

## 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 izpopolnjevanje 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 leukemije in malignih limfomov, tako se je začelo obdobje kemoterapije - zdravljenje 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 so-pojavov, 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.

---

Olga Cerar, dr. med., Onkološki inštitut v Ljubljani

Običajno jih dajemo v določenih časovnih razmakih ali ciklikih, pa tudi protirahirano (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 intraarterielno, 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 sopojeve takšnega zdravljenja.
- Ugotavljamo 5, 10-letna preživetja oziroma ozdravljivost takih načinov zdravljenja.

Tudi toksične sopojeve 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 sopojevov v onkologiji je čimbolj enotno beleženje, zaradi olajšanja komunikacije z ostalimi strokovnjaki, ki se ukvarjajo z zdravljenjem rakabih bolezni.

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

1. Akutna limfoblastna leukemija otrok, Burkittov limfom, Hodgkinova bolezen, Ewingov sarkom, testikularni tumorji.
2. Imamo bolezni, kjer s kemoterapijo lahko povečamo preživetje kot na primer: akutne leukemije odraslih, karcinomi dojke, kronične leukemije, multipli mielomi, NeHodgkinovi limfomi, ovarijski karcinomi, osteosarkomi.
3. Imamo 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. imamo 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 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, doza, način aplikacije, shema, v obliki kombinacije, potencialno toksičnost in potencialno interakcijo z drugimi zdravili.
2. Faktorje, ki so odvisni od bolnika kot: spol, starost, socio-ekonomični status, stanje prehranjenosti, stanje zmogljivosti, stanje rezerve kostnega mozga, funkcijo 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, mesta metastaz, obsežnost tumorske mase (po možnosti karakteristike celične kinetike), in eventuelna prisotnost izlivov (zaradi zadrževanja citostatikov v njih).

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

Uporaba citostatikov kot takoimenovane 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 laboratorijske preiskave - kompletna krvna slika, običajni biokemični testi, jetrni testi, serumski kalcij, kreatinin. Ostali biokemični parametri pa se spremljajo oziraje na naravo maligne bolezni, prav tako takoimenovani 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, 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, opazimo 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, hipersenzibilitivne 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, diareje, 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 reprodukcijsko kapaciteto (amenoreje), endokrine spremembe, karcinogeni efekt.

Zaradi zgoraj omenjenega, mora 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.

Oziraje na toksične sopojavae, najpogosteje vpliv na kostni mozeg, zmanjšanje levko in trombocitopoeze, so občasno potrebne tudi modifikacije doz citostatikov, ki so bili sicer predvideni.

### 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 njeno 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, hipofize.

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 aminoglutetimid - 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 kušinguidni sindrom s povišanim krvnim tlakom in tromboflebitisi. Pri antiestrogenih le redko opažamo 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 zaenkrat 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 takoimenovano podporno terapijo rakavih bolnikov, najpogosteje prihaja v poštev podporna terapija ob citostatskem zdravljenju, kontrola bolečine. Seznanjen mora biti in obvladati principe nege takoimenovanega terminalnega bolnika, to je bolnik 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.