
SISTEMSKO ZDRAVLJENJE RAKAVIH BOLNIKOV

Olga Cerar

Največ rakavih bolnikov umre zaradi tako imenovane generalizirane oziroma metastatske bolezni. Redko povzroča smrt napredovanje raka lokalno v primarni lokalizaciji. Tako je tudi razumljivo, da izpolnjevanje lokalnih terapij, kirurgije in radioterapije niso bistveno izboljšale 5 ali 10-letnega preživetja obolelih z rakom.

Šele uporaba novih zdravil, ki delujejo sistemsko, je omogočila zdravljenje metastatske bolezni.

Danes se v sistemski terapiji rakavih bolezni uporabljajo različne kemične snovi, imenovane citostatika, hormoni in snovi, ki naj bi delovale na imunski sistem, odkrivajo pa se še nove.

Z uporabo sistemske terapije se je v svetu in tudi pri nas razvijala nova veda, tako imenovana klinična onkologija - internistična onkologija, ki se ukvarja in uporablja pri zdravljenju rakavih bolezni, (ki so sistemske bolezni), sistemsko terapijo.

Citostatika so začeli uporabljati v letu 1946 pri zdravljenju levkemije in malignih limfomov, tako se je začelo obdobje kemoterapije - zdravljenja s kemičnimi sredstvi. V zadnjih 40 letih je odkrito veliko število citostatikov.

Osnovno delovanje citostatikov temelji na različnosti odgovora maligne in zdrave celice na te snovi. Citostatiki selektivno okvarjajo maligne celice, vendar vplivajo prav tako na vse celice v organizmu, prav posebno tiste, ki se hitro razmnožujejo. To je osnova za razumevanje številnih toksičnih sopojavov, ki nastopajo pri zdravljenju s temi zdravili.

Citostatiki delujejo v različnih delih celičnega ciklusa, pogosto jih uporabljamo v različnih kombinacijah, dva ali več skupaj, kar imenujemo polikemoterapija, posamezno uporabljanje citostatika se imenuje mono-kemoterapija.

Običajno jih dajemo v določenih časovnih razmakih ali ciklih, pa tudi protrahirano (redkeje). Znanje o uporabi različnih kombinacij sloni na danes še večinoma empiričnih podatkih, pa tudi že na osnovi raziskovanj na celičnih tkivih, modelih humanih tumorjev v živalih.

Izbor zdravila je seveda odvisen od rakave bolezni. Rak je sicer ena beseda, na današnji stopnji našega znanja o tej bolezni pa lahko rečemo, da poznamo različne rakave bolezni, različne po njihovem naravnem poteku, po možnosti zdravljenja. Izbor zdravljenja je odvisen od stadija ali razširjenosti bolezni in seveda od stanja zmogljivosti bolnika.

Zdravila lahko apliciramo intravenozno (najpogosteje), pa tudi intraarterialno, v posamezne telesne votline - kot trebuh, intratekalno, pa tudi per os.

Danes jih dajemo lahko pri nas in v svetu hospitalno in ambulantno. Po pravilu so za zdravljenje s citostatiki primerni hitro rastoči tumorji in tumorji, kjer je preostala tumorska masa po eni ali obeh lokalnih terapijah majhna.

Vsako tako zdravljenje mora biti nadzorovano.

- Ocenjevati moramo učinkovitost - efektivnost terapije (ugotavljamo, ali je prišlo do popolnega izginotja bolezni, delnega zmanjšanja bolezni, stagnacije ali napredovanja bolezni).
- Spremljamo toksične sopojave takšnega zdravljenja.
- Ugotavljamo 5, 10-letno preživetje oziroma ozdravljivost takih načinov zdravljenja.

Tudi toksične sopojave poskušamo vrednotiti v različne stopnje. Poznamo akutne in subakutne toksične znake, ki nastopajo neposredno po aplikaciji citostatika ali nekaj ur - dni kasneje in tako imenovane kronične in pozne toksične znake.

Tako kot za odgovor na zdravljenje obstojajo tudi za vrednotenje toksičnih znakov posebne tabele. Kajti cilj spremljanja zdravljenja in beleženja tudi toksičnih sopojavov v onkologiji, je čimbolj enotno beleženje, zaradi olajšanja komunikacije z ostalimi strokovnjaki, ki se ukvarjajo z zdravljenjem rakavih bolezni.

Danes poznamo bolezni, za katere vemo, da jih s pomočjo kemoterapije potencialno ozdravimo, kot na primer:

1. Akutna limfoblastna levkemija otrok, Burkittov limfov, Hodgkinova bolezen, Ewingov sarkom, testikularni tumorji.
2. So bolezni, kjer s kemoterapijo lahko povečamo preživetje, kot na primer: akutne levkemije odraslih, karcinomi dojke, kronične levkemije, multipli mielomi, NeHodgkinovi limfomi, ovarijski karcinomi, osteosarkomi.
3. So bolezni, kjer lahko s citostatskim zdravljenjem dobimo objektivni odgovor, ki je določenega trajanja, ki pa žal ni zadosten. Primeri: tumorji glave in vratu, sarkomi mehkih tkiv in končno
4. Si bolezni, kjer lahko z današnjimi citostatiki in shemami dosežemo le kratkotrajne odgovore pri zdravljenju.

Citostatike delimo v več skupin:

1. Alkilirajoči agensi, med njimi znani citostatiki, kot so Leukeran, Cyclophosphamide - Endoxan, Ifosfamid - Holoxan, Alkeran in drugi.
2. Antimitotična sredstva: Etoposide - Vepesid, Vinblastine - Velbe, Vindesine, Vincristine - Oncovin.
3. Antimetaboliti: Cytosine Arabynoside - Ara C, 5 Fluorouracil - 5-Fu, Methotrexate in drugi.
4. Antibiotiki: Actinomycin D, Adriamycin, Bleomycin, Mitomycin C,
5. Preparati nitrozouree: Carmustine - BCNU, Lomustine - CCNU,
6. Mešano: Asparaginaza, Cisplatin - Platinol, Dacarbazine - DTIC.

Pri planiranju vsake kemoterapije upoštevamo faktorje, ki so odvisni od:

1. sheme citostatikov, ki jo izberemo: izbira zdravila - citostatika, doze, način aplikacije, shema v obliki kombinacije, potencialne toksičnost in potencialno interakcijo z drugimi zdravili.
 2. Faktorje, ki so odvisni od bolnika, kot so: spol, starost, socio-ekonomični status, stanje prehranjenosti, stanje zmogljivosti, stanje rezerve kostnega mozga, funkcija srca in jeter, ledvic in pljuč, spremljajoče in možne individualne posebnosti pri metabolizmu zdravila.
 3. Faktorje, ki so odvisni od samega tumorja oziroma narave maligne
-

bolezni: histologija, histološki subtip, stopnja malignosti, primarna ali metastatska bolezen, mesto metastaz, obsežnost tumorske mase (po možnosti karakteristike celične kinetike) in eventualna prisotnost izlivov (zaradi zadrževanja citostatikov v njih).

Strategija v uporabi kemoterapije pri zdravljenju rakave bolezni je pri metastatski bolezni stremljenje k doseganju čimboljšega oziroma kompletnega odgovora, ki je edini lahko dolgotrajen.

Uporaba citostatikov kot tako imenovane adjuvantne kemoterapije v primarnem zdravljenju rakave bolezni, ob eni ali obeh lokalnih terapijah, pa je ozdravitev.

Pred vsako aplikacijo kemoterapije mora biti bolnik pregledan, po možnosti opravi relevantne diagnostične preiskave, seveda pa mora biti sama bolezen histološko diagnosticirana in opravljena zamejitev bolezni. Upoštevamo seveda simptome in predhodna zdravljenja, pri kliničnem pregledu pa ocenjujemo vsakokratno stanje bolnika oziraje na stanje zmogljivosti, prehranjenosti. Obvezne so laboratorijske preiskave - kompletna krvna slika, običajni biokemični testi, jetrni testi, serumski kalcij, kreatinin. Ostali biokemični parametri pa se spremljajo glede na naravo maligne bolezni, prav tako tako imenovani markerji.

Kontraindikacije za uporabo citostatikov delimo na: absolutne, med njimi so predvsem terminalna faza bolezni, nosečnost v prvem trimesečju, septikemija in koma. Med relativne kontraindikacije prištevamo: dojenčke pod tremi meseci starosti, zelo visoka starost (predvsem so mišljeni počasi rastoči tumorji z nizko senzibilizacijo kemoterapije), nizko stanje zmogljivosti, telesne okvare ostalih organov, kot na primer ledvic, srca, jeter, pomankanje kooperacije s strani bolnika, tumorska rezistenca na citostatike.

Ob zdravljenju, katerega namen je dostikrat ozdravitev, pa pri citostatikih, kot sicer pri vseh zdravilih, opažamo toksične sopojavae, Nekateri od teh so za bolnika zelo neprijetni. Klasifikacija toksičnih sopojavov kemoterapije:

1. Takojšnji: anafilaktični šok, srčna aritmija (zelo redko), bolečina na mestu aplikacije.
2. Zgodnji: nauzeja, bruhanje, povišana telesna temperatura, hipersenzibilitativne reakcije, cistitis.
3. Intermediarni (v nekaj dnevih): depresija kostnega mozga, najpogostejše

-
- 1 - 3 tedne po aplikaciji citostatikov. Poznamo pa tudi izjeme, kot so preparati Nitrosourea, kjer nastopi depresija kostnega mozga običajno po 4 - 6 tednih, stomatitis, diareja, alopecija, periferne nevropatije, paralitični ileus, ledvična toksičnost, imunosupresija.
4. Pozni, ki nastopijo v nekaj mesecih: hiperpigmentacija kože, okvare vitalnih organov kot srca pri uporabi Adriamycina, pljuč pri uporabi Bleomycina, jeter pri uporabi Methotrexata, efekt na reproduktivno kapaciteto (amenoreje), endokrine spremembe, karcinogeni efekt.

Zaradi zgoraj omenjenega morata biti zdravnik in sestra ter ves ostali personal, ki prihaja v kontakt s takim bolnikom, seznanjen z eventualnimi možnimi posledicami zdravljenja s citostatiki in načini, kako se ti ponavadi izražajo.

Glede na toksične sopojave, najpogosteje vpliv na kostni mozeg, zmanjšanje levko in trombocitopoeze, so občasno potrebne tudi modifikacije doz citostatikov, ki so bile sicer predvidene.

HORMONSKA TERAPIJA

Empirično je bilo že dolgo časa znano, pri karcinomu dojke na primer že 100 let, da lahko z določeno manipulacijo dodajanja in odvzemanja hormonov vplivamo na maligne bolezni, oziroma na njihovo zazdravitev. V novejšem času je odkritje hormonskih receptorjev na membrani maligne celice teoretično razložilo način takega zdravljenja. Poznamo nekaj malignih bolezni, pri katerih govorimo o hormonsko odvisnih tumorjih, to so tumorji dojke, tumorji prostate, adenokarcinom uterusa, tumorji ščitnice, ovarijski karcinomi, hipernefromi.

Za uporabo hormonov v zdravljenju maligne bolezni veljajo iste smernice, kot za uporabo citostatikov.

Znani hormoni oziroma preparati, ki jih uporabljamo v hormonski terapiji rakavih bolezni, so aminoglutetimidi - Orimeten, androgeni - preparat Testosteron, estrogen-preparati z različnimi generičnimi imeni, progesteroni - Provera, Tamoxifen - Nolvadex, glukokortikoidi. Tudi hormonski preparati imajo svoje toksične sopojave, pri androgenih opažamo retencijo tekočine, hirzutizem, akne kože in holestatični ikterus. Pri estrogenih nauzejo in

bruhanje, retenco vode, povečano incidenco kardiovaskularnih akcidentov, krvavitve iz maternice. Pri progesteronih so toksični učinki relativno majhni, največ retenca vode, povečanje telesne teže, lahko pa kušingoidni sindrom s povišanim krvnim tlakom in tromboflebitisi. Pri antiestrogenih le redko opazamo nauzejo, bruhanje, retenco tekočine, krvavitve iz uterusa.

V imunoterapiji, ki sloni na določenih teoretičnih znanjih o imunologiji tumorja in gostitelja, uporabljamo različne snovi. Uporabljamo jih danes za enkrat še v fazi kliničnega preiskusa, znani so preparati kot Interferon, v zadnjem času Interleukin.

Če upoštevamo današnjo definicijo internista onkologa; Medical Oncologist - kot zdravnika, ki pozna potek rakavih bolezni, ki jo zdravi s citostatiki, hormoni, imunoterapijo in pozna principe kombiniranega zdravljenja, mora le-ta seveda obvladati tudi tako imenovano podporno terapijo rakavih bolnikov. Najpogosteje prihaja v poštev podporna terapija ob citostatskem zdravljenju, kontrola bolečine. Seznanjen mora biti in obvladati principe nege tako imenovanega terminalnega bolnika, to je bolnika z rakavo boleznijo, ki je že tako napredovala, da je naša naloga ne več zdravljenje tumorja, temveč lajšanje simptomov, katere ima bolnik zaradi napredovale bolezni.