

Pylak-Piwko Oktawia, Nieradko-Iwanicka Barbara. Side effects of drugs used in cancer chemotherapy. *Journal of Education, Health and Sport*. 2017;7(8):1434-1451. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1054556>
<http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/5036>

The journal has had 7 points in Ministry of Science and Higher Education parametric evaluation. Part B item 1223 (26.01.2017).

1223 Journal of Education, Health and Sport eISSN 2391-8306 7

© The Authors 2017;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Kazimierz Wielki University in Bydgoszcz, Poland

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 05.08.2017. Revised: 12.08.2017. Accepted: 31.08.2017.

Side effects of drugs used in cancer chemotherapy

Działania uboczne leków stosowanych w chemioterapii nowotworów

Oktawia Pylak-Piwko¹, Barbara Nieradko-Iwanicka²

¹Izba Przyjęć Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej, Lublin;

²Katedra i Zakład Higieny Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Streszczenie

Wstęp

Chemioterapia to systemowe leczenie nowotworów za pomocą leków cytostatycznych, które działają na cały organizm niszcząc komórki ulegające szybkim podziałom, jak komórki nowotworowe. Leki te niszczą również zdrowe tkanki naszego organizmu, powodując działania niepożądane ze strony różnych układów.

Cel

Celem niniejszej pracy był przegląd najczęściej występujących działań ubocznych leków na podstawie dostępnego piśmiennictwa.

Metody

Przeanalizowano 22 pozycje piśmiennictwa z lat 2005-2016 dotyczących działań ubocznych leków stosowanych w chemioterapii nowotworów.

Wyniki i omówienie

Najczęstsze działania uboczne leków są to objawy ze strony przewodu pokarmowego, układu krwiotwórczego, układu sercowo-naczyniowego i nerek. Dokonano systematycznego przeglądu leków, które są odpowiedzialne za te objawy.

Wnioski

Większość pacjentów leczonych chemioterapią doznaje działań ubocznych terapii. Najbardziej odczuwalne są te ze strony przewodu pokarmowego, jak biegunka czy wymioty, powodując znaczny dyskomfort i chęć jak najszybszego szukania pomocy u lekarza. Najgroźniejsze jednak i bezpośrednio zagrażające życiu pacjenta są ciężkie cytopenie i nagłe zdarzenia ze strony układu sercowo-naczyniowego.

Słowa kluczowe: działania uboczne, leki, chemioterapia nowotworów.

Abstract

Introduction

Chemotherapy is a systemic treatment of tumors with use of cytotoxic agents which affect the whole organism destroying cells tumor cells which divide quickly. These medicines damage also healthy tissues of the organism causing some side effects in different systems of organs.

Objective

The objective of this study is to review the most common side-effects of drugs used in chemotherapy based on the available literature.

Methods

22 publications published between 2005-2016 concerning side-effects of drugs used during the chemotherapy of the cancer were analyzed.

Results and discussion

Majority of the side-effects of chemotherapeutic drugs are symptoms from the digestive tract, bone marrow, cardiovascular system and kidneys. A systematic review of medicines responsible for these symptoms was accomplished.

Conclusions

Majority of patients treated with chemotherapy experience its' side effects. The most noticeable ones are those of the digestive tract, like diarrhea or vomiting, which cause considerable discomfort and arouse the urgent need for the doctor's help. However, the most dangerous effects, which directly threaten a patient's life are severe cytopenias and unexpected failure of the cardiovascular system.

Key words: side effects, drugs, cancer chemotherapy.

Wstęp

Chemioterapia to systemowe leczenie nowotworów za pomocą leków cytostatycznych, które działają na cały organizm niszcząc komórki ulegające szybkim podziałom, jak komórki nowotworowe. Leki te niszczą również zdrowe tkanki naszego organizmu, powodując działania niepożądane ze strony różnych układów.

Cel

Celem niniejszej pracy był przegląd najczęściej występujących działań ubocznych leków na podstawie dostępnego piśmiennictwa.

Metody

Przeanalizowano 22 pozycje piśmiennictwa z lat 2005-2016 dotyczących działań ubocznych leków stosowanych w chemioterapii nowotworów.

Wyniki i omówienie

Chemioterapia to systemowe leczenie nowotworów za pomocą leków cytostatycznych, które działają na cały organizm niszcząc komórki ulegające szybkim podziałom, jak komórki nowotworowe. Leki stosowane w chemioterapii nowotworów niszczą również zdrowe tkanki organizmu najczęściej powodując działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego i szpiku kostnego.

Skutki uboczne chemioterapii różnią się w zależności od rodzaju przyjmowanych leków i ich mechanizmu działania, a także od indywidualnych predyspozycji organizmu chorego. Toksyczność chemioterapii może wystąpić natychmiast po podaniu (ostra), kilka godzin, dni (podostra) lub wiele lat po podaniu leku (przewlekła).

Najwięcej działań niepożądanych występuje ze strony:

1. przewodu pokarmowego,
2. układu krwiotwórczego,
3. układu sercowo-naczyniowego,
4. nerek.

Do najczęstszych działań niepożądanych leczenia przeciwnowotworowego należą zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego, takie jak nudności i wymioty, bóle brzucha, biegunka, zaparcie, zaburzenia funkcji wątroby i trzustki. Rzadziej występują: krwawienie, zapalenie błony śluzowej, szczelina odbytu, niedrożność, perforacja, zwężenie lub martwica części przewodu pokarmowego, przetoki, zaburzenia wchłaniania, reflux żołądkowo-przełykowy.

Mechanizmy powikłań ze strony przewodu pokarmowego:

- zakażenia,
- zapalenie ostre i przewlekłe z zaburzeniem czynnościowym, niedokrwieniem, bliznowaceniem,
- zaburzenia metaboliczne,
- powikłania naczyniowe w mechanizmie niedokrwienia.

Jednymi z najczęstszych objawów ubocznych leczenia przeciwnowotworowego są nudności i wymioty. Ryzyko ich wystąpienia zależy od czynników osobniczych, takich jak: młody wiek, płeć żeńska, choroba lokomocyjna, wymioty podczas ciąży, spożycie alkoholu w wywiadzie, wcześniejsza chemioterapia.

Do najważniejszych receptorów odgrywających rolę w regulacji procesu wymiotów należą: receptory dopaminergiczne (D2), receptory histaminowe (H1), receptory cholinergiczne (M), receptory serotonergiczne (5 HT3). Nadrzędny ośrodek wymiotny zlokalizowany jest w grzbietowej części tworu siatkowatego rdzenia przedłużonego i generuje wymioty za pośrednictwem informacji zebranych z innych, podrzędnych ośrodków wymiotnych, jakimi są:

- kora mózgu (receptory GABA, CM1 (receptory kanabinoidowe)),
- przedsionek ucha wewnętrznego (receptory H1, M1),
- dno komory IV mózgu – *area postrema* (receptory D2, 5HT3),
- nerwy błędne (przywspółczulne), nerwy współczulne (receptory M1 i 5HT3).

Ośrodki korowe pobudzone są za pośrednictwem bodźców zapachowych, smakowych i wzrokowych. W mechanizmie podrażnienia nerwu błędnego i włókien współczulnych za pośrednictwem nerwów niosących informację z narządów jamy brzusznej i klatki piersiowej powstają wymioty związane z czynnikami drażniącymi żołądek, zapaleniem otrzewnej,

rozdęciem jelit i dróg żółciowych, jak również z bezpośrednim działaniem uszkadzającym leków przeciwnowotworowych. Serotonina, która wydziela się z komórek enterochromochłonnych, stymuluje receptory 5-HT₃ oraz nerw błędny, który przekazuje sygnał do ośrodka wymiotnego.

Nudności i wymioty dzielimy na:

- ostre - do 24 godzin od podania chemioterapeutyku, zależą głównie od pobudzenia receptorów 5-HT₃,
- późne - po 24 godzinach od podania leku, zależą od pobudzenia receptorów neurokininowych NK₁,
- przebijające - występują pomimo prawidłowego leczenia przeciwwymiotnego,
- wyprzedzające - występują na krótko przed podaniem leku, podłoże w przeważającej mierze psychogenne.

Podział chemioterapeutyków w zależności od stopnia emetogenności przedstawiono w tabeli 1. [Tab.1].

Tabela 1. Podział chemioterapeutyków w zależności od stopnia emetogenności

<p>Wysoki współczynnik emetogenności >90%</p>	<p>Cisplatyna >50mg/m², cyklofosfamid >1500mg/m², dakarbazyna, karmustyna, mechloretramina, prokarbazyna, streptozocyna</p>
<p>Średni współczynnik emetogenności 30-90%</p>	<p>amifostyna, azacytydyna, busulfan, cisplatyna <50mg/m², cyklofosfamid >750mg/m², cytarabina, daktynomycyna, daunorubicyna, doksorubicyna >60mg/m², epirubicyna <90mg/m², etopozyd, imatynib, ifosfamid, irynotekan, lomustyna, melfalan, metotrexat 250-1000mg/m², mitoksantron, oksaliplatyna, winorelbina</p>
<p>Niski współczynnik emetogenności 10-30%</p>	<p>Amifostyna, cytarabina, docetaksel, doksorubicyna liposomalna, etopozyd, fluorouracyl <1000mg/m², gemcytabina, kapecytabina, metotrexat, mitomycyna, mitoksantron, paklitaxel, pemetreksed, temozolomid, topotekan,</p>
<p>Minimalny współczynnik emetogenności</p>	<p>alemtuzumab, asparginaza, bewacyzumab, bleomycyna, bortezomib, busulfan, cetuksymab, chlorambucil, deksrazoksan, fludarabina, gemtuzumab, hydroksymocznik, imatynib, interferon a, kladrybina, melfalan, rituksymab, trastuzumab, winblastyna, winkrystyna, winorelbina</p>

W wymiotach wywołanych przez chemioterapeutyki antagoniści receptorów serotoninowych 5-HT₃ hamują głównie wymioty wczesne, do 24 godzin od podania leku. Wyróżnia się 2 generacje antagonistów receptorów serotoninowych 5-HT₃. Pierwsze to leki o krótkim czasie biologicznego półtrwania, jak np. ondansetron, do drugiej grupy należy palonosetron charakteryzujący się długim, 40-godzinnym czasem półtrwania. Był on pierwszym lekiem zarejestrowanym przez *Food and Drug Administration* (FDA), stosowanym zarówno w wymiotach wczesnych jak i opóźnionych, występujących pomiędzy 2. a 3. dobą od podania chemioterapeutyku. Lek ten znajduje zastosowanie w przypadku chemioterapii o większym ryzyku występowania dolegliwości typu późnego, np. w schematach z karboplatyną.

Efektywność antagonistów receptora 5-HT₃ (najczęściej ondansetronu) można zwiększyć podając jednocześnie glikokortykosteroidy i antagonistów receptora NK1 (aprepitant), co robi się w przypadku stosowania leków o wysokiej emetogenności. Jeżeli należna profilaktyka nie przynosi oczekiwanych efektów, po wykluczeniu innych stanów chorobowych, można dodać lorazepam, alprazolam, olanzapinę.

Jeżeli nudności i wymioty występują pomimo stosowania należnej profilaktyki, najczęściej już po wypisaniu chorego do domu, takiego pacjenta należy wnikliwie ocenić po raz kolejny, najlepiej w ramach Izby Przyjęć szpitala onkologicznego, podania leków przeciwwymiotnych drogą dożylną, należy również wykluczyć inne stany, które mogą być przyczyną nudności i wymiotów, jak niedrożność przewodu pokarmowego, przerzuty do OUN, stosowanie leków opioidowych, stany lękowe i inne.

Innym dość częstym objawem stosowania leków przeciwwymiotnych jest biegunka. Może ona być wynikiem bezpośredniego działania cytostatyku na nabłonek jelitowy, jak również wynikiem zakażenia przewodu pokarmowego towarzyszącego przejściowej neutropenii. Biegunka występuje u 11-30% pacjentów. Nasilenie jej oceniamy wg skali *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE):

Stopień 1 - zwiększona liczba wypróżnień o mniej niż cztery epizody w ciągu doby względem stanu wyjściowego; nieznacznie zwiększone wydalanie przez stomię,

Stopień 2 - zwiększenie liczby wypróżnień o 4-6 w ciągu doby względem stanu wyjściowego; umiarkowane zwiększenie objętości wydzieliny ze stonii, bóle kurczowe brzucha o umiarkowanym nasileniu lub konieczność oddawania stolca w nocy,

Stopień 3 - zwiększenie liczby wypróżnień o 7-9 w porównaniu z liczbą sprzed chemioterapii, znacznie zwiększone wydalanie przez stomię, silne bóle kurczowe brzucha albo konieczność oddawania stolca w nocy utrudniające codzienne funkcjonowanie chorego,

Stopień 4 - zwiększenie liczby stolców o ponad 10 w porównaniu z liczbą sprzed rozpoczęcia chemioterapii, biegunka krwista, konieczność pozajelitowej podaży leków,

Stopień 5 - zgon.

Badania dodatkowe, które należy wykonać u wszystkich chorych z biegunką to badanie kału w kierunku zakażenia *Clostridium Difficile*, badania laboratoryjne - morfologia z pełnym różnicowaniem leukocytów, *C-reactive protein* (CRP), elektrolity, parametry nerkowe, parametry wątrobowe, glukoza, zdjęcie przeglądowe jamy brzusznej przy podejrzeniu niedrożności jelit.

Biegunkę najczęściej obserwuje się po stosowaniu następujących chemioterapeutyków:

- Irynotekan - mechanizm powstawania ostrej biegunki po tym leku polega na zahamowaniu aktywności cholinesterazy. Nadmierne działanie układu cholinergicznego utrzymuje się do 24 godzin po zastosowaniu leku - ma charakter samoograniczający się. W leczeniu stosujemy atropinę przy braku przeciwwskazań. Biegunka opóźniona występuje średnio w piątej dobie po infuzji irynotekanu, ale może wystąpić w każdym momencie całego okresu pomiędzy cyklami chemioterapii. Po wystąpieniu pierwszego płynnego stolca pacjent

powinien natychmiast rozpocząć leczenie przeciwbiegunkowe. Stosuje się loperamid - pierwsza dawka 4mg i następnie 2mg co 2 godziny przez 12 godzin. Przez ten okres, pomimo poprawy, nie należy przerywać leczenia. Nie należy również przedłużać leczenia loperamidem powyżej 48 godzin. Grozi to niedrożnością porażenną jelit. Antybiotykoterapię stosuje się w przypadku wystąpienia jednocześnie neutropenii;

- 5-fluorouracyl (5-FU) - ryzyko wystąpienia biegunki jest większe, gdy lek podaje się w bolusach a nie we wlewach ciągłych;

- Inhibitory kinazy tyrozynowej (TKI) - biegunkę wywołują inhibitory receptora naskórkowego czynnika wzrostu (*epidermal growth factor receptor* - EGFR), inhibitory receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu t.2. Najczęściej występuje podczas stosowania wandetanibu, bo u ok. 56% chorych. Biegunka występująca po TKI ma zwykle łagodny lub umiarkowany przebieg. W leczeniu stosujemy loperamid, prostą dietę złożoną z ryżu, gotowanych jabłek, bananów i sucharów, wypijanie ok. 3l płynów na dobę. W przypadku utrzymywania się biegunki w 2. lub w 3. stopniu nasilenia można zmniejszyć dawkę leku lub przerwać jego podawanie;

- Ipilimumab - biegunka występująca po zastosowaniu tego leku wiąże się z autoimmunologicznym zapaleniem jelita grubego. W leczeniu stosuje się duże dawki kortykosteroidów;

- Cetuksymab i panitumumab wywołują ciężką biegunkę w połączeniu z pochodnymi 5-FU nawet u 30% chorych.

W ocenie stanu pacjenta z biegunką po chemioterapii najważniejsza jest ocena nawodnienia chorych, gdyż dobową utratę płynów może sięgać 4-6 litrów. W przypadku biegunki 1. i 2. stopnia wystarczy nawodnienie doustne, odpowiednia dieta, loperamid. W leczeniu biegunki 3. i 4. stopnia konieczna jest antybiotykoterapia u chorych w neutropenii i nawadnianie dożylnie.

Suplementacja diety solami kwasu mlekowego (dostępny na rynku Debutir) przyczynia się do złagodzenia biegunki, skrócenia okresu jej trwania i poprawy samopoczucia chorego nie dając przy tym działań niepożądanych. Lek nie wchodzi w interakcje z podawanym chemioterapeutykami.

Innym objawem niepożądanym chemioterapii jest hepatotoksyczność, która może wystąpić pod postacią martwicy komórki wątrobowej, cholestazy, stłuszczenia, włóknienia i uszkodzenia naczyń. Według zasady Hy'a, wynikającej z szerokiej analizy badań klinicznych, uważa się, że istotne ryzyko poważnej hepatotoksyczności opiera się na łącznej ocenie 3x wzrostu transaminazy alaninowej (ALT) powyżej górnej granicy normy (GGN) i stężenia osocznego bilirubiny 2x powyżej GGN po wykluczeniu niedrożności dróg żółciowych i innych.

Podział hepatotoksyczności leków na stopnie 1. – 5. przedstawiono w Tabeli 2 [Tab.2].

Tabela 2. Hepatotoksyczność według *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, GGN – górna granica normy, DGN – dolna granica normy

	Stopień 1.	Stopień 2.	Stopień 3.	Stopień 4.	Stopień 5.
Transaminaza alaninowa (ALT) w osoczu	>1,0-2,5xGGN	>2,5-5xGGN	>5-20xGGN	>20xGGN	Zgon
Transaminaza asparaginowa (AST) w osoczu	>1,0-2,5xGGN	>2,5-5xGGN	>5-20xGGN	>20xGGN	Zgon
Bilirubina	>1-1,5xGGN	>1,5-3,0xGGN	>3,0-10,0xGGN	>10,0xGGN	Zgon
Fosfataza alkaliczna	>1,0-2,5xGGN	>2,5-5xGGN	5-20xGGN	>20xGGN	Zgon
Gammaglutamylotranspeptydaza osoczowa (GGTP)	>1,0-2,5xGGN	2,5-5xGGN	>5-20xGGN	>20xGGN	Zgon
Hepatomegalia	/-/	-	Obecna	-	Zgon
Hipoalbuminemia	<DGN-3,0g/dl	<3,0-2,0g/dl	<2,0g/dl	-	Zgon
Kliniczna ocena niewydolności wątroby	/-/	/-/	Asteriksje	Encefalopatia lub śpiączka	Zgon
Wątroba-inne objawy	Łagodne	Średnie	Poważne	Zagrażające życiu lub upośledzające sprawność	Zgon

Rzadko działanie hepatotoksyczne wywołują leki alkilujące jak cyklofosfamid, ifosfamid, mechloretamina, melfalan, chlorambucyl, które można stosować bezpiecznie u chorych z nieprawidłowymi parametrami wątrobowymi bez konieczności redukcji dawek. Łagodną hepatotoksyczność wywołują w 25% przypadków po kilku tygodniach leczenia pochodne nitrozomocznika (karmustyna, lomustyna i streptozocyna). Podczas leczenia dokсорubicyną, w przypadku wzrostu poziomu aminotransferaz, należy redukować dawki przy kolejnym cyklu leczenia.

Podczas leczenia alkaloidami barwinka (winkrystyna, winblastyna, winorelbina) wzrost poziomu ALT w surowicy koreluje z gorszym wypłukaniem leku z organizmu, co

zwiększa ryzyko neurotoksyczności. Taksoidy dają hepatotoksyczność u 20% chorych, a ryzyko powikłania rośnie wraz z dawką leku. Cisplatyna i karboplatyna dają hepatotoksyczność przejściową, która nie wymaga redukcji dawek leków w kolejnych cyklach.

Hepatotoksyczność występuje często podczas stosowania inhibitorów kinaz tyrozynowych. Dominuje postać wzrostu aminotransferaz, rzadziej hiperbilirubinemia. Najwyższy potencjał hepatotoksyczności ma lapatynib, pazopanib, ponatynib, regorafenib, sunitynib. Zgony z tym związane odnotowano w przypadku stosowania imatynibu, lapatynibu, pazopanibu, ponatynibu, regorafenibu i sunitynibu.

Postępowanie w przypadku hepatotoksyczności po TKI:

- Stopień 1 - bez modyfikacji dawkowania TKI, ściśle monitorowanie funkcji wątroby podczas następujących cykli,
- Stopień 2 - przerwanie leczenia do czasu powrotu wartości laboratoryjnych do stopnia 0-1, dalej - kontynuacja leczenia w zredukowanej dawce,
- Stopień 3 - przerwanie leczenia przynajmniej do czasu powrotu do stopnia 0-1; w przypadku braku hiperbilirubinemii można rozważyć kontynuowanie leczenia w zredukowanej dawce,
- Stopień 4 - powinno się na trwałe przerwać leczenie, zwłaszcza w przypadku dodatkowo występującej hiperbilirubinemii.

Z rzadszych powikłań po leczeniu chemioterapeutycznym należy pamiętać o możliwości wystąpienia perforacji jelit. To groźne dla życia powikłanie zdarza się po rozpoczęciu immunochemioterapii schematem R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon), stosowanej u chorych z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), w skład której wchodzi rytuksymab, odpowiedzialny za to powikłanie. Zaleca się wnikliwą obserwację chorych w pierwszych dniach od podania pierwszego cyklu według schematu R-CHOP i poinformowanie pacjentów o natychmiastowym kontakcie z lekarzem w przypadku wystąpienia dolegliwości bólowych brzucha. Perforację żołądka lub jelit niezmiennych chorobowo obserwowano podczas terapii przeciwciałami monoklonalnymi, bewacyzumabem (stosowanym w leczeniu raka jajnika, jajowodu, piersi, jelita grubego) czy ipilimumabem (leczenie zaawansowanego czerniaka).

Jednym z najniebezpieczniejszych powikłań chemioterapii ze strony układu krwiotwórczego jest neutropenia. Jest to zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych poniżej dolnej granicy normy. Występuje ona najczęściej po 7-14 dniach od podania leków. Okres, w którym spadek ten jest największy, nazywany jest nadirem. Dlatego pacjenci przed każdym cyklem chemioterapii mają wykonywane badania morfologii krwi, również wielu z nich ma kontrolę morfologii krwi w 7. – 10. dniu po podaniu leków.

Natomiast gorączka neutropeniczna (GN) jest to, wg Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ESMO), zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych poniżej 500/ul lub poniżej 1000/ul z przewidywanym spadkiem poniżej 500/ul w ciągu kolejnych 48 godzin oraz gorączki lub klinicznych objawów posocznicy. Gorączka neutropeniczna jest to stan bezpośredniego zagrożenia życia. Do czynników etiologicznych zaliczymy zakażenia

bakteriami Gram-dodatnimi (gronkowce, paciorkowce, enterokoki) - 49%, pałeczki Gram-ujemne (*E.coli*, *Klesiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*) -36%, etiologia mieszana -15%.

Do czynników ryzyka powikłań związanych z neutropenią należą: rodzaj stosowanej chemioterapii, zaawansowany wiek, zaawansowane stadium choroby, zły stan sprawności, zły stan odżywienia, występująca wcześniej neutropenia.

Do oceny ryzyka powikłań gorączki neutropenicznej i zgonu często stosuje się skalę oceny ryzyka powikłań GN wg Międzynarodowego Stowarzyszenia Wspomagającego Leczenia Nowotworów (MASCC). Przedstawiono ją w Tabeli 3. [Tab.3].

Tabela 3. Skala oceny ryzyka powikłań gorączki neutropenicznej wg MASCC

Cecha	Punkty
Objawy kliniczne zależne od nowotworu lub współistniejących schorzeń	
- brak lub niewielkie	5
- umiarkowane	3
- skurczowe ciśnienie tętnicze >90mmHg	5
- nieobecność POCHP	4
- nowotwór inny niż hematologiczny lub hematologiczny, jeżeli nie było wcześniej zakażenia grzybiczego	4
- nieobecność stanu odwodnienia	3
- wystąpienie objawów poza szpitalem	3
- wiek <60 lat	2

Maksymalna liczba punktów to 26. Niskie ryzyko powikłań występuje w przypadku liczby punktów >20. Śmiertelność chorych: >20 punktów 2-6%, 15-20 punktów 6-23%, <15punktów- 28-43%. Rozbieżności zależą od rodzaju bakterii, najwyższy wskaźnik zgonu notuje się w przypadku zakażenia bakteriami Gram-ujemnymi.

Do przyspieszenia odnowy szpiku kostnego po chemioterapii stosuje się czynniki stymulujące wzrost kolonii granulocytów (*granulocyte colony stimulating factor* G-CSF). Skracają one czas trwania nadiru i zmniejszają ryzyko wystąpienia infekcji bakteryjnej i grzybiczej, jak również stosuje się je jako uzupełnienie leczenia gorączki neutropenicznej.

Innym powikłaniem leczenia chemioterapeutycznego nowotworów złośliwych jest małopłytkowość, czyli zmniejszenie liczby płytek krwi poniżej 150 000/ul. Objawy skazy

krwotocznej najczęściej występują przy liczbie płytek krwi poniżej 30 000/ul. Wartością progową liczby płytek do rozpoczęcia lub kontynuowania chemioterapii jest wartość 100 000/ul.

Do oceny nasilenia małopłytkowości stosuje się stopnie wg *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE): I stopień - PLT dolny zakres normy (DZN) – 75 000; II stopień 50 000-75 000/ul; III stopień 25 000-50 000/ul; IV stopień <25 000 /ul; V stopień-zgon.

W leczeniu stosuje się sterydy, cyclonaminę, przetoczenie koncentratu krwinek płytkowych (KKP).

Do najczęstszych powikłań leczenia chemioterapeutycznego należą te ze strony układu sercowo-naczyniowego. Mogą one przyczyniać się do zwiększonej chorobowości i śmiertelności u pacjentów, którzy przebyli leczenie onkologiczne. Objawy choroby sercowo-naczyniowej mogą wystąpić nawet kilkadziesiąt lat po leczeniu przeciwnowotworowym.

Do powikłań chemioterapii dotyczących układu sercowo-naczyniowego należą: dysfunkcja mięśnia sercowego i niewydolność serca, choroba wieńcowa, zaburzenia rytmu serca, nadciśnienie tętnicze, choroby zakrzepowo-zatorowe, choroby naczyń obwodowych i udar mózgu, nadciśnienie płucne, powikłania osierdziowe.

Jednym z najistotniejszych problemów współczesnej onkologii jest dysfunkcja skurczowa mięśnia sercowego spowodowana chemioterapią, występująca jako bezobjawowy spadek frakcji wyrzutowej lewej komory lub jako objawowa niewydolność serca. Jest to najbardziej niebezpieczne powikłanie po leczeniu antracyklinami. Wyróżnia się 3 typy kardiotoxyczności poantracyklinowej: ostrą, wczesną i późną. Ostra kardiotoxyczność, występująca bezpośrednio po wlewie antracyklin, to głównie przemijająca dysfunkcja lewej komory, nadkomorowe zaburzenia rytmu serca, zmiany w elektrokardiogramie. Wczesna kardiotoxyczność występuje w ciągu pierwszego roku terapii, późna występuje kilka lat po leczeniu (średnio 7 lat) i jej częstość występowania ma związek z dawką kumulacyjną przyjętą w ciągu całego życia, np. dla doksorubicyny jest to dawka 400mg/m² (ryzyko od 5% po osiągnięciu kumulacyjnej dawki leku 400mg/m² do 48% przy dawce 700mg/m²).

Innymi lekami, które przyczyniają się do rozwoju dysfunkcji mięśnia serca są przeciwciała monoklonalne jak trastuzumab, bewacyzumab, pertuzumab, taksany - docetaksel i paklitaksel, cyklofosfamid, cisplatyna, inhibitory kinaz tyrozynowych jak sunitinib, pazopanib, sorafenib, dasatinib.

W przypadku stosowania przeciwciał anty - receptor typu 2 ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (anty-HER2) do czynników ryzyka kardiotoxyczności należą:

- wcześniejsze stosowanie antracyklin,
- krótki odstęp między leczeniem antracyklinami i anty-HER2,
- uprzednio występujące NT,
- starszy wiek,
- niska frakcja wyrzutowa lewej komory serca (LVEF).

W przypadku cyklofosfamidu ryzyko kardiotoxyczności wzrasta u pacjentów otrzymujących duże dawki >140mg/kg masy ciała przed przeszczepieniem szpiku kostnego. Ryzyko związane z dysfunkcją mięśnia sercowego w przypadku docetakselu wzrasta, gdy jest on stosowany łącznie z antracyklinami, cyklofosfamidem i trastuzumabem.

Mechanizmami odpowiedzialnymi za niedokrwienie mięśnia sercowego są: bezpośrednie działanie naczynioskurczowe, uszkodzenie śródbłonna, zatory tętnicze, zaburzenia przemian lipidowych prowadzące do przedwczesnej miażdżycy. Lekami wywołującymi najczęściej te powikłania są 5-fluorouracyl, kapecytabina, imatynib.

W trakcie chemioterapii mogą wystąpić różne zaburzenia rytmu serca, jak tachykardia zatokowa, bradyarytmie, tachyarytmie i zaburzenia przewodzenia. Część leków może wydłużać odstęp QT, co może prowadzić do zagrażających życiu zaburzeń rytmu serca jak *torsade de pointes*. Do leków tych należy trójtlenek arsenu, TKI (inhibitory kinaz tyrozynowych) jak wandetanib, wemurafenib, sunitinib, sorafenib. Ocena odstępu QT powinna być dokonana przed leczeniem onkologicznym, monitorowana w trakcie i po leczeniu, powinny być określone dodatkowe czynniki, które mogą wpływać na wydłużenie odstępu QT (zaburzenia elektrolitowe, przyjmowanie innych leków: przeciwwymiotnych, przeciwdepresyjnych, niektórych antybiotyków).

Do leków, które wywołują nadciśnienie tętnicze (NT) *de novo* lub powodują destabilizację wcześniej występującego NT, należą TKI - sunitinib, sorafenib, inhibitory VEGF jak bewacizumab (11-45%). NT może wystąpić na samym początku terapii do roku od początku leczenia.

Aby zmniejszyć ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych każdy pacjent z planowaną chemioterapią leczniczą i przedłużającą życie powinien być poddany skrupulatnej ocenie internistyczno-kardiologicznej, co w niektórych ośrodkach kraju dorównuje standardom najlepszych ośrodków kardioonkologicznych na świecie. Ocenie powinny podlegać czynniki ryzyka zależne od pacjenta (wiek, płeć, udokumentowana choroba sercowo-naczyniowa w wywiadzie, nieprawidłowe ekg, cukrzyca, zaburzenia lipidowe, niewydolność nerek, niedoczynność tarczycy) i od leczenia (przebyta- planowana chemioterapia kardiotoxyczna, zwłaszcza leczenie antracyklinami, przebyte napromienianie, zwłaszcza okolicy śródpiersia). Każdy pacjent przed każdym cyklem chemioterapii ma wykonane ekg; echo serca powinno być wykonane zawsze na początku leczenia, dalej w zależności od terapii co 3 - 6 miesięcy, a w przypadku terapii Herceptyną (trastuzumab) co 3 cykle. Schematy wykonywania echo serca różnią się w zależności od ośrodków onkologicznych - pacjenci z bardzo wysokim ryzykiem kardiotoxyczności (zależnym od leczenia- leki wysoce kardiotoxyczne jak np. antracykliny, trastuzumab, cyklofosfamid, ifosfamid i dodatkowo od pacjenta jak wiek >65lat i <15lat, płeć żeńska, udokumentowana choroba sercowo-naczyniowa, NT, cukrzyca, wcześniejsze leczenie antracyklinami, przebyta radioterapia klp), według Kliniki w Mayo, powinni mieć wykonywane echo serca nawet co 2 cykle. Badanie echokardiograficzne powinno być wykonywane w każdym przypadku wystąpienia objawów wskazujących na upośledzenie pracy serca, jak również ścisłym monitorowaniem echokardiograficznym powinni być objęci pacjenci ze spadkiem LVEF o 10% lub więcej do wartości poniżej dolnej granicy normy.

Do oceny ryzyka kardiotoxyczności służy również oznaczanie wyjściowego stężenia peptydu natriuretycznego (NT-proBNP lub BNP) oraz troponin sercowych TnI i TnT. Osoby z podwyższonymi biochemicznymi markerami uszkodzenia mięśnia serca wymagają dalszej skrupulatnej oceny kardiologicznej i badania echokardiograficznego, wdrożenia leczenia

kardiologicznego i dalszego monitorowania podczas chemioterapii i co najmniej przez rok u wszystkich chorych z podwyższonym stężeniem troponin w którymkolwiek oznaczeniu. Zaleca się sekwencyjne oznaczanie troponin sercowych w trakcie chemioterapii kardiotoksycznej, z częstotliwością zależną od stosowanej terapii i obciążeń sercowo-naczyniowych ze strony pacjenta.

Choroby nerek i zaburzenia elektrolitowe mogą być wynikiem stosowania leków, których używa się do leczenia nowotworów złośliwych. Nerki są główną drogą eliminacji wielu leków przeciwnowotworowych i ich metabolitów. Uszkodzenie nerek może skutkować opóźnionym ich wydalaniem i metabolizmem, czego powikłaniem może być ogólnoustrojowa toksyczność tych leków.

Istnieją dwie główne drogi wydalania przez nerki: filtracja kłębuszkowa i wydzielanie kanalikowe.

Dla leków chemioterapeutycznych pomiary ich stężenia w surowicy nie są zazwyczaj wykonywane. Regulacja dawek typowo bazuje na dwóch czynnikach: oszacowaniu GFR, który służy jako index funkcjonowania nefronu oraz ewaluacji klinicznych znaków toksyczności leku np. neutropenia, trombocytopenia. Metodami najpowszechniej używanymi przez klinicystów, służącymi do najbardziej dokładnego oszacowania GFR, opartymi na stabilnym stężeniu kreatyniny w surowicy, są równania oszacowania np. *Cockcroft- Gault, modification of diet in renal disease (mdrd)* i *chronic kidney disease epidemiology collaboration (ckd-epi)*.

Czynniki ryzyka nefrotoksyczności:

1. spadek objętości wewnątrznaczyniowej, spowodowany zewnętrzną utratą bądź sekwestracją płynów (jako wodobrzusze lub obrzęki),
2. współtowarzyszące stosowanie niechemioterapeutycznych nefrotoksycznych leków (antybiotyki aminoglikozydowe, niesterydowe leki przeciwzapalne (NLPZ-y) lub stosowanie radiologicznych jonowych środków kontrastowych u pacjentów z lub bez wcześniejszą dysfunkcją nerek,
3. przeszkoda w odpływie moczu wtórna do guza bazowego,
4. wewnętrzna choroba nerek, wtórna do innych chorób współistniejących lub z samym rakiem.

Pacjenci dializowani:

1. od czasu, kiedy nerki przestają funkcjonować, redukcja dawek może być potrzebna do uniknięcia nadmiernej ekspozycji i toksyczności leku,
2. oczyszczanie leku przez dializę musi być brane pod uwagę w trakcie chemioterapii u pacjentów leczonych hemodializą
 - dla leków, których znaczna część jest usuwana za pomocą hemodializy, chemioterapia powinna być administrowana po dializie, aby uniknąć usunięcia leku i utraty efektywności,
 - dla leków, które nie są znacząco usuwane za pomocą dializy, podawanie ich nie koreluje z czasem dializy,
 - usuwanie częściową dializą może być użyte do polepszenia tolerancji leku.

W tabeli 4. Przedstawiono leki nefrotoksyczne stosowane w chemioterapii nowotworów [Tab.4].

Tabela 4. Leki chemioterapeutyczne związane z nefrotoksycznością i sugerowane mechanizmy uszkodzenia nerek

Lek	Rodzaj toksyczności nerkowej	Mechanizm	Prewencja
Bevacyzumab i inhibitory czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) - axitinib, pazopanib, sorafenib, sunitinib	Białkomocz, Zespół nerczycowy	Nerkowa zakrzepowa mikroangiopatia	
Karboplatyna	Rzadko Hipomagnezemia, Nawracająca utrata soli	Uszkodzenie kanalików (odwracalne)	
Cetuximab	Hipomagnezemia	Uszkodzenie kanalików	
Cisplatyna	Niewydolność nerek, Kwasica nerkowa kanalikowa, Hipomagnezemia	Uszkodzenie kanalikowo-śródmiaższowe	Agresywne nawodnienie, Forsowna diureza, Substancje cytoprotekcyjne (np. aminofostyna)
Cyklofosfamid	Hiponatremia, Krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego	Bezpośrednie działanie na kanaliki dystalne	Użycie mesny, Adekwatne nawadnianie
Gemcytabina	Zespół hemolityczno-mocznicowy	Uszkodzenie mikroangiopatyczne	
Ifosfamid	Zespół Fanconiego, Nerkowa kwasica kanalikowa, Nefropochodna moczówka prosta, Krwotoczne	Uszkodzenie kanalików proksymalnych przez akroleinę i kwas chlorooctowy	Użycie mesny, Adekwatne nawadnianie, Monitorowanie poziomu elektrolitów

	zapalenie pęcherza moczowego		
Interferony	Białkomocz, Niewydolność nerek	Zmiany minimalne, ATN (ostra martwica kanalików)	
Interleukina-2	Azotemia przednerkowa	Hipoperfuzja nerek (wzrost przepuszczalności naczyń włosowatych)	Rygorystyczna selekcja pacjentów. Kontrola objętości i stanu hemodynamicznego. Unikanie innych nefrotoksyn,
Metotrexat	Niewydolność nerek Hiponatremia	Wewnątrzkanalikowe odkładanie metotrexatu Zespół niewłaściwego uwalniania wazopresyny; ang. <i>syndrome of inappropriate antidiuretic hormone hypersecretion (SIADH)</i>	Agresywne nawodnienie solą fizjologiczną, Alkalicacja moczu, Forsowna diureza-3litry/dzień
Mitomycyna C	Zespół hemolityczno-mocznicy (4 do 6%)	Uszkodzenia mikroangiopatyczne	
Nitrozomocznik	Przewlekłe śródmiąższowe zapalenie nerek z postępującą niewydolnością nerek	Szkliwienie kłębuszków nerkowych, Włóknienie kanalików	Aдекватne nawodnienie
Panitumumab	Hipomagnezemia	Uszkodzenie kanalików	

Rituximab	ONN	Zespół rozpadu guza	
Sorafenib	Białkomocz, Zespół nerczycowy	Nerkowa zakrzepowa mikroangiopatia	
Streptozocyna	Często białkomocz (65 do 75%); Zespoły cewkowe	Uszkodzenie kanalików proksymalnych	
Sunitinib	Białkomocz, Zespół nerczycowy	Nerkowa zakrzepowa mikroangiopatia	
Alkaloidy barwinka różyczkowego (winkrystyna, winblastyna)	Hiponatremia	SIADH	

Wnioski

Działania uboczne leków stosowanych w chemioterapii nowotworów są bardzo częste i dotyczą wielu narządów. Bardzo ważna jest wnikliwa ocena chorych przed kolejnymi kursami chemioterapii i wielodyscyplinarne postępowanie w przypadku pojawienia się powikłań. Kolejne kursy chemioterapii powinny być jak najrzadziej odraczane z powodu zaistniałych działań ubocznych leków, które przy odpowiednim leczeniu i zapobieganiu nie powinny wpływać na całokształt leczenia i końcowe rokowanie.

Piśmiennictwo:

1. Kalinka-Warzocha E. Zaburzenia układu pokarmowego. W: Krzakowski M, Potemski P, Warzocha K, Wysocki P. Onkologia Kliniczna. Gdańsk: Via Medica; 2014;16: 251-266.
2. Kruszyna T. Ostre i przewlekłe powikłania leczenia onkologicznego ze strony przewodu pokarmowego. www.mp.pl cytowane dnia 15.10.2017r.
3. Nowak ŁR. Możliwości postępowania w przypadku wystąpienia biegunki podczas chemioterapii. www.mp.pl cytowane dnia 15.10.2017r.
4. Krzyżak-Jankowicz M, Jankowicz R, Świętoniowski G. Nudności i wymioty u pacjentów z rozpoznaną chorobą nowotworową- regulacja receptorowa a wybór optymalnej farmakoterapii. Medycyna Rodzinna 2008; 4: 104-110.
5. Dębska S, Potemski P. Leczenie hormonalne chorych na raka piersi z nadekspresją receptora HER2. Onkologia w Praktyce Klinicznej 2010; 6(6): 301-310.
6. Piechal A, Blecharz-Klin K. Leki przeciwwymiotne. Medycyna po dyplomie 2014; 3.
7. Morawska M. Leczenie przeciwwymiotne. www.hematoonkologia.pl. 08.08.2011 cytowane dnia 12.10.2017.

8. Leczenie systemowe nowotworów. www.e-onkologia.am.wroc.pl. Przygotowane przez: Katedra Onkologii Akademii Medycznej, Wrocław 2008. cytowane dnia 12.10.2017.
9. Barro-Gomes S., i wsp. Rationale for setting up a cardio-oncology unit:our experience at Mayo Clinic. Cardio-Oncology 2016.
10. Irynotekan -charakterystyka produktu leczniczego. Cytowane dnia 12.10.2017.
11. Karakulska-Prystupiuk E. Kwas masłowy w hamowaniu biegunek w przebiegu chemioterapii- opis przypadku. Onkologia w Praktyce Klinicznej 2011; 7(1): 40-42.
12. Postępowanie w przypadku wystąpienia najczęstszych działań niepożądanych nowych inhibitorów kinazy tyrozynowej www.mp.pl 29.07.2016. cytowany dnia 20.10.2017.
13. Bojo M, Kalinka-Warzocha E, Błasińska-Morawiec M. Perforacja jelita cienkiego jako wczesne powikłanie leczenia systemowego według schematu R-CHOP u chorych na chłoniaka DLBCL- opis dwóch przypadków. Onkologia w Praktyce Klinicznej 2013; 9(2): 84-87.
14. Dale D.C. Leczenie neutropenii wywołanej chemioterapią przy użyciu czynników stymulujących wzrost kolonii. Onkologia w Praktyce Klinicznej 2005; 1(1): 49-53.
15. Potemski P, Krzakowski M. i wsp. Leczenie wspomagające. W: Krzakowski M, Warzocha K., i wsp. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 rok. Gdańsk: Via Medica; 2013: 535-623.
16. Strąg-Lemanowicz A, Leppert W. Rola onkologicznego leczenia systemowego u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową. Medycyna Paliatywna w Praktyce 2014; 8,1:11-22.
17. Czyż A. Powikłania hematologiczne. W: Krzakowski M, Potemski P, Warzocha K, Wysocki P. Onkologia Kliniczna. Gdańsk: Via Medica; 2014; 1(10): 155-167.
18. Opolski G, Krzakowski M, Szmit S. Rekomendacje Krajowego Zespołu Nadzoru Kardiologicznego i Onkologicznego dotyczące bezpieczeństwa kardiologicznego u chorych na raka piersi. Zapobieganie i postępowanie w powikłaniach sercowo-naczyniowych w raku piersi. Kardiologia Polska 2011;69(5): 520-530.
19. Stanowisko ESC dotyczące toksycznego wpływu leczenia onkologicznego na układ sercowo-naczyniowy w 2016r., opracowane pod auspicjami Komisji ESC do spraw Wytucznych Postępowania. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw toksycznego wpływu leczenia onkologicznego na układ sercowo-naczyniowy. Kardiologia Polska 2016;74(11):1193-1233.
20. Referowska M, Leśniak W. Toksyczność sercowo-naczyniowa leczenia przeciwnowotworowego. Omówienie stanowiska European Society of Cardiology 2016. Medycyna Praktyczna 2017; 2: 14-38.
21. Szmit S. Powikłania sercowo-naczyniowe leków onkologicznych w raku piersi. W: Opolski G, Krzakowski M. (red.). Postępowanie w powikłaniach sercowo-naczyniowych. Medical Education, Warszawa 2010: 73-128.
22. Farge D., et al. International clinical practice guidelines including guidance for direct oral anticoagulants in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. Lancet Oncol 2016; 17(10): 452-466.