

Sodobni principi sistemskega zdravljenja raka in preprečevanje komplikacij

Branko Zakotnik

Uvod

S podaljševanjem življenjske dobe bo vedno večje število prebivalcev zbolelo za rakom. Nobena družba ne bo tako bogata, da bo lahko zagotovila najsodobnejše zdravljenje vsem, ki bodo zboleli za rakom, kot zaenkrat to še velja v socialnih državah. Zato bo še kako pomemben moto tega srečanja »Ukrepajmo danes, da bomo živeli jutri«. To pomeni, da bo potrebno z zdravim načinom življenja čim večje število rakov preprečiti s presejanjem ugotoviti čim večje število rakov v najzgodnejših stadijih, za rake, kjer to ni možno, pa uporabiti najsodobnejše in najučinkovitejše načine zdravljenja, saj je le-to najbolj učinkovito in najceneje. O primarni preventivi in presejanju je dovolj povedanega v drugih prispevkih, v svojem prispevku želim podati sodobne principe sistemskega zdravljenja raka in preprečevanje komplikacij tega zdravljenja.

Sodobni principi sistemskega zdravljenja raka

Ko danes raka odkrijemo, je le-ta že pri večini bolnikov razširjen po celem telesu, bodisi kot metastaze ugotovljene z različnimi slikovnimi prikazi, še pogosteje pa kot mikrometastaze. Danes zato večino bolnikov zdravimo dodatno (dopolnilno) z zdravili in/ali obsevanjem, kajti lokalno zdravljenje zagotavlja le začasno ozdravitev, seveda velikokrat na račun hujše mutilacije.

Zdravljenje malignih boleznih danes vključuje pri večini bolnikov kombinacijo lokalnega zdravljenja (kirurgija, obsevanje in dopolnilno zdravljenje z zdravili). Pri nekaterih boleznih je dopolnilno zdravljenje tudi kombinacija sočasnega obsevanja in zdravil. Ker do danes zdravljenje malignih boleznih z zdravili, razen izjem, ni bilo dovolj specifično in učinkovito, je delež bolnikov, pri katerih se bolezen ponovi še vedno previsok. Zaradi majhne specifičnosti, predvsem kemoterapije, pa so bili velikokrat tudi sopojavi pred dobo sodobnih antiemetikov precej neprijetni. Z razvojem molekularne biologije in novih zdravil, ki so večinoma usmerjena samo proti maligno spremenjeni celici, pa lahko upamo, da se bosta tako učinkovitost kot specifičnost (manj sopojavov) močno izboljšali.

Če so bili še pred kratkim v razvojnih oddelkih farmacevtskih podjetij v glavnem citostatiki, so le-ti danes bolj izjema. Danes so to predvsem zdravila, ki temeljijo na sodobnih dognanjih molekularne biologije maligne celice.

doc. dr. Branko Zakotnik, dr. med.
Onkološki inštitut Ljubljana

Usklajenost med rastjo in odmiranjem celic v telesu je nujno za zdravje posameznika. Ravno v tem procesu pa zaradi izredne zapletenosti mehanizmov, ki so se z evolucijo razvili, prihaja do napak. Če so te mutacije takšne narave, da takšna celica lahko preživi in se razlikuje od matične celice tako, da se nekontrolirano deli in lahko raste tudi v drugih organskih sistemih (metastazira), govorimo o maligni celici. V tem procesu sodeluje seveda vrsta molekularnih mehanizmov, ki močno presegajo obseg tega prispevka, vendar se želim zaradi lažjega razumevanja osredotočiti na tiste, o katerih danes največ vemo in so že pomembni tudi na kliniki. V praksi še vedno sestavljajo večji del zdravil, ki jih uporabljamo za zdravljenje raka, citostatiki, katerih glavna tarča je ponavadi DNA v jedru celice, redkeje delitveno vreteno. Možnih tarč je seveda več. Verjetno bo potrebno uporabljati za obvladovanje določenega raka več zdravil hkrati, ki bodo delovala na različne tarče, ki so pa za preživetje celice seveda med seboj povezane. Na katere tarče bo potrebno pri posameznem bolniku ciljati, bo verjetno lahko razbrati iz genskega podpisa raka pri posameznem bolniku.

Tarče na katere so usmerjena nova zdravila so: rastni dejavniki (zdravila: monoklonalna protitelesa proti ravnim dejavnikom), receptorji za rastne dejavnike na celični membrani maligne celice (zdravila: monoklonalna protitelesa proti receptorjem za rastne dejavnike), intracelularne signalne poti (zdravila: tirozin kinazni inhibitorji, ...), angigeneza (zdravila: monoklonalna protitelesa proti vaskularnim ravnim dejavnikom), celični matriks (zdravila: inhibitorji matriks metaloproteaze), apoptoza, kontrola celičnega ciklusa.

Podrobneje bi želel omeniti nekaj novih zdravil, ki so že nekaj let v uporabi v praksi: monoklonalna protitelesa in inhibitorje tirozin kinaze (tako imenovane male molekule).

Monoklonalna protitelesa

Na kliniki so se uveljavila monoklonalna protitelesa proti ravnim dejavnikom družine c-erb2 (trastuzumab) pri raku dojke in proti receptorjem na membrani B celičnih limfomov (rituksimab) pri limfomih. Pred kratkim je registriranih več monoklonalnih protiteles proti receptorjem na membrani B celičnih limfomov za zdravljenje limfomov in EGFR - epidermal growth factor receptor (cetuksimab) in VEGF - vaskular epidermal growth factor (bevacizumab) za zdravljenje kolorektalnega raka.

Monoklonalni protitelesi, s katerima imamo v praksi (tudi pri nas) zares iskušnje sta rituksimab pri zdravljenju limfomov, bodisi sam ali še bolje v kombinaciji z že uveljavljeno kemoterapijo, in trastuzumab pri zdravljenju c-erb2 pozitivnega razsejanega raka dojke, sam ali v kombinaciji s kemoterapijo.

Inhibitorji tirozin kinaze

Kot magična krogla v boju proti raku se je pojavil inhibitor tirozin kinaze imatinib mesilat, ki se uporablja za zdravljenje kronične mieloične levkemije in gastrointestinalnega stromalnega tumorja (redka vrsta sarkoma, ki se pojavlja v prebavnem traktu).

V prospektivni klinični raziskavi pri kronični mieloični levkemiji, ki je primerjala standardno zdravljenje z interferonom in citarabinom z imatinib mesilatom, so ugotavljali za 0.183 manjšo verjetnost progressa pri bolnikih, ki so prejeli imatinib mesilat.

V moderni medicini je izredna redkost, da je neko zdravilo registrirano, če ni opravljena prospektivna randomizirana klinična raziskava. Izboljšanje zdravljenja je ponavadi tako majhno, da ga moramo dokazovati z raziskavami, ki vključujejo izredno veliko število bolnikov. Ravno to se je zgodilo na primeru imatinib mesilata pri zdravljenju razsejanega gastrointestinalnega stromalnega tumorja. Odgovor na zdravljenje, pri tej sicer neozdravljivi bolezni, opažamo v 80 %. Srednji čas do progressa bolezni trenutno zanesljivo še ni znan, saj se zdravilo uporablja v klinični praksi komaj nekaj let.

Takšnega uspeha pa niso dosegli s tirozin kinaznim inhibitorjem gefitinibom, saj sta bili veliki prospektivni klinični raziskavi pri nemikrocelularnem raku pljuč v kombinaciji s kemoterapijo veliko razočaranje. Dodatek gefitiniba namreč ni izboljšal izhoda zdravljenja. Novejši podatki pa kažejo, da je gefitinib učinkovit le pri določenih bolnikih z določeno mutacijo (podpis tumorja).

Razvijajo še veliko novih tirozin kinaznih inhibitorjev. Velika prednost teh zdravil je enostavno peroralno jemanje in blagi sopojavi.

Preprečevanje komplikacij sistemskega zdravljenja

Komplikacije sistemskega zdravljenja so najbolj znane in raziskane za citostatike, o tem bom v glavnem govoril. Zelo je pomembno, da medicinska sestra pozna te sopojave, saj je vedno več bolnikov, ki prejema kemoterapijo, večina ambulantno, in zaradi komplikacij iščejo pomoč bodisi v zdravstvenem domu ali regionalni bolnišnici. Akutni sopojavi po kemoterapiji so podani v tabeli 1.

Tabela 1

AKUTNI SOPOJAVI PO KEMOTERAPIJI

1. SLABOST IN BRUHANJE
 2. MIELOSUPRESIJA IN INFEKCIJE
 3. OKVARE SLUZNIC (MUKOZITIS) IN PREBAVNE MOTNJE
 4. OSTALI AKUTNI SOPOJAVI
-

Slabost in bruhanje

Preprečevanje in zdravljenje slabosti in bruhanja (S/B) pri bolniku z maligno boleznijo je izrednega pomena, saj le-to lahko povzroči metabolna neravnovesja, podhranjenost in anoreksijo, poslabšanje bolnikovega psihofizičnega počutja in opustitev zdravljenja.

- **Slabost** je neprijeten občutek valovanja v žrelu in/ali epigastriju. Ob tem je salivacija povečana, ni motilitete želodca, manjša je sekrecija želodčne kisline in pojavlja se retroperistaltika dvanajstnika. Bolniki so bledi, potni in tahikardni.
- **Bruhanje** je prisilno izločanje vsebine želodca, dvanajstnika in jejunuma skozi usta. Ob tem nastopa kontrakcija respiratornih mišic in m. rectus abdominis.

Slabost je za bolnike mnogo bolj moteča kot **bruhanje**.

Raziskave kažejo, da sta slabost in bruhanje dve različni entiteti.

Kljub velikemu napredku pri farmakološkem zdravljenju slabosti in bruhanja, sta to še vedno dva najbolj moteča sopojava za bolnike z rakom in njihove družine.

Pri bolnikih, ki jih zdravimo s kemoterapijo (KT) S/B običajno delimo na:

- **anticipatorna** - pred ali med aplikacijo KT
- **akutna** - 0-24h po KT
- **kasna** - 24h do več dni po KT

Najpogostejši vzroki S/B pri bolnikih z rakom so emetogena kemoterapija in obsevanje gastrointestinalnega trakta (GIT), jeter ali možganov. Drugi možni razlogi so elektrolitne motnje, kot so hiperkalcemija, hipovolemija in intoksikacija z vodo; rast tumorja v GIT, jetrih ali centralnem živčnem sistemu; zaprtje; nekatera zdravila kot npr. opiat; infekt ali sepsa; uremia in psihološki dejavniki. Za uspešno zdravljenje S/B moramo ugotoviti pravi vzrok, vzrokov pa je lahko tudi več hkrati.

Anticipatorna S/B se pojavi pred zdravljenjem kot pogojni refleks na specifične dražljaje iz okolice (določeni predmeti, vonji, okusi). Približno 10 % - 44 % bolnikov, ki prejema kemoterapijo ima anticipatorno S/B pred infuzijo KT ali med njo. Pojavlja se zelo različno, ponavadi pa ob četrtem ali petem krogu kemoterapije. Anticipatorna S/B se bo bolj verjetno pojavila pri bolnikih, ki prejemajo močno emetogeno KT, pri anksioznih bolnikih, pri tistih z motnjami razpoloženja in z manjšo sposobnostjo prilagajanja na stres. Nefarmakološki ukrepi, kot so hipnoza, relaksacija in druge sprostitvene tehnike lahko omilijo anticipatorno S/B, kakor tudi nekatera anksiolitična zdravila, kot so benzodiazepini, posebno še lorazepam.

Kemoterapija je najčešči vzrok S/B kot posledica zdravljenja. Kako pogosto se S/B pojavlja in kako huda je, je odvisno od vrste dejavnikov: emetogenosti citostatika, doze, sheme in načina aplikacije ter bolnika (manj so podvrženi S/B moški kot ženske, alkoholiki, tisti, ki v anamnezi nimajo S/B v nosečnosti ali pri vožnji). Pri večini bolnikov lahko danes S/B in bruhanje po KT in obsevanju s pravilnim in pravočasnim zdravljenjem preprečimo. To velja predvsem za akutno S/B, manj za

kasno. Najpomembnejši ukrep, s katerim lahko kasno S/B preprečimo, je dobra kontrola akutne S/B. Z zdravili, ki jih imamo danes na voljo lahko preprečujemo bruhanje bolj uspešno kot slabost.

Radioterapija: Bolniki, ki se obsevajo, imajo lahko tudi anticipatorno S/B, v glavnem se pa S/B pojavlja najčešče pri bolnikih, ki si obsevajo GIT ali možgane. Podobno kot pri kemoterapiji tudi pri obsevanju pomembno vpliva na pojav S/B doza obsevanja. V glavnem velja, da večja kot je dnevna frakcija doze in večji kot je volumen tkiva, ki ga obsevamo, večji vpliv bo to imelo na pojav S/B. Še posebno to velja za polja, ki vključujejo GIT (posebno še tanko črevo in želodec). S/B po obsevanju je ponavadi akutna in se pojavi pol ure do nekaj ur po obsevanju.

Zdravljenje

Najpogosteje zdravimo S/B z antiemetiki. Veliko antiemetikov deluje preko kompetitivne inhibicije serotonina, histamina, dopamina, acetilholina in številnih drugih nevrotanzmitterjev. Mehanizem delovanja kortikosteroidov ni poznan, verjetno pa vplivajo na aktivnost prostaglandinov v možganih. Benzodiazepini nimajo intrinzične antiemetične aktivnosti v monoterapiji, izboljšajo pa učinek ostalih antiemetikov v kombinaciji. Najverjetneje delujejo na centre v možganih, možganskem deblu in hrbtenjači. Delujejo anksiolitično, sedativno in imajo anterogradni amnestični učinek. Poleg tega močno ublažijo ekstrapiramidne sopojavae, še posebno akatizijo (subjektivni občutek nemira), ki nastopajo kot stranski učinek blokatorjev receptorjev dopamina. Antiemetike uporabljamo ali same ali v kombinaciji. Smiselno je kombinirati iz različnih skupin - dopaminski antagonisti, 5HT3 antagonisti, kortikosteroidi, anksiolitiki in inhibitor substance P, ki še dodatno izboljša kontrolo S/B (pri nas še neregistriran).

Mielosupresija in infekcije

Mielosupresija je posledica delovanja citostatikov na tvorbo krvnih celic v kostnem mozgu in kot posledico opazamo lahko: znižano število nevtrofilcev (nevtropenija), znižano število trombocitov (trombopenija) in znižano število eritrocitov (anemijo). Sopojavae so najbolj izraženi 7.-14. dan po KT, izzvenijo pa ponavadi v 21-28 dneh.

Nevtropenija

V času nevtropenije so bolniki ogroženi najbolj zaradi bakterijskih infektov, če le-ta traja dlje pa zaradi glivičnih infektov. Trajanje nevtropenije pri ambulantnem zdravljenju je ponavadi manj kot teden dni. Tveganje za okužbo je odvisno od stopnje nevtropenije, ki jo opredelimo po stopnji svetovne zdravstvene organizacije (WHO) in je prikazana v tabeli 2.

Tabela 2. Stopnja nevtropenije

STOPNJA (WHO)	0	1	2	3	4
Nevtrofilci (x109/l)	≥ 2,0	1,5- 1,9	1,0- 1,4	0,5- 0,9	< 0,5

Če nastopi pri bolniku, ki ima 4. stopnjo nevtropenije, vročina nad 38,5°C, je to



FEBRILNA NEVTROPENIJA



URGENTNO STANJE!

Tak bolnik je življenjsko ogrožen in mora **takoj** k zdravniku. Jasno je torej, da moramo bolnika, ki prejema kemoterapijo in dobi vročino seveda klinično pregledati in mu **odvzeti tudi kri!** Tak bolnik potrebuje širokospektralne antibiotike in glede na klinično stanje velikokrat tudi sprejem v bolnišnico.

Trombopenija

Klinični znaki trombopenije so purpura (pikčaste krvavitve v koži, ki izgledajo kot izpuščaji), petehije, krvavitve. Tveganje krvavitve je večje, čim večja je stopnja trombopenije (tabela 3). Bolniki z znaki krvavitve potrebujejo transfuzijo koncentriranih trombocitov.

Tabela 3. Stopnja trombopenije

STOPNJA (WHO)	0	1	2	3	4
Trombociti (x109/l)	≥ 100	75- 99	50-74	25-49	< 25

Anemija

Klinični znaki anemije se kažejo kot utrujenost, glavobol, težka sapa, najprej ob naporu, bolečine v prsih, bledica. Ukrepamo glede na klinične znake, ki so pogosto pogojeni s spremljajočimi boleznimi, ki jih ima bolnik. Delitev anemije na stopnje svetovne zdravstvene organizacije prikazuje tabela 4. Terapevtski ukrep je transfuzija koncentriranih eritrocitov, lahko se odločimo tudi za zdravljenje z eritropoetinom.

Tabela 4. Stopnja anemije

STOPNJA (WHO)	0	1	2	3	4
Hemoglobin (g/l)	≥ 110	95- 109	80-94	65-79	< 65

Okvare sluznic in prebavne motnje

Stomatitis je okvara ustne sluznice. Nastopi po kemoterapiji in po obsevanju, če so sluznice v polju obsevanja, najhuje pa je izražen pri sočasnem obsevanju in kemoterapiji zaradi raka na področju glave in vratu. V terapiji uporabljamo adstringense, antibiotike, antimikotike in analgetike. V primeru povišane temperature apliciramo zdravila sistemske (vedno preverimo nevtrofilce, saj je nevtropenija velikokrat povezana z mukozitisom).

Ezofagitis okvara sluznice požiralnika. Pogostejša je pri obsevanju in sočasnem obsevanju in kemoterapiji. Bolniki imajo težave pri požiranju, bolečine v prsnem košu. Ukrepi so podobni kot pri mukozitisu, velikokrat je potrebna popolna parenteralna prehrana.

Driske pri uporabi kemoterapije, predvsem 5-FU, kapecitabina in CPT-11. Pozorni moramo biti, da zdravljenje takoj prekinemo, apliciramo infuzije, da ne pride do dehidracije in pri CPT-11 uvedemo zdravljenje po predpisani shemi z loperamidom.

Zaprto povzročajo nekateri citostatiki (vinka alkaloidi, ki okvarjajo avtonomno živčevje) Uporabljamo odvajala in mehčalce stolice.

OSTALI AKUTNI SOPOJAVI

- **NEFROTOKSIČNOST** (znaki opovedi ledvic- cisplatin)
- **KARDIOTOKSIČNOST** (srčno popuščanje - antraciklini)
- **NEVROTOKSIČNOST, OTOTOKSIČNOST** (cisplatin)
- **EKSTRAVAZACIJA** (vezikanti!)
- **NEZNANI SOPOJAVI PRI BOLNIKI, KI SO VKLJUČENI V KLINIČNE RAZISKAVE Z NOVIMI ZDRAVILI!!!**

Glavna komplikacija zdravljenja z monoklonalnimi protitelesi so alergične reakcije, zato mora tako zdravljenje potekati v centrih, ki so primerno opremljeni in izobraženi za pravilno ukrepanje. Ukrepi se ne razlikujejo od zdravljenja drugih alergičnih reakcij, zato na tem mestu tega ne bom podajal. Sopotjavi zdravljenja s tirozin kinaznimi inhibitorji so blagi in ponavadi prehodni. Pojavljajo se alergični izpuščaj, edemi, najpogosteje okoli oči in krči v mišicah.

Zaključek

Rak postaja tudi v naši družbi vedno bolj pogosta bolezen in tudi več načinov zdravljenja je na razpolago. Zdravljenje raka in skrb za bolnike s komplikacijami takega zdravljenja ne bo več možen le v eni centralni ustanovi, zato bodo morali biti vsi zdravniki in medicinske sestre, ki delajo z bolniki natančno seznanjeni z vsemi možnostmi zdravljenja kakor tudi možnimi komplikacijami in ustreznim ukrepanjem.

Literatura

- Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 346 (4): 235-42, 2002.
- Montemurro F, Choa G, Faggiuolo R, Donadio M, Minischetti M, Durando A, Capaldi A, Vietti-Ramus G, Alabiso O, Aglietta M A phase II study of three-weekly docetaxel and weekly trastuzumab in HER2-overexpressing advanced breast cancer. *Oncology*. 2004;66(1):38-45
- Drucker B: STI571 (Imatinib) versus interferon (IFN) + cytarabine as initial therapy for patients with CML: results of a randomized study. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 21: A-1, 1a, 2002
- Joensuu H, Fletcher C, Dimitrijevic S, Silberman S, Roberts P, Demetri G. Management of malignant gastrointestinal stromal tumours. *Lancet Oncol*. 2002 Nov;3(11):655-64.
- *Cancer: Principles & Practice of Oncology, Fifth Edition*; edited by Vincent T. DeVita, Jr. M.D., Samuel Hellman, M.D., Steven A. Rosenberg, M.D. Ph.D.; Chapter 53, str. 2705-2806, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1997
- Zakotnik, B. Zdravljenje slabosti in bruhanja pri bolnikih z rakom. *Onkologija (Ljubl.)*, 2000, letn. 4, št. 1, str. 24-26.
- R.J. Gralla, D. Osoba, M.G. Kris et al., Recommendations for the use of antiemetics: evidence-based, clinical practice guidelines. *American Society of Clinical Oncology. J. Clin. Oncol.* 17 (1999), pp. 2971-2994
- de Wit R, Herrstedt J, Rapoport B, Carides AD, Carides G, Elmer M, Schmidt C, Evans JK, Horgan KJ. Addition of the oral NK1 antagonist aprepitant to standard antiemetics provides protection against nausea and vomiting during multiple cycles of cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2003 Nov 15;21(22):4105-11. Epub 2003 Oct 14.
- Thomas G, Dembo A, Fyles A, Gadalla T, Beale F, Bean H, Pringle J, Rawlings G, Bush R, Black B. Concurrent chemoradiation in advanced cervical cancer *Gynecol Oncol*; 38(3):446-51 1990