

KEMOTERAPIJA IN NEŽELENI UČINKI PRI ZDRAVLJENJU RAKA PLJUČ

mag. Mojca Unk, dr. med.

Onkološki inštitut Ljubljana

UVOD

Pljučni rak je najpogostejši vzrok smrti zaradi raka v razvitem svetu in le okoli 16 % ljudi s to boleznijo je živih pet let po postavitvi diagnoze.¹ V Sloveniji za tem rakom zboli približno 1300 ljudi na leto. Rak na pljučih je na tretjem mestu po pojavnosti pri obeh spolih, če izvememo nemelanomnega kožnega raka. Petletno preživetje slovenskih bolnikov je od 12 (moški) do 17 % (ženske).² Več kot polovica jih ima ob postavitvi diagnoze razširjeno bolezen in preživetje je slabo. Razširjena bolezen je neozdravljiva, zdravljenje je paliativno, z namenom izboljšanja simptomov in podaljšanja preživetja.

Omejena bolezen se zdravi lokalno, s kirurgijo. Kemoterapija po operaciji, dopolnilna ali adjuvantna, ima namen zmanjšati tveganje za ponovitev bolezni. Dokazano izboljša preživetje bolnikov v dobrem stanju zmogljivosti, po operaciji s patološkim stadijem II in III, njene koristi pa so dokazane tudi za patološki stadij IB, vendar le za tumorje večje od 4 cm.³

Razširjena (metastatska) bolezen se zdravi s sistemsko terapijo (s kemoterapijo, tarčnimi zdravili ali imunoterapijo), vendar je kljub zdravljenju neozdravljiva.

Preživetje bolnikov z razširjeno boleznijo brez zdravljenja je okoli štiri mesece, s paliativno kemoterapijo na osnovi platine, ki je temelj zdravljenja razširjene bolezni, pa se je srednje preživetje teh bolnikov podaljšalo.^{4,5}

Dve metaanalizi, objavljeni leta 1995 in 2008, sta pokazali, da kemoterapija izboljša preživetje in zmanjša simptome (izboljša kakovost življenja) razširjene bolezni v primerjavi s samo podporno terapijo; absolutna korist v 12-mesečnem celotnem preživetju je 9 % (z 20 na 29 %), tj. podaljšanje srednjega celotnega preživetja s 4,5 na 6 mesecev, pri čemer je ugotovljena korist ne glede na bolnikove ali tumorske lastnosti.⁴ Največja učinkovitost je bila dokazana za kemoterapijo na osnovi platine, dodatno korist doprinesejo kemoterapevtski dvojčki s tretjo generacijo citostatikov pri bolnikih v dobrem splošnem stanju zmogljivosti.⁵ Med shemami s citostatiki tretje generacije ni bilo statistično pomembnih razlik, sheme s tremi citostatiki pa niso bile učinkovitejše kot sheme z dvema citostatikoma, prisotnih je bilo le več sopojavov.

S prilagoditvijo shem glede na histološki podtip tumorja (in s tem na količino encima timidilne sintetaze) in z vzdrževalnim zdravljenjem so se še dodatno, vendar malo, izboljšali rezultati v preživetju bolnikov z metastatsko boleznijo.⁶



Kateri citostatik bomo uporabili pri bolniku, je odvisno od podtipa pljučnega raka in od bolnika samega (spremljajoča obolenja). Tudi uporaba učinkovite kemoterapije drugega in tretjega reda, predvsem pa izboljšano podporno zdravljenje, so še dodatno izboljšali preživetje teh bolnikov.⁷⁻¹⁰

Citostatiki so zdravila, ki jih uporabljamo za uničenje rakavih celic, večinoma delujejo prek mehanizma zavore rasti in razmnoževanja teh celic.

Sistemska kemoterapija prek krvnega obtoka doseže rakave celice po vsem telesu. Kemoterapijo se večinoma daje parenteralno (IV), obstajajo pa tudi citostatiki v peroralni obliki, tablete ali kapsule, ki jih bolnik pogoltne. Pri raku pljuč je večina sistemske kemoterapije intravenozne.

Kemoterapevtsko zdravljenje je sestavljeno iz ciklusov (krogov) kemoterapije na določen časovni interval. Časovni interval je potreben, da si zdrave celice, ki so prav tako prizadete zaradi kemoterapije, opomorejo.

Pri bolniku z rakom pljuč, ki je v dobri splošni kondiciji in brez hujših spremljajočih obolenj, ponavadi uporabimo kombinacijo dveh citostatikov, pri čemer je en citostatik derivat platine, drugi pa citostatik iz skupine citostatikov tretje generacije. Če bolnik ni sposoben za tako agresivno zdravljenje, ga zdravimo z monokemoterapijo (samo en citostatik). Citostatiki, ki jih uporabljamo pri sistemskem zdravljenju raka pljuč, so derivati platine (karboplatin in cisplatin), taksani (docetaksel in paklitaksel), pemetreksed, gemcitabin, vinka alkaloidi (vinorelbin) in etopozid.

Neželeni učinki kemoterapije so odvisni od bolnika samega (starost, splošno stanje zmogljivosti, spremljajoča obolenja) in uporabljenega citostatika. Večina citostatikov povzroča oslabelost, motnje okusa in slabši apetit, različne stopnje slabosti in bruhanja, večina prav tako zavira delovanje kostnega mozga, nekateri so nefrotoksični, nevrotoksični, nekateri, a ne vsi, povzročajo izpad las ipd. Sopotjave zdravljenja s kemoterapijo lažje razumemo, če vemo, kako ti citostatiki delujejo. Večina jih vpliva na določeno fazo celičnega ciklusa. Ker se rakave celice ves čas hitro delijo, so tudi najbolj občutljive na ta sredstva. Tudi nekatere zdrave celice se hitro delijo, zato pride do neželenih sopotjavov kemoterapije. Ti neželeni učinki, ki spremljajo zdravljenje s citostatiki, so večinoma kratkotrajni, prehodni, saj se normalna zdrava tkiva zelo hitro obnavljajo. V nekaterih redkih primerih pa je lahko poškodba zdravih celic trajna. Zdrave celice, ki se hitro delijo, so celice kože in sluznic, lasni folikli in celice kostnega mozga.

OSLABELOST

Z rakom povezana oslabelost je resna težava bolnika z rakom in močno vpliva na kakovost življenja. Pri bolnikih z rakom se pojavlja v 15 do 99 %. Vzrokov zanjo je več in niso v celoti razumljivi. Oslabelost je posledica rakave bolezni in/ali kemoterapije. Bolnik jo opiše kot občutek utrujenosti, šibkosti in pomanjkanja energije, ki vpliva na vsakodnevne aktivnosti in kakovost življenja. Na samo izraženost dodatno vplivajo bolečina, duševni stres, motnje spanja, slabokrvnost, kaheksija, slabše splošno stanje in soobolevnost. Zdravljenje je sestavljeno iz zdravljenja osnovne bolezni in podpornega zdravljenja. Pomembna je prepoznavna morebitne pridružene depresije, izključitev slabokrvnosti, elektrolitskih motenj,

ugotavljanje in zdravljenje pomanjkanja vitaminov ali hormonov, izpolnjevanje dnevnika, urnika spanja (red), kognitivna terapija (poučitev bolnika o tehnikah, kako se spoprijeti z oslabelostjo, vzdrževanje ravnotežja med naporom in počitkom).^{11,12}.

S KEMOTERAPIJO POVZROČENA ZAVORA KOSTNEGA MOZGA

Kostni mozeg vsebuje prekurzorske celice (hematopoetske matične celice), iz katerih se po procesu diferenciacije in dozorevanja razvijejo bele krvničke, eritrociti in trombociti. Kemoterapija lahko prizadane vse tipe hematopoetskih matičnih celic, kar privede do pomanjkanja tako belih krvničk, slabokrvnosti in trombocitopenije. Pred vsakim kemoterapevtskim krogom se preverja količina teh celic in izpolnjeni morajo biti pogoji za nadaljevanje zdravljenja s kemoterapijo. Ker se padcu levkocitov po prejemu citostatikov največkrat ne moremo izogniti, je zelo pomembno izvajanje preventivnih ukrepov in s tem znižanje možnosti nastanka okužbe: umivanje rok pred obroki in po uporabi sanitarij, poostrena telesna higiena, suho britje, da se preprečijo vreznine na koži, vzdrževanje ustne higiene, izogibanje stika z ljudmi, ki so prehlajeni, gripozni ali imajo katerokoli drugo nalezljivo bolezen.¹³

PREBAVNE TEŽAVE POVZROČENE S KEMOTERAPIJO

Bolniki se najbolj bojijo slabosti in bruhanja, kar je verjetno posledica zgodb znancev in sorodnikov iz preteklosti, ko še ni bilo na voljo tako učinkovitih zdravil za preprečevanje teh dveh neželenih učinkov. Driska je lahko zelo ogrožajoča, še posebej pri starejših bolnikih, saj hitro privede do dehidracije in ledvične odpovedi. Pojav driske večkrat zahteva spremembo odmerka citostatika (taksani) ali celo prekinitev zdravljenja. Izguba apetita in spremenjen okus hrane sta zelo pogosta pri bolnikih na kemoterapevtskem zdravljenju. Pri nekaterih ljudeh lahko pride do spremembe pri okušanju ali vonjanju (lahko že med samo aplikacijo kemoterapije). To je samo začasna težava, saj se normalen okus in vonj povrneta v dveh do treh mesecih po zaključku zdravljenja.¹³ Pogost je tudi stomatitis – vnetje ustne sluznice, ki pa je preprečljiv ali vsaj obvladljiv s skrbno ustno higieno, izpiranjem ust z žajbljem, blago ustno vodo, umivanjem zob z mehko zobno ščetko in otroško zobno pasto.

IZGUBA LAS

Izguba las je prehodna in večinoma popolnoma reverzibilna. Prizadet je lasni folikel. Včasih je prizadetost bolnika zaradi alopecije tako močno izražena, da prekine z zdravljenjem.

PERIFERNA SENZORIČNA NEVROTOKSIČNOST

Ponavadi jo opazamo kot posledico zdravljenja s cisplatinom, taksani in vinka alkaloidi. Pojavljati se prične postopno, ko je dosežen kumulativni odmerek citostatika. Pri cisplatinu imajo vsi bolniki znake okvare perifernih živcev pri kumulativnem odmerku 600 mg/m².



Kaže se kot stopnjujoč občutek mravljinčenja oz. odrevenelosti prstov rok in nog, stopal ter dlani. Bolniki navajajo tudi slabši sluh. Lahko pride do hude invalidnosti. Pri bolniku z znaki senzorične nevropatije uvedemo podporno zdravljenje (vitamin B, pregabalin, duloksetin) in se ne odločamo za nadaljnja zdravljenja z nevrotoksičnimi zdravili.¹⁴

NEFROTOKSIČNOST

Nefrotoksičnost je večinoma posledica zdravljenja s cisplatinom in je bila opisana v kar 50 % primerov v prvih raziskavah s cisplatinom, ko še ni bilo znano, da hiperhidracija večinoma prepreči njen nastanek.¹⁵ Tveganje za ledvično popuščanje povečajo slaba hidracija, poprejšnje zdravljenje s cisplatinom, že obstoječa ledvična bolezen in sočasna nefrotoksična zdravila.

ZAKLJUČEK

Kemoterapija je pri pljučnem raku še vedno izredno pomembna v zdravljenju metastatske bolezni. Ima znane in predvidljive sopojuje, ki pa so obvladljivi. Najpomembnejše za obvladovanje sopojevov je dobra poučenost tako zdravstvenih delavcev kot tudi bolnika in svojcev o neželenih učinkih. Pri obvladovanju sopojevov ima veliko vlogo podporno zdravljenje (antiemetiki, rastni dejavniki, antidiaroiiki ...). Dobro obvladovanje sopojevov namreč bistveno pripomore k uspešnejšemu zdravljenju in boljši kakovosti življenja.

LITERATURA

1. Pridobljeno 5.9.2016 s spletne strani: <http://seer.cancer.gov>
2. Rak v Sloveniji 2010. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2013.
3. Strauss GM, Herndon JE, Maddaus MA, et al. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5043–51.
4. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ* 1995; 311: 899–909.
5. NSCLC Meta-analyses Collaborative Group. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4617–25.
6. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3543–51.

7. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2095–103.
8. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1589–97.
9. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 123–13.
10. Temel S, Greer JA, Muzikansky A, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 733–42.
11. Cella D, Davis K, Breitbart W, et al. Cancer-Related Fatigue: Prevalence of Proposed Diagnostic Criteria in a United States Sample of Cancer Survivors. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3385–91.
12. Hofman M, Ryan JL, Figueroa-Moseley CD, et al. Cancer-Related Fatigue: The Scale of the Problem. *The Oncologist* 2007; 12 (suppl 1): 4–10.
13. National Cancer Institute. Side effects. Updated 04/29/15. Pridobljeno 5.9.2016 s spletne strani: <http://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/side-effects>
14. Argyriou AA, Bruna J, Marmiroli P, et al. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity (CIPN): an update. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012; 82: 51–77.
15. Wittes RE, Brescia F, Young CW, et al. Combination chemotherapy with cis-diamminedichloroplatinum (II) and bleomycin in tumors of the head and neck. *Oncology* 1975; 32: 202.