

## **Kemoterapija- neželčnosti in kako ukrepati**

### **Chemotherapy-adverse events and management**

Tanja Ovčariček

#### **Povzetek**

V sistemskem zdravljenju raka je v zadnjem desetletju prišlo do pomembnega napredka, vendar zdravljenje s kemoterapijo še vedno ostaja pomemben del onkološkega zdravljenja. Zdravljenje s kemoterapijo pa ima tudi pomembne neželene učinke. Prepoznavanje, preprečevanje in zdravljenje le-teh je ključno za uspešno zdravljenje raka. Kemoterapija povzroča največ neželenih učinkov na organih, katerih celice se najhitreje razmnožujejo (krvne, sluznične in kožne celice). Citostatiki imajo različen mehanizem delovanja, zato se neželeni učinki med posameznimi citostatiki delno razlikujejo. Večina neželenih učinkov je blage do srednje stopnje in dobro obvladljivih z ustreznim podpornim zdravljenjem.

**Ključne besede:** kemoterapija, neželeni učinki, podporno zdravljenje

#### **1. Uvod**

Na področju sistema zdravljenja raka smo v zadnjem desetletju pričali o skokovitemu napredku. Poleg kemoterapije rutinsko uporabljamo še tarčna zdravila, še novejša pridobitev pa je široka uporaba imunoterapije. Ne glede na to, pa kemoterapija še vedno ohranja pomembno vlogo tako v dopolnilnem sistemskem zdravljenju omejene rakave bolezni, kakor tudi v zdravljenju napredovale rakave bolezni. Zato je poleg učinkovitosti, izjemnega pomena tudi prepoznavanje, preprečevanje in zdravljenje neželenih učinkov kemoterapije. Na tak način lahko dosežemo ustrezno sodelovanje bolnika pri zdravljenju ter s tem večjo učinkovitost kemoterapije tako pri podaljšanju preživetja kot pri izboljšanju kvalitete življenja.

#### **2. Uporaba kemoterapije v sistemskem zdravljenju raka**

Danes uporabljamo različne vrste citostatikov, ki se med seboj razlikujejo po mehanizmu delovanja, načinu aplikacije in neželenih učinkih. Vsi citostatiki vplivajo na celično delovanje, vendar v različnih fazah celične delitve. Uporabljamo jih v monoterapiji ali še pogosteje kot kombinirane kemoterapevtske sheme sestavljene iz več vrst citostatikov. Značilno je, da zdravljenje poteka v časovnih intervalih, največkrat v tritedenskih. Razlog je v dejstvu, da se morajo okvarjene zdrave celice do naslednje aplikacije citostatika obnoviti. Zdravljenje s kemoterapijo lahko poteka kot dopolnilno zdravljenje v primeru omejene bolezni s ciljem zmanjšanja verjetnosti ponovitve bolezni. V zdravljenju metastatske bolezni pa s citostatiki želimo doseči predvsem dobro kontrolo sicer neozdravljive bolezni.

#### **3. Neželeni učinki kemoterapije**

Dejavniki, ki vplivajo na neželene učinke zdravljenja s citostatiki so različni. Neželeni učinki so odvisni od vrste in odmerka citostatikov oziroma citostatskih shem in od lastnosti bolnika (starost, stanje zmogljivosti, spremljajoča obolenja, idr.) ter razširjenosti maligne bolezni.

### 3.1. Čas pojava neželenih učinkov

Neželeni učinki kemoterapije se lahko pojavijo v nekaj minutah do urah po aplikaciji kemoterapije, govorimo o akutnih neželenih učinkih. Subakutni neželeni učinki se pojavijo po nekaj dneh in kasni po nekaj tednih, mesecih ali letih. (Tabela 1)

| AKUTNI NEŽELENI UČINKI  | SUBAKUTNI NEŽELENI UČINKI  | KASNI NEŽELENI UČINKI   |
|---|--|---|
| <b>Med aplikacijo KT:</b><br>- alergijske/infuzijske reakcije<br>- motnje srčnega ritma<br>- ekstrapazacija<br><b>Zgodnji (ure/dnevi):</b><br>- slabost/bruhanje<br>- utrujenost/mialgije<br>- flebitis<br>- cistitis | <b>Po več dneh:</b><br>- stomatitis, gastroenteritis<br>- vpliv na kostni mozeg/febrilna nevtropenija<br>- nefrotoksičnost<br>- utrujenost | <b>Tedni, meseci:</b><br>- alopecija<br>- spremembe nohtov<br>- srčno popuščanje<br>- periferna nevropatija |

Tabela 1: Čas pojava neželenih učinkov

### 3.2. Vrsta neželenih učinkov

Kemoterapija povzroča največ neželenih učinkov na organih, katerih celice se najhitreje razmnožujejo, najpogostejši neželeni učinek je zato pričakovano mielosupresija in vpliv na sluznice prebavnega trakta. Neželeni učinki zdravljenja pa se lahko izrazijo na kateremkoli organu. V nadaljevanju bodo obravnavani najpogostejši.

#### 3.2.a. Gastrointestinalni neželeni učinki

Gastrointestinalni neželeni učinki so najpogostejši: okvara sluznic, inapetenca, slabost, bruhanje. Okvara sluznic (mukozitis) je vnetno dogajanje v sluznicah vseh prebavil (v ustih, žrelu, požiralniku, želodcu in črevesju). Stomatitis je najpogostejši. Ponavadi nastopi do 7 dni po zdravljenju s citostatiki in lahko traja do 14 dni. Lahko se pojavi le vneta in pordela sluznica ali pa se razvijejo boleče razjede, ki se pogosto okužijo z bakterijami in glivicami, kar je vidno kot bele obloge v ustih. Če sta prizadeti tudi požiralnikova in želodčna sluznica je prisotna še pekoča bolečina v predelu poteka požiralnika ter v žlički. Prizadetost črevesne sluznice se kaže z drisko. Že pred začetkom zdravljenja s kemoterapijo, priporočamo popravilo morebitnih obolelih zob, v obdobju zdravljenja s kemoterapijo pa skrbno izvajajte ustne nege. Če se v ustih pojavijo razjede, je potrebna še intenzivnejša ustna nega, včasih uporabljamo ustne vode s kortikosteroidi, v primeru znakov okužbe pa antimikotične/antibiotične raztopine ali mazila. Včasih je potrebno zdravljenje s peroralnimi antibiotiki.

Slabost in bruhanje sta neželena učinka, ki se jih bolniki najbolj bojijo. Stopnja je odvisna od emetogenega potenciala kemoterapevtske sheme kakor od individualnih značilnosti bolnika. Ob upoštevanju emetogenega potenciala kemoterapevtske sheme predpišemo antiemetike kot redno terapijo, ki jo bolnik po natančnih navodilih onkologa običajno prejema od 48-72 ur po kemoterapiji. Onkolog bolniku predpiše tudi antiemetike, ki jih bolnik prejema ob t.i. prebijajoči slabosti/bruhanju, torej če se le-ta pojavita kljub predpisanim antiemetikom. Za zdravljenje slabosti in bruhanja uporabljamo naslednja zdravila: antagonisti serotoninских receptorjev-setroni (npr. ondansetron, granisetron, dolasetron), glukokortikoidi deksametazon,

metilprednizolon), antagonisti receptorjev NK1 (npr. aprepitant), dopaminski antagonisti (metoklopramid), butirofenoni (haloperidol), benzodiazepini (npr. lorazepam, diazepam).

### *3.2.b. Vpliv kemoterapije na kostni mozeg*

Citostatiki lahko zavirajo kostni mozeg in motijo dozorevanje rdečih, belih krvničk ali trombocitov. Najpogostejše je zmanjšano število belih krvničk (levkopenija) in nevtrofilnih granulocitov (nevtropenija). Ta učinek je prehodni in je najbolj izražen od 7. do 14. dne po aplikaciji kemoterapije. Posledica tega je zmanjšana odpornost proti okužbam. Zlasti pogoste so okužbe pri ogrožujoči nevtropeniji (absolutno število nevtrofilcev pod  $0,5 \times 10^9 /l$ ). Febrilna nevtropenija je nevarno stanje ogrožujoče nevtropenije in povišane telesne temperature. Pomembno je hitro ukrepanje, zlasti hitra uvedba ustrezne antibiotične terapije. Bolnike pred uvedbo kemoterapije poučimo o ukrepih v primeru febrilne nevtropenije, prejmejo pa tudi pisna navodila za izbranega družinskega zdravnika. Včasih je možno ambulantno zdravljenje z dvotirno antibiotično terapijo (amoksicilin/klavulanska kislina ali klindamicin in ciprofloksacin), nekateri bolniki pa potrebujejo hospitalizacijo. Pri odločitvi o potrebi po hospitalizaciji nam pomaga ocena tveganja za zaplete, t.i. MASCC index, ki upošteva različne prognostične dejavnike kot so simptomi, prisotnost hipotenzije, kroničnih bolezni, predhodne glivične okužbe, znaki dehidracije, starost, izven vs bolnišnična okužba.

### *3.2.c. Kožna toksičnost*

Zdravljenje s citostatiki lahko spremljajo suha in občutljiva koža, izpuščaj z urtiko, alopecija, sindrom roka - noga, hiperpigmentacija kože, lokalni neželeni učinki pa se lahko pojavijo tudi v poteku žile kamor je bil citostatik apliciran (ekstravazacija, flebitis).

Ob zdravljenju s citostatiki priporočamo predvsem nego kože z nežnimi sredstvi, vlažilna mazila in zaščito kože pred soncem. V primeru izpuščajev s srbečico se včasih odločimo za lokalni/sistemični antihistaminik ali kortikosteroid. Nekateri citostatiki lahko povzročijo pordelost dlani in stopal, ki ju lahko spremljata tudi pekoča bolečina in otekanje kože na dlaneh ter podplatih, redko se pojavijo celo mehurji in razpoke, pogosteje pa luščenje, to je sindrom roka-noga. Bolnike pred zdravljenjem opozorimo na skrbno nego dlani in stopal, učinkovita so vlažilna mazila in krema, ki vsebuje ureo.

### *3.2.d. Ostali neželeni učinki*

Ostali neželeni učinki kemoterapije so nekoliko manj pogosti, a je njihovo preprečevanje in zdravljenje pomembno: nevrotoksičnost (npr. periferna nevropatija, kognitivna disfunkcija), kardiotoksičnost, nefrotoksičnost, vpliv na jetra in pljuča.

## **4. Zaključek**

Neželeni učinki kemoterapije so dobro poznani zato jih v veliki meri lahko preprečimo ali omilimo oziroma zdravimo. Najpogosteje se neželeni učinki kemoterapije izrazijo na prebavnem traktu, kostnem mozgu in koži, lahko pa je prizadet katerikoli organ.

## **Literatura**

1. Klustersky J, Naurois J, Rolston K, *et al.* Management of febrile neutropaenia: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol* 2016,(27).

2. Peterson DE, Boers-Doets CB, Bensadoun RJ, et al. Management of oral and gastrointestinal mucosal injury: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26: 139-151.
3. Jordan K., Aapro M., Kaasa S. et al. European Society for Medical Oncology (ESMO) position paper on supportive and palliative care. *Ann Oncol*. 2018; 29: 36-43.
4. Lacouture ME, Sibaud V, Gerber PA, et al. Prevention and management of dermatological toxicities related to anticancer agents: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*.2020; 32, 157-170.
5. Navari RM, Aapro M, et al. Antiemetic prophylaxis for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med*,2016; 374: 1356-1367.