

---

# SISTEMSKO ZDRAVLJENJE RAKA

Olga Cerar

Že v starem Egiptu in stari Grčiji so poskušali zdraviti rakave bolezni s težkimi kovinami.

Prvo uspešno sistemsko zdravljenje raka pa je Beatsonov opis učinkovitosti endokrine ablacije - odstranitve jajčnikov pri zdravljenju bolnic z rakom dojke leta 1895.

Vendar šele odkritje tako imenovanih antimetabolitov (prvih citostatikov) in alkilirajočih agensov sredi štiridesetih let tega stoletja pomeni začetek sistemskega zdravljenja raka.

Pri sistemskem zdravljenju raka danes v praksi še vedno najpogosteje uporabljamo citostatike, sledijo jim hormonsko aktivne snovi in v zadnjem času vedno pogostejša uporaba bioloških agensov (interferonov, različnih citokinov, interlevkinov).

Sočasno z razvojem sistemskega zdravljenja raka se je razvijala tudi nova klinična veda - internistična onkologija.

## 1. CITOSTATIKI

Pri zdravljenju različnih rakavih bolezni danes še vedno najpogosteje uporabljamo citostatike.

Njihovo delovanje je razložljivo in razumljivo, če poznamo:

- rastne značilnosti tumorja,
- velikost tumorja,
- razvoj rezistence,
- "dotok učinkovine" na mesto obolelih celic,
- intenzivnost doze,
- proliferativno in metabolno stanje tumorja.

Glede na delovanje citostatikov na delečo se celico lahko delimo citostatike na:

- fazno specifične (etopozit, metotreksat, vinkristin, vinblastin ...)
- pretežno fazno neodvisne (alkilirajoči agensi, antraciklini, dakarbazin...).

---

Po načinu delovanja razvrščamo citostatike v naslednje skupine:

- alkilirajoči agensi (ciklofosamid, ifosamid...)
- antitumorski antibiotiki (adriamicin, farmarubicin...)
- antimetaboliti (metotreksat, 5-fluoruracil...)
- zaviralci delitvenega vretena (onkovin, vinblastin...)
- taksani (paklitaksel...)
- ostalo.

Zaradi delovanja različnih citostatikov na različne faze celičnega ciklusa jih pogosto uporabljamo v kombinaciji po dva ali več skupaj - polikemoterapija, redkeje pa uporabljamo posamezne citostatike -monokemoterapija.

Zaradi razlike v absorpciji uporabljamo citostatike redkeje per os ali v obliki tablet in kapsul. Najpogosteje jih dajemo intravensko. Lahko jih dajemo intraarterijsko. Nekatere citostatike lahko tudi vbrizgavamo v različne telesne votline (prsna votlina, trebušna votlina), ali votle organe (sečni mehur).

Večino citostatikov dajemo v obliki takojšnje injekcije bolus ali kratkotrajne infuzije. Uporabljamo pa lahko tudi večurne infuzije.

Zaradi načina aplikacije lahko citostatike dajemo pretežno ambulantno, pri nekaterih pa je potrebna bolnišnična aplikacija.

### **1.1. Namen zdravljenja s citostatiki**

Po odzivu na citostatsko zdravljenje lahko rakave bolezni razdelimo na:

- rakave bolezni, kjer s citostatskim zdravljenjem podaljšamo preživetje in dosežemo visoke odstotke ozdravitve,
- rakave bolezni, kjer s citostatskim zdravljenjem dosežemo dolgotrajne remisije in zazdravitve,
- rakave bolezni, kjer s citostatiki ne dosežemo podaljšanega preživetja ali objektivnih remisij, temveč izboljšamo bolnikovo počutje.

Multimodalno zdravljenje poleg systemskega zdravljenja vključuje tudi kirurgijo in/ali radioterapijo. Systemsko zdravljenje lahko začnemo pred lokalnim zdravljenjem, da bi omogočili lokalno zdravljenje ali manj mutilantno primarno lokalno zdravljenje (neoadjuvantno systemsko zdravljenje). Če systemsko zdravljenje sledi enemu ali obema lokalnima zdravljenjima z namenom ozdravljenja, govorimo o adjuvantnem systemskem zdravljenju.

---

---

Vsako zdravljenje s citostatiki moramo ocenjevati glede na:

- učinkovitost,
- stranske učinke.

Za oceno zdravljenja uporabljamo dva pojma:

- ozdravitev (ki jo ovrednotimo s krivuljami deset - in večletnega preživetja,
- zazdravitev (kjer uporabljamo kriterije Mednarodne zdravstvene organizacije - WHO).

Pri kontraindikacijah glede uporabe citostatikov ločimo:

- absolutne
- terminalna faza bolezni-
  - nosečnost v prvem trimesečju,
  - septikemija,
  - koma,
- relativne
- dojenčki, stari manj kot 3 meseca,
  - zelo visoka starost,
  - nizko stanje zmogljivosti,
  - zmanjšano delovanje organov (ledvica, srce, jetra),
  - nesodelovanje bolnika.

Pri načrtovanju vsake sistemske terapije upoštevamo dejavnike, ki so:

- odvisni od samega tumorja oziroma narave maligne bolezni in vključujejo vedenje o histologiji, histološkem podtipu bolezni, stopnji diferenciacije, mestu metastaz, številu metastaz, obsežnosti tumorske mase;
- odvisni od izbranih citostatikov in vključujejo dozo citostatika, način aplikacije, shemo možne kombinacije, potencialno toksičnost zdravljenja, interakcije med citostatiki in interakcije z drugimi zdravili;
- odvisni od bolnika, na primer spol, starost, socialno-ekonomski status, stanje prehranjenosti, stanje zmogljivosti, stanje rezerve kostnega mozga, delovanje organov, kot so srce, jetra, ledvica, pljuča, možne individualne posebnosti pri metabolizmu zdravil.

## 1.2. Stranski učinki

*Stranske učinke sistemskega zdravljenja lahko razvrstimo na:*

- takojšnje (anafilaški šok, srčna aritmija, bolečina na mestu aplikacije),
- zgodnje (slabost, bruhanje, povišana telesna temperatura, preobčutljivostne reakcije,...),

- 
- intermediarne (pancitopenija, stomatitis, driska, alopecija, periferna nevropatija,...),
  - pozne (hiperpigmentacija kože, okvara vitalnih organov,...).

Stranske učinke lahko razdelimo tudi po prizadetosti organov:

- kostni mozeg prizadenejo citostatiki v 90 %, izražajo se sekundarno na perifernih krvnih celicah,
- prebavila: najpogostejši stranski učinek, ki omejuje uporabo višjih odmerkov številnih citostatikov, je mukozitis.

Slabost in bruhanje pa sta najpogostejša stranska učinka in ju bolniki ocenjujejo kot najbolj neugodna, saj prizadeneta bolnike v več kot 75 % primerov zdravljenja.

Uporaba sodobnih antiemetikov je zmanjšala pojavnost akutne slabosti, ki nastopi v prvih 24. urah po zdravljenju s citostatiki. Mehanizmov zapoznele slabosti in bruhanja pa še vedno ne poznamo dovolj dobro, tako da je njihovo zdravljenje manj uspešno in predstavlja za bolnike in njihovo doživljanje zdravljenja s citostatiki še vedno velike težave.

- Srce: citostatiki lahko povzročajo akutno ali kronično okvaro srca. Najbolj znana je kardiotsičnost antraciklinov. Pri doksorubicinu skupna doza danega citostatika ne sme biti prekoračena.
- Pljuča: med več kot osemdesetimi znanimi citostatiki jih danes vsaj 28 lahko povzročajo različne okvare pljuč, tudi pljučno fibrozo.
- Jetra: ker se številni citostatiki metabolizirajo v jetrih in izločajo prek njih, je seveda pomembno prilagajati odmerke zdravil delovanju jeter. Običajno je hepatotoksičnost citostatikov prehodna. Danes, ko uporabljamo visokodozno terapijo s citostatiki, pa postaja resen problem, ker so pri višjih dozah opisani kasnejši stranski učinki tudi v obliki venokluzivne bolezni jeter in hepatocelularne nekroze jeter.
- Ledvice in mehur: prek ledvic se izločajo številni presnovki citostatikov ali nespremenjeni citostatiki. Le-ti lahko povzročajo tudi hudo kronično ledvično odpoved. Kljub primernim aplikacijam cisplatina ob primernih diurezah, opazujemo do 30 % zmanjšanje očistka kreatinina po zdravljenju s tem citostatikom. Pogosto je to ireverzibilna okvara.
- Živčevje: najbolj znana je periferna nevropatija pri uporabi cisplatina, onkova in sodobnega citostatika paklitaksela.
- Koža: alopecija, ki jo bolniki po neprijetnosti uvrščajo takoj za slabostmi in

---

bruhanjem, je kot stranski učinek prehodna. Po končanem zdravljenju bolnikom lasje znova zrastejo.

## 2. HORMONSKA TERAPIJA

Danes še vedno premalo vemo o načinih delovanja različnih hormonov ali antagonistov hormonov na različne vrste raka. Izkustveno pa vemo, da je nekaj rakavih bolezni, ki so - kot pravimo - odzivne na hormonsko zdravljenje. Tako se na primer dve tretjini bolnikov z metastatskim karcinomom prostate in tretjina bolnic z metastatskim karcinomom dojke odzove na sistemsko hormonsko terapijo. Med druge vrste raka, kjer uporabljamo hormonsko terapijo, sodijo še rak ščitnice, rak materničnega telesa in rak jajčnikov.

## 3. BIOLOŠKI AGENSI

Že leta smo poznali številne predklinične podatke o pomembnosti imunskega sistema za razvoj in napredovanje eksperimentalnih tumorjev. Z vse večjim razumevanjem delovanja tega sistema smo prišli do učinkovin, ki so sposobne modulirati aktivnosti, osnovane na imunskem delovanju. Interferoni, ki jih zdaj uporabljamo, so bili najprej odkriti kot obrambni mehanizem celic pred virusno infekcijo. Poznamo že več interferonov.

Med interlevkini je bil najprej odkrit interlevkin 2, sledilo je veliko število drugih interferonov.

V zadnjem času smo priča tudi razvoju učinkovin, s katerimi skušamo zmanjšati stranske učinke delovanja citostatikov. Tako smo razvili rastne faktorje za razvoj določenih krvnih celic, kot na primer: eritropoetin, G-CSF, GM-CSF, trombopoetin.

Danes poznamo rakave bolezni, ki jih ozdravimo samo z uporabo sistemskega zdravljenja, še pogosteje pa lahko ozdravimo rakave bolnike s kombiniranimi načini zdravljenja, na primer z uporabo sistemske terapije in/ali radioterapije in/ali kirurgije.

V bližnji prihodnosti pa veliko pričakujemo od nadaljnega razvoja sistemskega zdravljenja, in sicer ne le razvoja oziroma odkritja novih citostatikov, temveč tudi od novih sistemskih zdravljenj, kakršna so na primer genska terapija, uporaba zaviralcev angiogeneze ipd..

**NEKATERI STRANSKI UČINKI CITOSTATIKOV, RAZVRŠČENI PO STOPNJIH**

| Stopnje                           | 0     | 1   | 2   | 3   | 4   |
|-----------------------------------|-------|---|---|---|---|
| <b>L</b>                          | > 4.0 | 3.0-3.9   | 2.0-2.9   | 1.0-1.9   | < 1.0   |
| <b>Hb</b>                         | N     | 10.0 - N  | 8.0-10.0  | 6.5-7.9   | < 6.5   |
| <b>Tr</b>                         | N     | 75.0 - N  | 50.0 - 74.9   | 25.0 - 49.9   | < 25.0  |
| <b>Slabost</b>                    | brez  | se še lahko hrani   | hrani se nezadostno                                     | ne more jesti                                       | /   |
| <b>Bruhanje</b>                   | brez  | 1 epizoda v 24 <sup>h</sup>                               | 2-5 epizod v 24 <sup>h</sup>                            | 6-10 epizod v 24 <sup>h</sup>                       | >10 epizod v 24 <sup>h</sup><br>potrebuje parent.tekočino                     |
| <b>Driska</b>                     | brez  | 2-3x odv./dan   | 4-6x odv./dan<br>ali nočno odvejanje<br>ali zmerni krči | 7-9x odv./dan<br>ali inkontinenca<br>ali hujši krči | > 10x odv./dan ali<br>krjava driska ali<br>potrebuje parenteralno<br>tekočino |
| <b>Kreatinin</b>                  | N     | > 1.5 x N   | 1.5-3.0 x N   | 3.1 - 6.0 x N                                       | >6.0 x N  |
| <b>Dispnea</b>                    | brez  | /   | dispnea ob naporu                                       | dispnea ob normalni<br>aktivnosti                   | dispnea v mirovanju   |
| <b>Pľjučna fibroza</b>            | /     | Rtg spremembe<br>brez simptomov                           | /   | spremenbe s<br>simptomi                             | /   |
| <b>Srčna funkcija</b>             | /     | asimptomatski<br>↓ EF manj kot 20%<br>(od osn. vrednosti) | asimptomatski<br>↓ EF za >20 %                          | blaga CHF<br>kot reakcija na<br>zdravljanje         | huda ali ne zdravljena<br>refraktarina CHF                                    |
| <b>Neurosenzorične<br/>motnje</b> | /     | blage parestezije   | zmerne parestezije                                      | parestezije ki vplivajo<br>na funkcijo              | /   |
| <b>Utrujenost</b>                 | /     | blaga, lahko<br>opravlja normalne<br>aktivnosti           | motnje normalnih<br>dnevni aktivnosti                   | v postelji ali na stolu<br>> 50 % budnih ur         | nepokreten ali nezmožen<br>skrbeti zase (PS4)                                 |

---

## **Literatura:**

1. Cerar O. *Sistemsko zdravljenje rakavih bolezni*. In: Frasn AP, ed. *Onkologija*. Ljubljana: Katedra za onkologijo in radioterapio, 1994: 121-6.
2. Cerar O. *najpogostejši stranski učinki citostatskega zdravljenja*. *Med Razgl* 1996; 35: *Suppl* 7: 15-9.
3. Demetri GD, Anderson KC. *Bone-marrow failure*. In: Abeloff MD, ed. *Clinical oncology*. New York:Churchill,1995: 433-56.
4. Droz JP,Cvitković E, Armand JP, Khoury S. *Handbook of chemotherapy in clinical oncology*. Paris: F.I.I.S., 1988.
5. Gilbert MR.*Neurologic complications*. In: Perry MC, ed. *The chemotherapy source book*. Baltimore:Williams and Wilkins, 1992: 771-89.
6. Hoaglard HC. *Hematologic complications of cancer chemotherapy*. In: Perry MC, ed. *The chemotherapy source book*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1992: 498-550.
7. Mitchell EP, Schein PS. *Gastrointestinal toxicity of chemotherapeutic agents*. In: Perry MC, ed. *The chemotherapy source book*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1992: 620-34.
8. Peterson DE. *Oral toxicity*. In: Perry MC, ed. *The chemotherapy source book*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1992: 508-31.
9. UICC. *Manual of clinical oncology*. 5th ed. Berlin: Springer, 1990.