

Nuspojave sistemskog liječenja karcinoma

Side-effects of systemic antitumor therapy

Mladen Radić*, Ingrid Belac-Lovasić, Arnela Redžović, Sanja Pavlović, Renata Dobrila-Dintinjana

Klinika za radioterapiju i onkologiju,
KBC Rijeka, Rijeka

Primljeno: 11. 5. 2014.

Prihvaćeno: 25. 9. 2014.

Sažetak. Sistemska antitumorska terapija (kemoterapija, imunoterapija, hormonalna terapija) oblik je liječenja koji se sastoji od neprekidne upotrebe lijekova što uništavaju ili kontroliraju rast zloćudnih stanica. Može se davati kao jedan lijek ili kao kombinacija lijekova. Mnogi od citostatika koji se koriste mogu prouzrokovati popratne pojave. Te pojave jako se razlikuju kod pojedinih pacijenata. Kemoterapija djeluje na stanice koje se brzo dijele. To mogu biti normalne stanice, kao i stanice tumora. Posljednjih godina liječimo oboljele ciljanom terapijom (engl. *targeted therapy*) koja selektivno djeluje na stanice raka, a minimalno na normalne stanice, iako ima neke druge vrste nuspojava.

Ključne riječi: ciljana terapija; kemoterapija; nuspojave

Abstract. Systemic antitumor therapy (chemotherapy, hormone therapy and immunotherapy) is a form of treatment which consists of continuous use of drugs that destroy or control growth of malignant cells. It can be administered as a single drug or combination of drugs. The drugs used in chemotherapy protocols often cause side effects which are very variable depending of individual patient. Systemic antitumor therapy strong effects on cells that divide rapidly and destroy tumor cells as normal cells. In recent years, we treat our patients with targeted therapies which selectively act on cancer cells, and minimally harm normal cells, although they have some other types of side effects.

Key words: chemotherapy; side effects; targeted therapy

***Dopisni autor:**

Mladen Radić, dr. med.
Klinika za radioterapiju i onkologiju,
KBC Rijeka
Krešimirova 42, 51 000 Rijeka
e-mail: radic.mladen@gmail.com

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

UVOD

Pod sistemskom antitumorskom terapijom podrazumijevamo djelovanje antitumorskog lijeka na (potencijalno diseminirane) stanice raka u većem broju organa ili organskih sustava. Sistemski učinak liječenja uobičajeno se ostvaruje nakon transporta lijeka putem sistemske cirkulacije i njegove distribucije u ciljna tkiva i organe. Za razliku od sistemske terapije, lokoregionalna terapija označava primjenu lijekova koji primarno ostvaruju učinak lokalno, u jednom organu ili ograničenom području tijela, najčešće pod irigacijom jedne krvne žile, bez učinka na tumorske stanice izvan navedenog područja. Neki od primjera lokoregionalne terapije su hipertermijska intraperitonealna kemoterapija (HIPEC), izolirana perfuzija ekstremiteta (engl. *isolated limb perfusion*; ILP), transarterijska kemoembolizacija jetre, lokalna primjena citostatske kreme na kožu, intratekalna ili perikardijalna primjena lijekova¹. Prednost lokoregionalne terapije je mogućnost davanja većih doza antitumorskog lijeka uz pojavu manjeg broja sistemskih nuspojava.

Sistemska antitumorska terapija samo je jedna od validnih oblika antitumorskog liječenja, a često je koristimo u vremenskoj sprezi s drugim oblicima liječenja, kao što su kirurško liječenje i radioterapija.

Adjuvantna terapija je oblik liječenja koji se koristi nakon radikalnog operativnog zahvata, kada makroskopski i mikroskopski ne možemo utvrditi rasap bolesti ili lokalni recidiv. Cilj primjene adjuvantne kemoterapije je uništavanje potencijalnih mikrometastatskih žarišta, čime se sprječava povratak bolesti ili se barem produžuje vrijeme do ponovnog povrata bolesti. Neoadjuvantna terapija se primjenjuje prije operacije, s ciljem smanjivanja tumorske bolesti i prevođenja pacijenta iz inoperabilnog u operabilno stanje. Kemoterapija u uznapredovaloj bolesti primjenjuje se primarno radi postizanja nekih od sljedećih ciljeva: produženje života, produženja razdoblja bez napredovanja bolesti, poboljšanje životne kvalitete, a iznimno rijetko i u svrhu izlječenja².

Iako se pod pojmom antitumorske terapije najčešće misli na klasičnu primjenu citotoksične terapije (kemoterapija), ona u širem smislu obuhvaća, danas već gotovo neizostavnu primjenu takozva-

ne „ciljane“ terapije koja obuhvaća primjenu monoklonskih protutijela (-mabova), malih molekula (-iniba), imunomodulatora (talidomid, ipilimumab) i hormonski aktivnih lijekova (estrogeni, gestageni, antiestrogeni, antiandrogeni i glukokortikoidi).

Većina kemoterapeutika djeluje oštećenjem mehanizama stanične diobe, čime se primarno ciljaju stanice koje se i najbrže dijele (stanice raka). Oštećenjem DNK-a ili inhibicijom stanične mašinerije u mitozu citotoksični lijekovi sprečavaju dio-

Citostatici uništavaju tumorske stanice sprječavajući njihov rast i diobu s ciljem izlječenja, sprječavanja širenja tumora i olakšanja tegoba.

bu i tjeraju stanicu u programiranu smrt (apoptozu). S obzirom na to da klasična kemoterapija nije selektivna u razlikovanju tumorskih stanica od zdravih stanica, već ih „razlikuje“ na temelju intenziteta diobe stanica, najveći broj nuspojava koje antitumorsko sistemsko liječenje nosi nastat će kao posljedica uništavanja brzodijelećih zdravih stanica, u kojem se funkcija tkiva/organa ne može nadomjestiti adekvatno brzom diobom stanica (stanice koštane srži, sluznice probavnog trakta i folikule dlaka).

Boljim razumijevanjem promjena signalnih procesa u stanicama raka razvijeni su novi tipovi antitumorskih lijekova, tzv. ciljane terapija. Navedeni lijekovi selektivnije djeluju na blokadu patološki promijenjenih (jače izraženih) signalnih mehanizama u stanicama raka u odnosu na zdrave stanice čime se stvara preduvjet manjeg razvoja nuspojava u odnosu na klasičnu kemoterapiju³.

NUSPOJAVE KEMOTERAPIJE

Sistemske komplikacije kemoterapije se iz kliničkih razloga dijele prema vremenu proteklom od početka primjene kemoterapije. Akutne komplikacije nastaju prilikom same aplikacije citostatika kod intravenske aplikacije ili aplikacije kroz kateter. Uključuju lokalne promjene; ekstravazacijske ozljede na mjestu primjene i sistemske infuzijske i hipersenzitivne reakcije. Upotreba centralnih katetera (PORT i PICC) značajno je smanjila učestalost ekstravazacije⁴. Infuzijske reakcije često se

javlja pri primjeni monoklonskih protutijela i drugih velikih proteinskih molekula. Manifestiraju se pojavom zimice, vrućice i općim upalnim sindromom. Za razliku od alergijskih reakcija ove se reakcije intenzitetom ne pogoršavaju, naprotiv, njihov intenzitet može opasti kod ponovnog davanja lijeka. Mogu se spriječiti profilaktičnom primjenom kortikosteroida i antihistaminika. Alergijske reakcije mogu nastati po primjeni bilo kojeg antitumorskog lijeka, posebno prema proteinskim molekulama dobivenih iz drugih vrsta živih bića (kimerična protutijela dovode češće od humanih protutijela).

GASTROINTESTINALNE NUSPOJAVE

Citotoksična kemoterapija može izravno utjecati na oštećenje gastrointestinalne sluznice i dovesti do upale, edema, ulkusa ili atrofije bilo kojeg dijela probavne cijevi. Posebno se to odnosi na KT protokole u kojima se koristi 5-FU bolus, kapecitabin i irinotekan. Ako se upala razvije u ustima – govorimo o stomatitsu. Pacijenti se uobičajeno žale na bol pri konzumaciji hrane i tekućine. Primjena sredstava koja oblažu sluznicu (Gelclair), hladnih napitaka uz primjenu lokalnog anestetika te sistemske analgetske terapije može biti od koristi u ovih pacijenata. Povremeno će biti potrebna i primjena antimikrobne (antifungalna, antivirusna u prvom redu). Pojava ezofagitisa (upala jednjaka) ili gastritisa češće je inducirana primjenom radioterapije. Kemoterapijom uvjetovana upala i povećana propusnost sluznice može dovesti do širenja mikroorganizama iz crijeva u krvotok s posljedičnim razvojem sepse, a u slučaju da sepsa koincidira s kemoterapijski induciranom neutropenijom moguć je razvoj šoka i smrti.

MUČNINA I POVRAĆANJE

Kemoterapijom uvjetovana mučnina i povraćanje mogu značajno utjecati na kvalitetu pacijentova života, što može dovesti do daljnje nesklonosti pacijenta prema kemoterapiji i aktivnom liječenju. Kod jače izraženog povraćanja moguća je pojava gubitka apetita i tjelesne mase – anoreksije, dehidracije, metaboličkog disbalansa te pogoršanja općeg fizičkog i mentalnog stanja. Učestalost i težina simptoma u pacijenata koji primaju kemoterapiju ovise o 1) emetogenom potencijalu ke-

moterapijskog lijeka (zavisno o vrsti, dozi, načinu i učestalosti davanja kemoterapije) te 2) osobnim predispozicijama pacijenata (mučnina se češće javlja u mlađih osoba, žena, ljudi koji ne konzumiraju alkohol ili ga konzumiraju u malim količinama). Emetogeni potencijal se određuje procjenom učestalosti povraćanja u populaciji pacijenata koji su primili određeni lijek te se stratificira u 4 grupe: lijekovi s visokim (> 90 % populacije koja prima lijek povraća), umjerenim (30 – 90 %), niskim (10 – 30 %) i minimalnim (< 10 %) emetogenim potencijalom.

Razlikujemo pet tipova kemoterapijom uvjetovanih mučnina/povraćanja: akutno, odgođeno, anticipatorno (ili ekspektativno), probojno i refraktorno. Akutna mučnina javlja se neposredno nakon početka pa do nekoliko sati od početka primjene kemoterapije i tipično nestaje unutar 24 sata. Odgođeno povraćanje razvija se nakon 24 sata od početka kemoterapije, a nestaje unutar tjedan dana. Uglavnom ga uzrokuje primjena određenih citotoksičnih lijekova: cisplatine, karboplatine, doksorubicina ili ciklofosfamida. Ekspektativna mučnina javlja se prije početka novog ciklusa kemoterapije, a najčešće nastaje u osoba koje su imale negativna iskustva u prethodnim ciklusima primijenjene kemoterapije. Probojno povraćanje javlja se u bolesnika nakon primijenjene standardne profilaktične antiemetске terapije, a prestaje po primjeni dodatne antiemetске terapije. Povraćanje koje se ne može suzbiti, niti profilaktičkom, niti dodatnom antiemetskom terapijom nazivamo refraktornim povraćanjem.

U patogenezi povraćanja induciranoj kemoterapijom posebno važnu ulogu imaju dva puta: aferentni put koji započinje kemoreceptorima u farinksu i gastrointestinalnoj cijevi, čiji se podražaji šire vagusom i prenose u centar za povraćanje, lokaliziran u stražnjem dijelu retikularne tvari produljene moždine. Bitnu ulogu imaju i aferentni putevi iz kore mozga. Centar za povraćanje može se aktivirati preko većeg broja receptora: 5HT3 (5-hidroksitriptaminski – serotoniniski), H (histaminski), D2 (dopaminski), M (muskarinski), NK1 (neurokinin 1). Lijekovi koji se koriste u prevenciji i liječenju emeze najčešće blokiraju vezivanje neurotransmitera za navedene receptore.

U terapiji niskoemetogenim protokolom koriste se profilaktična (neposredno pred kemoterapiju) primjena jednog od sljedećih lijekova: deksametazon 12 mg IV ili PO, metoklopramid 10-30 mg PO ili IV, 5-HT3 inhibitor (npr. ondasetron). Moguć je i dodatak histaminskih antagonistima i/ili benzodiazepina.

Kod srednje emetogenih protokola koristi se 5-HT3 (hidroksitriptaminski – serotoniniski) antagonist kroz 1 – 3 dana (npr. ondasetron) uz deksametazon 1 – 3 dana (12 mg+8+8) IV ili PO. Uz navedeno moguća je i primjena nekog antiemetika iz drugih skupina D2 antagonista, H2 antagonista. Kod visoko emetogenih protokola prednost dajemo 5-HT3 inhibitoru koji se jače i duže veže za receptore – palonosetronu 1. dan + deksametazon (12 mg+8+8) 1 – 3 dana + NK-1 (neurokinin 1) inhibitor kroz 3 dana (125-80-80mg PO).

U slučaju probojnog povraćanja moguća je i primjena lijekova iz drugih skupina, kao i lijekova koji su eksperimentalno pokazali antiemetske učinke ali se trenutno rjeđe koriste: kanabinoidi, sintetski nabiloni i dronabinola³⁻⁴.

PROLJEVI (DIJAREJA) I KOLITIS

Proljev je pojava učestalih, vodenastih stolica, a smatra se da do 80 % populacije pacijenata tijekom kemoterapije razvije određeni stupanj ove nuspojave u akutnom obliku. Simptome KT-om uvjetovane dijareje stupnjujemo u 4 težine. Citotoksični lijekovi koji utječu na pojavu teških akutnih proljeva (stupnja 3 i 4) jesu 5-fluoruracil (5-FU), kapecitabin, irinotekan, kao i polikemoterapijski protokoli u kojima se pojavljuju. Osim što je nuspojava vezana uz primjenu vrste i doze, te režima kemoterapije, ona ovisi i o osobnoj (genetskoj) predispoziciji pacijenta. Tako, primjerice, do 5 % pacijenata ima slabiju aktivnost dihipirimidin dehidrogenaze (DPD), enzima koji je potreban u razgradnji aktivnog oblika 5-FU (5-fluoruracil).

Primjena standardnih doza 5-FU (5-fluoruracil) u ovih pacijenata dovest će do produženog učinka većih koncentracija lijeka i rezultirati težim stupnjem dijareje i drugim toksičnim učincima⁵. Irinotekan stvara rane i kasne proljeve. Rani proljev (poznat kao irinotekanski proljev) javlja se unutar 24 sata, a posljedica je kolinergičnog učinka na

GIT, praćen drugim parasimpatičkim učincima kao što su pojačano lučenje sline, curenje iz nosa, grčevi u trbuhu. Primjena 0,5 mg atropina brzo rješava simptome ranog proljeva. Kasni proljev javlja se 6 – 10 dana od primjene irinotekana, a vezan je uz zadržavanje metabolita u probavnoj cijevi i često je vezan uz pojavu neutropenije. Preporučuje se profilaktička primjena kinolonskog antibiotika – ciprofloksacina s ciljem prevencije gram negativne sepse uz ostale simptomatske mjere koje su ovisne o težini⁶. Ova kasna nuspojava usko je vezana s polimorfizmom gena za proizvodnju enzima UGT1A (UDP glukuronil transferaze 1) čija je aktivnost u ovih pacijenata smanjena, a čime se povećava koncentracija aktivnih metabolita irinotekana.

Biološka terapija kao dodatak citotoksičnoj terapiji ili kao monoterapija povećava učestalost proljeva. Posebno spomenimo ipilimumab, erlotinib, lapatinib, sunitinib i bevacizumab (mogućnost perforacije i fistula). Za razliku od drugih bioloških lijekova ipilimumab u 40 % populacije može dovesti do teških oblika proljeva, u nekih i do teškog kolitisa i po život opasne perforacije crijeva⁷.

Prema težini dijareje razlikujemo:

Stupanj 1 – pojava < 4 stolice više od uobičajenog prosjeka, bez znakova kolitisa

Stupanj 2 – pojava 4 – 6 stolica iznad bazalnih vrijednosti, bol u trbuhu, tragovi krvi u stolici

Stupanj 3 – pojava > 7 stolica, inkontinencija vodenih stolica, nemogućnost adekvatne brige o sebi, pojava krvi miješane sa stolicom i/ili sluzi, jak bol, peritonejski nadražaj

Stupanj 4 – opće loše stanje zbog dijareje i/ili kolitisa.

Stadij 1 i 2 ne zahtijevaju hospitalizaciju, osim u slučaju drugih komorbiditeta koji onemogućavaju normalno funkcioniranje osobe ili pojavu istovremenog povraćanja. Terapijski postupci uključuju uvođenje dijetnog režima (dvopek i čaj, potom kuhana riža, banane, odstajala jabuka, kuhana mrkva), kao i adekvatnu hidraciju kroz usta. Ako anamnestički isključimo druge (posebno infektivne) uzroke proljeva – *Clostridium Difficile* npr.) moguća je primjena loperamida 4 mg PO inicijalno, potom 2 mg PO iza svake tekuće stolice, do 16 mg/dnevno. Druga opcija je primjena opioida u vidu kapi i/ili tinkture te eventualna primjena

antikolinergičnih lijekova (atropin 0,5 – 1 mg SC, IM ili IV). Valja razmisliti i o redukciji kemoterapijskih doza ili prekidu kemoterapije.

Stadij 3 i 4 zahtijevaju hospitalizaciju pacijenta na bolnički odjel ili jedinicu intenzivne njege s ciljem parenteralne nadoknade tekućine i elektrolita, IV antibiotske terapije. Ovo je stanje često povezano sa sepsom ili njenim mogućim razvojem, a potrebno je isključiti ostale uzroke proljeva (uzeti hemokulture, koprokulturu, urinokulturu i briseve). U slučaju da gore navedeni antidijarealni lijekovi, antikolinergici i/ili opiodi zakažu, primjena oktreetida 100 mcg SC ili IV svakih 8 sati ili u kontinuiranoj infuziji prema nekim studijama može se pokazati učinkovitom terapijom⁸.

Ipilimumabom inducirani kolitis liječi se primjenom kortikosteroida i infliximabom⁷.

SINDROM LIZE TUMORA

Sindrom lize tumora je metabolički sindrom koji se javlja tijekom ili nakon završetka planiranog ciklusa kemoterapije. Sindrom je karakteriziran s 2 ili više laboratorijskih aliteracija: hiperuricemija, hiperkalijemija, hiperfosfatemija, hipokalcijemija i azotemija. Obično nastaje nakon 24 – 72 sata od početka kemoterapije. Predisponirajući čimbenici uključuju malignome s velikom brzinom rasta i volumena, velikom inicijalnom tumorskom masom, kao i kemosenzitivne tumore. Prevencija se provodi primjenom peroralne i intravenske hiperhidracije, alkalizacijom urina (primjena bikarbonata) i primjenom alopurinola⁹.

HEMATOLOŠKE NUSPOJAVE

Dnevno se u koštanoj srži proizvede 10^{11} - 10^{12} novih krvnih stanica. Primjena kemoterapije može značajno umanjiti hematopoezu i dovesti do teških, po život opasnih nuspojava. Neutropenija (pad apsolutnog broja neutrofilnih granulocita) predstavlja najčešću hematološku komplikaciju. Pad broja neutrofilnih granulocita u krvi ispod $0,5 \times 10^9$ nazivamo teškom neutropenijom. Teška neutropenija je stanje povećane prijemčivosti pacijenta prema bakterijskim infekcijama. Kombinaciju porasta tjelesne temperature iznad $38,5 \text{ }^\circ\text{C}$ i pada broja neutrofila u perifernoj krvi ispod $0,5 \times 10^9/\text{L}$ nazivamo febrilnom neutropenijom. Febrilna neutropenija (FN) može predstavljati po

život opasno stanje u imunokompromitiranog pacijenta s posljedičnim brzim razvojem komplikacija, septičkog šoka i smrti. Zbrinjavanje može biti u bolničkim ili izvanbolničkim uvjetima, a hoćemo li pacijenta hospitalizirati ovisi o sljedećim dodatnim faktorima: komorbiditetima, razvoju hipotenzije, prisutnosti poremećaja disanja, razvoju poremećaja koagulacije (diseminirane intravaskularne koagulacije ili DIK), poremećajima stanja svijesti, razvoju zastoynih srčanih promjena ili aritmijama, poremećajima bubrežne funkcije¹⁰⁻¹¹. U svrhu stratifikacije pacijenta s FN-om prema riziku razvoja komplikacija možemo koristiti MASCC indeks. Pacijente s visokim rizikom od razvoja komplikacija (MASCC < 21) potrebno je hospitalizirati, te (po uzimanju hemokultura, urinokulture, briseva) liječiti antimikrobnom terapijom, uz primjenu stimulatora granulocitopoeze i ostalu simptomatsku terapiju. Primjena peroralnih antibiotika izvan bolnice moguća je u pacijenata s niskim rizikom razvoja komplikacija (MASCC ≥ 21)¹⁰⁻¹¹.

Anemija je rjeđa nuspojava kemoterapije, a često predstavlja kombinaciju većeg broja uzroka; tumorskom bolesti (anemija kronične bolesti), a ponekad i krvarenja (tumori probavne cijevi). Anemija se može korigirati primjenom eritropoetina i/ili nadomjesnom primjenom transfuzija koncentriranih eritrocita, s ciljem postizanja vrijednosti hemoglobina prema 120 g/L. Trombocitopenija predstavlja najrjeđu nuspojavu kemoterapije. S obzirom na to da su hematološke nuspojave česte, potrebna je redovita kontrola kompletne krvne slike i diferencijalne krvne tijekom kemoterapijskog liječenja.

SUBAKUTNE NUSPOJAVE KEMOTERAPIJE

Komplikacije koje nastaju nakon nekoliko tjedana ili mjeseci nazivamo subakutnim nuspojavama. Najčešća subakutna promjena je pojava gubitka kose (alopecija), a do nje dovode veći broj citotoksičnih lijekova (prema učestalosti): taksani, potom lijekovi iz skupine antraciklina (doksorubicin) i inhibitora topoizomerase (irinotekan), u manjoj mjeri alkilirajući agensi (ciklofosamid) i rjeđe antimetaboliti (5-FU). Gubitak kose nastaje zbog toga što citotoksični lijekovi oštećuju stanice folikula koje se brzo dijele. Promjena je uglavnom reverzibilna.

Nakon nekoliko tjedna ili mjeseci mogu nastati poremećaji poput kardiotsičnosti (antraciklini i trastuzumab), nefrotoksičnosti (platinski spojevi), neurotoksičnosti (kognitivna oštećenja, poremećaji pažnje, koncentracije, pamćenja, umor, encefalopatije, periferne neuropatije-oksaliplatin), oštećenja plućne funkcije (teško za dijagnosticirati, obično isključivanjem drugih uzroka), jetreno oštećenje¹². Kardiotsičnost je česta ali i preventabilna komplikacija. Preporučuje se rana dijagnostika kardijalne toksičnosti, procjena postojeća predispozicije prije početka liječenja, kontrola ukupne i akumulirane doze primljene, redovito praćenje simptoma te redovite kontrole EKG-a i UTZ-a srca¹².

KOŽNE KOMPLIKACIJE

Neki kemoterapeutici izazivaju kožne promjene u smislu „hand and foot” sindroma ili osipa koji su često i pozitivni prediktivni znakovi. Važna je prevencija kao i rana dijagnostika navedenih stanja te se preporučuje potpuni dermatološki pregled prije početka liječenja, osobito tabana i dlanova, prstiju, izbjegavati toplu vodu, dug boravak u vodi, izbjegavanje traume, pritiska i težih fizičkih radova, korištenje zaštitnih krema, nošenje pamučnih rukavica, čarapa, liječenje infekcija. Fotosenzitivne reakcije nastaju zbog izloženosti sunčevim zrakama, a opisane su kod većine kemoterapeutika. Često ih dijagnosticiramo kod promjene 5-fluorouracila, dakarbazina, imatiniba, doksorubicina i taksana^{2,13}. Pojava akneiformnog osipa po primjeni cetuksimaba, kao i primjena erlotiniba kod adenoakcinoma pankreasa ne predstavljaju samo kozmetičko obilježje pacijenta već daju i prognostičku važnost većeg ukupnog preživljavanja u pacijenata s težim stupnjem osipa¹⁴⁻¹⁵.

KASNE KOMPLIKACIJE

Kasne komplikacije nastupaju godinama nakon primijenjene kemoterapije (sterilitet, encefalopatija, sekundarni malignomi). Neke od komplikacija mogu se dogoditi u raznim fazama liječenja kemoterapijom, a često zaostaju godinama nakon završetka liječenja, poput kognitivnog oštećenja mozga („chemobrain”), sindroma neobjašnjivog umora („fatigue”)¹⁶. Sve je više dokaza da dolazi

do kognitivne disfunkcije u pacijenata liječenih kemoterapijom, unatoč tome što nema dokaza o prolasku lijekova kroz krvno-moždanu barijeru². Ovaj problem sve više zauzima mjesto u onkološkoj, hematološkoj i psiho-onkološkoj praksi¹⁰. Sindrom neuobičajenog umora u pacijenata s malignim bolestima jedan je od najčešćih (prevalencija 15 – 99 %) subjektivnih osjećaja koji se javljaju kod onkoloških pacijenata, obično u tijeku liječenja kemoterapijom i/ili radioterapijom, ali i u svim fazama bolesti, neovisno o liječenju.

Febrilna neutropenija jedna je od hematoloških ili onkoloških hitnoća. Trend liječenja je da se pacijent liječi u kućnim uvjetima, nerijetko oralnom terapijom. Posljednjih godina liječimo oboljele ciljanom terapijom (engl. *targeted therapy*).

Manifestira se subjektivnim osjećajem tjelesnog, emocionalnog i/ili kognitivnog umora ili iscrpljenosti povezanim s dijagnozom ili liječenjem maligne bolesti, koji nije proporcionalno vezan uz nedavne aktivnosti i koji značajno utječe na uobičajenu svakodnevnu aktivnost pacijenta. Subjektivni osjećaj je različit od općepoznatog umora koji se ne rješava odmorom. Bitno je razlikovati zdravi ili akutni umor od kroničnog umora. Poremećaji koagulacije su vrlo česti u oboljelih od malignih bolesti, a učestalost ovog poremećaja znatno se povećava kod primjene kemoterapije¹⁰.

Nuspojave imunoterapije

Imunoterapija je najnovija grana moderne onkologije koja koristi imunološki sustav organizma, bilo direktno ili indirektno, u borbi protiv raka. Naš organizam ima prirodnu sposobnost da se zaštiti od bolesti, uključujući zloćudne. Imunološki sustav može prepoznati razliku između zdravih i zloćudnih stanica i ukloniti potonje iz tijela. Imunoterapija obnavlja, stimulira ili pojačava prirodnu antitumorsku funkciju imunološkog sustava. Potvrda velikog značenja imunoterapije u modernoj medicini je prošlogodišnja Nobelova nagrada za medicinu dodijeljena za istraživanja u području imunoterapije. Glavne nuspojave imunoterapije slične autoimunim bolestima (reumatske promjene, probavne smetnje, kožni poremećaji i sl.)¹⁰⁻¹⁷.

Nuspojave hormonske terapije

Povezanost hormona i tumora, tj. primjena hormona u liječenju tumora poznata je već više od stotinu godina. Godine 1986. George Beatson, kirurg iz Glasgova, objavio je prikaz triju pacijentica u premenopauzi s uznapredovalim rakom dojke u kojih je s uspjehom u liječenju primijenjena ovariektomija (odstranjenje jajnika). Glavne prednosti hormonskog liječenja su selektivnost, tj. ciljano djelovanje na određene tumore, dobra učinkovitost, mala toksičnost i niska cijena, a nedostatak je ograničenost primjene na o hormonu ovisne tumore. Tumori koji primarno odgovore na jednu vrstu hormonske terapije često na nju postaju refrakterni, tj. više ne odgovaraju na terapiju, ali mogu odgovoriti na drugi tip hormonske terapije. Stoga se endokrina terapija provodi sekvencijski (ciklički), kao terapija prvog, drugog ili trećeg izbora. Glavne nuspojave hormonske terapije jesu poremaćaj libida potencije, hiperglikemija, povećanje tjelesne težine. Najopasnija nuspojava tamokisfena jest hiperplazija endometrija, tromboembolijski incidenti¹⁵⁻¹⁷.

Nuspojave bioterapije – ciljane terapija pametnim lijekovima

„Pametni lijekovi” ili ciljane terapija ciljano blokiraju krivu informaciju prijenosa tumorskog signala na površinu zdrave stanice ili, pak, unutar stanice. „Pametni lijekovi” su ciljano proizvedene male molekule-blokatori (monoklonalna protutijela ili inhibitori tirozin kinaza) „krivih” signala na površini stanice, čime sprječavaju beskonačni prijenos signala za stvaranje krvnih žila tumora ili nekontroliranu proliferaciju, rast tumora. Ako se utvrdi da pacijentica ima karcinom dojke koji izražavaju HER-2 receptor, koriste se blokatori tih receptora (trastuzumab). Glavne nuspojave trastuzumaba jest kardiotoksičnost, zbog čega se prije primjene lijeka te svaka 3 mjeseca mora učiniti ultrazvuk srca (ejekcijska frakcija). Kod metastatskog karcinoma debelog crijeva pacijente uz kemoterapiju liječimo ciljanom terapijom bevacizumabom (inhibitor tirozin kinaze vaskularnog endotelnog čimbenika rasta). Najčešće i najopasnije nuspojave jesu tromboembolije, plućna embolija, rupture, dehiscencija rane, proteinurije. Everolimus (mTOR inhibitor) često uz mukozitis

ima opasnu nuspojavu koju klinički i slikovnim metodama valja raspoznati – akutni pneumonitis. Cetuximab je EGFR receptor inhibitor – monoklonalno protutijelo koje se također koristi u liječenju pacijenata s metastatskim karcinom debelog crijeva i to kod pacijenata koji nemaju dokazanu mutaciju EGFR receptora. Glavne nuspojave nisu po život opasne, a to su proljevaste stolice, osip kože. Erlotinib, također EGFR blokator, stvara osip kože i proljevaste stolice. Kod metastatskog karcinoma bubrega primjenjujemo sunitinib ili pazopanib inhibitore vaskularnih čimbenika rasta koji mogu izazvati srčane tegobe, hipotireozu ili brojne kožne promjene¹⁴⁻¹⁷.

ZAKLJUČAK

Poznavanje mogućih sistemskih komplikacija kod primjene kemoterapije potrebno je i izvan onkoloških i hematoloških institucija. Trend liječenja je da se pacijent liječi u kućnim uvjetima, nerijetko oralnom terapijom, čime je uloga obiteljske medicine dodatno naglašena, kao i način prevencije, liječenja i kontrole ovih komplikacija. Potrebno je na ovom mjestu istaknuti činjenicu da porastom potrošnje citostatika raste i stopa mortaliteta od malignih tumora u prosjeku za 2,3 % godišnje. U Zapadnoj i Sjevernoj Europi, SAD-u i Kanadi ova stopa opada u prosjeku za 1 % godišnje već 15 godina. Postavlja se pitanje kojim putem krenuti dalje kada je riječ o primjeni kemoterapije kod solidnih tumora¹⁷.

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju da ne postoji sukob interesa.

LITERATURA

1. Ian N. Olver. The MASCC Textbook of Cancer Supportive Care and Survivorship. New York Dordrecht Heidelberg London: Springer, 2011.
2. Basch E, Hesketh PJ, Kris MG, Prestrud AA, Temin S, Lyman GH. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. JCO 2011;31:4189-98.
3. Smith TJ, Temin S, Alesi ER, Abernethy AP, Balboni TA, Basch EM et al. American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion: The Integration of Palliative Care into Standard Oncology Care JCO 2012;10:880-7.
4. Jordan K, Gralla R, Jahn F, Molassiotis A. International antiemetic guidelines on chemotherapy induced nausea and vomiting (CINV): content and implementation in daily routine practice. Eur J Pharmacol 2014;722:197-202.
5. Diasio RB, Beavers TL, Carpenter JL. Familial deficiency of dihydropyrimidine dehydrogenase. Biochemical ba-

- sis for familial pyrimidinemia and severe 5-fluorouracil-induced toxicity. *J Clin Invest* 1988;81:47-51.
6. Stein A. Chemotherapy-induced diarrhoea: pathophysiology, frequency and guideline-based management. *Ther Adv Med Oncol* 2010;2:51-63.
 7. Sznoł M, Callahan MK, Yuan J, Wolchok J. Key issues in the management of gastrointestinal immune-related adverse events associated with ipilimumab administration. *J Commun Support Oncol* 2013;10:351-8.
 8. Zidan J, Haim N, Beny A, Stein M, Gez E, Kuten A. Octreotide in the treatment of severe chemotherapy-induced diarrhea. *Ann Oncol* 2001;12:227-9.
 9. Mika D, Ahmad S, Guruvayoorappan C. Tumour lysis syndrome: implications for cancer therapy. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012;13:3555-60.
 10. Pérez Velasco R. Review of granulocyte colony-stimulating factors in the treatment of established febrile neutropenia. *J Oncol Pharm Pract* 2011;17:225-32.
 11. Klastersky J, Paesmans M. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) risk index score: 10 years of use for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *Support Care Cancer* 2013; 21:1487-95.
 12. Nolan MT, Lowenthal RM, Venn A, Marwick TH. Chemotherapy-related cardiomyopathy: a neglected aspect of cancer survivorship. *Intern Med J* 2014;44:939-50.
 13. Lee HY, Lim KH, Ryu Y, Song SY. Bleomycin-induced flagellate erythema: A case report and review of the literature. *Oncol Lett* 2014;8:933-5.
 14. Petrelli F, Borgonovo K, Barni S. The predictive role of skin rash with cetuximab and panitumumab in colorectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis of published trials. *Target Oncol* 2013;8:173-81.
 15. Wacker B, Nagrani T, Weinberg J. Correlation between Development of Rash and Efficacy in Patients Treated with the Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Erlotinib in Two Large Phase III Studies. *Clin Cancer Res* 2007;13:3913-21.
 16. Gracey JH, Watson M, Payne C, Rankin J, Dunwoody L. Translation research: 'Back o Track', a multiprofessional rehabilitation service for cancer-related fatigue. *BMJ Support Palliat Care* 2014; Forthcoming.
 17. Kemoterapija [Internet]. c2012 [cited 2015 Feb 13]. Available from: <http://www.svejeizljecivo.com/tretmani-preparati/tretmani/46-hemoterapija>.