

## **Obravnavna utrudljivosti kot posledice raka in zdravljenja raka – klinični primer** **Treatment of fatigue caused by cancer and treatment of cancer – case report**

Mirjana Amon, dr.med.<sup>1,2</sup>, doc. dr. Martina Reberšek, dr.med.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor internistične onkologije, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

<sup>2</sup>Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

### **Izvleček**

Utrudljivost je zelo pogosta pri bolnikih z rakom in pomembno vpliva na njihovo kvaliteto življenja. Predstavlja najpogostejši stranski učinek zdravljenja raka. Njena osnovna značilnost je, da ne izzveni po počitku ali spanju. Veliko število bolnikov z rakom (80-90%) navaja težave z občutkom utrujenosti, kar je najbolj izraženo tekom sistemskega zdravljenja. Glede na čas trajanja razlikujemo: akutno utrudljivost, ki traja do štiri tedne in kronično utrudljivost, ki traja več kot štiri tedne do nekaj mesecev ali ves čas zdravljenja.

V nadaljevanju je opisan primer bolnice z napredovalim, metastaskim melanomom levega očesa, z metastazami v jetrih, pri kateri je prišlo do razvoja utrujenosti ob hudi insuficienci nadledvične žleze, povzročene z imunoterapijo.

**Ključne besede:** utrudljivost, vzroki, obravnava, terapija.

### **Abstract**

Fatigue is very common in cancer patients and has a significant impact on their quality of life. It is the most common side effect of cancer treatment. Its main characteristic is that it does not disappear after rest or sleep. A large number of cancer patients (80-90%) report problems with feeling tired, which is most pronounced during systemic treatment. Depending on the duration, we distinguish: acute fatigue lasting up to four weeks and chronic fatigue lasting more than four weeks to several months or the entire duration of treatment.

The following describes the case of a patient with advanced, metastatic melanoma of the left eye, with metastases in the liver, who developed fatigue due to severe adrenal insufficiency caused by immunotherapy.

**Key words:** fatigue, causes, treatment, therapy.

## **1. Uvod**

Utrudljivost je lahko posledica osnovne bolezni. K njenem nastanku lahko prispeva več različnih vzrokov kot so: zdravljenje raka s sistemsko kemoterapijo, z obsevanjem, imunoterapijo, hormonsko terapijo, kirurško zdravljenje, transplantacija kostnega mozga in drugo.

V primeru, če je povzročena s kemoterapijo ponavadi traja prvih nekaj dni po aplikaciji kemoterapije in nato izzveni, lahko pa je prisotna tudi dlje časa. Nekoliko bolj je izrazita pri uporabi vinkristina, vinblastina in cisplatina v sistemskega zdravljenju. Po radioterapiji ima pogosto kumulativni efekt, najpogosteje je prisotna 3-4 tedne po zaključenem obsevanju.

Pri hormonski terapiji je najbolj izrazita pri bolnicah z rakom dojke s prekomerno telesno težo, ki so mlajše od 55 let.

Utrudljivost je lahko posledica anemije, hormonskega neravnovesja, okužbe, stresa, nespečnosti, depresije in anksioznosti, slabosti, bruhanja in driske s posledično dehidracijo, prav tako bolečine in drugih stanj, ki so komplikacija samega zdravljenja raka (na primer: pnevmonitisi, srčno popuščanje in drugo).

Za pravilno obravnavo utrudljivosti je potrebno ugotoviti možen vzrok njenega nastanka. Pomembna je dobra obravnava bolnika, ki vključuje natančno anamnezo, klinični pregled, prav tako dodatno laboratorijsko in slikovno diagnostiko.

Zdravljenje vzrokov lahko pomaga pri obvladovanju utrudljivosti in pomembnem izboljšanju kvalitete življenja bolnika z rakom.

Specifično zdravljenje utrudljivosti ne obstaja. V kliničnih študijah se je izkazalo, da uporaba kortikosteroidov bistveno izboljša kvaliteto življenja ter zmanjša občutek utrujenosti pri bolnikih z napredovalo ali metastatsko boleznijo.

## 2. Prikaz primera

39-letna bolnica v dobri psihofizični kondiciji (PS po WHO 0), s stanjem po brahiterapiji z rutenijevo ploščico zaradi melanoma choroideae levega očesa (leta 2018) je bila obravnavana na melanomskem konziliju marca 2020 zaradi potrjenega recidiva oz. razsoja bolezni z novo nastalim zasevkom na meji med 8. in 5. jetrnim segmentom. Patohistološki izvid opravljene citološke punkcije tumorske formacije v jetrih je potrdil, da pri bolnici gre za razsoj malignega melanoma. Konzilij je bil mnenja, da pri bolnici pride v poštev sistemsko zdravljenje z imunoterapijo, predlagal je tudi predstavitev kirurgu za oceno operabilnosti jetrnega zasevka.

Aprila 2020 je bolnica začela s sistemskim zdravljenjem z imunoterapijo. Najprej je prejela 1. cikel imunoterapije z nivolumabom v monoterapiji, nato je nadaljevala s kombinirano imunoterapijo (z nivolumabom in ipilimumabom). MR glave je pokazal suspekten recidiv melanoma v levem zrklju ter levkoaraiozo v možganovini. Bolnica je bila obravnavana pri okulistu, ki ni zaznal znakov rasti v predelu tvorbe levega očesa.

Maja 2020 je bila bolnica obravnavana s strani tirologa. V laboratorijskih izidih je izstopala povišana vrednost tiroglobulina, znižane vrednosti TSH ter normalne vrednosti FT3 in FT4, zaradi česar je tirolog predlagal le sledenje.

Bolnica je prejela celokupno 4 ciklusa kombinirane imunoterapije, nato je nadaljevala z nivolumabom v monoterapiji.

Oktobra 2020, po 3. aplikaciji nivolumaba v monoterapiji je bolnica opravila MR jeter, ki je pokazal stagnacijo bolezni. Ob kontrolnem pregledu pri tirologu je bila postavljena diagnoza Hashimotovega tiroiditisa, vrednosti ščitničnih hormonov so bile znižane, zaradi česar je bila uvedena substitucijska terapija. MR hipofize je pokazal pinealne ciste. CT trebuha ni pokazal posebnosti v nadledvičnicah.

Pri bolnici je nenadoma prišlo do poslabšanja stanja, navajala je izrazito utrujenost in upad energije. Tožila je na bolečine v mišicah in sklepih. Imela je zmanjšan apetit, hujšala je. Na obrazu je imela področja hipopigmentacije. Bila je brez znakov okužbe. Vrednosti krvnega pritiska je imela nekoliko nižje. V laboratorijskih izidih niso beležili elektrolitskih motenj. Opravila je nujno, predčasno kontrolo pri tirologu, ki je ugotovil, da je hipotiroza ustrezno substituirana. Hitri ACTH test je pokazal hudo insuficienco nadledvične žleze, kar je zahtevalo nujno hospitalizacijo.

Tekom hospitalizacije v Splošni bolnišnici Celje je bolnica prejela hidrokortizon i.v.. Opravljeno je bilo testiranje vseh hormonskih osi, ki je potrdilo odstopanja pri določitvi ACTH bazalno ter pri hitrem ACTH testiranju. Izvidi ostalih testiranj so bili brez posebnosti. Novembra 2020 je bila bolnica odpuščena v domačo oskrbo, v redno terapijo je bil uveden hidrokortizon po shemi in Euthyrox®. Ob kontrolah pri endokrinologu ni bilo posebnosti, bolnica je bila ustrezno substituirana.

Nato je bolnica nadaljevala s sistemskim zdravljenjem z nivolumabom v monoterapiji, prejela je celokupno 12 aplikacij (oz. 8 aplikacij v monoterapiji).

Marca 2021 pri bolnici beležimo porast vrednosti LDH in tumorskega markerja S-100. MR jeter je pokazal hiperprogres bolezni v jetrih, jetrne metastaze so bile številčnejše in večje. Uvedena je bila sistemska terapija II. reda z dakarbazinom. Po aplikaciji 1. ciklusa je sledila prolongirana nevtropenija.

Bolnica je prejela celokupno 5 ciklusov sistemske kemoterapije z dakarbazinom. Potrebovala je podporo z rastnimi dejavniki.

Julija 2021 beležimo ponoven porast vrednosti LDH in S-100. MR jeter pokaže progres bolezni. Avgusta 2021 je bolnica pridobila drugo mnenje. Radiolog iz ZC Rogaška Slatina je bil mnenja, da pri bolnici gre za stagnacijo bolezni. Dr. Nela Sršen iz ZC Padova je predlagala TACE jetrnih zasevkov ter nadaljevanje s sistemskim zdravljenjem z dakarbazinom.

Glede na to, da se ta poseg ni izvajal v Sloveniji, je bila bolnica obravnavana v ZC Padova. Septembra 2021 je opravila TACE v kombinaciji s kemoterapijo z irinotekanom. Po opravljenem posegu je prišlo do zapleta, razvil se je pankreatitis s klinično sliko akutnega abdomna. Oktobra 2021 je bila opravljena urgentna laparoskopjska holecistektomija in izpiranje trebuha zaradi akutnega holecistitisa in biliarnega peritonitisa. Kontrolne CT preiskave so pokazale dober odgovor na zdravljenje. Na CT prsnega koša ni bilo videti posebnosti.

Februarja 2022 je sledila predstavitev melanomskem konziliju zaradi povrnitve stroškov posega v tujini. Ob takratni obravnavi je bil prisoten oftalmolog, ki je pri bolnici ob kontrolnem pregledu ugotovil 2mm nad levim očesom 1 cm veliko tumorsko formacijo, citološka verifikacija je potrdila, da gre za metastazo malignega melanoma. Marca 2022 je melanomski konzilij svetoval ekzenteracijo leve orbite, kar je bolnica tudi opravila.

Avgusta 2022 je pri bolnici prišlo do poslabšanja splošnega stanja, ponovne utrujenosti, vrtoglavic, imela je težave z neobvladljivo bolečino v trebuhu. Glede na to, da je bilo izčrpano sistemsko zdravljenje, konzilij je bil mnenja, da pri bolnici pride v poštev le paliativno podporno zdravljenje. Zaradi suma na progres bolezni je bila svetovana dodatna diagnostika (CT glave).

### 3. Zaključek

Utrudljivost je zelo pogosta pri bolnikih z rakom. Na njen pojav vpliva več različnih dejavnikov. Nekateri vzroki utrudljivosti lahko ostanejo neprepoznani ali so skriti pod klinično sliko drugih možnih vzrokov za njen nastanek. Pravilen pristop pri obravnavi utrudljivosti in odpravljanje njenih vzrokov lahko izboljša bolnikovo kvaliteto življenja, potek zdravljenja in spopadanje z boleznijo in težavam, ki jih prinaša diagnoza raka.

### Viri

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Cancer-Related Fatigue.(Version 2) NCCN, Fort Washington, PA2018
- Horneber M. Fischer I. Dimeo F. et al. Cancer-related fatigue: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Dtsch Arztebl.* 2012; 109: 161-167
- Morrow G.R. Cancer-related fatigue: causes, consequences, and management. *Oncologist.* 2007; 12: 1-3
- Bower J.E. Cancer-related fatigue--mechanisms, risk factors, and treatment. *Nat Rev Clin Oncol.* 2014; 11: 597-609