodno obsevanje pljuč, kajenje in izpostavljenost visokim koncentracijam kisika po zdravljenju z bleomicinom. Med zdravljenjem z bleomicinom spremljamo pljučno funkcijo s testi pljučne funkcije, in če se ta poslabša, zdravljenje z bleomicinom prekinemo. Znaki pljučne toksičnosti so suh kašelj in težko dihanje, sprva le ob naporu, z napredovanjem fibroze pa tudi v mirovanju, pojavi se lahko zvišana temperatura. Poleg slabšanja testov pljučne funkcije ugotavljamo slabšo oksigenacijo krvi, na rentgenogramu pljuč pa so vidni infiltrati v pljučnem parenhimu. V zgodnji fazi je bolezen reverzibilna. Največkrat jo zdravimo z glukokortikoidi, čeprav njihova vloga v zdravljenju ni zanesljivo potrjena. Vedno pa diferencialno diagnostično pomislimo na okužbo in možno napredovanje rakave bolezni.

Neželeni učinki na jetra

V jetrih se presnavlja večina citostatikov in številni od njih so hepatotoksični. Toksičnost je akutna ali kronična. Najpogostejše se toksični učinek na jetra kaže s porastom jetrnih transaminaz, bilirubina, alkalne fosfataze in LDH. Okvara je lahko le prehodna, lahko pa napreduje do ciroze jeter. Spremljanje prej omenjenih parametrov je nujno tudi ob podaljšanem zdravljenju z razmeroma majhnimi odmerki citostatikov, kot sta npr. 6-merkaptopurin in metotreksat. Odmerek citostatika prilagodimo stopnji jetrne okvare ali zdravljenje prekinemo. Hepatotoksičen učinek citostatikov je večji ob uporabi drugih hepatotoksičnih zdravil, pri aktivnem hepatitisu, sočasnem obsevanju, pri starejših bolnikih in etilskih. Venookluzivna bolezen jeter (netrombotična obliteracija majhnih in srednje velikih jetrnih ven) je zaplet zdravljenja z visokodozno kemoterapijo in presaditvijo kostnega mozga ali obsevanja jeter.

Neželeni učinki na živčevje

Neželeni učinki citostatikov na živčevje se kažejo s prizadetostjo centralnega živčevja, ki je redka (akutna ali kronična encefalopatija), in s pogostejšimi neželenimi 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. Ob nevrološkem pregledu ugotovimo izgubo globokih kitnih refleksov. 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 odmerka citostatika, trajanja zdravljenja, specifične kemoterapevtske sheme in starosti je pomembno poznati tudi delovanje gonad pred citostatskim zdravljenjem. Citostatiki, ki povzročajo dolgotrajno azoospermijo, zmanjšujejo možnost povrnitve normalne spermatogeneze. Zato mladim bolnikom, ki načrtujejo družino, pred začetkom takega zdravljenja vedno predlagamo kriokonzervacijo sperme. Pri ženskah funkcionalno stanje jajčnikov pred zdravljenjem ocenimo z ginekološko anamnezo, in če je potrebno, s hormonskimi preiskavami. Kemoterapija pri ženskah, mlajših od 35 let, navadno povzroči le začasno amenorejo. Če je citotoksično zdravljenje takšno, da poškoduje primordiale folikle je to vzrok trajne okvare jajčnikov in prezgodnje menopavze. Današnje reproduktivne tehnike pa tudi tem ženskam omogočajo zanositev. Poleg tega lahko neželene učinke na jajčnike zmanjšamo, če bolnici med kemoterapijo dajemo agonist LHRH.

Poleg fertilitete je za kakovost življenja bolnikov, pri katerih pride zaradi zdravljenja do trajne ali začasne okvare gonad, nedvomno pomembno tudi zdravljenje simptomov prezgodnje menopavze pri ženskah in impotence pri moških. Zaradi teratogenosti citostatikov priporočamo med sistemskim zdravljenjem uporabo zaščite pred zanositvijo. Poleg tega, zanositev odsvetujemo v prvih dveh letih po končanem zdravljenju. Če med nosečnostjo ugotovimo raka, ki zahteva takojšnje zdravljenje, v prvem trimesečju zaradi teratogenosti citostatikov priporočamo prekinitve nosečnosti. Uporaba vsaj nekaterih citostatikov pa je razmeroma varna v zadnjih dveh trimesečjih nosečnosti, zato rak v tem obdobju ni nujna indikacija za prekinitve nosečnosti.

Neželeni učinki na kožo

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

Praktično vsak citostatik lahko povzroči preobčutljivostno reakcijo, ki se pogosto kaže tudi s hipersenzitivnim ali urtikarnim izpuščajem. Hipersenzitivna reakcija je še posebno pogosta pri zdravljenju z L-asparaginazo, bleomicinom in taksani. Med dajanjem zdravila je potreben skrben nadzor in takojšnje prenehanje dajanja ter zdravljenje preobčutljivostne reakcije z antihistaminikom in glukokortikoidi, da preprečimo anafilaktični šok. Prav tako je potrebno zdravljenje preobčutljivostne reakcije, ki se razvije nekaj ur po danem citostatiku ali ob jemanju citotoksičnih zdravil v tabletah, enako tudi v primeru preobčutljivosti za katero od podpornih zdravil. Hiperpigmentacija kože je lahko posledica zdravljenja s 5-fluorouracilom, metotreksatom, busulfanom, bleomicinom. Mitomicin C, 5-fluorouracil, kapecitabin, vinblastin in dakarbazin lahko povzročijo fotosenzitivno reakcijo, zato bolnikom med zdravljenjem z njimi odsvetujemo izpostavljanje soncu. Palmo-plantarna eritrodisezestija (sindrom roka-noga) se kaže kot rdečina dlani in podplatov, koža v teh predelih je suha, se lušči, je razpokana in pekoča. Najpogostejše jo povzročajo kapecitabin, kontinuirana infuzija 5-fluorouracila, liposomalni doksorubicin. Če je simptomatika blaga, zdravljenja ne

prekinjamo, če pa so simptomi hudi, zdravljenje začasno prekinemo, naslednji cikel kemoterapije pa prejme bolnik v manjšem odmerku. Simptomatsko zdravljenje s piridoksinom lahko simptome nekoliko omili. V primeru pekočih suhih dlani priporočamo lokalno nego – hladne kopeli in kremo z ureo.

Alopecija je nedvomno neželen učinek, ki mnoge bolnike najbolj psihično prizadene. Pojavi se 2–4 tedne po uporabi za lasne folikle toksičnega citostatika. Skoraj vedno jo povzroči zdravljenje s citostatiki, kot so antraciklini, taksani, etopozid, irinotekan, ifosfamid, etopozid, vinorelbin, ciklofosfamid in topotekan. Alopecija je začasna, odvisna pa je od vrste citostatika, odmerka in načina aplikacije. Ohlajanje lasišča (ledena kapa) povzroči vazokonstrikcijo in tako zmanjša dotok citostatika v lasne folikle, kar zmanjša možnost nastanka alopecije, povsem pa je ne prepreči. Pri bolnikih z limfoproliferativnimi boleznimi in razsejanim rakom ohlajanja lasišča ne priporočamo, saj lokalna hipotermija zmanjša dotok citostatika tudi v predele, kjer so morda zasevki rakastih celic.

Med kožnimi spremembami, ki se pojavijo na mestu danega citostatika, so možne ektravazacija citostatika (zatekanje citostatika v okolna tkiva izven žile), flebitis, lokalna urtika, pekoča bolečina v poteku vene, oteklina, hiperpigmentacija v poteku vene. Zelo pomembno je, da citostatike dajejo izkušene medicinske sestre, da do ektravazacije ne pride, in da bolnika poučimo o ukrepih doma (npr. suho hlajenje, počitek z roko).

Sekundarni raki

Za številne vrste raka kasne posledice zdravljenja primarnega raka za razvoj novega raka še niso znane. Vzrokov za nastanek novega primarnega raka pri bolniku, zdravljemem zaradi rakave bolezni, je nedvomno več in le eden izmed teh je predhodno zdravljenje s citostatiki in/ali obsevanjem. Najbolj so sekundarni raki preučeni pri tako imenovanih ozdravljivih rakih, kot so npr. Hodgkinova bolezen, nekateri Nehodgkinovi limfomi (NHL), rak dojke in testikularni raki, in pri tistih, ki so zdravljeni zaradi raka v otroštvu. Pri bolnikih, zdravljenih zaradi Hodgkinove bolezni in NHL, je večje tveganje, da zbolijo za akutno levkemijo, kar je posledica predhodnega zdravljenja z alkilirajočimi agensii. Poleg akutne levkemije bolniki, zdravljeni zaradi Hodgkinove bolezni, zbolejajo za Nehodgkinovimi limfomi, tisti, ki so zdravljeni z obsevanjem ali kombinacijo obsevanja in kemoterapije, pa za solidnimi raki. Med temi je pri ženskah pogost rak dojke. Med drugimi sekundarnimi solidnimi raki so še rak pljuč, želodca, ščitnice, melanom, sarkomi mehkih tkiv in kosti. Bolniki, zdravljeni zaradi Nehodgkinovih limfomov, pogosteje zbolejajo za rakom sečnega mehurja. Tveganje za akutno levkemijo je pri bolnikih, zdravljenih zaradi raka testisov ali dojke, manjše kot pri bolnikih z limfomi.

Kronična utrujenost

Poleg vseh prej omenjenih neželenih učinkov na različne organske sisteme je med zdravljenjem s citostatiki pogosta tudi kronična utrujenost, ki se kaže kot utrujenost, motnje spanja, pomanjkanje energije, depresija, zmanjšana potrežljivost, 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 telesno dejavnost, kot so npr. sprehodi v naravi, čez dan pa pogostejši počitek. Še bolj kot ob citostatskem zdravljenju pa je kronična utrujenost pogosta pri nekaterih oblikah hormonskega in biološkega oziroma tarčnega zdravljenja.

Najpogostejši neželeni učinki hormonskega zdravljenja

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

Med hormonskimi zdravili za zdravljenje hormonsko odvisnega raka dojke uporabljamo antiestrogene (tamoksifen, fulvestrant), zaviralce aromataze (anastrozol, letrozol, eksemestan), megesterol acetat, pri predmenopavznih ženskah pa poleg tamoksifena pogosto tudi agoniste gonadotropnih hormonov (LHRH). Agoniste LHRH uporabljamo tudi za zdravljenje raka prostate. Poleg teh zdravil za zdravljenje nekaterih rakov (limfomi, levkemije, prostata) uporabljamo tudi glukokortikoida, največkrat v kombinaciji z drugimi zdravili.

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 poveča tveganje za rak maternice. Večje je tudi tveganje za venske tromboze in razvoj katarakte.

Zdravila iz vrste aromataznih zaviralcev nimajo kasnih neželenih učinkov na maternično sluznico, tudi tveganje za tromboze je manjše kot pri tamoksifenu. Pogosto povzročajo mišično-sklepne bolečine in občutek jutranje okorelosti, kasne posledice imajo tudi na kosti, saj zlasti pri bolnicah z osteopenijo povečajo tveganje za osteoporozo in zlome kosti. Poleg tega povzročajo prehodno hiperlipidemijo, njihov vpliv na kardiovaskularni sistem pa še ni natančno znan. Lahko povzročajo utrujenost, redko tudi blago slabost in izgubo apetita, zaprtje ali drisko, zelo redko pa glavobol, kašelj in izpuščaji.

Megesterol acetat povzroči povečanje telesne teže, vendar ne le na račun zadrževanja tekočine, ampak tudi zato, ker izboljša apetit; tveganje za tromboze je večje kot pri tamoksifenu. Agonist LHRH - goserelin v dopolnilnem zdravljenju hormonsko odvisnega raka dojke pri predmenopavznih bolnicah pogosto uporabljamo v kombinaciji s tamoksifenom. Neželeni učinki takega zdravljenja so posledica znižanja ravni spolnih hormonov in so simptomi prezgodnje menopavze: vročinski oblivi, potenje, amenoreja, neredko tudi krči v nogah, nespečnost, čustvena nestabilnost, suha vaginalna sluznica in s tem povezane težave pri spolnih odnosih, pogoste so tudi težave s koncentracijo in spominom, kar močno vpliva na kakovost življenja teh bolnic. Prav kognitivne motnje so danes predmet številnih kliničnih raziskav. Poleg tega je pri kombiniranem hormonskem zdravljenju povečano tveganje za osteoporozo, zato priporočamo letno merjenje kostne gostote in preventivne ukrepe, kot sta telesna aktivnost in zadostno uživanje kalcija. Žal ustreznih zdravil za preprečevanje in zdravljenje večine omenjenih učinkov zgodnje menopavze

ni, je pa pomembno, da se o težavah z vsako bolnico pogovorimo, saj z nekaterimi simptomatskimi zdravili lahko težave omilimo, suho vaginalno sluznico npr. z lubrikanti ali prehodno uporabo vaginalnih krem z dodatkom estrogena. Agoniste LHRH uporabljamo tudi za zdravljenje raka prostate. Pri razsejanem raku dojke ali prostate z zasevki v kosteh lahko na začetku zdravljenja povzročijo tako imenovano »flare« reakcijo, ki se lahko kaže s poslabšanjem bolečin v kosteh in celo hiperkalcemijo; od drugih neželenih učinkov povzročajo še vročinske oblike, glavobol, zmanjšan libido, amenorejo, ginekomastijo, zadrževanje tekočine v telesu, izpuščaj na mestu injiciranja. Za zmanjšanje »flare« reakcije bolniki z rakom prostate v prvih tednih zdravljenja z agonisti LHRH prejemajo antiandrogene (bikalutamid, flutamid, nilutamid, ciproteron acetat), ki jih tudi sicer uporabljamo za zdravljenje raka prostate. Neželeni učinki teh zdravil so ginekomastija, prehodni porast jetrnih encimov, pri ciproteron acetatu, ki je steroidni androgen, pa še izguba libida, vročinski oblivi in edemi.

Tudi estrogenski preparat diethylstilbestol (DES) se občasno še uporablja v zdravljenju na druge hormone manipulacije neodvisnega raka prostate. Njegova uporaba je omejena zaradi zelo velikega tveganja za tromboembolične in kardiovaskularne zaplete. Povzroča tudi bolečo ginekomastijo, ki jo sicer lahko uspešno preprečimo s preventivnim obsevanjem dojk pred zdravljenjem.

Tudi peroralni estramustin fosfat, ki je kombinacija estradiola in nizkega odmerka citostatika nitrogen mustarda, pri zdravljenju raka prostate redko uporabljamo, zaradi velikega tveganja za tromboembolične zaplete. Povzroča lahko tudi slabost, bruhanje, zadrževanje tekočine, ginekomastijo, trombocitopenijo, ezofagitis in nevtropenijo.

Glukokortikoide (prednison, metilprednison, deksametazon) v različnih odmerkih uporabljamo za zdravljenje tako pri hematoloških kot pri solidnih rakih, za preprečevanje slabosti in bruhanja ob zdravljenju s citostatiki in nenazadnje tudi pri simptomatskem zdravljenju bolnikov v terminalni fazi bolezni. Povzročajo lahko različne neželene učinke, kot so zadrževanje tekočine v telesu, zvišan krvni tlak, povečanje krvnega sladkorja, čustveno nestabilnost in ob dolgotrajnejšem jemanju ulkusno bolezen želodca.

Med hormonska zdravila spada tudi oktreotid, ki je analog somatostatina in ga v onkologiji uporabljamo za zdravljenje simptomov sicer redkega neuroendokrinega tumorja prebavil, karcinoida. O karcinoidnem sindromu govorimo pri bolnikih s sekretorno drisko, navali vročice in rdečine, lahko pa pride tudi do bronhokonstrikcije, kardiovaskularne bolezni in malabsorpcije. Zdravljenje z oktreotidom je lahko uspešno. Neželeni učinki dajanja so najpogosteje bolečina, nelagodje in pekoč občutek na mestu dajanja injekcije. Poleg tega so možni gastrointestinalni neželeni učinki, kot so trebušna bolečina, napenjanje, izguba apetita, slabost in bruhanje. Navadno se težave z nadaljevanjem zdravljenja postopno zmanjšujejo. Oktreotid tudi zmanjšuje motiliteto žolčnika, zato ob zdravljenju z njim lahko pride do žolčnih kamnov, prav tako povzroča intoleranco za glukozo.

Pomembno je, da neželene učinke hormonskih zdravil poznamo in da jih pravilno ovrednotimo. Le če je neželeni učinek nevaren za razvoj nadaljnjih zapletov in je njegova korist za bolnika majhna, se odločimo za prekinitve zdravljenja. Če je možno, zdravilo zamenjamo z drugim, ki ima za

bolnika morda manj neželenih učinkov.

Neželeni učinki bioloških in tarčnih zdravil

Modulatorji biološkega odgovora, kot so interferon in interleukini, se uporabljajo že vrsto let za zdravljenje nekaterih vrst raka, npr. za zdravljenje melanoma, raka ledvic, nekaterih vrst levkemij. Z vedno večjim poznavanjem molekularne biologije in načina delovanja rakaste celice pa smo v zadnjem desetletju priča razvoju številnih novih zdravil, ki delujejo usmerjeno na točno določena mesta v celici ali na njej oziroma na signalne poti, ki so pomembne za rast in razvoj rakaste celice ali pa delujejo na razrast tumorskega žilja. Primeri teh zdravil, ki jih že redno uporabljamo v klinični praksi za zdravljenje nekaterih rakov, so monoklonska protitelesa: rituksimab (nekateri limfomi), trastuzumab (HER2-pozitiven rak dojke), cetuksimab (razsejan rak črevesa), alemtuzumab (kronična mieloična levkemija), zaviralec angiogeneze bevacizumab (razsejan rak debelega črevesa), zaviralec proteosoma bortezomib (plazmocitom). Tarčna zdravila v klinični uporabi so tudi male molekule kot so zaviralci tirozin kinaz, imatinib mesilat (kronična mieloična levkemija in gastrointestinalni stromalni tumorji – GIST), erlotinib in gefitinib (nekateri oblike pljučnega raka), sorafenib in sunitinib (razsejan rak ledvice in GIST). Spisek teh zdravil in njihovih indikacij je zaradi novih spoznanj molekularnih mehanizmov in izsledkov novih kliničnih raziskav vsakih nekaj mesecev daljši. Vse kaže, da v prihodnosti pri tako imenovanem individualnem zdravljenju ne bo več pomembna vrsta raka, ki jo bolnik ima, ampak navzočnost tarčnih in drugih mehanizmov v rakasti celici in usmerjeno delovanje nanje.

Seveda pa tudi ta zdravila niso brez neželenih učinkov, zato je treba zelo skrbno pretehtati, kakšna je za posameznega bolnika njihova korist, če jo primerjamo z možnimi neželenimi učinki. Zavedati se moramo tudi, da se ta zdravila v primerjavi s citostatiki uporabljajo šele kratek čas in vseh, zlasti dolgotrajnih neželenih učinkov ne poznamo.

Zdravljenje s citokinom interferonom navadno spremljajo tako imenovani gripozni znaki (mrzlica, bolečine v mišicah in sklepih ter zvišana telesna temperatura), zato bolnikom že preventivno svetujemo, naj pred zdravljenjem vzamejo paracetamol ali nesteroidni antirevmatik. Pojavita se lahko tudi bolečina na mestu podkožne injekcije zdravila in izpuščaj.

Monoklonska protitelesa so v laboratoriju izdelane beljakovine in so lahko mišja, himerna, humanizirana ali humana. Vežejo se na specifične receptorje na površini rakastih celic. Odvisno od vrste protitelesa lahko zlasti ob prvi aplikaciji zdravila pride do hude preobčutljivostne reakcije z mrzlico, zvišano temperaturo, bronhospazmom in hipotenzijo, kar zahteva takojšnje ukrepanje. Reakcija se najpogosteje pojavi med infuzijo monoklonskega protitelesa, lahko pa tudi nekaj ur po njej. Vsako prvo dajanje monoklonskih protiteles zahteva večji nadzor in hospitalno dajanje s strani izkušenega osebja, pri nekaterih je potrebna že preventivna uporaba antihistaminika in glukokortikoidov, pri drugih le v primeru, da pride do hipersenzitivne reakcije, v primeru blage mrzlice s pirogeno reakcijo pa zadošča že paracetamol. Le zelo redko, če pride do življenja ogrožajoče alergične reakcije in obstaja tveganje, da se ponovi, zdravljenja z monoklonskimi protitelesi ne nadaljujemo. *Trastuzumab* lahko škodljivo vpliva na delovanje srca, zato le to ob zdravljenju z njim skrbno

spremljamo (UZ srca, ventrikulografija, klinični simptomi). Pred uvedbo zdravljenja je potrebno vedno pretehtati korist zdravljenja v primerjavi z možno okvaro srca. V primeru pojava srčnega popuščanja ali pomembnejšega padca iztisne frakcije levega ventrikla je treba zdravljenje prekiniti. Cetuksimab lahko povzroči kožni, aknam podoben izpuščaj in suho, trdo kožo, spremembe nohtov in kože ob nohtih. Pri *monoklonskih protitelesih*, ki se uporabljajo za zdravljenje nekaterih *limfomov ali levkemij*, so pogostejši zaplet tudi okužbe. Zdravljenje z izotopom, vezanim na monoklonsko protitelo, pogosto spremljajo tudi drugi neželeni učinki, značilni za zavrtlo delovanje kostnega mozga (trombocitopenija, nevtropenija, anemija).

Ob zdravljenju z *zaviralcem angiogeneze bevacizumabom* lahko pride do žilnih zapletov, kot so venska tromboza, tromboza arterijskega žilja, embolije in krvavitve. Povzročajo lahko zvišan krvni tlak, nenormalno izločanje beljakovin v urinu in posledično otekanje okončin. Bolečina v trebuhu pri bolniku, ki prejema zdravljenje z bevacizumabom, lahko pomeni predrtje notranjega organa, kar je najresnejši zaplet omenjenega zdravljenja. Zavira tudi celjenje ran. Prav zaradi omenjenih neželenih učinkov zdravljenja ne smejo prejeti bolniki, ki so pred kratkim utrpeli katero od omenjenih obolenj, imajo neurejen krvni tlak ali so neposredno pred operacijo ali takoj po njej.

Najpogostejši neželeni učinki zaviralcev tirozin kinaz, ki so peroralna zdravila in jih bolniki jemljejo doma vsak dan več tednov, so edemi, slabost, stomatitis, driska, mišični krči, izpuščaj po koži, blaga mielosupresija. Redko povzročijo okvaro pljuč (intersticijska pljučna bolezen), ki se kaže z nenadnim nastankom težkega dihanja in kašlja in/ali zvišano temperaturo oziroma poslabšanjem že obstoječih simptomov. Redko zlasti na račun zastoja tekočine pride ob njih tudi do srčnega popuščanja. Zaviralci kinaz se presnavljajo v jetrih in lahko vplivajo na njihovo delovanje, ta učinek pa se še poslabša ob sočasnem jemanju drugih zdravil, ki se prav tako presnavljajo v jetrih. Zato pri teh bolnikih redno spremljamo jetrne encime in tako vrednotimo delovanje jeter. Tudi driska spada med njihove neželene učinke; ukrepamo kot pri driski, opisani pri citostatikih. Najpogostejši neželeni učinek zaviralcev tirozin kinaz je kožni izpuščaj, ki se kaže od pordelih nad raven kože dvignjenih izpuščajev do akneiformnega izpuščaja, ki se neredko tudi zagnoji, kar včasih zahteva celo sistemsko antibiotično zdravljenje. Bolnika je treba na pojav izpuščaja in pomen pravilne nege kože stalno opozarjati. Možen neželen učinek je tudi rumeno obarvanje kože. Zaradi vpliva nekaterih, zlasti večtarčnih tirozin kinaznih zaviralcev (npr. sunitinib in sorafenib) na angiogenezo lahko ta zdravila povzročajo tudi nekatere že prej opisane neželene učinke zdravil, ki vplivajo na razrast žilja. Zlasti nevarno je tveganje za krvavitve, zato teh zdravil bolnik ne sme uporabljati vsaj dva tedna pred načrtovanim kirurškim posegom ali po njem. Zdravljenje z biološkimi in tarčnimi zdravili pogosto povzroča tudi kronično utrujenost, ki je najbolj izražena prve tedne prejemanja teh zdravil.

Le redko so neželeni učinki tako hudi, da je treba zaradi njih zdravljenje prekiniti. Navadno minejo spontano, po prvih dveh mesecih zdravljenja oziroma po zmanjšanju odmerka zdravila in simptomatskem zdravljenju.

Sklep

Rak je kronična bolezen sodobnega časa. Usmerjeno, posameznemu bolniku prilagojeno sistemsko zdravljenje postaja z današnjim poznavanjem molekularne biologije raka vse pomembnejše v multidisciplinarnem zdravljenju raka. Pogosto, odvisno od biologije raka, sistemsko zdravljenje raka vključuje kombinacije oziroma sosledje več sistemskih zdravil. Pri odločitvi o vrsti sistema zdravljenja poleg bioloških značilnosti tumorja upoštevamo tudi lastnosti bolnika in zdravljenja.

Med sistemski zdravljenja spadajo zdravljenje s citostatiki (kemoterapija), hormonsko zdravljenje in biološko oziroma tarčno zdravljenje. Vsa sistemski zdravljenja lahko spremljajo neželeni učinki.

Glede na pogosto kronično jemanje zdravil za zdravljenje raka in ambulantno zdravljenje je nujno, da neželene učinke sistemskih zdravil poznajo lečeči internisti onkologi in tudi osebni in drugi zdravniki, ki se v svojih ambulantah vsak dan srečujejo z bolniki z rakom. Poznati jih mora tudi negovalno osebje, farmacevti in nenazadnje tudi bolnik, saj le tako lahko nekatere neželene učinke preprečimo oziroma jih pravočasno ugotovimo in pravilno zdravimo.

Viri

1. Adverse Effects of Treatments. V: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA eds. Cancer-principles and practice of oncology. Philadelphia Lippincott; 2005 2515–615.
2. <http://ctep.cancer.gov>
3. Napotki za premagovanje neželenih učinkov sistema zdravljenja raka. Kaj morate vedeti? V: Pajk B, Borštnar S, Cufer 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, Fey 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. EPO in cancer anemia: Benefits and potential risks. *Crit Rev in Oncol/Hematol* 2007; 62: 119–125.
13. 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.
14. Jaiyesimi I, Buzdar AU, Decker DA, Hortobagyi. Use of Tamoxifen for breast cancer: twenty-eight years later. *J Clin Oncol* 1995, 13: 513–529.
15. Campos SM. Aromatase Inhibitors for breast cancer in postmenopausal women: *The Oncologist*, 2004; 9: 126–136.
16. Frans Debruyne. Hormonal therapy of prostate cancer. *Seminars in Urologic Oncology* 2002; 20 (Suppl 1): 4–9.
17. Kulke MH, Mayer RJ. Medical Progress: Carcinoid Tumors. *N Engl J Med* 1999, 340: 858–868.
18. Cardiotoxicity of cancer therapy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7685–96.
19. 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).

