

NAJPOGOSTEJŠI ZGODNJI IN POZNI ZAPLETI PRI ZDRAVLJENJU BOLNIKOV Z MALIGNIMI LIMFOMI

Bojana Pajk

Limfomi sodijo v skupino ozdravljivih rakov in glavni cilj zdravljenja je doseči ozdravitev. Bolnike zdravimo s sistemskim zdravljenjem, kamor sodita citostatsko zdravljenje in monoklonska protitelesa in z obsevanjem. Kljub zdravljenju pa se bolezen pri okoli 40 odstotkih bolnikov ponovi. Ozdravitev ali pa vsaj dolgotrajno remisijo bolezni, zlasti pri nekaterih agresivnih oblikah ne-Hodgkinovih limfomov in Hodgkinovi bolezni, poskušamo pri ponovitvi bolezni doseči z zdravljenjem, ki vključuje visokodozno kemoterapijo in avtologno ali alogeno presaditev kostnega mozga oziroma perifernih matičnih krvnih celic. Vse oblike zdravljenja limfomov spremljajo določeni neželeni učinki zdravljenja, ki so posledica delovanja citotoksičnih zdravil in obsevanja, ne le na maligne celice, 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 kažejo v obliki takojšnjih ali kasnih zapletov zdravljenja. Pri bolnikih zdravljenih s presaditvijo kostnega mozga pa so poleg neželenih učinkov visokih odmerkov citostatikov in/ali obsevanja celega telesa prisotni zapleti, ki so posledica imunoloških dogajanj ob presaditvi kostnega mozga – zavrnitvene reakcije.

Neželeni učinki zdravljenja s citostatiki

Na pojav neželenih učinkov pri določenem bolniku poleg vrste in odmerka citostatikov vplivajo tudi lastnosti bolnika, kot je psihofizična kondicija, starost, razširjenost limfoma, infiltracija kostnega mozga, spremljajoče bolezni, delovanje organov, preko katerih se citostatik metabolizira in izloča in nenazadnje medsebojno delovanje drugih zdravil s citostatiki. Pri odločitvi o vrsti citostatskega zdravljenja upoštevamo vse omenjene dejavnike, poleg tega pa pričnemo z različnimi oblikami podpornega zdravljenja, s katerim nekatere neželene učinke lahko preprečimo ali pa jih vsaj omilimo. Poleg obveščeni bolnika o možnih neželenih učinkih je zelo pomembno poznavanje in pravilno ukrepanje ob nastopu le-teh tudi s strani osebnega zdravnika, saj nekateri neželeni učinki povzročijo zaplete, ki bolnika živlensko ogrožajo.

Neželene učinke citostatikov 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 zdravljenja skrbno beležimo in jih pred nadaljevanjem zdravljenja s cito-

Tabela 1: Neželeni učinki citostatikov

Akutni	Subakutni	Kasni
<u>Takojšnji (v minutah)</u>	<i>Po nekaj dneh</i>	<i>Po nekaj tednih, mesecih, letih</i>
- hipersenzitivne reakcije	- vnetje sluznic	- alopecija
- motnje ritma	- driska/zaprte	- hiperpigmentacija kože
- hipo/hipertenzija	- akutna odpoved ledvic	- okvare nohtov
- ekstrapiracija	- zavora kostnega mozga	- okvara organov
<u>Zgodnji (v nekaj urah)</u>	- periferna neuropatija	- ↓ reproduktivna sposobnost
- slabost/bruhanje	- anoreksija	- teratogenost
- gripozno stanje	- sindrom splošne utrujenosti	- sekundarni malignomi
- sindrom hitrega razpada tumorja		
- flebitis		
- cistitis		
- zmedenost		

statiki ovrednotimo in če je potrebno, največkrat v primeru hudih, življenje ogrožujočih zapletov po predhodni aplikaciji citostatikov, specifično zdravljenje spremenimo. Za vrednotenje neželenih učinkov uporabljamo poenotene kriterije CTC (Common toxicity criteria), na podlagi katerih ločimo več stopenj, od blagih do življenje ogrožujočih (stopnje 0-4).

V nadaljevanju prispevka so po organskih sistemih predstavljeni najpogostejši neželeni učinki in zapleti, s katerimi se srečujemo pri zdravljenju bolnikov z limfomi.

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, diareja in zaprtje. Nepravilno ukrepanje ob omenjenih neželenih učinkih lahko privede do dehidracije bolnika, elektrolitnih motenj, izgube telesne teže, hude sistemske okužbe in paralitičnega ileusa.

Slabost in bruhanje

Slabost in bruhanje sta posledica delovanja citostatikov na sluznico v predelu GIT in centralnega delovanja na kemoreceptorsko cono in centra za bruhanje v podaljšani hrbtnjači. Poskušamo ju preprečiti ali omiliti z antiemetiki. Z preventivnim zdravljenjem pričnemo 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 po citostatikih uporabljamo danes pri močno emetogenih citostatikih (Tabela 2) večinoma serotoninse antagonist (ondansentron, tropisentron, granisentron, dolasentron), po potre-

bi v kombinaciji z glukokortikoidi (deksametazon, metilprednizolon). V primeru prolongirane slabosti zdravljenje nadaljujemo z dopaminskimi antagonisti, ki jih bolnik jemlje pred obroki hrane. Najpogosteje uporabljamo za zdravljenje kasne slabosti metoklopramid, redkeje droperidol, haloperidol, proklorperazin. Kadar gre za anticipatorno slabost, ki je navadno psihično pogojena, poleg antiemetika zdravimo z anksiolitikom.

Nekateri citostatiki, ki jih pogosto uporabljamo pri zdravljenju limfomov (npr. antraciklini, visoke doze metotreksata) povzročijo okvare sluznic tako v ustih, predelu požiralnika, želodca kot črevesja.

Tabela 2: Citostatiki po stopnji emetogenosti

<i>močno emetogeni (> 30-90%)</i>	<i>zmerno emetogeni (10-30%)</i>	<i>malo emetogeni (< 10%)</i>
cisplatin (99%)	mitomicin C	bleomicin
dakarbazin	irinotekan	metotreksat
aktinomycin D	mitoksantron	merkaptopurin
citarabin	taksani	tiogvanin
ciklofosfamid	topotekan	vinblastin
visoki odmerki metotreksata	gemcitabin	vinkristin
antraciklini (dauno-, dokso-, epi-, idarubicin)	etopozid	flurouracil
ifosfamid	l-asparaginaza	fludarabin
karboplatin		klorambucil
lomustin, karmustin		melfelan

Okvara ustne sluznice – stomatitis se pojavi nekaj dni po zdravljenju s citostatiki. Sprva se kaže z rdečino ustne sluznice, kasneje pa se največkrat razvijejo razjede, ki se lahko inficirajo z bakterijami in glivami. V primeru pojava stomatitisa v času hude nevtropenije je ta lahko izvor sistemske okužbe, ki bolnika živlensko ogroža. Bolnika že pred začetkom zdravljenja s citostatiki opozorimo na pomembne ukrepe za preprečevanje stomatitisa (sanacija zobovja, skrbna ustna nega z mehko zobno ščetko, izpiranje ust z adstringenci kot je npr žajbljev čaj, uporabo blagih antiseptikov). Ob razvitem stomatitisu pa je poleg teh ukrepov potrebna še intenzivna ustna nega z lokalnim antimikotikom (npr. nistatin-Nistatin sol[®], mikonazol-Daktarin gel[®]) in antibiotikom, zaradi bolečin pa tudi z analgetikom. V času stomatitisa je potrebna prehrana, ki dodatno ne poškoduje ustne sluznice. Bolniki s hudim stomatitisom ne morejo normalno uživati hrane in tekočine. Ogroža jih dehidracija, zato jih zdravimo hospitalno. Poleg hidracije in parenteralne prehrane je največkrat potrebno tudi sistemsko antibiotično zdravljenje. Stomatitis lahko spremlja vnetje sluznice požiralnika-ezofagitis in vnetje črevesne sluznice, ki se kaže z diarejo. Do ezofagitisa pogosto pride tudi pri obsevanju, če je sluznica požiralnika v obsevalnem polju. Bolnik navaja disfagijo pri požiranju hrane in bolečine v poteku

požiralnika. Bolnika že preventivno zdravimo z sukralfatom, ob težavah pa uvedemo še lokalni antimikotik, antacide in analgetik.

Diareja je pri bolniku z limfomom lahko posledica zdravljenja s citostatiki (npr. visoki odmerki metotreksata) ali pa je vzrok diareje okužba, neredko, zlasti pri hospitaliziranih bolnikih zdravljenih z antibiotiki, tudi klostridijski enterokolitis. Nadaljnji postopek in način zdravljenja je odvisen od stopnje diareje in prizadetosti bolnika. V primeru blage diareje bolnika lahko zdravimo doma. Predpišemo dieto, oralno rehidracijsko tekočino (Nelit®) in sintetični opioid loperamid (Seldiar®), 4mg ob začetku jemanja, nato 2 mg po vsakem odvajanju tekočega blata. V primeru, da se stanje poslabša ali gre za diarejo, kjer bolnik odva-ja blato več kot sedemkrat dnevno ali da gre za starejšega bolnika ali pa za febrilno stanje, bolnika zdravimo hospitalno. Poleg ustreznih ukrepov za preprečitev dehidracije, bolnika v primeru okužbe zdravimo z antibiotiki glede na povzročitelja. V kolikor je ob diareji in zvišani temperaturi prisotna nevtropenija zdravimo, po odvzemu vseh kužnin, izkustveno po smernicah za febrilno nevtropenijo. V primeru neučinkovitosti loperamida in drugih nesintetičnih opioidov za zdravljenje z citostatiki povzročene diareje lahko uporabimo somatostatinski analog oktreotid acetat.

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. Posledica okvare v dozorevanju krvnih celic so anemija, trombocitopenija in nevtropenija. Običajno je v večji ali manjši meri prizadeto dozorevanje vseh vrst krvnih celic v kostnem mozgu. Trajanje mielosupresije je za različne citostatike različno dolgo (navadno 7-14 dni), pri bolnikih z limfomom je odvisno tudi od prizadetosti kostnega mozga z limfomom.

Anemija

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). Anemija je pri bolniku z limfomom lahko posledica hemolize, ki je lahko prvi znak bolezni ali njene ponovitve. Ko anemijo opredelimo, jo zdravimo vzročno. Če so prisotni simptomi anemije, zdravimo s transfuzijami koncentriranih eritrocitov. Za zdravljenje s humanim rekombinantnim eritropoetinom, ki je rastni dejavnik za celice rdeče krvne vrste, se odločimo, kadar je anemija (Hb < 100 g/l) posledica zdravljenja s citostatiki, in smo izključili druge vzroke anemije.

Trombocitopenija

Zmanjšanje števila trombocitov pod $20 \times 10^9/l$ zaradi zdravljenja s citostatiki, zaradi infiltracije kostnega mozga ali zaradi splenomegalije, je lahko vzrok za krvavitve (v kožo, sluznice, notranje organe). V primeru krvavitve zaradi trombocitopenije bolnike zdravimo s transfuzijami trombocitov. Pri trombocitopeni-

jah, ki so posledica citostatskega zdravljenja, priporočamo profilaktično dajanje transfuzij trombocitov pri vrednostih trombocitov nižjih od $20 \times 10^9/l$.

Nevtropenija in okužbe

Bolnike z limfomi nedvomno najbolj ogrožajo okužbe, ki so zlasti pogoste pri bolnikih z levkopenijo oziroma nevtropenijo. O levkopeniji govorimo pri zmanjšanju števila levkocitov (granulociti, limfociti, monociti) v krvi pod $4 \times 10^9/l$. Zlasti pomembno je pri bolnikih zdravljenih s citostatiki absolutno število nevtrofilnih granulocitov. Pri zmanjšanju števila le-teh pod $2 \times 10^9/l$ govorimo o nevtropeniji. Z naraščanjem stopnje nevtropenije se tveganje za okužbo veča, še posebno je 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. Pri bolnikih zdravljenih z kemoterapijo z zelo visokimi odmerki citostatikov in presaditvijo kostnega mozga so pogoste tudi virusne okužbe, med temi je zelo nevaren zaplet intersticijska pnevmonija povzročena z citomegalovirusom. Če pri bolniku z nevtropenijo enkrat izmerimo temperaturo nad $38,5 \text{ }^\circ\text{C}$ ali je temperatura $38 \text{ }^\circ\text{C}$ prisotna 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 še vedno, kljub zdravljenju, preko 50-odstotna. Pomembno je, da pri bolniku z limfomom vedno pomislimo na možnost nevtropenije in okužbe, 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 pri teh bolnikih. O načinu zdravljenja febrilne nevtropenije se odločimo po pretehtanju rizičnih faktorjev za nastanek zapletov ob FN. Glede na stopnjo tveganja ločimo tri skupine bolnikov (tabela 3). Tudi bolnike z limfomom, pri katerih je pričakovano obdobje nevtropenije krajše od 7 dni in so brez vnetja ustne in drugih sluznic, diareje, spremljajočih bolezni in so hemodinamsko stabilni, lahko zdravimo ambulantno s peroralno dvostrano antibiotično terapijo, vendar ob skrbnem nadzoru. Trenutno priporočena kombinacija peroralnih antibiotikov za zdravljenje febrilne nevtropenije je ciprofloksacin in amoksicilin/klavulanska kislina. Bolnike, pri katerih je pričakovano obdobje nevtropenije daljše od 7 dni in so hemodinamsko nestabilni, ali pa imajo vnetje sluznic ali diarejo, zdravimo v bolnišnici s parenteralnimi antibiotiki, najpogosteje z kombinacijo cefalosporina tretje generacije in aminoglikozidnega antibiotika, le izjemoma pri začetnem zdravljenju uporabimo vankomicin (npr. resna okužba v povezavi 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 in v kolikor je potrebno uvedemo antimikotik. Z antibiotično terapijo navadno nadaljujemo še 5-7 dni potem, ko absolutno število nevtrofilnih granulocitov poraste nad $0,5 \times 10^9/l$ in je bolnik brez povišane temperature in znakov okužbe. Rastne dejavnike za nevtrofilne granulocite pri zdravljenju FN uporabljamo le izjemoma pri bolnikih z neovladano okužbo (v

Tabela 3: Rizične skupine za razvoj zapletov ob febrilni nevtropeniji:

<i>Majhno tveganje</i>	<i>Zmerno tveganje</i>	<i>Veliko tveganje</i>
solidni tumorji	solidni tumorji	hematološki raki
standardno zdravljenje	avtologna presaditev kostnega mozga/ perifernih krvnih matičnih celic	avtologna presaditev kostnega mozga
nevtropenija < 7 dni	nevtropenija 7-14 dni	nevtropenija > 14 dni
brez spremljajočih bolezni	minimalno izražene spremljajoče bolezni	prisotne spremljajoče bolezni in/ali diareja, hud stomatitis, hipotenzija, dihalna stiska, motnje zavesti ...
klinično stabilni	klinično stabilni	klinično nestabilni
	hiter odziv na začetno zdravljenje	zakasnel odziv na začetno zdravljenje

primeru pnevmonije, hipotenzije, septičnega sindroma), saj do sedaj niso dokazali koristi uporabe rastnih dejavnikov ob že razviti FN. Pri bolnikih z limfomi rastne dejavnike za granulocite (npr. filgrastim-Neupogen®) pogosto uporabljamo preventivno za preprečitev FN, oziroma okužbe ob naslednjih ciklusih citostatskega zdravljenja. Filgrastim navadno pričnemo uporabljati drugi do peti dan po zaključenem zdravljenju s sistemsko kemoterapijo v odmerku 5µg/kg/dan subkutano in ga dajemo do porasta absolutnega števila nevtofilcev nad $10 \times 10^9/l$. Preventivno rastni dejavnik za granulocite uporabljamo tudi, da bi skrajšali obdobje nevtropenije pri bolnikih zdravljenih z intenzivnejšim citostatskim zdravljenjem, pri starejših bolnikih in po zdravljenju z zelo visokimi odmerki citostatikov. Pomembno v obdobju nevtropenije je tudi preprečevanje okužb. Med t. i. splošne ukrepe za preprečevanje okužb sodijo higiena rok osebja in bolnika, ustna nega, osamitev bolnika, posebna prehrana. Poleg tega poskušamo preprečiti okužbe z antibakterijskimi (ciprofloksacin, trimetoprim-sulfometaksazol), antimikotičnimi (flukonazol, itra-konazol) in antivirnimi zdravili (ačiklovir) v preventivnih odmerkih pri tistih bolnikih z limfomi, ki so za okužbe bolj dovzetni zaradi prolongirane nevtropenije.

Neželeni učinki na sečila

Do poslabšanja funkcije ledvic v času zdravljenja s citostatiki najpogosteje pride v primeru dehidracije bolnika (npr. zaradi bruhanja, diareje), pri bolnikih z prej znanimi ledvičnimi boleznimi, pri starejših bolnikih in ob sočasni uporabi nefrotoksičnih antibiotikov.

Citostatik, ki ga pogosto uporabljamo v visokih odmerkih pri zdravljenju limfomov je metotreksat. Ob nepravilni pripravi bolnika je lahko zelo nefrotoksičen, saj povzroči, zlasti v kislem okolju, obstruktivno uropatijo z kristalizacijo v ledvičnih tubulih in ledvičnih izvodilih. Pred, med in po zdravljenju z metotreksatom je potrebna skrbna hidracija bolnika in alkalizacija urina, s tem zmanjšamo možnost nalaganja kristalov, alopurinol, intenziven nadzor nad vnosom in iznosom tekočin, merjenje nivoja metotreksata v krvi in po določenem času uporaba kalcijevega levkovorina – antidota za metotreksat.

Sindrom hitrega razpada tumorskih celic

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

Hemoragični cistitis

Med citostatiki, ki povzročajo hemoragični cistitis sta ifosfamid in ciklofosfamid. Oba pogosto uporabljamo v kemoterapevtskih shemah pri zdravljenju limfomov. Metaboliti obeh citostatikov povzročijo draženje mehurja in s tem hemoragični cistitis. Preprečujemo ga z obilno hidracijo, pogostim uriniranjem in s sočasnim zdravljenjem z mesno, ki ščiti sluznico mehurja tako, da spremeni škodljiv metabolit citostatikov (akrolein) v neškodljivega.

Neželeni učinki na srce

Toksični učinek citostatikov na srce je lahko akuten (motnje ritma, ishemična bolečina, hipotenzija) ali 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 veliko uporabljajo pri zdravljenju malignih limfomov, kot 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, tako se na primer za doksorubicin močno poveča po presegu kumulativnega odmerka 550 mg/m^2 in za epidoksorubicin 1000 mg/m^2 . Tveganje dodatno zvečujejo dejavniki, kot je 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 korist, ki jo pričakujemo od zdravljenja. Pred pričetkom zdravljenja z antraciklini ocenimo funkcijo srca z ultrazvočno preiskavo srca ali izotopno ventrikulografijo. Z preiskavama v primeru mejnih vrednosti tudi nadziramo funkcijo srca med zdravljenjem. V primeru razvoja antraciklinske kardiomiopatije in posledičnega popuščanja srca bolnika zdravimo po smernicah za srčno popuščanje.

Neželeni učinki na pljuča

Najpogostejša neželena učinka citostatikov na pljuča sta pnevmonitis in pljučna fibroza. Med najbolj pulmotoksične citostatike sodi bleomicin, ki je pomemben citostatik v shemah za zdravljenje Hodgkinove bolezni. Rizični dejavniki za nastanek pljučne fibroze so, poleg kumulativnega odmerka bleomicina

(>250 mg/m²) in načina aplikacije, še starost bolnika, predhodno obsevanje pljuč, kajenje, izpostavljenost visokim koncentracijam kisika po zdravljenju z bleomicinom. V času zdravljenja z bleomicinom spremljamo pljučno funkcijo s testi pljučne funkcije in v primeru poslabšanja le-te zdravljenje z bleomicinom prenehamo. Zgodnji klinični znaki pljučne toksičnosti so suh kašelj in dispnea ob naporu, ob tem pa ugotavljamo zmanjšanje difuzijske kapacitete pljuč za ogljikov monoksid (DLCO) in minimalne retikulonodularne rentgenske spremembe pljuč. Z napredovanjem fibroze se pojavi dispnea v mirovanju, tahipnea, temperatura. Poleg tega je v krvi prisotna hipoksemija, DLCO je močno zmanjšana, rentgensko pa so na sliki pljuč vidni infiltrati. V zgodnji fazi je bolezen reverzibilna. Največkrat jo zdravimo z glukokortikoidi, čeprav vloga glukokortikoidov v zdravljenju ni zanesljivo potrjena. Vedno pa diferencialno diagnostično pomislimo na okužbo in možno napredovanje limfoma.

Neželeni učinki na jetra

Jetra so organ, kjer se metabolizira večina citostatikov in številni od teh so hepatotoksični. Toksičnost je akutna ali kronična. Najpogosteje se toksični učinek na jetra kaže z porastom jetrnih transaminaz, bilirubina, alkalne fosfataze in LDH. Okvara je lahko le prehodna, lahko pa napreduje vse do ciroze jeter. Spremljanje zgoraj omenjenih parametrov je nujno tudi ob prolongiranem zdravljenju s citostatiki kot sta pri zdravljenju bolnikov z limfoproliferativnimi boleznimi 6-merkaptopurin in metotreksat. Glede na stopnjo jetrne okvare prilagodimo odmerek citostatika ali pa zdravljenje prekinemo. Hepatotoksičen učinek citostatikov je večji ob uporabi drugih hepatotoksičnih zdravil, pri aktivnem hepatitisu, sočasnem obsevanju, pri starejših bolnikih in etilkih. Venookluzivna bolezen jeter (netrombotična obliteracija malih in srednje velikih jetrnih ven) je zaplet zdravljenja z zelo visokimi odmerki citostatikov in presaditvi kostnega mozga ali obsevanja jeter. Kaže se z akutno bolečino v zgornjem delu trebuha, povečanjem jeter, ascitesom, porastom teže, ikterusom in lahko vodi v multiorgansko odpoved. Najpogostejša je prvi mesec po presaditvi kostnega mozga. Zdravljenje je simptomatsko.

Neželeni učinki na živčevje

Neželeni učinki citostatikov na živčevje se kažejo tako z prizadetostjo centralnega živčnega sistema (akutna ali kronična encefalopatija), kot z učinki na periferno živčevje (polinevropatija). Citostatiki iz skupine vinka alkaloidov so poleg cisplatina in taksanov najpogostejši povzročitelji polinevropatije. Citostatik vincristin, iz skupine vinka alkaloidov, pogosto uporabljamo pri zdravljenju bolnikov z limfomi. Neželeni učinek zdravljenja z vincristinom je distalna aksonska senzomotorna nevropatija. 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 zdravljenje z vinkristinom začasno prekinemo, ko ugotovimo izgubo refleksov.

Neželeni učinki na gonade

Ali bo neželena posledica zdravljenja z 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 začetkom citostatskega zdravljenja. Ne le bolniki z testikularnimi raki, ampak tudi bolniki z Hodgkinovo boleznijo imajo nemalokrat že pred začetkom zdravljenja impotenco in oligospermijo v spermioogramu. Zato je potrebna pred začetkom zdravljenja tudi seksualna in reproduktivna anamneza, klinični pregled in analiza semena. Če uporabljeni citostatiki povzročajo dolgotrajno azoospermijo, je verjetnost povrnitve normalne spermatogeneze zmanjšana. Zato mladim bolnikom, ki načrtujejo družino, vedno pred začetkom takega zdravljenja predlagamo kriokonzervacijo sperme. Pri ženskah funkcionalno stanje jajčnikov pred terapijo ocenimo z ginekološko anamnezo in, v kolikor je potrebno, s hormonskimi preiskavami. Kemoterapija pri ženskah mlajših od 35 let navadno povzroči začasno amenorejo. Če je citotoksično zdravljenje takšno, da poškoduje primordiale folikle, je to vzrok trajne okvare jajčnikov in prezgodnje menopauze. Današnje reproduktivne tehnike pa že omogočajo tudi tem ženskam možnost zanositve.

Poleg fertilitnosti je za kvaliteto življenja bolnikov, kjer zaradi zdravljenja pride do trajne ali začasne 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. Če v času nosečnosti ugotovimo limfom, ki zahteva takojšnje zdravljenje, v prvem trimesečju zaradi teratogenosti citostatikov, priporočamo prekinitev nosečnosti. Uporaba vsaj nekaterih citostatikov pa je relativno varna v zadnjih dveh tromesečjih nosečnosti, zato limfom v tem obdobju nosečnosti ni nujno indikacija za prekinitev nosečnosti.

Neželeni učinki na kožo

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

Nekoliko podrobneje sta v nadaljevanju omenjeni le preočitljivostna reakcija in alopecija.

Praktično vsak citostatik lahko povzroči preobčutljivostno reakcijo, ki se kaže največkrat tudi z hipersenzitivnim ali urtikarjelnim izpuščajem. Hipersenzitivna reakcija je še posebej pogosta pri zdravljenju z L-asparaginazo, bleomicinom, takساني in monoklonskimi protitelesi. V času aplikacije zdravila je potreben skrben nadzor in takojšnje prenehanje z aplikacijo in zdravljenje preobčutljivostne reakcije, da preprečimo anafilaktični šok. V primeru preobčutljivostne reakcije doma nekaj ur po aplikaciji zdravila ali po nekaj dneh zaradi citostatika, ki ga

bolnik prejema v obliki tablet ali zaradi podpornega zdravljenja, je nujno zdravljenje preobčutljivostne reakcije s strani osebnega zdravnika z antihistaminikom in glukokortikoidom, kot tudi obvestilo lečečemu onkologu o preobčutljivostni reakciji (čas nastopa, znaki, zdravljenje).

Alopecija je nedvomno neželen učinek, ki mnoge bolnike najbolj psihično prizadene. Pojavi se dva do štiri tedne po uporabi za lasne folikle toksičnega citostatika. Alopecija je začasna, odvisna 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. Pri bolnikih z limfoproliferativnimi boleznimi ohlajanje lasišča ni priporočljivo, saj lokalna hipotermija zmanjša dotok citostatika tudi v predele z možno lokalizacijo limfoma.

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. Posebna navodila veljajo za primer ekstravazacije citostatika ob aplikaciji, ki sicer živlensko ne ogroža bolnika, lahko pa povzroči hudo tkivno nekrozo na mestu ekstravazacije (npr. antraciklini).

Sindrom splošne utrujenosti

Poleg vseh prej omenjenih neželenih učinkov na različne organske sisteme je v času zdravljenja pogost tudi sindrom splošne utrujenosti takoimenovan »fatigue«. Znaki so: utrujenost, motnje spanja, pomanjkanje energije, depresija, zmanjšana potrežljivost, slabo počutje, pomanjkanje apetita. Navadno ni le posledica specifičnega zdravljenja ali napredovanja bolezni, ampak so temu 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 obsevanja

Akutna toksičnost obsevanja je odvisna od obsevalnega polja. Pri t.i. plaščnem polju so znaki blag faringitis, izguba ali sprememba okusa, suha usta, blag eritem kože v obsevalnem polju, splošna utrujenost, slabost. Pri obsevanju paraaortnih bezgavk sta pogosto prisotna slabost in bruhanje, pri obsevanju predela male medenice pa lahko nastopi diareja, dizurija. Vsi neželeni učinki so prehodni. Zdravimo jih simptomatsko, slabost in bruhanje preprečujemo z antiemetiki pred obsevanjem.

Pozni zapleti zdravljenja z obsevanjem se lahko pokažejo v motenem delovanju organov, ki so bili v obsevalnem polju: pljuč (radiacijski pneumonitis), srca (redko perikarditis, bolezen koronarnih žil), ščitnice (hipotirodizem, tiroditis, redkeje hipertirodizem), gonad (sterilnost), oči (katarakta) in večjim tveganjem za nov primarni rak.

Neželeni učinki po presaditvi kostnega mozga

Zdravljenje z zelo visokimi odmerki citostatikov in presaditvijo kostnega mozga oziroma perifernih krvnih matičnih celic je izbor zdravljenja za nekatere bolnike z ponovitvijo limfoma. Poleg zapletov, ki spremljajo standardno zdravljenje limfomov, pa se po presaditvi kostnega mozga (zlasti alogeni), srečamo še z drugimi za popresaditveno obdobje značilnimi zapleti, ki so prikazani na sliki 1.

Slika 1: Pogosti zapleti po alogeni presaditvi kostnega mozga

ZGODNJI (do 100 dni po presaditvi)	ZAPLETI	KASNI
krvavitve mukozitis virusne okužbe (HSV) bakterijske in glivične okužbe venookluzivna bolezen jeter ledvična odpoved akutna zavrnitvena reakcija intersticijska pnevmonija	okužbe – virusi (CMV), bakterije, glive kronična zavrnitvena reakcija autoimune bolezni restriktivno, obstruktivna bolezen pljuč	endokrinološke motnje – hipotirodizem, sterilnost katarakta aseptična nekroza kosti sekundarni raki

Zaplet alogene presaditve kostnega mozga je tudi zavrnitvena reakcija presadka (graft versus host disease-GVHD), ki je posledica imunsko povzročene reakcije dajalčevih T limfocitov na tkiva prejemnika. Če se pojavi v prvih 100 dneh po presaditvi, govorimo o akutni zavrnitveni reakciji, po tem času pa o kronični. Akutna zavrnitvena reakcija se kaže z prizadetostjo kože, gastrointestinalnega trakta (ulceracije v ustih, diareja) in jeter. Stopnja prizadetosti organov je lahko zelo različna, od zelo blage do življenje ogrožujoče. Kronična zavrnitvena reakcija se kaže z znaki, ki spominjajo na sistemske vezivno-tkivne bolezni. Prizadeta je koža, vezivno tkivo, lakrimalne žleze, jetra, prebavni trakt in pljuča. Potrdimo jo z biopsijo prizadetega organa, zdravimo pa z imunosupresivnimi zdravili.

Zelo pomembno je spremljanje bolnika po presaditvi in prilagajanje odmerkov profilaktičnih imunosupresivnih zdravil, da bi preprečili hudo zavrnitveno reakcijo, ki je kljub intenzivnemu imunosupresivnemu zdravljenju smrtna v visokem odstotku.

Sekundarni raki

Vzrokov za nastanek novega primarnega raka pri bolniku zdravljenem zaradi Hodgkinove bolezni ali Ne-Hodgkinovih limfomov (NHL) je nedvomno več in

eden od njih je predhodno zdravljenje s citostatiki in/ali obsevanjem. Med tako imenovane sekundarne rake pri bolnikih, zdravljenih zaradi Hodgkinove bolezni in NHL sodi akutna levkemija, ki je posledica zdravljenja z alkilirajočimi agensi. Rizično obdobje za nastanek levkemije je prvih 10 let po zdravljenju limfoma. Pred razvojem akutne levkemije je pri bolniku pogosto daljše ali krajše obdobje mielodisplazije. Poleg akutne levkemije bolniki zdravljeni zaradi Hodgkinove bolezni zbolevajo za NHL in tisti, zdravljeni z obsevanjem ali kombinacijo obsevanja in kemoterapije za solidnimi raki. Pri ženskah je pogost rak dojke. Relativno tveganje za rak dojke je največje približno 15 let po zdravljenju Hodgkinove bolezni. Zlasti so ogrožene ženske, ki so bile ob zdravljenju Hodgkinove bolezni z obsevanjem ali kombinacijo kemoterapije in obsevanja mlajše od 25 let. Za vse te ženske priporočamo redne preventivne preglede dojk in mamografijo 10 let po zaključenem zdravljenju Hodgkinove bolezni. Med drugimi sekundarnimi solidnimi raki so še rak pljuč, želodca, ščitnice, melanom, sarkomi mehkih tkiv in kosti. Bolniki zdravljeni zaradi NHL pa pogosteje zbolevajo za rakom sečnega mehurja.

Zaključek

Zdravljenje malignih limfomov je intenzivno in povezano s številnimi neželenimi učinki in zapleti. Vendar pa poznavanje neželenih učinkov, možnosti njihovega preprečevanja, pravočasega in pravnega zdravljenja in medsebojno sodelovanje zdravnikov in drugega zdravstvenega osebja na vseh ravneh zdravstvene oskrbe bolnika, lahko prepreči razvoj nekaterih zapletov in bolniku omogoči kvalitetno življenje v času zdravljenja in po njem.

Literatura

1. Berger AM, Clark-Snow RA. Adverse effects of treatments. In: DeVitta VT, Hellman S, Rosenberg SA editors. *Cancer – principles and practice of oncology*. Philadelphia: Lippincot, 1997: 2705–806.
2. Valagussa P. Complications of therapy: long-term side effects. In: Cavall F, Hansen HH, Kaye SB, editors. *Textbook of medical oncology*. 2nd ed. London: Martin Dunitz, 2000: 583-96.
3. Hughes W, Armstrong D, Bodey GP et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *CID* 2002, 3: 730-51.
4. Jezeršek-Novaković B, Pajk B, Seme K. Smernice za obravnavo bolnika s febrilno nevtropenijo. *Onkologija*; 2002(6): 38-39.
5. Gralla RJ, Osoba D, Kris MG, Kirbride P et al. Recommendations for the use of antiemetics: evidence-based clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 1999; 17(9): 2971-94.

6. Ozer H, Armitage J, Bennet CL, Crawford J et al. 2000 update recommendation for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 2000; 18(20): 3558-85.
7. Bronchud MH. Care of the patient treated with intensive chemotherapy. Gardiner-Caldwell communications LTD; 1994.
8. Canellos GP, Lister TA, Sklar JL. The lymphomas. Philadelphia: Saunders, 1998.