

KASNE POSLEDICE SISTEMSKEGA ZDRAVLJENJA RAKA

Bojana Pajk

Onkološki Inštitut Ljubljana

Povzetek

Preživetje obolelih za rakom se v zadnjih letih na račun zgodnejše diagnostike in sodobnega multidisciplinarnega zdravljenja raka in novih sistemskih zdravil za zdravljenje raka izboljšuje, se pa zato pogosteje srečujemo s kasnimi posledicami zdravljenja raka. Kasni učinki sistemskega zdravljenja raka lahko nastopijo že med zdravljenjem, pogosteje pa nekaj tednov, mesecev ali celo več let po zdravljenju raka. Tveganje za kasne posledice sistemskega zdravljenja raka je odvisno od starosti v času zdravljenja, vrste sistemskega zdravljenja, časa trajanja in sočasnih drugih načinov zdravljenja raka, kot je npr. obsevanje. Ena od življenjsko najbolj ogrožujočih kasnih posledic je pojav novega (sekundarnega) raka. Med drugimi kasnimi posledicami pa so okvare organov, ki se kažejo kot srčno popuščanje, težave z dihanjem, slabši sluh, nefrotoksičnost, polinevropatija, katarakta, motnje v rasti pri otrocih, prezgodnja menopavza in sterilnost. Pogost dolgotrajen neželen učinek, ki se pojavi že med zdravljenjem, je kronična utrujenost, katero lahko spremljajo težave s spominom in koncentracijo, kar zelo negativno vpliva na bolnikovo kvaliteto življenja. Pomembno je, da bolnika opozorimo na možne kasne posledice zdravljenja, saj nekatero lahko preprečimo oziroma uspešneje zdravimo, če jih pravočasno odkrijemo.

1. Sekundarni raki

Za kasne posledice zdravljenja številnih primarnih rakov še ni znano, kako vplivajo na razvoj novega raka. Vzrokov za nastanek novega primarnega raka pri bolniku zdravljenem zaradi rakave bolezni je nedvomno več in le od njih je predhodno zdravljenje s citostatiki in/ali obsevanjem. Najbolj so sekundarni raki preučeni pri tako imenovanih ozdravljivih rakih, kot so npr. Hodgkinova bolezen, nekateri Nehodgkinovi limfomi (NHL), rak dojke in testikularni raki in pri raku v otroški dobi. Pri bolnikih zdravljenih zaradi Hodgkinove bolezni in NHL je tveganje, da zbolijo za akutno leukemijo večje, kar je to posledica predhodnega zdravljenja z alkilirajočimi agensi. Poleg akutne levkemije ti bolniki zbolevali za Ne-Hodgkinovimi limfomi, če pa so bili zdravljeni z obsevanjem ali kombinacijo obsevanja in kemoterapije, pa zbolevali za solidnimi raki. Med temi je pri ženskah pogost rak dojke, drugi sekundarni solidni raki pri teh

bolnikov so še rak pljuč, želodca, ščitnice, melanom, sarkomi mehkih tkiv in kosti. Bolniki zdravljeni zaradi Nehodgkinovih limfomov pogosteje zbolevajo za rakom sečnega mehurja. Tveganje za akutno levkemijo je pri bolnikih zdravljenih zaradi raka testisov ali dojke manjše kot pri bolnikih z limfomi. Pri bolnicah s hormonsko odvisnim rakom dojke zdravljenih z tamoksifonom je tveganje za rak maternice večje kot pri bolnicah, ki tamoksifena ne prejemajo. Ali katero izmed novih bioloških zdravil poveča tveganje za zbolevanje za drugim rakom, še ni znano, vendar moramo upoštevati, da so ta zdravila v uporabi le kratek čas in vseh neželenih učinkov tega zdravljenja še ne poznamo.

2. Kasne posledice sistemskega zdravljenja na organe

Citostatiki, nekatera hormonska zdravila in tudi novejša tarčna zdravila, ki jih pogosto dajemo dolgotrajno več mesecev ali celo let, lahko povzročijo okvare delovanja nekaterih organov. Najpogostejše so opisane v nadaljevanju prispevka.

2.1. Kardiotoksičnost

Med citostatiki imajo najbolj izraženo toksičnost na srce antraciklini (doksorubicin, epidoksorubicin, daunorubicin), citostatiki, ki se zaradi jasnega in širokega antitumorskega učinka veliko uporabljajo za zdravljenje različnih rakov. Medtem, ko so akutni neželeni učinki ob pravilnem ukrepanju navadno reverzibilni, pa je kronična okvara, ki se kaže z znaki srčnega popuščanja največkrat ireverzibilna in je posledica okvare kontraktilnih elementov miocitov. Pojav kronične okvare je odvisen od kumulativnega odmerka citostatika (npr. za doksorubicin 550 mg/m², za epidoksorubicin 1000 mg/m²). Okvara srca je pri odmerkih, nižjih od kumulativnega, redka, če se odmerek preseže, pa strmo narašča. Na pojavnost vpliva tudi obsevanje na predel mediastinuma in rizični dejavniki, kot so starost, arterijska hipertenzija in druge bolezni srca. Za zdravljenje z antraciklini se odločamo individualno za vsakega bolnika posebej glede na zgoraj omenjene dejavnike in korist, ki jo pričakujemo od zdravljenja. Pred zdravljenjem z antraciklini, med in po njem spremljamo funkcijo srca z ultrazvočno preiskavo srca ali izotopno ventrikulografijo. V primeru razvoja antraciklinske kardiomiopatije in posledičnega popuščanja srca bolnika zdravimo po priporočilih za srčno popuščanje. Tudi nova tarčna zdravila so kardiotoksična. Za razliko od kardiotoksičnosti po zdravljenju z antraciklini, ki se lahko pojavi po več letih, se toksično delovanje na srce pojavi že med zdravljenjem s tarčnimi zdravili. Dobro znan je kardiotoksičen učinek monoklonskega protitelesa trastuzumaba, katerega uporabljamo za zdravljenje HER2 pozitivnega raka dojke; njegov neželen učinek na srce je večji po predhodnem zdravljenju z antraciklini, odvisen je od starosti in iztisne funkcije srca pred zdravljenjem. Med drugimi tarčnimi zdravili, kjer tudi opisujejo neželen učinek na srce, sta še imatinib, ki ga uporabljamo za zdravljenje kronične mieloične levkemije in gastrointestinalnega stromalnega tumorja (GIST) in bortezomib, zaviralec proteosomov, ki se uporablja v zdravljenju multiplega

mieloma in nekaterih limfomov. Seveda moramo pozorno spremljati možni nastanek okvare srca tudi ob zdravljenju z drugimi citostatiki in biološkimi zdravili. Med hormonskimi zdravili kot možne redke povzročitelje okvare srčne mišice omenjajo zaviralce aromataz.

2.2. Neželeni učinki na pljuča

Najpogostejša kasna neželena učinka citostatikov na pljuča sta pnevmonitis in pljučna fibroza. Med najbolj pulmotoksične citostike sodi bleomicin. Rizični dejavniki za nastanek pljučne fibroze so, poleg kumulativnega odmerka bleomicina ($>250 \text{ mg/m}^2$) in načina aplikacije, še starost bolnika, predhodno obsevanje pljuč, kajenje, izpostavljenost visokim koncentracijam kisika, tudi več let po zdravljenju z bleomicinom. Tudi nekatera biološka zdravila iz vrste tirozin kinaznih zaviralcev lahko v času jemanja, ki je lahko dolgotrajno, povzročijo intersticijsko pljučno bolezen.

2.3. Neželeni učinki na živčevje

Citostatiki iz skupine vinka alkaloidov so poleg cisplatina in taksanov najpogostejši povzročitelji periferne polinevropatije. Pojavi se med zdravljenjem in se kaže z parastezijami v rokah in nogah, lahko tudi kot mišične bolečine, težave pri hoji, senzorične motnje. Ob nevrološkem pregledu ugotovimo izgubo globokih kitnih refleksov. Med biološkimi zdravili jo najpogosteje povzroča zaviralec proteosomov bortezomib. Periferna nevropatija je reverzibilna v nekaj mesecih, če takoj, ko ugotovimo izgubo refleksov, zdravljenje prekinemo, sicer je okvara lahko trajna in močno vpliva na bolnikovo kvaliteto življenja.

2.4. Neželeni učinki na sluh in ledvično funkcijo

Cisplatin poleg okvare perifernega živčevja povzroča tudi okvaro sluha in ledvične funkcije. Okvara sluha je ireverzibilna. Pogostejša kot kasna je akutna nefrotoksičnost, katero preprečujemo z hidracijo in ozmotskimi diuretiki. Ledvična funkcija se običajno po prenehanju zdravljenja delno popravi.

2.5. Neželeni učinki na kosti

Prezgodnja menopavza negativno vpliva na kosti in lahko privede do izgube kostne mase in osteoporoze. Večje tveganje za osteoporozo imajo tudi pomenopavzne ženske z rakom dojke zdravljene z zaviralci aromataze, zato je potrebno med zdravljenjem spremljati gostoto kostne mase in izvajati ustrezne preventivne ukrepe oziroma zdravljenje, če je to potrebno. Prav tako so hormonska zdravila in zlasti zaviralci aromataz pogost vzrok mišično-sklepnih bolečin. Tudi pri moških, ki se zdravijo zaradi raka prostate z LHRH agonisti ali so po obojestranski orhiektomiji, se lahko razvije osteoporozo. Prav tako dolgotrajno zdravljenje z glukokortikoidi lahko povzroči osteoporozo ali aseptično nekrozo kosti. Zavedati se moramo, da tudi podporna zdravila iz vrste

parenteralnih bisfosfonatov (zolendronat, pamiodronat), katera uporabljamo pri bolnikih s kostnimi zasevki, lahko ob dolgotrajni uporabi povzročijo neželene učinke, kot so osteonekroza čeljusti in okvara ledvične funkcije.

2.5. Neželeni učinki na gonade

Prav tako ne moremo povsem predvideti, ali bo neželena posledica zdravljenja s citostatiki tudi ireverzibilna sterilnost. Poleg odmerka citostatika, trajanja zdravljenja, specifične kemoterapevtske sheme in starosti je pomembno poznati tudi delovanje gonad pred začetkom citostatskega zdravljenja. Citostatiki, ki povzročajo dolgotrajno azoospermijo zmanjšujejo možnost povrnitve normalne spermatogeneze. Zato mladim bolnikom, ki načrtujejo družino, vedno pred začetkom takega zdravljenja predlagamo kriokonzervacijo sperme. Pri ženskah funkcionalno stanje jajčnikov pred zdravljenjem ocenimo z ginekološko anamnezo in, v kolikor je potrebno, s hormonskimi preiskavami. Kemoterapija pri ženskah mlajših od 35 let navadno povzroči začasno amenorejo. Če je citotoksično zdravljenje takšno, da poškoduje primordialne folikle, nastopi trajna okvara jajčnikov in prezgodnja menopauza. Vendar pa današnje reproduktivne tehnike že omogočajo tudi tem ženskam možnost zanositve.

Zaradi teratogenosti nekaterih citostatikov odsvetujemo zanositev v prvih dveh letih po zaključenem zdravljenju s citostatiki in med zdravljenjem s hormonskim zdravilom tamoksifenom.

Pri mladih ženskah, kjer zaradi zdravljenja raka pogosto pride do prezgodnje menopavze, ki se kaže z amenorejo, vročinskimi oblivi, suho vaginalno sluznico, težavami s spolnostjo, kronično utrujenostjo, motnjami spomina in koncentracije, je kvaliteta življenja lahko močno okrnjena.

3. Sindrom kronične utrujenosti

Poleg vseh prej omenjenih neželenih učinkov na različne organske sisteme je med zdravljenjem s citostatiki, hormonskimi ali biološkimi tarčnimi zdravili in še več mesecev po njem pogost sindrom kronične utrujenosti (»fatigue«). Znaki so: splošna utrujenost, motnje spanja, pomanjkanje energije, depresija, zmanjšana potrpežljivost, slabo počutje, pomanjkanje apetita. Mehanizem nastanka ni znan, znano pa je, da ni le posledica specifičnega zdravljenja ali napredovanja bolezni, ampak se temu pridružijo še psihični in socialni vzroki. Tak bolnik poleg zdravljenja depresije, anemije in drugih simptomov potrebuje tudi pogovor, bližino in pomoč svojcev, poučitev, da potrebuje dnevno rutino in fizično aktivnost ter ob tem pogost počitek.

Zaključek

Kasne posledice zdravljenja s citostatiki so, zahvaljujoč podatkom iz pediatrične onkologije in spremljanju bolnikov z ozdravljivimi raki, dobro poznane.

Med kasne neželene učinke citostatskega zdravljenja raka sodijo sekundarni malignomi in okvare organov, ki se kažejo kot srčno popuščanje, težave z dihanjem, slabši sluh, polinevropatija, katarakta, motnje v rasti, prezgodnja menopavza in sterilnost. Zdravljenje hormonsko odvisnega raka dojke z antiestrogenom tamoksifenom zveča tveganje za endometrijski rak in venske trombembolije, medtem ko zaviralci aromataze povzročajo več bolečin v sklepih in osteoporozo, njihov vpliv na kardiovaskularni sistem pa še ni razjasnjen. Z vedno večjim poznavanjem molekularnih mehanizmov delovanja rakaste celice in novimi tarčnimi zdravili postaja zdravljenje raka uspešnejše, vendar pa zdravljenje s temi zdravili, ki je pogosto dolgotrajno, ni brez neželenih učinkov na druge organe (kardiotoksičnost (trastuzumab, imatinib, bortezomib), periferna nevropatija (bortezomib), koagulopatije (sunitinb, sorafenib)). Drugi možni kasni neželeni učinki novih tarčnih zdravil so zaradi kratkotrajne uporabe teh zdravil v klinični praksi še neznan. Zato je potrebno skrbno spremljanje neželenih učinkov bolnikov na zdravljenju. Vsako odločitev o sistemskem zdravljenju pa je potrebno pretehtati na podlagi novih spoznanj glede na koristi in tveganja za bolnika in zdravljenje prilagoditi bolniku in biološkim lastnostim tumorja.

Viri in literatura

1. Berger AM, Clark-Snow RA. Adverse effects of treatments. In: DeVitta VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer - principles and practice of oncology*. 7th ed. Philadelphia: Lippincot 2005:2515-615.
2. Ginsberg JP, Womer RB. Preventing organ-specific chemotherapy toxicity. *Eur J Cancer* 2005; 41:2690-700.
3. Jaiyesimi I, Buzdar AU, Decker DA, Hortobagyi. Use of tamoxifen for breast cancer: twenty-eight years later. *J Clin Oncol* 1995;13:513-29.
4. Pandya N, Morris GJ. Toxicity of aromatase inhibitors. *Semin Oncol* 2006; 33: 688-95.
5. Matos E, Pajk B, Borštnar S, Čufer T. Dopolnilno zdravljenje bolnic z rakom dojke s trastuzumabom. *Onkologija* 2006;2:109-12.
6. Krause DS, Van Etten RA. Tyrosine kinases as targets for cancer therapy. *N Engl J Med* 2005; 353:172-87.
7. Strebhardt K, Ullrich A. Another look at imatinib mesylate. *N Engl J Med* 2006;355: 2481-2.
8. Peter F. Bross, Robert Kane, Ann T. Farrell et al. Approval summary for bortezomib for injection in the treatment of multiple myeloma. Report from FDA. *Clin Cancer Res* 2004;10:3954-64.
9. Migliorati CA, Sigel MA, Elting LS. Bisphosphonate-associated osteonecrosis: a long-term complication of bisphosphonate treatment. *Lancet Oncol* 2006;7:508-14.