

# NEŽELENI UČINKI HORMONSKIH UČINKOVIN IN CITOKINOV

*Borut Štabuc*

## HORMONSKO ZDRAVLJENJE

Hormonsko zdravljenje raka je eden od načinov systemskega zdravljenja raka. Že konec 19. stoletja je Beatson ugotovil, da je ovariektomija učinkovita pri zdravljenju bolnic z rakom dojke. Danes uporabljamo hormonske učinkovine pri zdravljenju bolnikov s hormonsko odzivnimi tumorji, za lajšanje neželenih učinkov zdravljenja s citotoksičnimi učinkovinami in obsevanjem ter za lajšanje simptomov v končnem obdobju rakave bolezni. Hormonske učinkovine predpisujemo oralno ali parenteralno. Običajno je zdravljenje dolgotrajno in poteka ambulantno. Čeprav je pri hormonskem zdravljenju manj neželenih učinkov kot ob kemoterapiji, se ob tovrstnem zdravljenju lahko pojavijo neželeni učinki, ki lahko življenjsko ogrozijo bolnika in/ali mu zmanjšajo kakovost življenja. Neželeni učinki velikokrat niso značilni in jih kaj lahko zamenjamo s simptomi rakave bolezni. Če se med hormonskim zdravljenjem pojavijo novi simptomi, vedno najprej pomislimo na neželene učinke zdravljenja in se posvetujemo z onkologom.

### **1. Kortikosteroidi**

Kortikosteroide uporabljamo kot dopolnilne analgetike, saj s tem ko zavirajo nastajanje prostaglandinov, zmanjšujejo vnetje in otekline v okolici tumorja in zasevkov. Pomembno zmanjšajo simptome pri pljučni karcinozi, možganskih zasevkih, bolečih jetrnih zasevkih, kompresiji hrbtenjače in bronhialni obstrukciji zaradi tumorja.

Zaradi učinkov na centralni živčni sistem zmanjšujejo slabost in bruhanje po kemoterapevtikih, izboljšajo splošno počutje in povečajo tek.

Pri bolnikih z limfoproliferativnimi boleznimi in pri nekaterih bolnikih z rakom dojke in prostate imajo protitumorski učinek. Bolnikom največkrat predpisujemo prednisolon, metilprednizolon, deksametazon in hidrokortizon. Enak glukokortikoidni učinek dosežemo s 4 mg deksametazona, 30 mg prednisolona in 120 mg hidrokortizona.

Neželeni učinki so po navadi blagi in so odvisni od velikosti odmerka in trajanja zdravljenja. Najpogostejši so orofaringealna kandidijaza, kušingoidni habitus in dispepsija. Dispepsija je posebej pogosta pri bolnikih, ki ob kortikosteroidih prejemajo še nesteroidne antirevmatike. Pri takih bolnikih je priporočljivo preventivno jemanje blokatorjev protonske črpalke. Pri dolgotrajnem jemanju kortikosteroidov se lahko pojavijo proksimalna miopatija in splošna mišična slabost ter sladkorna bolezen. Retenca tekočin in edemi običajno ne

predstavljajo večjih težav razen pri bolnikih z zvišanim krvnim pritiskom, boleznimi srca in ledvic. Pri takojšnjem prenehanju jemanja kortikosteroidov se lahko pojavijo znaki hipoadrenalizma in pri nekaterih bolnikih hude artralgiije. Čeprav kortikosteroidi običajno izboljšajo splošno počutje, lahko pri nekaterih bolnikih povzročijo nespečnost, redkeje pa še vznemirjenost, dezorientiranost, depresijo in celo psihozo. Najpomembnejši neželeni učinki kortikosteroidov so opisani v tabeli 1.

**Tabela 1:** *Neželeni učinki kortikosteroidov*

splošni	kušingoidni habitus: lunast obraz, hirsutizem, nabiranje maščobe na vratu in trebuhu
gastrointestinalni	erozije želodčne sluznice, želodčna razjeda, krvavitev, povečan tek, zviševanje telesne teže
metabolni	hiperglikemija, sladkorna bolezen, retenca natrija in tekočin, hipokaliemija, alkalozna, mišična oslabeledost, znaki hipoadrenalizma (pri hitrem prenehanju jemanja)
kardiovaskularni	edemi, hipertenzija, venske tromboze
mišičnoskeletni	proksimalna miopatija, osteoporoza, aseptična nekroza, artralgiija (pri prehitrem znižanju odmerka)
infekcijski	orofaringealna kandidiaza, akneformni izpuščaji, večja dovzetnost za infekcije, znižanje vročine in drugih znamenj infekcije
kožni	slabše celjenje ran, tanjšanje kože in atrofija, strije, purpura, modrice
hematološki	nevtrofilija, limfopenija
očesni	katarakta
nevrolški	euforija, depresija, nespečnost, agitacija, disforija, občutek izboljšanja splošnega stanja, steroidna psihoza

## 2. Estrogeni

Estrogeni so se včasih veliko uporabljali pri zdravljenju napredovalega raka dojke in prostate. Zaradi številnih hudih neželenih učinkov, predvsem na srce in ožilje, ter vse več novih manj toksičnih hormonskih učinkovin, se danes le še redko uporabljajo pri bolnikih z napredovalim rakom prostate. V nizkih odmerkih se predpisujejo bolnicam z osteoporozo in hudimi pomenopavznimi simptomi. Predpisujemo jih v obliki obližev, tablet in intravenskih ali intramišičnih injekcij. Jemanje je kontraindicirano pri bolnikih s svežo vensko trombozo, z okvaro koronarnih in cerebralnih arterij, pri hujših okvarah jeter in trebušne slinavke. Pri ženskah, ki jemljejo estrogene, so zaradi 3-do 5-krat večje pogostnosti raka endometrija potrebni redni ginekološki pregledi. Najpogosteje se uporabljajo estradiol, premarin, dietilstilbestrol, fosfestrol in klorotrianesen. Neželeni učinki estrogenov so opisani v tabeli 2.

**Tabela 2: Neželjeni učinki estrogenov**

splošni	večanje telesne teže
gastrointestinalni	slabost in bruhanje, zlatenica, patološki jetrni testi
metabolni	retenca natrija in tekočin
endokrini	moški: feminizacija, ginekomastija, impotenca ženske: motnje menstruacijskega cikla, pomenopavzne krvavitve, povečanje dojk, bolečine v dojkah, rak endometrija
kardiovaskularni	edemi, hipertenzija, venska tromboza, trombembolizmi
nevrolški	glavobol, vrtoglavica, depresija
kožni	srbež, kloazma

### 3. Antiestrogeni

Tamoksifen (Nolvadeks) je ena izmed najučinkovitejših hormonskih učinkovin pri zdravljenju raka dojke. V rakastih celicah se veže na estrogenske receptorje. Tako prepreči vezavo estradiola na estrogenske receptorje in zavre rastno stimulatvni učinek estrogenov na rakasto celico. Tamoksifen ima zelo malo neželenih učinkov in zelo redko je zaradi njih treba zdravljenje prekiniti. Pri ženskah, ki prejemajo tamoksifen, ugotavljajo nekoliko več raka endometrija, zato so potrebni redni ginekološki pregledi. Pri predmenopavznih ženskah so bolj pogoste motnje v menstruacijskem ciklu pri pomenopavznih pa maternične krvavitve. Pri nekaterih bolnicah s kostnimi zasevki se ob začetku zdravljenja pojavijo bolečine tam, kjer so zasevki. Ob tem se lahko pojavita še hiperkalcemija in zvišana telesna temperatura. Ti simptomi spontano izginejo po enem do dveh tednih in običajno kažejo, da gre za dober odgovor na zdravljenje s tamoksifenom. Antiestrogeni zaradi svojega estrogenskega učinka pri pomenopavznih ženskah povečajo mineralizacijo kosti, znižujejo raven serumskega LDL holesterola in nivo antitrombina III. Novi antiestrogeni droloksifen, toremifen in raloksifen imajo podobne neželene učinke kot tamoksifen. Posebej je obetaven raloksifen, ki ima enako protitumorsko učinkovitost kot tamoksifen, vendar ima manj neželenih učinkov in ga lahko varno preventivno dajemo rizičnim ženskam za raka na dojki. Ne vpliva na celice endometrija, zaradi česar rak endometrija ni pogostejši. Najpogostejši neželeni učinki so opisani v tabeli 3.

**Tabela 3: Neželjeni učinki tamoksifena**

pogosti	vročinski valovi, krvavitve iz maternice, motnje menstruacijskega cikla, blaga in prehodna trombocitopenija
občasni	slabost, bruhanje, tromboflebitis, trombembolizmi, levkopenija, anemija, srbež vulve, blaga alopecija, retinopatija in keratopatija, katarakta, bolečine v kosteh, hiperkalcemija (ob začetku zdravljenja)
zelo redki	glavobol, vrtoglavica, rak endometrija

#### 4. Androgeni

Androgene uporabljajo za vzdrževanje libida pri orhiektomiranih bolnikih in kot anabolične pri bolnikih v končnem obdobju rakave bolezni. Le redko jih uporabljajo pri zdravljenju pomenopavznih bolnic z metastatskim rakom dojke. Najpogosteje uporabljamo testosteron cipionat za parenteralno dajanje in fluksimesteron za oralno dajanje. Androgenov ne smemo predpisovati bolnikom z rakom prostate. Najpogostejši neželeni učinki so opisani v tabeli 4.

**Tabela 4:** *Neželeni učinki androgenov*

---

endokrini	amenoreja, motnje menstruacijskega cikla, virilizacija (hirzuitizem, plešavost, rast klitorisa, globok glas), povečanje libida
gastrointestinalni	slabost, holestatska zlatenica, patološki jetrni testi, jetrni tumorji
metabolni	retenca tekočin, hiperkalcemija (pri imobiliziranih bolnikih)
nevrolški	glavobol, depresija, anksioznost

---

#### 5. Antiandrogeni

Antiandrogene kot so ciproteron acetat (Androkur), flutamid (Flutamin) in bikalutamid (Casodeks) uporabljamo pri zdravljenju raka prostate. So kompetitivni inhibitorji androgenskih receptorjev. V rakastih celicah se vežejo na androgenske receptorje. Tako preprečijo vezavo testosterona in dihidrotestosterona na androgenske receptorje in zavro rastno stimulativen učinek androgenov na rakasto celico. Ciproteron acetat ima tudi majhen progestagenski in kortikosteroidni učinek. Pogosto jih dajemo skupaj z agonisti LHRH. Najpogostejši neželeni učinki so opisani v tabeli 5.

**Tabela 5:** *Neželeni učinki antiandrogenov*

---

endokrini	vročinski valovi, zmanjšanje libida, impotenca, atrofija testisov, ginekomastija, galaktoreja, bolečine v prsnih bradavicah
gastrointestinalni	slabost, bruhanje, driska, obstipacija, patološki jetrni testi, zvišanje telesne teže
nevrolški	glavobol, utrujenost, depresija

---

#### 6. Progestini

Zaradi njihovega progesteronskega učinka jih uporabljamo pri zdravljenju bolnic z rakom dojke in endometrija. V zadnjem času jih vse več uporabljamo pri bolnikih v končnem obdobju raka, saj izboljšajo tek in kakovost življenja. Najpogosteje uporabljamo megestrol acetat (Megace) in medroksiprogesteron acetat (Provera) v obliki tablet, granul ali injekcij. Neželeni učinki so odvisni od velikosti odmerka. Slabost, bruhanje, večanje telesne teže, retenca tekočin so neželeni učinki, ki preprečujejo dolgotrajno zdravljenje z visokimi odmerki progestinov. Najpogostejši neželeni učinki so opisani v tabeli 6.

**Tabela 6: Neželeni učinki progestinov**

splošni	večanje telesne teže, vročinski valovi, kušingoidni facies
gastrointestinalni	slabost, bruhanje, patološki jetrni testi
endokrini	motnje menstruacijskega cikla, amenoreja, pomenopavzna krvavitve iz maternice, ginekomastija, galaktoreja
kardiovaskularni	retenca tekočin, edemi, hipertenzija, tromboflebitis, tromboze
nevrolški	tremor, glavobol, krči v mišicah, nervoja, depresija, somnolenca, glavobol

## **7. Aromatazni inhibitorji**

Aromatazne inhibitorje uporabljamo pri zdravljenju pomenopavznih bolnic z rakom dojke, kjer je po zdravljenju s tamoksifenom prišlo do napredovanja bolezni. Zavirajo nastajanje estrogenov v nadledvičnih žlezah. V perifernih tkivih in tumorju preprečujejo konverzijo androgenskih prekursorjev v estrogene. Zato pri pomenopavzalnih ali pri ovariektomiranih ženskah znižajo koncentracijo estrogenov. Zdravljenje z aminoglutetimidom, ne pa z drugimi aromataznimi inhibitorji kombiniramo s kortikosteroidi, da preprečimo povišanje koncentracije ACTH in njegov stimulatorni učinek na nadledvični žlezi.

Aromatazne inhibitorje delimo v steroidne aromatazne inhibitorje (formestan, eksemestan) in nesteroidne aromatazne inhibitorje (aminoglutetimid, letrozol, vorozol, anastrozol). Pri nas največ uporabljamo aminoglutetimid. V zadnjem času uvajamo tudi eksemestan in anastrozol (Arimidex). Novejši aromatazni inhibitorji imajo manj neželenih učinkov kot aminoglutetimid. Najpogostejši neželeni učinki novejših aromataznih inhibitorjev so: vročinski valovi, utrujenost, izguba teka, slabost, znojenje in vrtoglavica.

Neželeni učinki aminoglutetimida so opisani v tabeli 7.

Večina neželenih učinkov spontano izgine ob nadaljevanju zdravljenja. Tako makulopapularni izpuščaj, ki se pojavi na začetku zdravljenja pri veliki večini žensk, med nadaljevanim zdravljenjem izgine. Le redko je treba znižati odmerek učinkovine. Zaradi bruhanja in slabosti je treba zdravljenje prekiniti pri redkih bolnicah. Pri odstotku bolnic lahko pride do agranulocitoze in hude pancitopenije, ki pa se popravita, če zdravljenje z aminoglutetimidom prekinemo.

**Tabela 7: Neželeni učinki aminoglutetimida**

splošni	večanje telesne teže (zaradi dodajanja kortikosteroidov), vročinski valovi, hirzutizem
kožni	makulopapularni eritematozni izpuščaj
nevrolški	letargija, nespečnost, depresija
gastrointestinalni	slabost, bruhanje, patološki jetrni testi
hematološki	agranulocitoza, pancitopenija

## 8. Agonisti LHRH

Agoniste LHRH uporabljamo pri zdravljenju raka prostate in pri predmenopavzalnih bolnicah z rakom dojke. Leuprolid, goserilin (Zoladex), buserelin (Suprefact) so sintetični analogi lutenizirajoči hormon sproščajočega hormona (LHRH). Agonisti LHRH znižajo koncentracijo lutenizirajočega in folikel stimulirajočega hormona. Posledica tega je medikamentozna kastracija, saj se po dveh tednih tovrstnega zdravljenja zniža koncentracija testosterona in estradiola na kastracijske serumske vrednosti. Običajno jih dajemo v obliki mazalnega spreja ali v obliki depo intramišičnih injekcij. Pomembnejši neželeni učinki so impotenca, znižanje libida, vročinski valovi in menopavzni simptomi (Tabela 8). Pri moških, kjer obstaja nevarnost kompresije hrbtenjače in urinarne obstrukcije, moramo tri dni pred začetkom zdravljenja in še tri tedne po začetku zdravljenja z agonisti LHRH dajati antiandrogene in jih skrbno nadzorovati.

**Tabela 8:** Neželeni učinki agonistov LHRH

pogosti	vročinski valovi, zmanjšanje libida, pri ženskah: krvavitve iz maternice, amenoreja pri moških: impotenca, ginekomastija
občasni	hiperholesterolemija, bolečnost na mestu injekcije
zelo redki	kožni izpuščaj, glavobol, depresija, hipertenzija, dispepsija

## Zdravljenje s citokini

Med citokine uvrščamo interferone, interlevkine, monoklonska protitelesa in hematopoetske rastne dejavnike. Uporabljamo jih pri zdravljenju levkemij, limfomov, mieloma, melanoma, hipernefroma in Kaposijevega sarkoma ter za preprečevanje oziroma zmanjševanje citopenij, ki jih povzročimo s kemoterapijo.

### 1. Interferoni

Interferone uporabljamo pri zdravljenju kronične mieloične levkemije, dlakasto celične levkemije, kožnih T-limfomih, nizko malignih limfomov, multiplega mieloma, malignem melanomu, hipernefromu, B-,C-hepatisu. Največ uporabljamo rekombinantne interferone alfa (interferon alfa-2b (Intron) in interferon alfa-2a (Roferon)). Interferon dajemo subkutano 3-krat na teden. Zdravljenje je ambulantno in običajno traja več mesecev. Neželeni učinki so najpogostejši ob začetku zdravljenja, trajajo od 12 do 36 ur in so odvisni od velikosti odmerka interferona. Običajno se pri nadaljnem zdravljenju že po enem mesecu zmanjšajo ali izginejo. Le redko moramo zaradi neželenih učinkov zdravljenje prekiniti. Neželeni učinki so velikokrat neznačilni in jih lahko zamenjamo s simptomi raka. V takem primeru moramo zdravljenje začasno prekiniti, da izključimo možnost neželenih učinkov interferona. Neželeni učinki interferona alfa so opisani v tabeli 9.

**Tabela 9: Neželeni učinki interferona- $\alpha$** 

splošni	gripozni sindrom: vročina, mrzlica, glavobol, utrujenost, mialgija artralgijska, mišična slabost, splošna oslabilost, izguba telesne teže
gastrointestinalni	slabost, bruhanje, anoreksija, driska, kserostomija, spremembe okusa, zvišanje aminotransferz (ALT, AST)
kardiopulmonarni	tahikardija, ortostatska hipotenzija, tahipnoe, bledica, cianoza
nefrološki	proteinurija, zvišana sečnina in kreatinin
hematološki	nevtropenija, trombocitopenija
dermatološki	izpuščaj, srbež, rdečina na mestu injekcije, izpadanje las
nevrolški	glavobol, zmedenost, motnje koncentracije, vrtočglavica, epilepsija, halucinacije, paranoja, psihoza

## 2. Interlevkini

V okvirih kliničnih raziskav največ uporabljamo rekombinantni interlevkin 2 (IL-2). IL-2 ima pomembno vlogo v imunski regulaciji. Stimulira rast aktiviranih T-limfocitov in celic ubijalk in sodeluje pri sintezi in sproščanju drugih citokinov. Neželeni učinki so odvisni od velikosti odmerka in trajanja zdravljenja. Zaradi kratke razpolovne dobe, kratkotrajnih in prehodnih neželenih učinkov, ga lahko v nizkih odmerkih, v bolusu predpisujemo tudi ambulantnim bolnikom. Kontinuirano zdravljenje z visokimi odmerki se zaradi hudih neželenih učinkov lahko izvaja samo v bolnišnici. Neželeni učinki IL-2 so opisani v tabeli 10.

**Tabela 10: Neželeni učinki interlevkina-2**

splošni	gripozni sindrom
gastrointestinalni	slabost, bruhanje, anoreksija, driska, mukozitis, kserostomija, spremembe okusa, patološki jetrni testi
kardiovaskularni	sindrom povečane prepustnosti kapilar, edemi, ascites, aritmije, hipotenzija
respiratorni	dispnea, tahipnoe, pljučni edem, kašelj, kongestija nosne sluznice
nefrološki	oligurija, proteinurija, zvišana sečnina in kreatinin
hematološki	anemija, trombocitopenija
dermatološki	eritematozni izpuščaj, deskvamacija, srbež
nevrolški	glavobol, zmedenost, motnje koncentracije, afazija, nespečnost, halucinacije, paranoja, psihoza

## 3. Monoklonska protitelesa

Monoklonska protitelesa se selektivno vežejo na specifični antigen na tumorski celici. Celico na katero se vežejo, lahko uničijo neposredno s pomočjo aktivacije komplementa ali posredno prek učinkovin, ki so vezane nanje. Na monoklonska protitelesa lahko vežemo toksine, komoterapevtike in radiofar-

make. Uporabljamo jih pri radioizotopni diagnostiki, pri čiščenju kostnega mozga pred transplantacijo in pri zdravljenju. Ker so selektivni za posamezne celice ima tovrstno zdravljenje malo neželenih učinkov. Najnevarnejši neželeni učinek, ki preprečuje nadaljnje zdravljenje s tovrstnimi monoklonskimi protitelesi, so akutne, subakutne in kasne alergične reakcije na humana protimišja protitelesa. Neželeni učinki monoklonskih protiteles so opisani v tabeli 11.

**Tabela 11: Neželeni učinki monoklonskih protiteles**

alergične reakcije	anafilaksija (5 minut po aplikaciji; rdečica, bledica, cianoza, urtikarija, bronhospazem, hipotenzija, nezavest) subakutna reakcija (24 ur do teden po aplikaciji; eritem, urtikarija, srbež) zapoznela reakcija (2 do 4 tedne po aplikaciji; gripozni sindrom, urtikarija, srbež, generalizirana adenopatija, pljučni edem)
splošni	gripozni sindrom
gastrointestinalni	slabost, bruhanje, driska
kardiovaskularni	hipotenzija
nefrološki	oligurija (imunski kompleksi povzročijo obstrukcijo tubulov)

#### 4. Hematopoetski rastni dejavniki

Granulocite (G-CSF) in granulocite-makrofage (GM-CSF) kolonije stimulirajoče rastne dejavnike uporabljamo pri preprečevanju in zdravljenju granulocitopenij, povzročenih s kemoterapijo. Običajno jih dajemo v obliki dnevnih subkutanih injekcij. Neželeni učinki so redki in so opisani v tabeli 12. Najpogostejši neželeni učinek, ki ga navaja četrtnina bolnikov, je blaga do srednje močna bolečina v kosteh. Preobčutljivostne reakcije so zelo redke. Več jih je po dajanju GM-CSF. Pri uporabi visokih odmerkov GM-CSF (30 mikrog/kg/dan) lahko nastane sindrom prevelike prepustnosti kapilar.

Rekombinantni eritropoetin v obliki subkutanih injekcij dajemo bolnikom z anemijo zaradi kronične bolezni. Neželenih učinkov je malo. Najpomembnejši sta hipertenzija, predvsem pri bolnikih z ledvično insuficienco, in venska tromboza pri redkih bolnikih z okvaro žil.

Na mestu injiciranja rastnih dejavnikov se lahko pojavi blaga rdečina.

**Tabela 12: Neželeni učinki hematopoetskih rastnih dejavnikov**

alergične reakcije	zelo redke
splošni	gripozni sindrom, bolečine v kosteh, glavobol, rdečica obraza, splenomegalija
gastrointestinalni	slabost, bruhanje, driska, anoreksija
respiratorni	neredno dihanje
kardiovaskularni*	hipertenzija, venska tromboza

\*eritropoetin



## Literatura

- 1 DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds). Cancer Principles and Practise of Oncology. Philadelphia: JB Lippincott Co 1997
- 2 Wood BC. Hormone treatment in the common »hormone dependent« carcinomas. Paliative Med 1993; 7:257-72.
- 3 Woodruff R. Paliative medicine (2nd ed). Asperula Pty Ltd. Melbourne 1996.
- 4 Twycross R. symptom management in advanced cancer. Radcliffe Medical Press Ltd.Abingdon 1997.
- 5 Doyle D, Hanks GW, MacDonald N (eds). Oxford Textbook of Paliative Medicine.Oxford University Press, Oxford 1997: 242-56.
- 6 Casciato DA, Lowitz BB. Manual of Clinical Oncology (3rd ed). Little, Brown and Company, 1995.