

Nežádoucí účinky protinádorové léčby a jejich léčba

MUDr. Zdeněk Mechl, CSc., MUDr. Dagmar Brančíková
Interní hematoonkologická klinika FN Brno, LF MU Brno

Toxicita protinádorových přípravků, spolu s rezistencí jsou nejzávažnější překážkou pro podání kurativních dávek cytostatik. Protinádorová léčba může zapříčinit různé akutní a subakutní toxické nežádoucí projevy, které jsou spojeny s jejich podáním, mechanismem účinku nebo efektem jejich metabolitů. Jak se prodlužuje přežití nemocných s nádory, stává se v klinické onkologii stále významnější oblastí detekce, prevence a léčba toxických projevů. V dalším jsou uvedeny nejčastější formy toxicity protinádorových přípravků a jejich léčba.

Klíčová slova: toxicita cytostatik, prevence a léčba toxicity.

Adverse effects of anti-tumour treatment and their medication

Drug toxicity, along with drug resistance, remains one of the most significant barriers to the delivery of curative doses of cancer chemotherapy. Anticancer cytostatic therapy can cause different acute and subacute side effects, that are related to their administration, mechanism of action, or effects of their metabolites. With increasing survival rates in cancer patients, the prevention, detection and treatment of toxicity has become an increasing area of clinical oncology. The most common toxicities of chemotherapeutic agents and their therapy are discussed.

Key words: drug toxicity, prevention and treatment of toxicity.

Med. Pro Praxi 2009; 6(6): 325–329

Prezident ASCO, prof. R. L. Schilsky, ve své úvodní řeči na letošním kongresu ASCO 2009 zdůrazňuje, stále více jsme schopni připravit léčbu dle individuální charakteristiky pacienta a biologie daného nádoru. Umožňuje to snížení nezbytných nákladů a vedlejších nežádoucích účinků protinádorové terapie. Již před lety prof. Piccartová zdůraznila, že naším cílem v léčbě nádorů nemůže být pouze zvýšení procenta dosažených remisí, ale především snížení toxicity.

Protinádorovou léčbu indikuje onkolog a je zodpovědný i za léčbu jejich vedlejších účinků. Vzhledem ke stále se zvyšující incidenci solidních nádorů v populaci a snižující se mortalitě, počet onkologických pacientů narůstá. Protinádorová léčba může zapříčinit různé akutní a subakutní vedlejší nežádoucí projevy, které jsou spojeny s jejich podáním, mechanismem působení a účinkem metabolitů. S těmito projevy se setká nejen klinický onkolog ale i lékař, ošetřující pacienta v dalším domácím léčení. V našem článku se pokusíme shrnout nejčastější komplikace,

se kterými se praktický lékař může u takovýchto pacientů setkat.

Prevence, detekce a léčba toxicity se stává důležitou oblastí klinické onkologie. V současné době se rozšiřuje o významnou kapitolu léčby vedlejších projevů cílených, biologických přípravků (1).

Nevolnost a zvracení

Pro nemocné, kteří prodělávají chemoterapii představuje nevolnost a zvracení nejvýznamnější a nejčastější příčinu obav a obtíží. Zvracení, které se vyskytuje během prvních 24 hodin po chemoterapii je definováno jako **akutní**, pokud se vyskytne později, jako **oddáleného** typu. U některých pacientů může dojít k **anticipatorní** emesi, která se objevuje obvykle 24 hodin před zahájením chemoterapie. **Refrakterní** nevolnost se zvracením pokračuje i po intenzivní antiemetické léčbě.

Výskyt odvisí od emetogenního potenciálu protinádorových přípravků. Incidence nevolnosti a zvracení je velmi individuální, ženy jsou

náchylnější než muži. Je neúčelné s podáním antiemetik vyčkávat. Riziko dehydratace a následné nefrotoxicity další dávky chemoterapie je vysoké, nehledě na další ochotu spolupráce pacienta. Je experimentálně prokázáno, že váhový úbytek během protinádorové léčby snižuje její účinek, i když je zachován interval a dávka.

Z perorálně podávaných přípravků má vysoký emetogenní potenciál prokarbazin a hexametylmelamin, střední potenciál cyklofosamid, etoposid, nízký potenciál chlorambucil, hydroxyurea, metotrexát, gefitinib, erlotinib.

Profylaxe a léčba zvracení

- Pro léčbu **akutních forem** se doporučuje:
- antagonist 5-HT₃ receptoru serotoninu (5-hydroxytryptamin), ondansetron, granisetron, palonosetron, tropisetron,
 - antagonist dopaminu, metoklopramid, prochlorperazin, domperidon,
 - antagonist neurokininu aprepitant, ev. benzodiazepin (lorazepam),
 - kortikosteroidy dexametazon, prednisolon.

Pro **středně závažné formy** antagonist 5-HT₃ + kortikosteroidy, Pro méně závažné formy kortikosteroidy. Léčba **pozdních forem** spočívá v podání kortikosteroidů + aprepitant.

Při **refrakterním** zvracení se doporučuje přidat antagonistu dopaminu. Pro případ **anticipatorního** zvracení vhodné podání lorazepamu, nebo podobného přípravku.

Tabulka 1. Emetogenní potenciál protinádorových přípravků (2)

Vysoký	cisplatina, mechoretamin, streptozotocin, karmustin, cyklofosamid ve vysokých dávkách, dakarbazin
Střední	oxaliplatina, cytarabin, karboplatina, ifosfamid, doxorubicin, irinotekan, epirubicin, daunorubicin
Nízký	topotekan, gemcitabin, mitoxantron, docetaxel, paclitaxel, etoposid, metotrexát, mitomycin C, 5-fluorouracil, cetuximab, trastuzumab
Minimální	bleomycin, fludarabin, vincristin, vinblastin, vinorelbin, bevacizumab

Léčba setrony a v brzké budoucnosti aprepitanty je nákladná, někdy může řešit problém i změna aplikační formy, například bývá vhodná sublinguální tableta (Zofran Zydis), nebo rektální aplikace (Zofran supp). Pokud nestačí, je vhodné odeslat pacienta k parenterální aplikaci. Podrobně jsou uvedeny zásady prevence a léčby nevolnosti a zvracení během protinádorové léčby v Zásadách cytostatické léčby maligních onemocnění, ČOS 2009.

Tkáňová nekróza a flebitida

Tkáňová nekróza a flebitida je nejběžnější a nejčastější komplikací probíhající chemoterapie. Chemoterapie se aplikuje do periferní žíly, co nejvíce periferně, aby místní toxicita podávaného cytostatika postihla co nejmenší žílu. Jinou, stále více využívanou možností je podání do centrální žíly (intravenózní port, zavedený do vena subclavia, uložený podkožně pod klíčkem), kde může být zaveden i několik let. **Extravazát** je definován jako únik látky z cévy nebo nechtěná aplikace injekce látky do tkáně. Extravazace cytostatik může způsobit závažné lokální poškození. Častost extravazátu je v rozmezí 0,1 až 6 %. Na základě potenciálu zapříčinit místní tkáňové poškození, jsou cytostatika klasifikována jako vezikanty (ulcerogenní) a látky iritující.

Vezikanty způsobují závažnou, dlouho trvající tkáňovou nekrózu. Symptomy jsou bolest, pálení, erytém, svědění, otok. Následná je diskolorace a indukce kůže, může se vyskytnout suchá deskvamace. V nejtěžších případech může dojít k vývoji nekrotizace, eschar, ulcerací.

Rozvoj těchto změn trvá i několik dní, proto je nutné k léčbě pacienta odeslat na pracoviště, které podalo chemoterapii, které je zodpovědné i za léčbu paravazátátu. Symptomatická léčba běžnými místními i celkovými antiflogistiky nemusí být dostatečnou a nezabrání vzniku nekrózy. Při ukončení chemoterapie nemusí mít paravazát žádné příznaky a může uniknou pozornosti ošetřujícího personálu. Pacient často vyhledá svého praktického lékaře, pokud tento situaci podcení může dojít k nepříjemným důsledkům.

Mezi vezikanty s nízkým potenciálem patří cisplatina, dakarbazin, taxany, mitoxantron, etopozid, 5-fluorouracil. Vysoký potenciál mají alkylační látky, cytarabin, fludarabin, gemcitabin, metotrexát, aktinomycin D.

Iritující látky způsobují zánětlivou reakci, svědění, bolesti, nebo flebitidu. Může dojít ke skleróze, hyperpigmentaci podél vény, pálení a erytému. Léčba extravazátu je odvislá od dané látky a skládá se ze symptomatické antiflogistické

Tabulka 2. Léčba extravasátu (4)

antracykliny	DMSO (dimetyl sulfoxid)	místní aplikace 1–2 ml každých 6–8 hodin, po dobu 4–14 dní
	led	intermitentní chlazení po dobu 24 – 48 hodin
	dextrazoxane	3 dny i. v. režim (1 000, 1 000 a 500 mg/2 denně) zahájit nejpozději než 6 hodin po události
mitomycin C	DMSO	podobně jako u antracyklinů
cisplatina/ mechloreタミン	tiosulfát sodný	4 ml 10% roztoku + 6 ml sterilní H ₂ O propláchnout. Pak 1 ml s. c. (0,1 ml okolo extravasátu) v intervalu 3–4 hodin
alkaloidy vinky	hyaluronidáza	150–900 IU, skrze existující cévku a s. c. okolo extravasátu, teplý obklad
paclitaxel	hyaluronidáza	podobně jako u vinky, studený obklad

léčby (včetně radioterapie) a specifického antidota, pokud je experimentálně ověřena. Specifické antidotum pro extravazát je vždy uvedeno v SPC podaného přípravku (tabulka 2).

Flu-like syndrom

Častý syndrom charakterizovaný horečkou, bolestmi hlavy, únavností, bolestí ve svalích, artralgií a únavou, která se dostaví po protinádorové léčbě. Nejčastěji vzniká po interleukinu 2, interferonu, ale také po monoklonálních protilátkách a bisfosfonátech. Mezi cytostatika, která jsou často spojena se syndromem patří bleomycin, cytarabin, dakarbazin, fluorouracil, prokarbazin, a gemcitabin. Frekvence a závažnost akutní reakce je různá, ale obvykle symptomy odezní během 48 hodin. Zabírá dobře na NSAIDy a antipyretika.

Hematologická toxicita

Podání protinádorové chemoterapie v plné dávce je často limitováno myelosupresí, která představuje jeden z nejčastějších nežádoucích účinků cytostatik. Výskyt a závažnost myelotoxicity odvisí od dávky kombinací látek a režimu. Manifestace poškození hemopoetických dřeňových buněk indukované chemoterapií je neutropenie, trombocytopenie a anémie.

Neutropenie je výsledkem destrukce prekurzorů neutrofilů v kostní dřeni, a obvykle se vyvine 5–14 dní po chemoterapii. Možné následky, vedle redukce dávkové intenzity chemoterapie, jsou febrilní neutropenie a infekce. Frekvence těžké neutropenie je vyšší, když absolutní počet neutrofilů je menší než 100/μL a proporcionálně méně časté při počtu 100–500/μL a 500–1 000/μL. Pravděpodobnost vývoje závažných infekcí je spojena s trváním neutropenie, přítomností centrálního venózního katetru a mukosiditidy.

Febrilní neutropenie (FN) je definována jako zvýšení axilární teploty nad 38 °C po dobu delší než 1 hodinu při absolutním počtu neutrofilů < 500/μL. Závažná febrilní neutropenie zůstává

onkologickou emergencí vyžadující podrobné zhodnocení stavu onkologem, monitoraci, s hospitalizací a antibiotiky. Vývoji těžké neutropenie a febrilní neutropenie mohou zabránit hematopoetické růstové faktory (hGF).

Primární profylaxe s hGF je účelná pouze v případě rizika FN vyššího jak 20 %, nebo v případě že redukce dávek by byla pro pacienta kritická. Speciální situace pro použití růstových faktorů jako primární profylaxe při standardní terapii je redukováná kostní rezerva, HIV virus, nebo pacient starší než 65 let při kurativním režimu.

Sekundární profylaxe pro standardní terapii může být zvažována v případě, že další infekce v příštím cyklu by mohla být život ohrožující a snížení dávky nebo odklad chemoterapie a nedodržení protokolu by mohlo ohrozit výsledek léčby.

hGF jsou rovněž doporučovány pro léčbu protrahované febrilní neutropenie, trvající > 7 dní. Použití CSF se doporučuje v situacích vysokého rizika (transplantace dřeně, selhání graftu). **Trombocytopenie.** Snížení počtu destiček je časté u pacientů s nádory jako výsledek chemoterapie a invaze nádoru do kostní dřeně. Těžká a prolongovaná trombocytopenie je vzácná a je pozorována u hematologických malignit a po transplantaci dřeně. Vedle redukce intenzity chemoterapie, je jen omezeně možností k prevenci trombocytopenie. Je proto důležité předcházet komplikacím, které z trombocytopenie plynou, jako krvácení. Profylaktická transfuze destiček značně snížila mortalitu a morbiditu délky krvácení. Pro riziko z transfuzních reakcí (např. virové infekce) je třeba podávat transfuzi u pacientů kteří nekrvácí jen opatrně.

Anémie je jednou z nejčastějších situací spojenou s nádorovým onemocněním, nebo výsledkem protinádorové léčby. Symptomy závisí od rychlosti nástupu anémie, intenzity protinádorové léčby, malignity nebo kardiopulmonální funkce. Pacienti si stěžují na únavnost, a když se anémie zvyšuje na krátkost dechu a letargii. Transfuze červených krvinek je nejrychlejší

Tabulka 3. Doporučení pro použití hematologických růstových faktorů a/nebo transfuze (5)

Anémie
Prevence
■ epoetin alfa u solidních nádorů, lymfomů, myelomu: 150 IU/kg s.c., 3x týdně, se zvyšující se dávkou na 300 IU/kg nebo 450 IU/kg týdně
■ epoetin beta u solidních nádorů 150 IU/kg týdně, zvyšující se dávky na 300 IU/kg 3x týdně u lymfoidních malignit 450 IU/kg týdně až 900 IU/kg týdně nebo 30 000 IU s.c. týdně
■ darbepoetin u ne-myeloidních malignit 2,25 lg/kg s.c. týdně, zvyšující se dávky na 4,5 lg/kg týdně, nebo co 3 týdny
Léčba
■ transfuze
■ epoetin alfa u solidních nádorů, lymfomů, myelomu, 150 IU/kg s.c. 3x týdně, zvyšující se dávky na 300 nebo 450 IU/kg s.c. týdně
■ epoetin beta u solidních nádorů 150 IU/kg týdně, zvyšující se na 300 IU/kg týdně nebo u lyfoidních malignit na 450 IU/kg až 900 IU/kg týdně, nebo 30 000 IU s.c. týdně
■ darbepoetin u ne-myeloidních malignit: 2,25 lg/kg s.c. týdně, zvyšuje se na 4,5 týdně, nebo co 3 týdny
Neutropenie
Prevence
Primární profylaxe při redukované rezervě kostní dřeně díky radioterapii o > 20% dřeně, při imunodeficienci, u pacienta staršího 65 let, léčeného kurativním režimem (CHOP nebo intenzivní režimy pro agresivní NHL).
Sekundární profylaxe. Pokud infekce v dalším léčebném cyklu by mohla být život ohrožující, je nutná redukce dávek, nebo odklad chemoterapie. G-CSF 5 µ/kg denně s.c. 24–72 hodin po posledním dni chemoterapie, až do dostatečné stabilní úpravy. Pegfilgrastim s.c. v dávce 100 µg/kg (individualizovat), nebo celková dávka 6 mg.
Léčba
■ vysoce rizikové febrilní neutropenie nebo protrahované febrilní neutropenie (> 7 dní) a hypotenze, sepse, pneumonie nebo fungální infekce: G-CSF 5 µ/kg s.c. denně 24–72 hodin až do dostatečné stabilní restituci
Trombocytopenie
Prevence
■ profylaktická transfuze destiček, k prevenci krvácení během chirurgického zákroku, 50–100 000/µL, kritická hladina pro transfuzi destiček je 10 000/µL
Terapie
■ terapeutická transfuze destiček pro kontrolu krvácení pro trauma nebo chirurgický výkon v hladině 50–100 000/µL
Podrobná doporučení jsou uvedena v Zásadách cytostatické léčby maligních onkologických onemocnění ČOS (3).

a správnou terapií, ale není vhodná pro dlouhodobé léčení. Použití rekombinantního lidského erythropoetinu u nemocných, kde chemoterapie je spojena s anémií a hladinou Hb 9–11 g/dL, je nutno zvážit.

Hypersenzitivní reakce

Téměř všechny protinádorové přípravky mohou indukovat hypersenzitivní reakce. V případě taxanů a některých platinových přípravků mohou být i hlavní limitující toxicitou. Paclitaxelem vyvolaná hypersenzitivní reakce se může vyskytnout již po první dávce. Oxaliplatin a paclitaxel mohou indukovat hypersenzitivní reakce až v 20–40%. Těžká anafylaxe je referována v 0,5 % (6).

Monoklonální protilátky mají různou imunogenní odpověď, včetně reakce spojené s infuzí. Zvláště chimerické protilátky jako cetuximab a rituximab, pro vysoký obsah myšího proteinu

mají vyšší potenciál indukovat hypersenzitivní reakci ve srovnání s humanizovanými protilátkami (trastuzmab, bevacizumab). Klinické příznaky jsou podobné jako pro jiné hypersenzitivní reakce, bronchospasmus, bolest na hrudníku a v zádech, rash, pruritus, angioedém a hypotenze. Začátek je obvykle několik minut po zahájení infuze.

Premedikace s antihistaminiky nebo dexametazonem je důležitá pro prevenci reakce. V případě akutní anafylaxe s život ohrožujícími symptomy se doporučuje použít epinefrin, bronchodilatancia, vazopresivní látky a kortikosteroidy. Těžké reakce vyžadují také přerušení základní léčby. Po úplném vymizení symptomů lze uvažovat o pokračování léčby. Této toxicitě lze předcházet vhodnou kombinací kortikoidů a antihistaminik již v úvodu podání chemoterapie. Vzhledem k pozdním projevům u některých přípravků (docetaxel) je účelné podat kortikoidy i 5–10 dní po ukončení chemoterapie.

Syndrom lýzy nádoru

Syndrom nádorové lýzy (TLS) se vyskytuje jako následek masivního a rychlého uvolnění buněčných komponent do krevního oběhu po lýze nádorových buněk (aniony, kationy, bílkoviny, jaderné kyseliny). Vyskytuje se častěji u pacientů s vysoce proliferativními malignitami, jako NHL, Burkitt, ALL a LML, ale může být pozorován i u solidních nádorů.

TLS je charakterizován metabolickým rozvratem včetně hyperurikemií, hyperkalemií, hyperfosfatemii a hypokalemií. Rizikové faktory predikující chemosenzitivitu nádoru jsou přítomnost bulky disease, zvýšené LDH, zvýšení leukocytů, preexistující poškození ledvin nebo oligurie, základní hladina močové kyseliny nad 450 µmol/l (7,5 mg/dl).

U rizikových pacientů se doporučuje provést preventivně intenzivní hydrataci ke zvýšení diurézy a exkrece močové kyseliny a fosfátů, účelné je použití diuretik.

K prevenci hyperurikemie je možné použití alopurinolu, urikoenzymu, rasburikázy.

U pacientů se středním rizikem je řešením hydratace s podáním alopurinolu, rasburikáza by měla být použita až pokud dojde k vývoji hypeurikemie. Pacienti vysokého rizika mají být léčeni hydratací a rasburikázou již od počátku léčby.

Mukozitis (stomatitis, průjmy)

Epitel mukózy je pro vysoký proliferační index zažívacího traktu výrazně citlivý na poškození navozené chemoterapií. Nejčastějším projevem jsou orální mukozitis, stomatitis a průjmy (7).

Stomatitis je charakterizována jako progresivní ulcerace v dutině ústní a orofaryngu, včetně erytému, edému, atrofie a v nejtěžších případech ulcerací. Výskyt orální mukozitidy odvisí od režimu léčby pro různé nádory, těžká stomatitis je častá při chemoradioterapii hlavy a krku a u nemocných léčených vysokými dávkami při transplantaci dřeně. Nejvíce bývají postiženy oblasti nekeratinizující mukózy, jako rty, bukální oblast, měkké patro, spodina dutiny ústní a ventrální část jazyka. Následky jsou bolesti, zvýšené riziko infekce, nutnost delší hospitalizace a často redukce léčby nebo i její přerušení.

Léčba orální mukozitidy je obvykle konzervativní a symptomatická, teplý fyziologický roztok, analgetika, profylakticky antivirotika a antifungální látky. V prevenci orálních komplikací je důležitá sanace chrupu a výchova k pečlivé hygieně. V případě podání bolu 5-fluorouracilu nebo vysokých dávek mepalanu může být

doporučována místní kryoterapie. K prevenci stomatitidy u pacientů s vysokodávkovanou chemoterapií při transplantaci dřeňových buněk může být užitečné podání paliferminu.

Průjmy jsou výraznou toxicitou protinádorové léčby. Léky, které běžně zapříčiňují průjemy, jsou 5-fluorouracil, kapecitabin, irinotekan, a téměř všechny malé molekuly cílené terapie (erlotinib, gefinitib, sorafenib, sunitinib, imatinib). Těžké průjemy jsou debilitující a život ohrožující, mohou zapříčinit dehydrataci, imbalance elektrolytů, snížení imunních funkcí a malnutrici. Průjmy navozené chemoterapií jsou následkem poškození intestinální mukózy, včetně ztráty integrity epitelu, superficiální nekrózy a zánětu stěny střeva, což vede k imbalance mezi absorpcí a sekrecí v tenkém střevě. Doba nástupu průjmu odvisí od látky, dávky režimu, většinou je 4 až 14 dní.

Neutropenická enterokolitis (nazývaná také tyflitis) je život ohrožující, pozorovaná při vysokodávkovaných režimech, zvláště s taxany. Poškození mukózy a výrazná neutropenie napomáhá rozvoji mikrobiální infekce a nekróze stěny střeva. Pacienti se obvykle dostaví s bolestmi břicha, průjmy, horečkou, nauzeou, zvracením a sepsí.

Léčba průjmů spočívá v adekvátní hydrataci, opětovné bilanci elektrolytů, adekvátní dietě. Medikace: loperamid 4 mg, dále 2 mg co 2–4 hodiny. V případě těžkých perzistujících průjmů octreotid 10–150 µg 32x denně.

Neutropenická enterokolitida by měla být od počátku léčena širokospektrými antibiotiky, G-CSF, nazogastrickou dekompresí a i. v. tekutinami. Nedoporučuje se použití léků proti průjmu, anticholinergika nebo opiody. U nereagujících pacientů lze zvážit chirurgické vynětí části střeva s nekrózou.

Alopecie

Dočasná ztráta vlasů je častou, zvláště pro ženy nepříjemnou a obávanou komplikací chemoterapie, může způsobit významné psychologické poruchy a ovlivnit sociální život pacienta. Rozsah ztráty vlasů odvisí od typu použitých látek, dávky a režimu podání.

Mezi látky, které mohou zapříčinit potenciálně reverzibilní alopecii patří: actinomycin D, bleomycin, cyklofosfamid, docetaxel, doxorubicin, epirubicin, etoposid, irinotekan, metotrexat, mitomycin C, paclitaxel, vinblastin, vincristin. Alopecie začíná 2–3 týdny po zahájení chemoterapie, regenerace 1–2 měsíce po ukončení chemoterapie. Byly popsány alterace změny barvy vlasů.

Účinnost a bezpečnost chlazení skalpu pro prevenci ztráty vlasů byla po léta diskutována, bez konkluzivního závěru. V současné době není rutinně doporučována.

Kožní toxicita

Ve spojení s cytostatickou léčbou byly popsány různé formy kožní toxicity (8). Protinádorové přípravky, jako docetaxel, doxorubicin, kapecitabin a další, mohou indukovat akralní erytém, nazývaný hand-foot syndrom. Je charakterizován vývojem diskrétních erytémových ploch, nebo edematózních plak na dlaních a ploskách, následované deskvamací. Plaky mohou být asymptomatické, bolestivé nebo svědit, ve většině případů se ztratí za 3 týdny po deskvamaci. Léčba: redukce dávek, prodloužení intervalů, symptomatické. Topicky a orálně steroidy. V prevenci lze doporučit pyridoxin.

Použití EGFR inhibitorů může být spojeno s vývojem kožní reakce, včetně makulárního, papulárního, pustulárního rashe, xerózou, kožními fissurami, teleangiektaziemi, hyperpigmentací a změnami vlasů a nehtů (8).

Nejčastěji referovaná kožní toxicita (> 50 % pacientů) je papulo-pustulární erupce (také popisovaná jako akne-like, nebo akneiformní rash). Obvykle se vyskytuje v seboroických oblastech (skalp, obličej, krk, hrudník, ramena). Je zjišťována obvykle během prvních 7–10 dnů podání inhibitorů EGFR a stabilizuje se v následujících týdnech. Rash může být asymptomatický nebo spojený se svěděním. Většina kožních reakcí je G 1–2 (80 %) a většinou nevyžaduje zásahu.

Topická léčba představuje protizánětlivou nebo antibiotickou léčbu, doplněnou pro formy G3 obklady fyziologickým roztokem, orálními tetracykliny pro G2 při superinfekci zlatým stafylokokem, orální antihistaminika k redukci pruritu. Dlouhodobé použití kortikosteroidů se nedoporučuje. Léčba má za cíl zklidnění symptomů, vlastní příčinu nemohou ovlivnit.

Základní postupy léčby kožní reakce spojené s léčbou inhibitory EGFR (8).

Akneiformní exantém

- **Systémové:** pro závažnější stupeň postižení tetracykliny, antihistaminika při pruritu.
- **Místně:** krémy pro léčbu akné nebo rosaceu.
- **Obličej:** gel/krém s benzoylperoxidem, nebo erytromycinem, nebo metronidazolem, lokální retinoidy, roztok s dalacinem.
- **Hrudník:** kys. salicylová v alkoholovém roztoku.

■ **Suchá pokožka:** hydratační krémy, na končetinách olejová emulze nebo masti, na ložiska ekcému slabé lokální kortikosteroidy.

■ **Změny nehtů:** prevence infekce, antiseptické látky, v případě **pyogenního** granulomu nitrát stříbrný.

Nedoporučuje se použití perorálních nebo místních kortikosteroidů. V případě závažné reakce stupně 3 je třeba léčbu přerušit. Při středních a mírných formách netřeba přerušit nebo redukovat dávku.

■ **Prevence:** zvlhčování suchých oblastí těla, minimalizace slunečního ozáření.

Složitější problém představuje radiační dermatitida u pacientů, kteří jsou ozařováni a dostávají inhibitory EGFR. Bernier a spol. uveřejnili doporučení pro léčení radiační dermatitidy a koexistující akne-like rashe u pacientů léčených radioterapií a inhibitory EGFR v léčbě nádorů ORL (9).

Orgánová toxicita

Pankreatitis

Akutní pankreatitis, která je charakterizovaná zvýšením hladin amylázy a lipázy, provázená často bolestí břicha, dyspepsií, nauzeou a zvracením, je řídká, ale klinicky relevantní komplikace několika často předepisovaných léků, jako antihypertenziva, látky snižující cholesterol, antidepresiva a inhibitory protonové pumpy.

Případy akutní pankreatitidy byly rovněž popsány po podání některých cytostatik, jako asparagináza, merkaptopurin, méně často platina, metotrexat, vinorelbin doxorubicin, trastuzumab a gefinitib. Léčba akutní pankreatitidy: režim bez orálního příjmu potravin, narkotika pro zmírnění bolesti a i. v. tekutiny.

Jaterní toxicita

Alterace jaterních enzymů je často pozorována u pacientů s karcinomem a řada dalších faktorů napomáhá ovlivnit jaterní funkce, včetně předchozí jaterní choroby, genetická variabilita, jaterní metastázy, sepse, expozice na krevní produkty, paraneoplastická cholestáza. Cytostatika mohou způsobit alterace jaterních funkcí přímo jako vedlejší produkt imunomediovaného ko-laterálního poškození (10).

Cytotoxické látky, které způsobují nejčastěji enzymatické alterace jsou l-asparagináza, dactinomycin, doxorubicin etoposid, metotrexát, alkaloidy vinky, taxany, gemcitabin a IFN. Abnormality jaterních testů, které jsou jen

zřídka spojeny s klinickými symptomy jaterního selhání byly popsány při podání inhibitorů tyrozin kinázy gefinitibu, imanitibu a lapatinibu. Hepatocelulární poškození je většinou reverzibilní, ovšem doporučuje se pečlivá monitorace jaterních funkcí včetně alanin aminotransferázy, bilirubinu, alkalické fosfatázy, GGTP. Pro diferenciální diagnostiku může být vhodná jaterní biopsie, CT nebo US břicha.

Plicní toxicita

Zvyšující se počet cytostatik indukuje plicní toxicitu. U pacientů s karcinomem je řada koexistujících faktorů jako plicní metastázy, plicní embolie, kardiovaskulární choroba nebo infekce, ty pak ztěžují diagnózu toxicity. Symptomy, radiologická dg jsou často nespecifické. Klinické manifestace se vyskytnou během prvního cyklu nebo při následujícím podání. Inflatorní intersticiální pneumonitida je charakterizována progresivní dyspneou, kašlem, teplotou. RT vyšetření zjistí intersticiální infiltráty nebo i alveolární infiltráty. Intersticiální pneumonie byla popsána po některých cytostaticích, jako metotrexát, gemcitabin, taxany, cyklofosamid, etoposid, gefinitib a erlotinib. Bleomycin, který může zapříčinit pozdní výskyt dávkově dependentní plicní fibrózy, může výjimečně způsobit i časnou intersticiální pneumonitidu. Plicní edém, který není kardiálního původu se může vyskytnout jako následek vaskulární permeability díky zánětu endotelu.

Léčba spočívá v přerušení podání látky, podpůrné léčbě, v těžkých případech kortikosteroidy.

Kardiotoxicita

Antracykliny a antrachinony, ale také vysokodávkovaný cyklofosamid, cisplatina, inhibitory EGFR trastuzumab, bevacizumab nebo sunitinib mohou být příčinou kardiotoxicity. Může se vyskytnout již během léčby, nebo až za delší dobu po ukončení léčby. Časná toxicita se vyskytuje většinou u starších osob po jedné vysoké dávce, spíše daunorubicinu než doxorubicinu. Závažnější je kardiomyopatie spojená s podáním doxorubicinu, při překročení kumulativní dávky 400 mg/kg váhy.

V léčbě je nejdůležitější přerušit režim s antracykliny, jakmile je zjištěna kardiální dysfunkce vzniklá na základě kardiotoxické terapie, další terapie se neliší od léčebných doporučení jiných forem kardiopatie.

Zácpa a ileus

Nejčastější příčiny konstipace je neadekvátní přísun tekutin a medikace – obvykle opiody, antiemetika a cytostatika, která mohou zapříčinit autonomní neuropatii, jako alkaloidy vinky. V těžkých případech dysfunkce autonomního nervstva může způsobit dynamický ileus, je pozorován např. po vincristinu. Metabolické poruchy jako hypokalemie nebo hyperkalcemie mohou také zapříčinit konstipaci.

■ **Prevence:** dieta, opatrně používat laxancia a změkčovače stolice.

Pozdní toxicita chemoterapie

Pacienti, kteří přežili 5 let jsou považováni za vyléčené. Pozdní toxicita představuje morbiditu která se vyskytuje > 1 rok po diagnóze nebo perzistuje jeden rok.

Pacient má pravděpodobnost být postižen dalším karcinomem, zvláště při genetickém syndromu, prostředí, genetické somatické mutaci spojené s prodělanou radio- nebo chemoterapií. Možný výskyt klesá věkem a je v průměru 1–2,5 %. U dětských nádorů je výrazně vyšší – 5–8 %.

Závažnou pozdní toxicitou je **periferní neuropatie**. Je popsána zvláště po cisplatině, alkaloidech vinky, taxanech a fluoropyrimidinech. Léčba je obtížná, dlouhotrvající, spočívá především v podání thiaminu. Po cisplatině také dochází v poměrně vysokém procentu (až 40 %) k ototoxicitě. Nejzávažnějším postižením je **kardiomyopatie** až selhání srdce po radioterapii hrudníku a léčbě antracykliny zvláště s následným podáním herceptinu. Komplikace postihuje okolo 4 % pacientek, ale její závažnost může být život ohrožující a vést až k zvažování transplantace srdce.

Závěr

Toxicita, spolu s rezistencí je největším problémem pro podání kurativních dávek protinádorové chemoterapie. Nežádoucí vedlejší účinky musí být vždy zvažovány ve spojitosti se stavem pacienta, pokročilostí jeho onemocnění a problémy, které mohou nemocnému přinést. Je-li onkologická systémová léčba podávána s kurativním záměrem, není hlavním problémem akutní toxicita, nýbrž toxicita pozdní. Akutní toxicitu lze zvládnout za spolupráce praktického lékaře a onkologa celou paletou podpůrné léčby včetně hospitalizace, je-li nutná. Zhoršení kvality života po dobu léčby je v tomto případě

vyváženo nadějí pacienta na dlouhodobé přežití, onkolog se léčbou tedy maximálně snaží zachovat interval i dávku podávaných cytostatik, a stejně tak podávat primární a sekundární profylaxi (růstové faktory, kortikoidy, ATB). Naproti tomu u pacienta, kde je podávána léčba paliativní, se záměrem zlepšit kvalitu života, by toxicita podávaného cytostatického režimu neměla dramaticky zhoršit kvalitu života. U těchto pacientů lze posunout interval nebo snížit dávku podávaného cytostatika s ohledem na jeho toxicitu. Těsná spolupráce praktického lékaře a onkologa je u pacientů s maligními tumory jednoznačně základní podmínkou úspěchu léčby. Jen vzájemná informovanost a komunikace mezi oběma odbornostmi zajistí naplnění cíle v duchu hesla „správná léčba správnému pacientovi“.

Literatura

1. Sternberg CN. Expanding the boundaries of clinical practice: building on experience with targeted therapies. *Ann Oncol* 2009; 20(Suppl 1): 11–16.
2. Hesketh PJ. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *NEJM* 2008; 358: 2482–2494.
3. Zásady cytostatické léčby maligních onkologických onemocnění. ČOS, únor 2009.
4. Guarnieri V, Conte PF. Acute and subacute toxicities of medical anticancer treatment. In: *Handbook of Cancer Diagnosis and Treatment Evaluation*. ESMO 2009; 91–107.
5. Greil R, Psenak O, Roila. ESMO Guidelines Working Group. Hematopoietic growth factors. ESMO recommendations for the applications. *Ann Oncol* 2008; 19(Suppl 2): 116–118.
6. Lenz HJJ. Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions. *Oncologist* 2007; 12: 601–609.
7. Peterson DE, Bensadoun RJ, Roila F. ESMO Guidelines Working Group. Management of oral and gastrointestinal mucositis. ESMO clinical recommendations. *Ann Oncol* 2008; 19(Suppl 2): 122–125.
8. Mulcahy N. NCCN 2009: Recommendations on managing skin toxicities with EGFR inhibitors. NCCN 4th Annual Conference, March 20, 2009.
9. Bernier J, Bonner J, Vermorken JB. Consensus guidelines for the management of radiation dermatitis and coexisting acne-like rash in patients receiving radiotherapy plus EGFR inhibitors for the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol* 2008; 19(Suppl 2): 142–149.
10. Floyd J, Mirza I, Sachs B, et al. Hepatotoxicity of chemotherapy. *Semin Oncol* 2006; 33: 50–67.
11. Grigorescu AC, Martian M. Respiratory problems. In: *Handbook of advanced cancer care*, ESMO 2006; 87–104.
12. Greil R, Thödtman R, Roila F. ESMO Guidelines Working Group. Erythropoietins in cancer patient. ESMO recommendations for use. *Ann Oncol* 2008; 19(Suppl 2): 1165–1118.

MUDr. Zdeněk Mechl, CSc.
Interní hematologická klinika
FN Brno, LF MU Brno
Jihlavská 2, 625 00 Brno
zdenekmechl@atlas.cz

