

A szisztémás rákellenes kezelések toxicitásai

Dr. Nagykálnai Tamás
Magyar Szenológiai Társaság Kongresszusa
Kecskemét Hotel Granada
2013. Május 17-18.

Onkológiai kezelési elv

Egy daganatos betegnél a megfelelő daganatellenes regimen kiválasztását arra alapozzuk, hogy

- van-e igazoltan hatásos készítmény,**
- a kezeléshez kapcsolódó toxicitás hogyan aránylik a várható hatáshoz, a beteg klinikai állapotához és kísérő betegségeihez.**

Floyd J, Mirza I, Sachs B, Perry MC. Semin Oncol 2006;33:50-67.

1949 óta (mechlorethamin NSCLC kezelésére) >100 kemoterápiás anyagot fogadott be az FDA.

Rásterápia – risk/benefit

Az új orvosi kezelések bevezetése lényegileg azonos módon történik, de igen jellegzetes az onkológiában:

- Először nagy kockázatú („high risk”) betegeken alkalmazzák – nagy sikerrel, relatív kevés mellékhatással.
- Miután igazolódnak az új kezelés előnyei, egyre szélesebb betegpopulációra terjesztik ki alkalmazását – ahol az előny egyre kevesebb, a mellékhatás viszont relatíve egyre több.
- **Áttétes emlőrákban** pl. könnyű dönteni az anthracyclin és trastuzumab adagolás mellett, hiszen a beteg előbb-utóbb csaknem biztosan meghal daganatában, és a kockázat/előny arány a kezelés mellett szól.
- Jóval nehezebb a kérdés egy **fiatal, jó prognózisú beteg adjuváns kezelésénél**, ahol a halálozás abszolút csökkentésének esélye kicsi, és a hosszú idejű toxicitás kockázata nagy.

Witteles RM. JACC 2011;57:453-454.

Slamon DJ et al. N Engl J Med 2001;344:783-792.

Swain SM et al. Cancer 2003;97:2869-2879.

A gyógyszerek hatásosságát (és metabolizmusát) befolyásoló genetikai faktorok (= farmakogenetika)

Régi tapasztalat, hogy a gyógyszerek hatása és hatásossága betegenként erősen változhat a hatástalanságtól a súlyos, halálos mellékhatásig.

A genetikai információkat ma már felhasználják a betegség kockázatának felmérésére (BRCA1 mutáció), a kezelés megválasztása (emlőrákban a CYP2D6), a gyógyszer adagolására (CYP2C9 és VKORC1 a warfarin adagolásban, IGT1A1 irinotecan adagolásban)

Az egyéni genotípusra alapozott kezelés lenne mindig ideális, pl.:

TAMOXIFEN és CYP2D6

A CYP2D6 felelős a tamoxifen aktív metabolitjainak (4-HO-tamoxifen és endoxifen) képződéséért, a piacon lévő összes gyógyszer 25%-áért ez az enzim felelős. 71 funkcionális gén-változata van. A CYP2D6 allélek igen jelentős eltéréseket mutatnak a különböző betegek és etnikumok között:

- a rossz metabolizációhoz vezetők („null” allélek) főleg Európában
- a gyors metabolizációhoz vezetők Észak-Afrikában és Oceániában
- az intermediate allélek Ázsiában lokalizálódnak nagyobb mennyiségben

A metabolitoknak 100 x erősebb affinitásuk van az ösztrogén receptorhoz, mint a „parent” tamoxifennek.

A CYP2D4 null allél (rossz metabolizáció) esetén a beteg RFs-e és DFS-ja jóval rövidebb, mint a vad típusú (intermediate vagy extenzív metabolizációt indukáló) alléllal rendelkező betegeké



A szisztémás rákellenes kezelések toxicitásai

- Cardiotoxicitás
- Perifériás neurotoxicitás
- Hepatotoxicitás
- Renális toxicitás
- Myelotoxicitás
- Dermatológiai toxicitás
- Pulmonális toxicitás
- Gastrointestinális toxicitás
- Vasculáris toxicitás

Igen szűk terápiás index!
Gyorsan szaporodó sejtek
(csontvelő, spermatogonia,
GI crypták epitheliuma, stb.)

1681 irodalom!

Perry MC (ed). Toxicity of chemotherapy. Semin Oncol 1982;9:1-154.

Perry MC (ed). Toxicity of chemotherapy. Semin Oncol 1992;19:453-609.

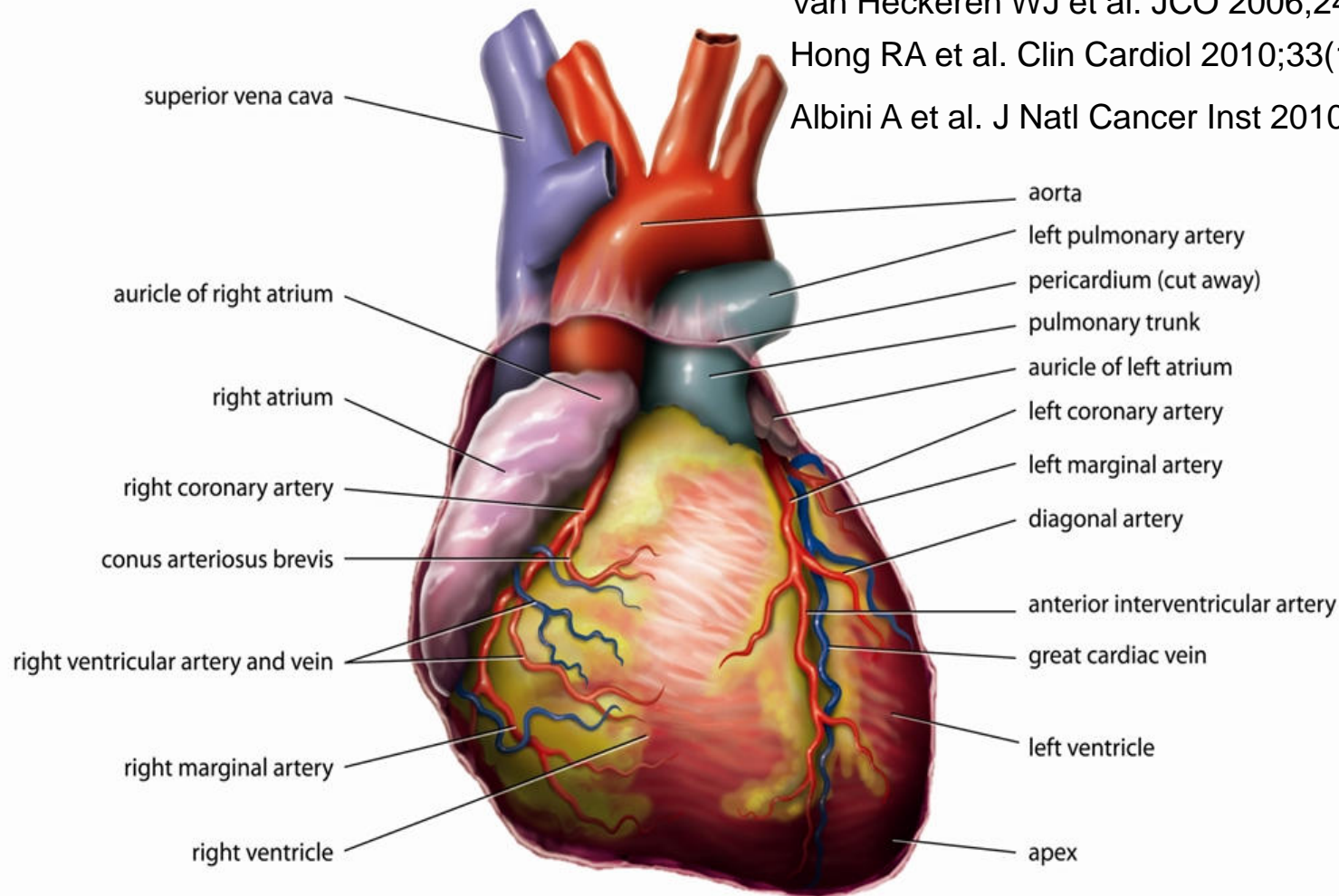
Weiss RB (ed). Toxicity of chemotherapy – the last decade. Semin Oncol 2006;33:1-148.

„Eljött az idő, hogy az onkológusok megismerkedjenek a kardiológusokkal”

Van Heckeren WJ et al. JCO 2006;24(10):1485-1488.

Hong RA et al. Clin Cardiol 2010;33(12):733-737.

Albini A et al. J Natl Cancer Inst 2010;102:14-25.



Cardiotoxicitás

A rákgyógyítás ritka, de jelentős komplikációja

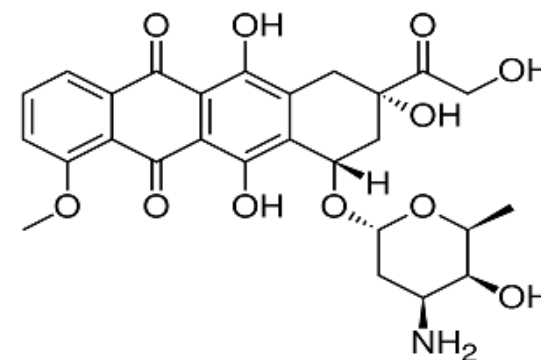
Doxorubicin: a leghatásosabb antitumoros gyógyszer

A cardiomyopathia gyakoriság függ a kumulatív dózistól (550 mg/m² fölött elviselhetetlenül nő a számuk).

Ok: vaskomplex, szabad gyökök képződése.

Figyelem!

- előzetes mediasztinális sugárkezelés,
- szívbetegek,
- gyermekek.



Epirubicin: a doxorubicin sztereoizomérje (kumulatív dózis küszöb 900-1000 mg/m²). A FEC100 a leghatásosabb regimen emlőrákban.

Liposomális doxorubicin formulációk: a károsult tumoros ereken át jobb az odajutás, viszont szekvesztrálódik a szívben, a GI traktusban. Myocet® és Caelyx/Doxil®.

Dexrazoxan: bis-dioxopiperazin (az EDTA-hoz hasonló). Igazolt cardioprotectív hatás – doxorubicin hatásossága megmarad?

Cardiotoxicitás

A rákgyógyítás ritka, de jelentős komplikációja

Taxánok (paclitaxel, docetaxel): önmagukban adva elhanyagolható a cardiotoxicitásuk, de anthracyclinekkel együtt adva fokozódik.

Időzítés: előbb doxorubicin, aztán paclitaxel.

A doxorubicin + paclitaxel mellett a doxorubicin kumulatív dózist 360 mg/m²-re ajánlott csökkenteni

A doxorubicin + docetaxel nem okoz jelentős cardiális hatást: a TAC kevesebb cardiális szövődémmel jár, mint a FAC.

Az EC és ET (epirubicin + docetaxel) összehasonlításában utóbbi alig cardiotoxikus.

Trastuzumab: önmagában 3-7%-ban cardiotoxikus, de nem dózis – függő, viszont az anthracyclin + trastuzumab erősen cardiotoxikus.

A HER2 protein a szívizomsejtek növekedésében és helyreállításában fontos szerepet játszik.

Cardiotoxicitás

A rákgyógyítás ritka, de jelentős komplikációja

A cardiotoxicitást monitorozni kell a kezelés során

Jelentősen heterogén az anthracyclin tolerancia (bár empirikusan a 450-500 mg/m² doxo- és 900-1000 mg/m² epirubicin a határ)

Endomyocardiális biopsia: az anthracyclin cardiomyopathia kimutatásának „gold standardja”.

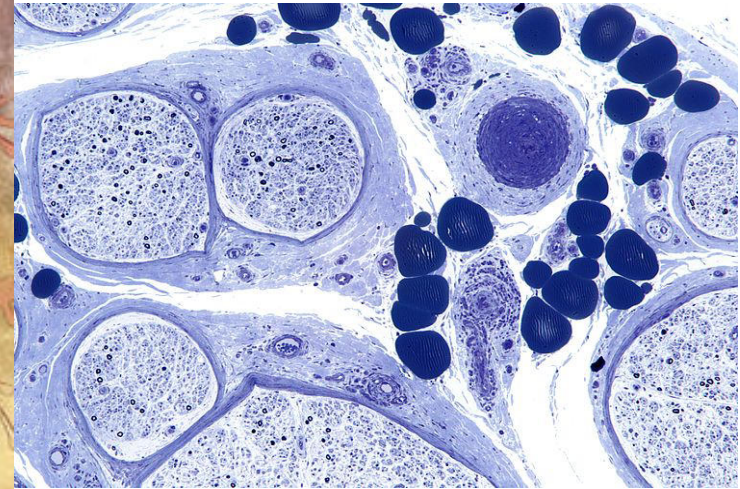
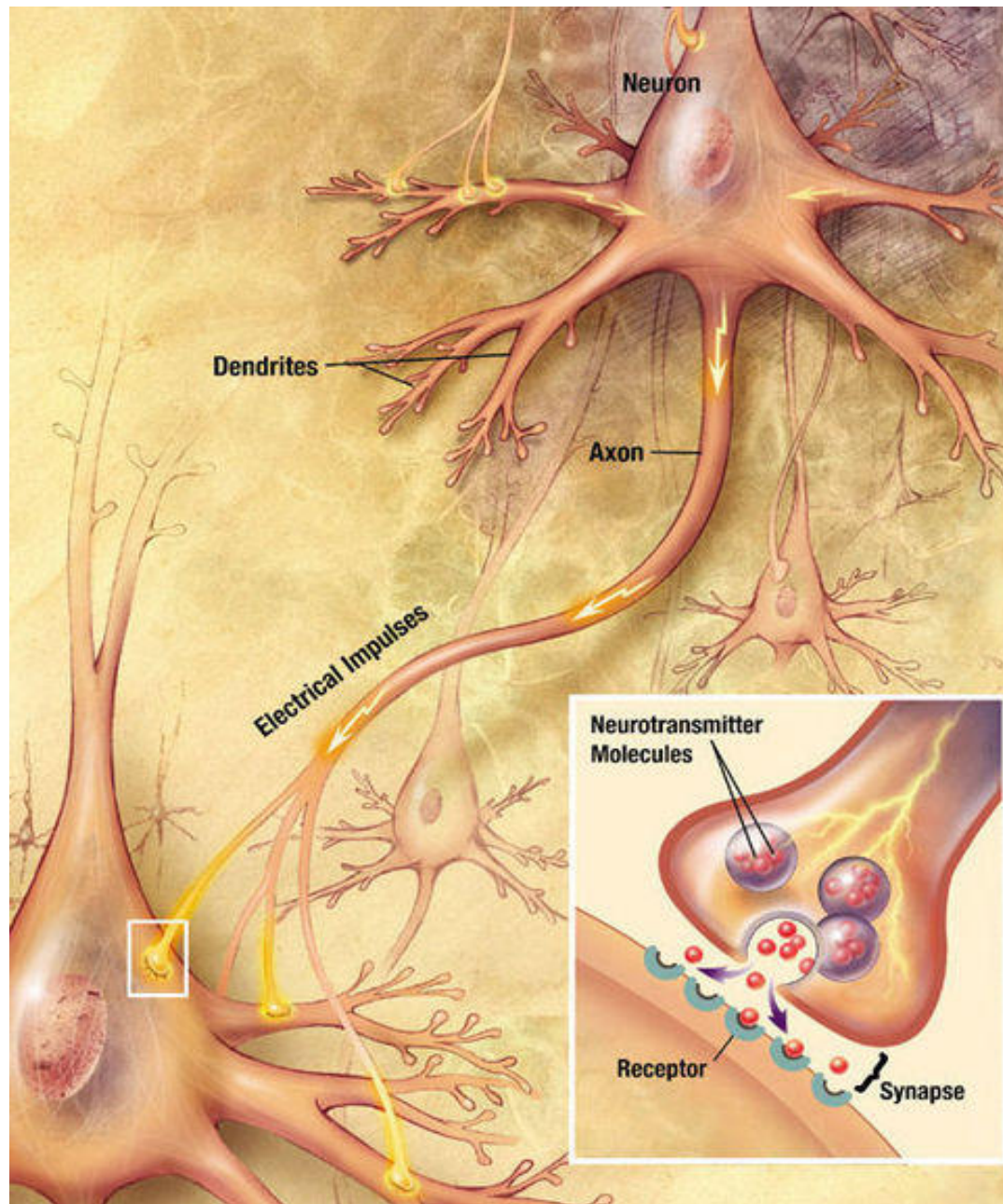
LVEF mérés: széles körben alkalmazható.

Radionuclid ventriculogram (RNVG): Tc 99m-el végzett MUGA

Antimyosin antitest scintigráfia: a myocardiális károsodás arányos az antimyosin antitest felvétellel.

Troponinok: a myocyta károsodás igen érzékeny markerei. Legalább a kényes helyzetekben (magas kumulatív dózis, high-dose kezelések, fiatalok, szívbetegek, stb.) végzendő labor-vizsgálat

Kezelés: kardiológus, ACE gátlók, stb.



Vasculitises perifériás neuropathia

Perifériás neurotoxicitás

Gyakori klinikai probléma, nincs sem standard kezelés, sem prevenció

A kemoterápia által indukált perifériás neuropathia (CIPN) leggyakoribb okozói: ***taxánok, platinák, vinca alkaloidák, thalidomid, bortezomib.***

Szenzoros, motoros, vegyes neuropathia, demyelinizációs neuropathia

Szenzoros: bortezomib, carboplatin, cisplatin, etiposid, gemcitabin, ifosfamid, interferon- α , misonidazol, oxaliplatin, procarbazin, suramin, thalidomid

Motoros: botulismus, ólom, tetanus, stb.

Szenzoros + motoros: arabinosid C, A, G, docetaxel, epothilonok, hexamethylenmelamin, paclitaxel minden változata, vincristin, vinblastin, vinorelbin, vindesin

A klinikai megjelenés szubjektív, elsősorban tiszta **érzés-zavar** (progresszív distális szimmetrikus tünetek: zsibbadás, merevség, bizsergés, tűszúrás, égés, csökkent vagy megváltozott tapintás, esetleg fájdalmas, fokozott érzékenység a kezekben, lábakban).

Izolált **motoros eltérés** szenzoros eltérés nélkül ritka, és általában más okból van: szteroid myopathia, diabetes, cachexia, Eaton-Lambert myastheniás syndroma, paraneoplázia, Charcot-Marie-Tooth betegség, stb.

Perifériás neurotoxicitás

Gyakori klinikai probléma, nincs sem standard kezelés, sem prevenció

A CIPN kezdete: fokozatosan progresszív – néha rapid.

Diff. diagnózis: az egyéb disztális szimmetrikus neuroszoros képektől kell elkülöníteni, pl.: paraneoplasziás szenzoros neuropathia, diabeteses neuropathia, toxikus/metabolikus neuropathiák.

Szimmetrikusan progresszíven jelennek meg először a lábujjakban, majd a kéz ujjában a parestheziák, hyperestheziák, hypoestheziák, dysestheziák („stocking-glove distribution”). Ugyanakkor eltűnnek a mély ín-reflexek – először distálisan, majd proximálisan.

Szenzoros tünetek csökkent vagy teljesen hiányos propiocepció, vibráció, érintési zavar, két pont megkülönböztetése, hőérzet, érintés/fájdalom típusosan csökkent. A napi tevékenység sérül (járás, gombolkozás, vezetés, írás, gépelés, stb.)

Perifériás neurotoxicitás

Gyakori klinikai probléma, nincs sem standard kezelés, sem prevenció

A CIPN pathomechanizmusa pontosan nem ismert. A neurotoxikus kemoterápia legfontosabb anatómiai targetje a DRG (dorsal root ganglia) és az afferens és efferens axonok, melyek a központi idegrendszeren kívül esnek. A DRG-nek és a perifériás axonoknak viszont **nincs hatásos neurovasculáris barrierje**, ezért a káros nagymolekulájú anyagok a DRG-t körülvevő, és az axonok melletti interstitiumba képesek diffundálni. Ráadásul a DRG és az axonok erei (epineurális erek) ablakokat tartalmaznak, a gyógyszerek fehérjékhez kötött és nem kötött formája is az **epineurinum**ba jut, az idegrostok mellett diffundál. Az endoneurális kötegekben nyirokerek sincsenek, tehát a toxikus anyagok eltávolítása nehéz.

Boncoláskor nagy koncentrációban lehet platinákat a DRG-ben, taxánokat a perifériás axonokban találni.

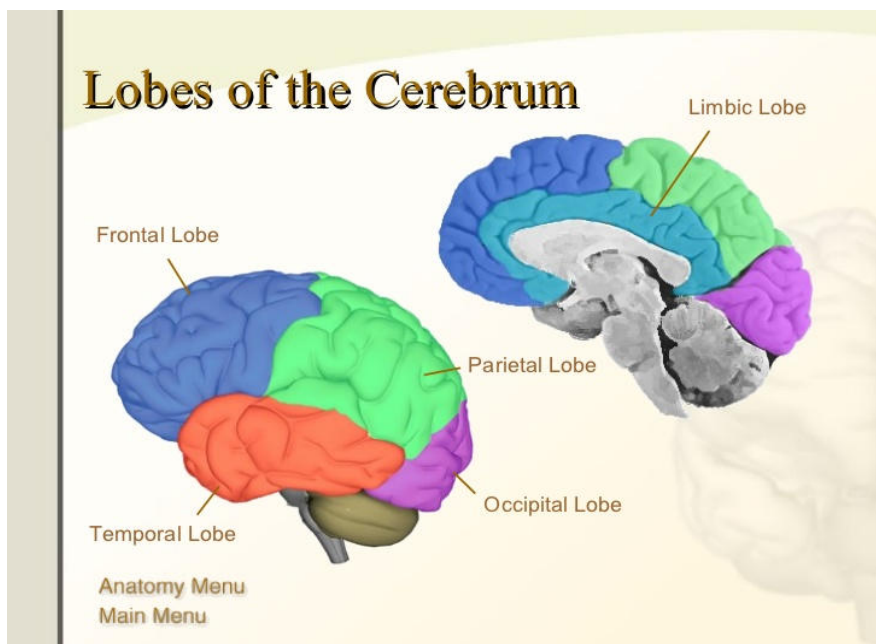
Kezelés (?): nerve growth factor (NGF), amifostin, glutathion, glutamin, glutamat, gabapentin, carbamazepin, Ca/Mg infúziók, duloxetin, Tavocept

Centrális neurotoxicitás

„Chemo-brain”

Kemoterápiás kezelés után beálló memória-zavar („chemo-fog”-nak is nevezik, de a pontosabb definíció a „kemoterápiával összefüggő kognitív diszfunkció”).

Valószínűleg **nem egyedül** a kemoterápia következménye: szerepet játszik a szorongás, a depresszió, a fáradtság, az anaemia, stb.

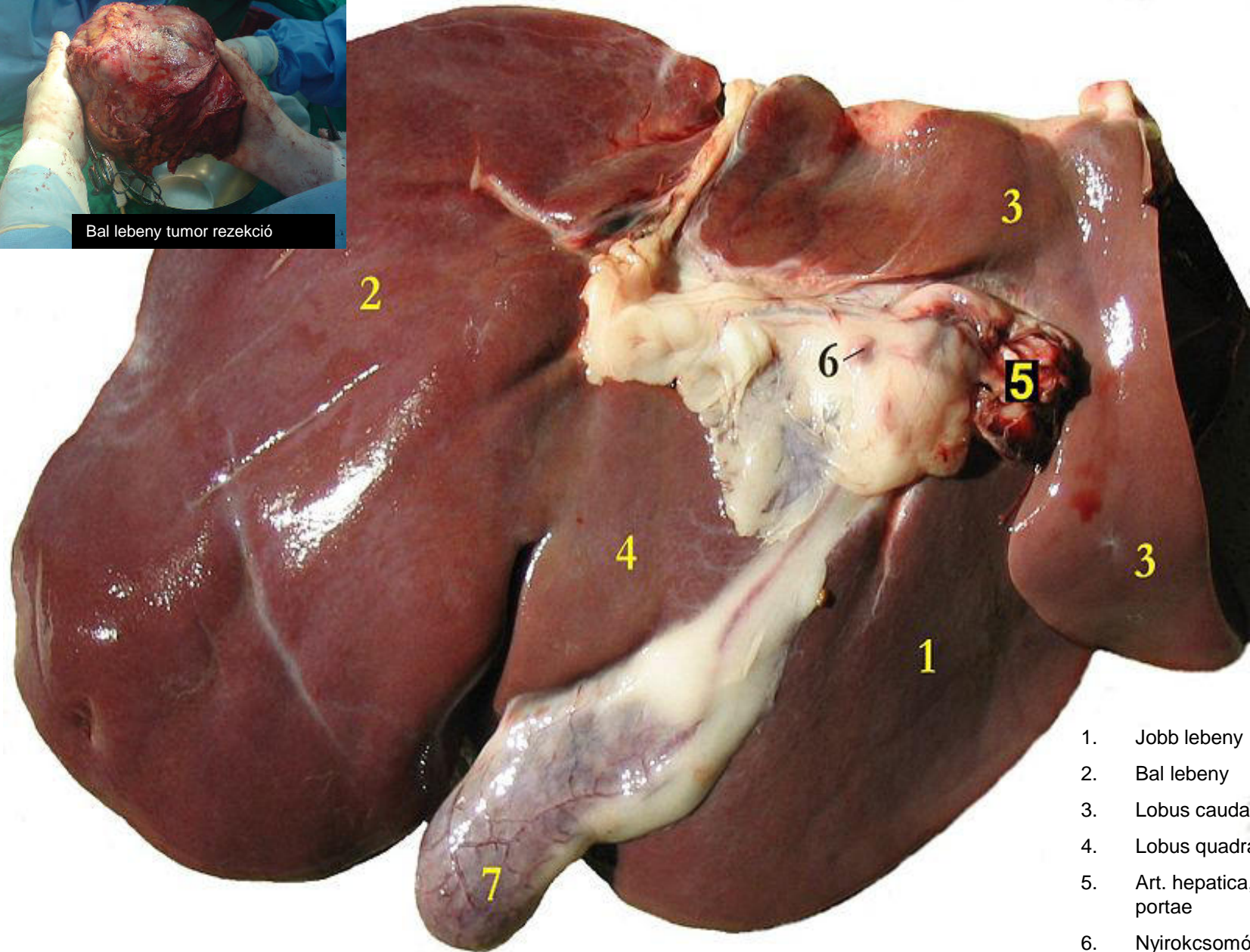


Kockázatát növelik a következők:

- Egyidejű agyi sugárkezelés
- Nagydózisú kemoterápia
- Fiatal életkor



Bal lebeny tumor rezekció



1. Jobb lebeny
2. Bal lebeny
3. Lobus caudatus
4. Lobus quadratus
5. Art. hepatica, v. portae
6. Nyirokcsomók
7. Epehólyag

Hepatotoxicitás

Gyakoriak a májfunkciós eltérések az onkológiában (is)

Az enzim-emelkedés okai:

- A daganat toxikus hatásai
- Májmetasztázisok
- Vena portae thrombosis
- Paraneopláziás szindrómák (pl. cholestasis = Stauffer-szindróma)
- Amiloid vagy könnyű-lánc lerakódások
- Régebben fennálló májbetegség
- Kemoterápiás gyógyszerek
- Egyéb hepatotoxikus gyógyszerek összeadó hatása
- Kísérő betegségek (állapotok)
- Fertőzések

Jelenleg nem áll rendelkezésre a májfunkciók értékelésére szolgáló univerzális kvalitatív teszt.

Hepatotoxicitás

Májfunkciós eltérések gyakran láthatók onkológiai betegeken (is)

A WHO Common Toxicity Criteria (CTC) 0-4-ig terjedő grade-be sorolja a toxicitást az ALP, bilirubin, GGT, AST, ALT, hypoalbuminemia, máj-nagyobbodás, és a portális vénás áramlás szerint

Hepatotoxicitás formái: nekrozis, cholestasis, steatosis, ductális fibrosis, peliosis hepatis, vénás elzáródás, leggyakrabban hepatocelluláris károsodás (közvetlenül a membrán integritás sérülése, vagy közvetve az immunválasz okozta sérülés miatt)

Megjelenés transaminitis, vénás elzáródás, fulmináns hepatikus működési zavar, vagy akár daganat formában.

Hepatotoxicitás

Májfunkciós eltérések gyakran láthatók onkológiai betegeken (is). Kemoterápiás szerek pl:

Cyclophosphamid a májban degradálódik, az acrolein és a foszforamid-mustár erősen cytotoxikus. A p450 oxidatív rendszert a predisolon, allopurinol, és fenobarbitál befolyásolja. Kevésbé hepatotoxikus.

Platinák átmenetileg emelik az AST-t, ALP-t, bilirubint, oxaliplatin fatális fibrotikus vénás elzáródást okozhat.

5-FU nagyon ritkán hepatotoxikus.

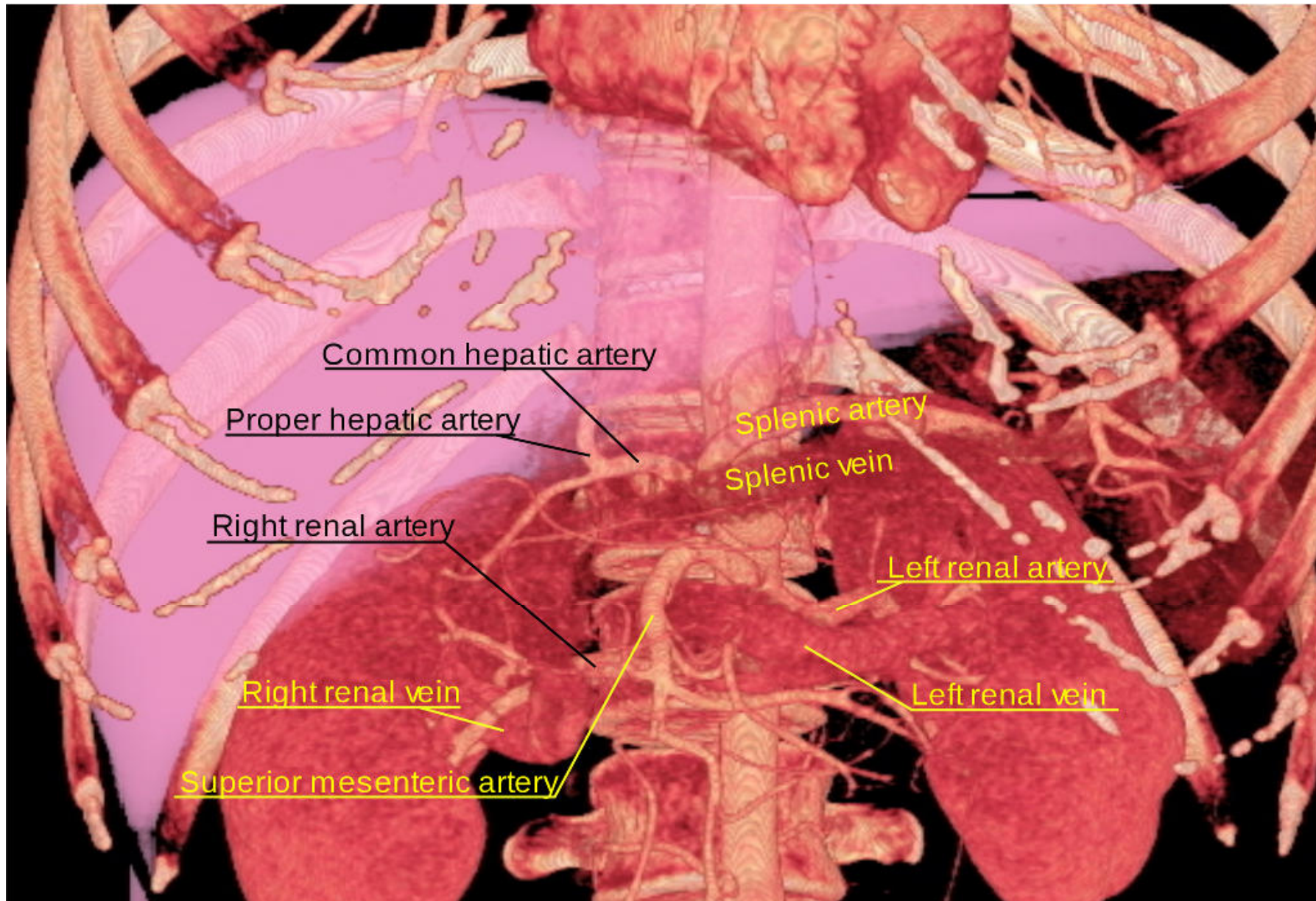
Doxorubicin interkalálja a DNS-t, gátolja a topoizomerázt, megváltoztatja a membrán-működést, szabad gyököket képez. Hepatotoxicitása minimális, inkább a cardiológiai eltérések dominálnak.

Vinca: átmenetileg emelhetik az aminotranszferázokat, min. toxicitás

Taxánokat a máj választja ki, az enzimek emelkednek. Rendszerint más toxicitások miatt kell redukálni a dózist.

Pharmacogenetika: egyéni kockázati felmérés

A vesék és ereik elhelyezkedése egy 3D-be és színesbe renderált hasi CT-n



Nephrotoxicitás

Számos antitumoros anyag (és metabolitja) a vesével távozik, akut és krónikus toxicitások keletkeznek

A veseműködés értékelése a glomeruláris filtrációs rátán (GFR), a vese vérátáramlásán és a proteinurián alapul. A GFR egy olyan markert mér, ami szabadon filtrálódik a vesében (metabolizmus, tubuláris szekréció vagy reabszorpció nélkül). Ilyen a gold standard **INULIN**. A klinikumban nem használjuk. A **kreatinint** a tubulusok szekretálják, és károsodott vesefunkcióban másutt is eliminálódik.

Nomogrammat és egyenleteket alkottak (pl. Cockcroft-Gault). Normál és kissé csökkent veseműködésben alulértékeli a GFR-t.

Vizelet fehérje mennyiségi mérése, és a marker-fehérjék (albumin-transzferrin, alfa-1-mikroglobulin, béta1-mikroglobulin) mérése pontosan jelzi a nephron sérülés helyét és kiterjedését.

A tubuláris funkció mérésére a cukor, húgysav, calcium, foszfor, magnézium frakcionált kiválasztása. Proximális tubulus: foszfát, bicarbonát, és kismolekulájú fehérje kiválasztás küszöb. Disztális tubulus: vizelet ozmolaritás és pH.

Nephrotoxicitás

Számos antitumoros anyag (és metabolitja) a vesével távozik, akut és krónikus toxicitások keletkeznek

Kockázati faktorok egyéb vesekárosodás, életkor, magas vérnyomás, csökkent intravasculáris volumen, csökkent folyadékbevitel, NSAID-k, vizelet okklúzió, myelomában prerenális uremia (hyperviscositás), stb.

Platinák akut, prox. tubulus zavar képében jelentkeznek (jelentősen csökken itt a nátrium és a víz visszaszívása). 48-72 óra múlva a disztális tubulus reabszorpciója is károsodik (polyuria jelenik meg), növekszik a vasculáris rezisztencia. Részben a kaszpáz-3-on keresztül a vesesejtek apoptózisa következik be. Nagy adagok esetén nem apoptózis, hanem nekrozis áll be. Az anti-apoptotikus protein bcl-X alacsonyabb expressziója miatt a sejtek érzékenyebbek cisplatin-ra. Hosszú követésnél a creatinin clearance átlag 15%-os csökkenése látható. A tubuláris károsodás miatt évekig hyponatraemia, hypomagnesaemia, esetenként hypocalcaemia állhat fenn. 1977 óta sós oldatos hidrálás javasolt, hogy csökkentsék a vesék platina-expozícióját. Protectív hatás: amifostin (glutathion analóg), Na-thiosulfát (de ez csökkenti az platina antitumoros hatását is).

A platina nephrotoxicitása kumulálódik!

Nephrotoxicitás

Számos antitumoros anyag (és metabolitja) a vesével távozik, akut és krónikus toxicitások keletkeznek

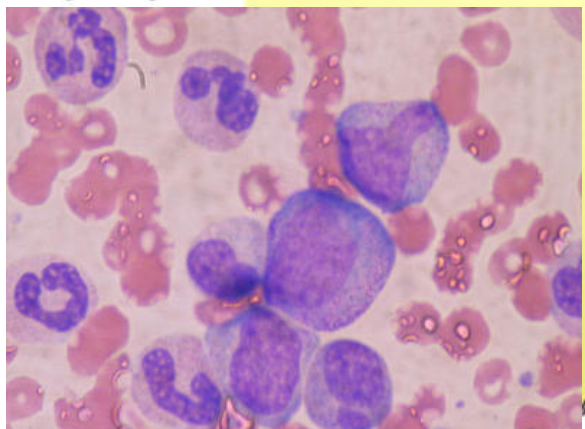
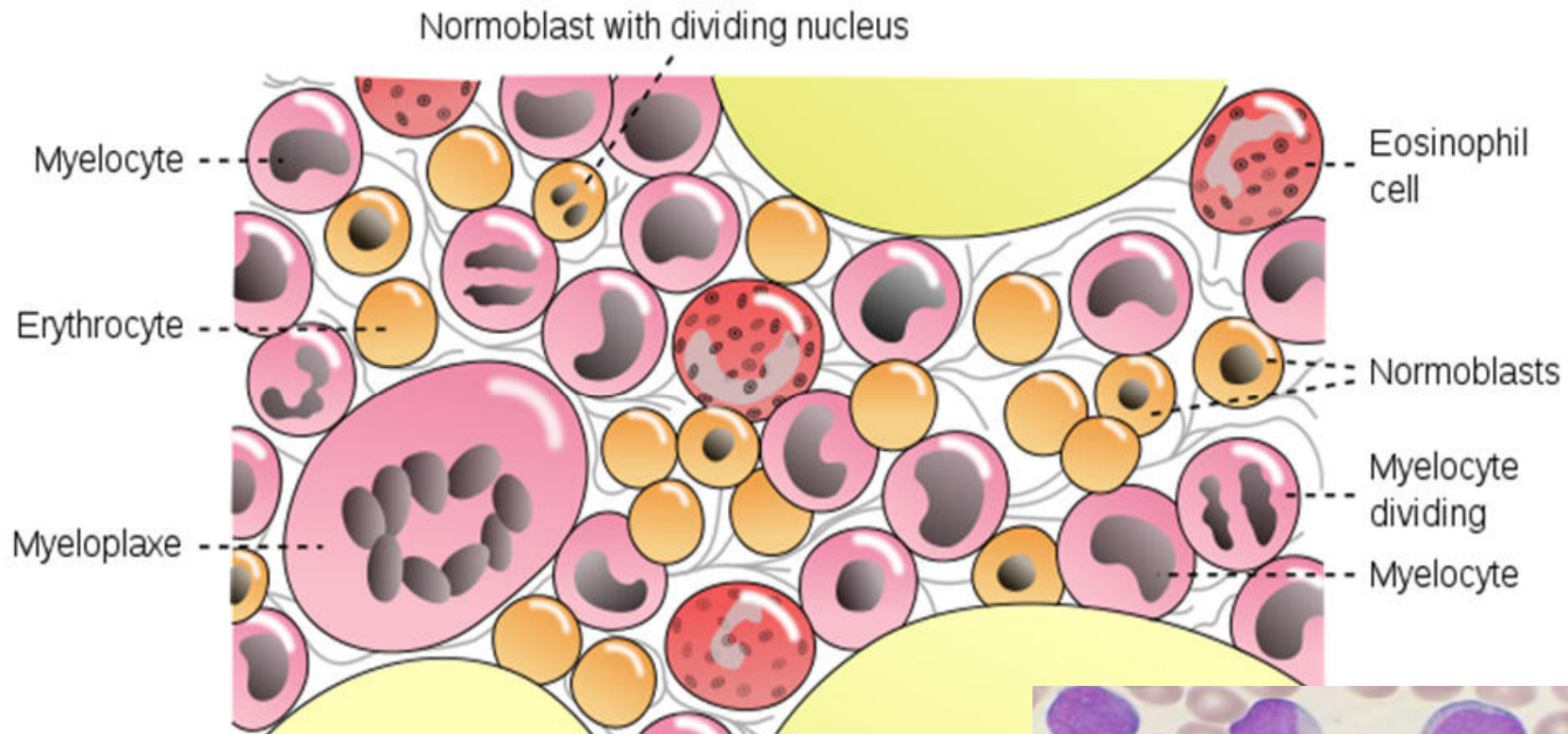
Carboplatin kedvezőbb toxicitási profil (több myelotoxicitás, kevesebb nephrotoxicitás).

Oxaliplatin nincs klinikailag jelentős vese-eltérés

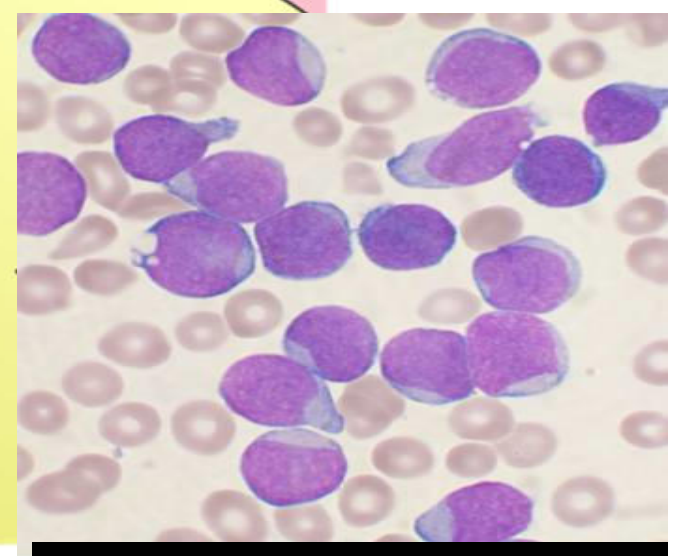
Cyclophosphamid és ifoszfamid: analógok, mindkettő metabolitja az acrolein, mely vérzéses *cystitist* okoz. Sós hyperhydráció, ill. mesna lényegesen csökkenti. Az ifoszfamid jóval erősebben nephrotoxikus (chloroacetaldehyd-képzése a CTX 40-szerese), egyetlen adagja is képes tubuláris nekrozist és veseelégtelenséget okozni, ezért a dózis frakciókban adandó. Általában a prox. tubulus károsodás jellemzi, nem a glomerulus károsodás (glucosuria, tubuláris acidosis, hypokalemia, proteinuria, hypophosphatemia). Renális diabetes insipidust okozhat.

Mitomycin veseelégtelenséget, microangiopathiás hemolytikus anemiát, végül thrombotikus thrombocytopeniás purpurát/hemolytikus urémiás szindrómát (TTP-HUS) okozhat.

Methotrexate-ot és metabolitját (7-OH-MTX) a tubulusok aktívan szekretálják, precipitálódhatnak a tubulusokban és a gyűjtőcsövekben. Erős hydráció és alkalinizálás szükséges már az MTX nagy adagjai előtt 12 órával.



Prekurzorok: promyelocytá, metamyelocyták, „band” sejtek, szegmentált neutrophilek.



B-sejtes akut lymphoblastos leukémia

Myelotoxicitás

A legjelentősebb dózis-korlátozó toxicitás 3 formája: neutropenia, anaemia, thrombocytopenia

Neutropenia a legveszélyesebb myelosuppressziós tünet. A 20 éve bevezetett hematopoietikus növekedési faktor kezelés jelentősen csökkentette a gyakoriságát, de kevésbé alkalmas a febrilis neutropenia (FN) kezelésére

FN általában 8-9% halálozással jár, hematológiai daganatokban ez 15%

A neutropenia mélysége és hossza befolyásolja a prognózist (1000-nél kevesebb, 7 napig tartó neutropenia életveszélyes). Egyéb kockázati faktorok: életkor, nem, ált állapot, tápláltság, immun-hiány, társbetegségek

NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events fehérvérsejt

Grade 1	Normál alsó határa – 1500/ μ l
Grade 2	1500 – 1000/ μ l
Grade 3	1000 – 500/ μ l
Grade 4	<500/ μ l

G-CSF: filgrastim (Neupogen), pegfilgrastim (Neulasta), **GM-CSF:** sagramostim (Leukine) szignifikánsan (50-70%-al) csökkentik a FN kockázatát, **DRÁGA!**

Myelotoxicitás

A legjelentősebb dózis-korlátozó toxicitás 3 formája: neutropenia, anaemia, thrombocytopenia

Anaemia: gyakorisága emlő és colorectális rákban mintegy 20%, ovarium-tumorban, tüdőrákban, lymphómában 50-60%. Kombinációs regimeneknél akár 70%, vagy magasabb grade (pl. CHOP). Dose-dense regimeneknél csaknem minden esetben. Kockázati faktorok: életkor, PS, irradiáció, előzetes kemo, decetaxel, topotecan, gemzar.

NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events hemoglobin

Grade 1	Normál alsó határa – 10.0 g/dl
Grade 2	10.0 – 8.0 g/dl
Grade 3	8.0 - 6.5 g/dl
Grade 4	<6.5 g/dl

Kezelés inkább reaktív, mint proaktív. Transzfúzió, rekombináns humán erythropoietin (rhEPO)(Eprex, Procrit, Aranesp). A hypoxiás tumor kevésbé radioszenzitív (leginkább fej-nyak tu). **DRÁGA**

VIGYÁZAT! sok daganatsejten erythropoietin receptorok vannak (!!!), és az erythropoietin növekedési faktorként hathat, magasabb a recidivák száma, rövidebb a tünetmentes időszak, rosszabb a túlélés, több a thrombózis, stb.

Myelotoxicitás

A legjelentősebb dózis-korlátozó toxicitás 3 formája: neutropenia, anaemia, thrombocytopenia

Thrombopenia okai: kemoterápia, direkt tumorterjedés a csontvelőbe, a velőműködés elnyomása más okból. Régebben ritkább volt, ma már gyakoribb (gemzar, kombinációk). Életveszélyes állapot, de halálos vérzés ritka.

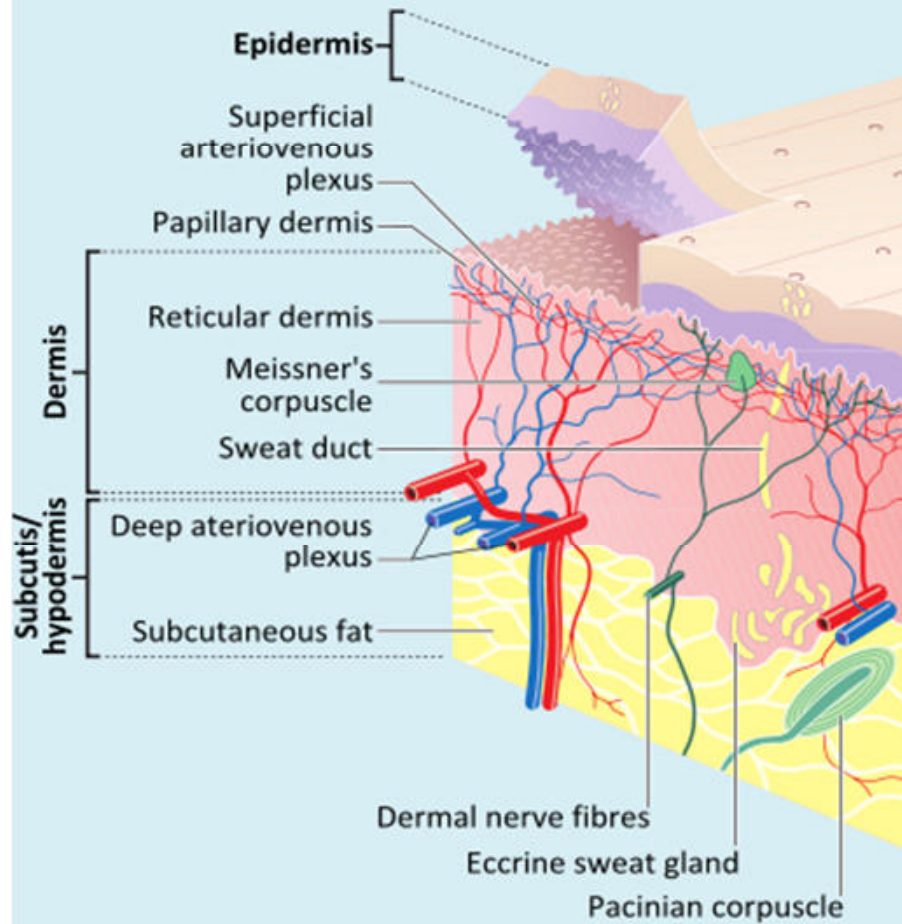
***NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events* thrombocyta**

Grade 1	Normál alsó határa – 75.000/ μ l
Grade 2	75.000 – 50.000/ μ l
Grade 3	50.000 – 25.000/ μ l
Grade 4	<25.000/ μ l

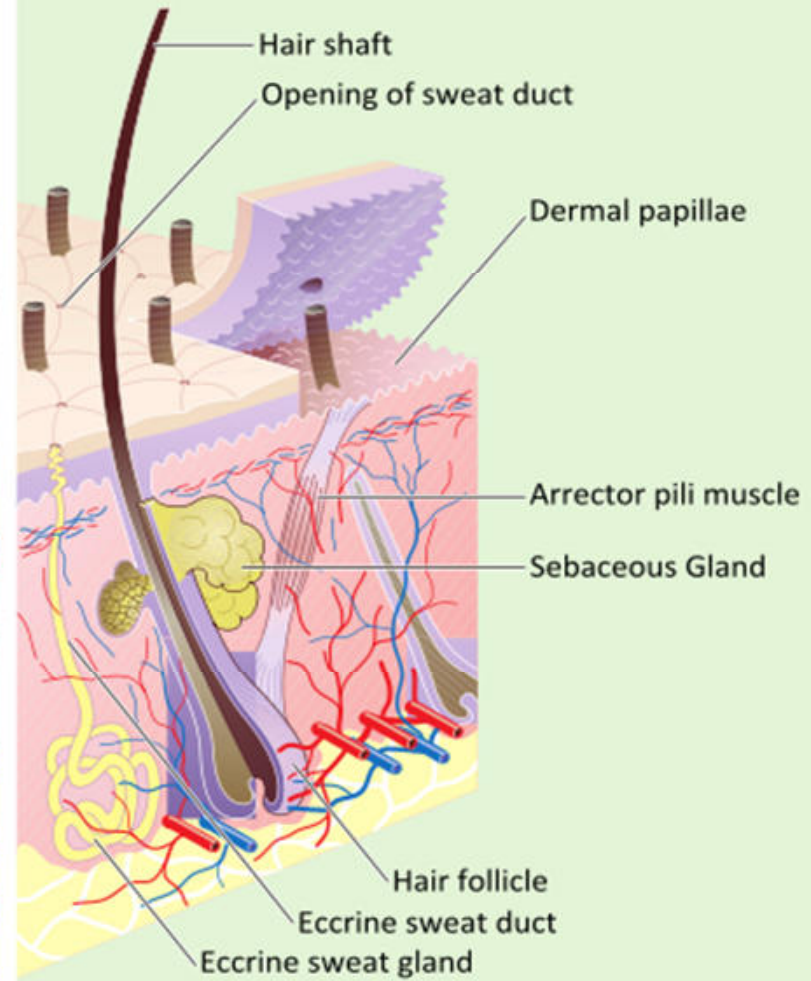
Thrombocyta transzfúzió akár profilaktikusan is (pl. akut leukémiákban). 30-60%-ban refrakterek a betegek. A fokozott thrombocyta-felhasználás okai: coagulopathia, splenomegália, láz, gyógyszerek, alloimmunizáció = humán leukocyta antigén /HLA/ elleni antitestek

Rekombináns humán interleukin-11 (rhIL-11 = oprelvekin = Neumega) csökkenti a thrombocyta-transzfúzióra szorulókat számát, de nem játszik fontos szerepet. **DRÁGA!**

Thick skin (hairless)



Thin skin (hairy)



Dermatológiai toxicitás

Legnagyobb szervünk a bőr, igen magas metabolikus rátával, ezért az egyik legfontosabb toxicitási target

A gyorsan osztódó sejtek (magas metabolikus ráta) vannak veszélyben:
haj, köröm, bőr, gastrointestinális nyálkahártya, stb.

Csaknem minden kemoterápiás szer, monoklonális antitest, növekedési faktor inhibitor, kismolekulájú TK gátló, proteasom gátló bőr (köröm, haj) toxikus tünetekkel jár, melyek erősen rontják a QoL-ot.

Acrális erythrodysesthesia (Hand-Foot sy): fájdalmas erythematosus plakkok a tenyéren és talpon, jelentős hámlással gyógyul

Radiation recall: az előző sugárkezelési mező dermatitise reaktiválódik

Eccrin squamous syringometaplasia: erythematosus papulák

Neutrophil eccrin hydradenitis

Onychodystrophia, onycholysis

Pigment-elváltozások (diffúz, flagellált, vénák fölötti, köröm, fogak)

Sweet-szindróma (acut febrilis neutrophil dermatosis)

Dermatológiai toxicitás

Legnagyobb szervünk a bőr, igen magas metabolikus rátával, ezért az egyik legfontosabb toxicitási target

Taxánok >80%-ban cután, >40%-ban köröm mellékhatások.

Scleroderma-szerű reakció, fixed drug eruption (FDE), cután lupus erythematosus, radiation recall. Acrális erythrodysesthesia („hand-foot szindróma”): a gyógyszer az eccrin verejtékmirigyekre hat. 3-5 hét alatt múlik el jelentős hámlás formájában. Pyridoxin 3x50 mg, hűtőkesztyű (Akromed), szteroid.

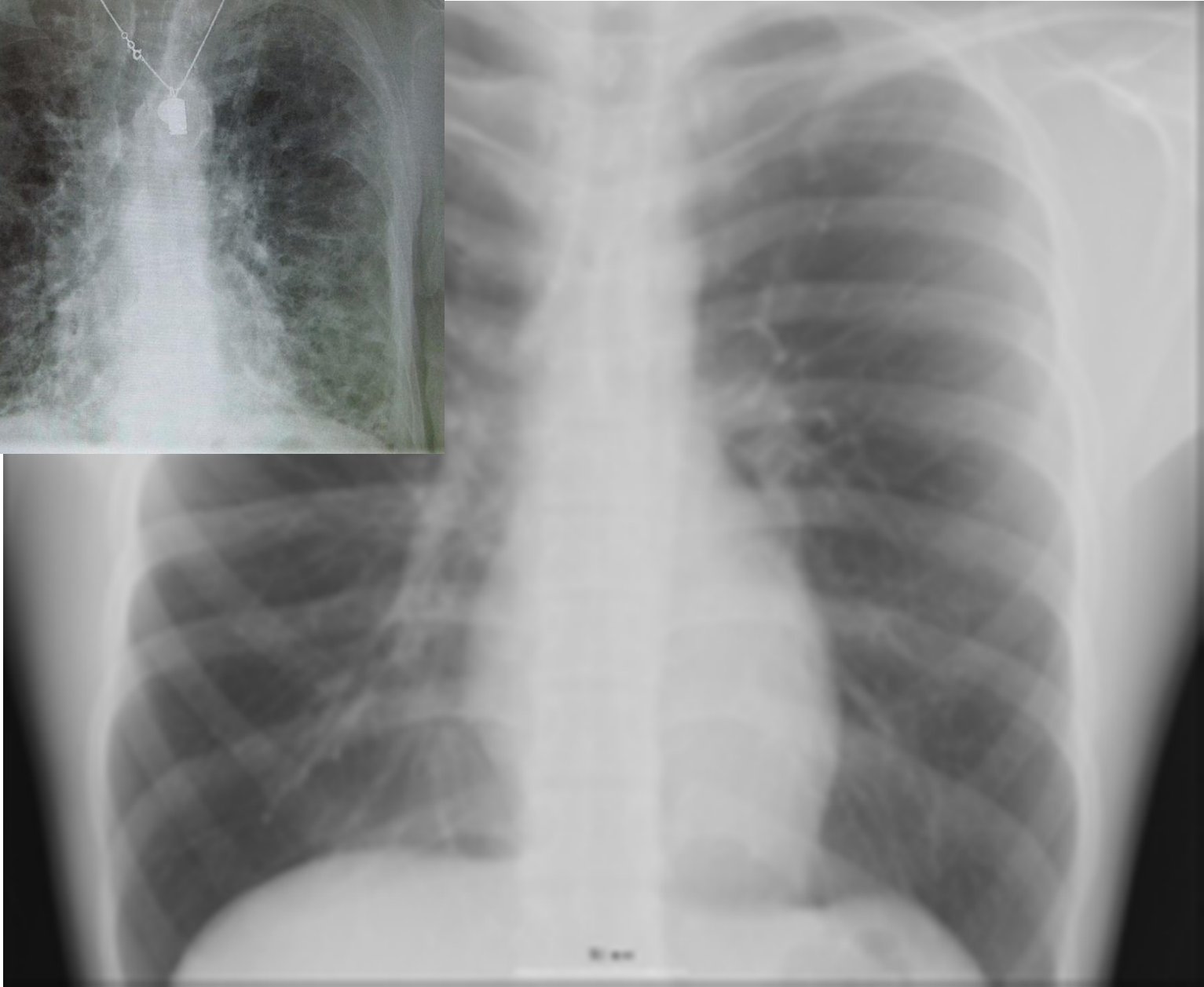
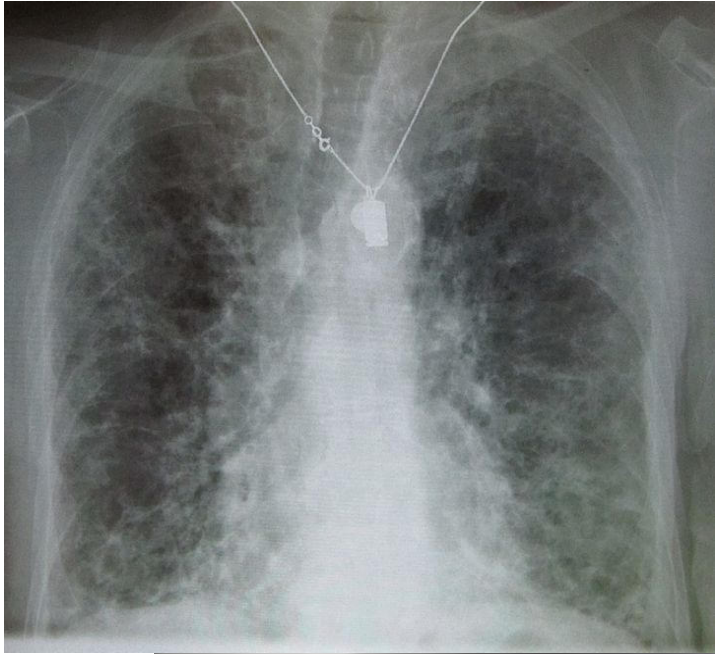
Liposomális doxorubicin 2-50%-ban acrális dysesthesia (hűtés, 99%-os dimethylsulfoxid, pyridoxin, methylprednisolon).

Antimetabolitok (gemcitabin, capecitabin, pemetrexed): >50% hand-foot szindróma, pyogén granuloma, viszont az actinic keratosis gyógyul

Topo I gátlók (topotecan, irinotecan): morbilli-szerű kiütés, stb.

Monoclonális antitestek (trastuzumab, rituximab): minimális

Kismolekulájú TKI-k (imatinib): 33-90% valamilyen kiütés, néha pustulosis, Sweet-szindróma, Stevens-Johnson-szindróma, stb.



Pulmonális toxicitás

Progrediáló nehézlégzés, infiltráció, láz

Onkológiai betegeknél **nehéz a differenciál diagnózis**: áttét, fertőzés, vérzés, lymphangiitis carcinomatosa, embólia, CHF, stb?

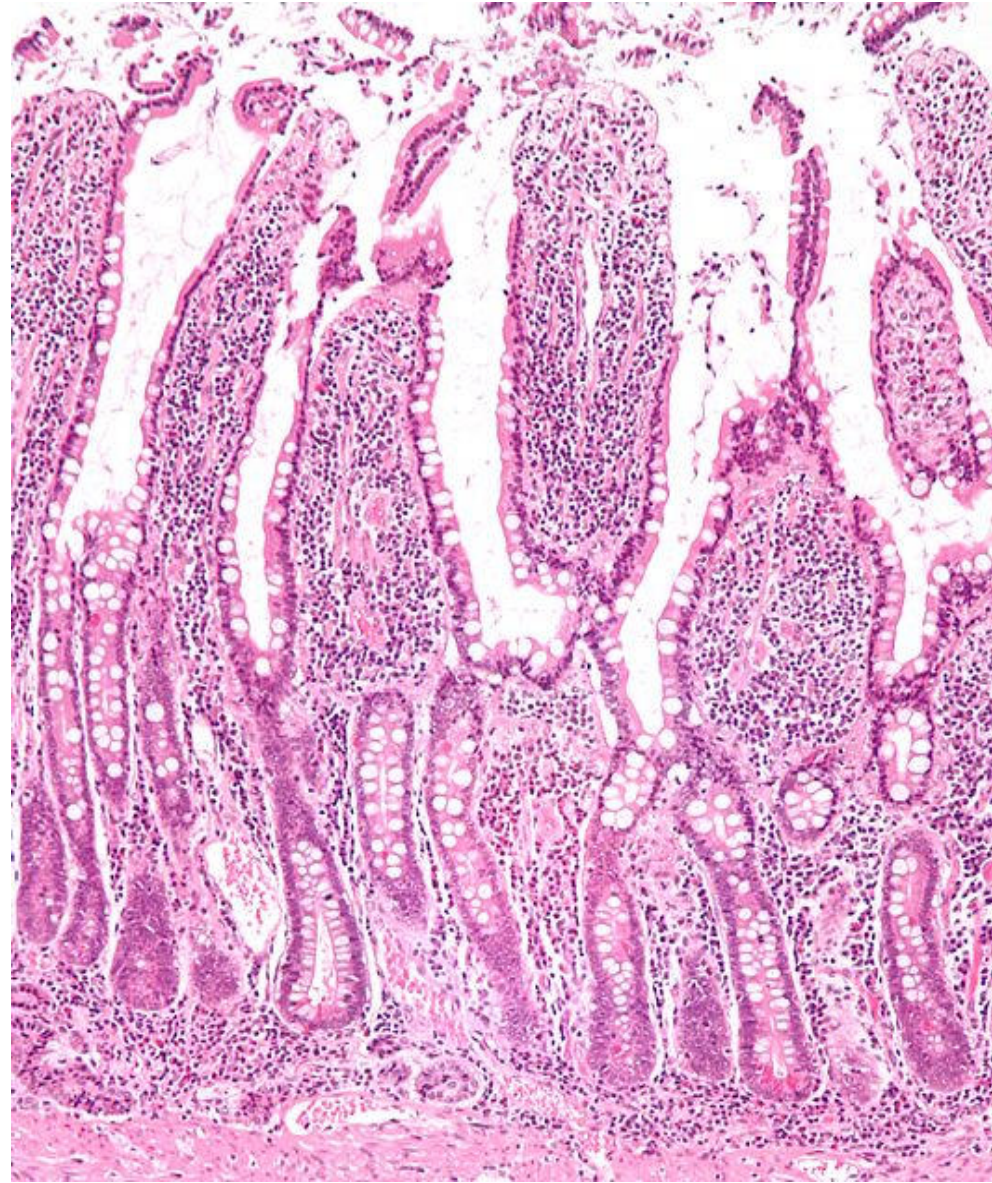
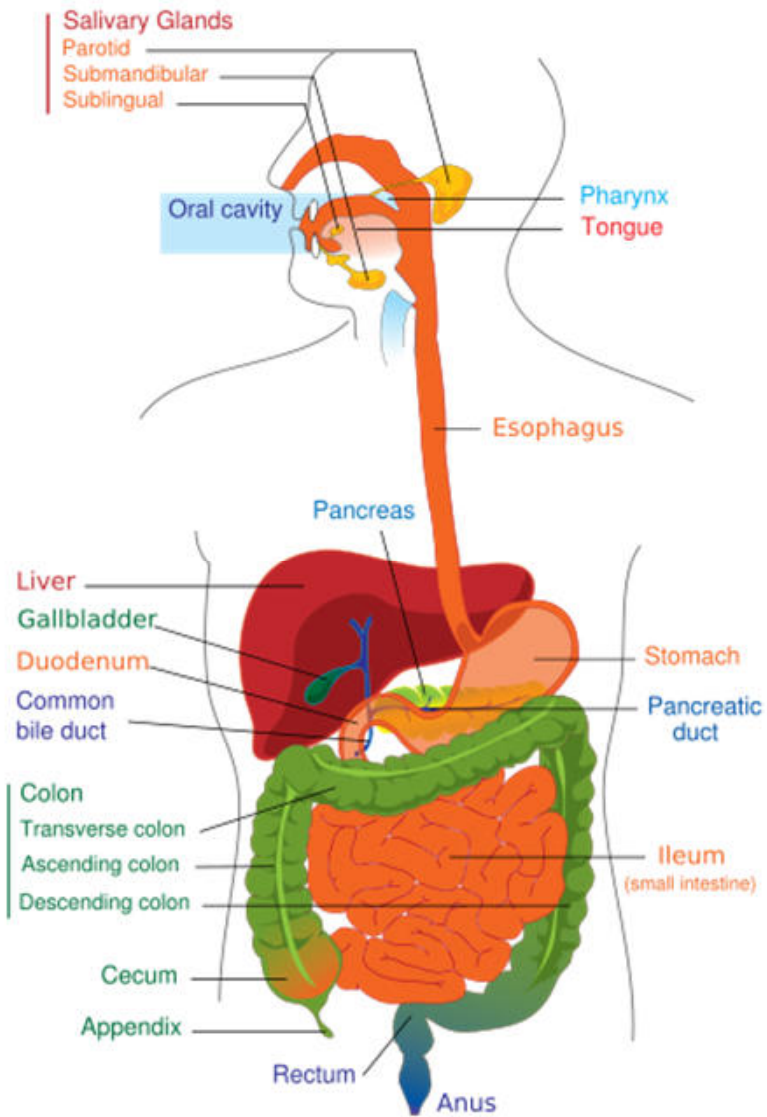
A gyorsan osztódó alveoláris epitheliás sejtek károsítása.

Kemoth hatására növekszik a transforming growth faktor (TGF- β) expresszió, emiatt a kollagén-szintézis upregulálódik.

Hiperszenzitivitási reakciók (pl. taxánok)

Korai indulású kemoterápia okozta tüdőkárosodás: gyulladássos intersticiális pneumonitis, nem cardiális eredetű tüdővizenyő, bronchospasmus, pleura effúziók.

Késői indulású kemoterápia okozta tüdőkárosodás: nagyrészt ≥ 2 hónap után jelentkeznek, leggyakrabban fibrosis formában (bleomycin, busulfan, carmustin /BCNU/, mitomycin C, fludarabin, imatinib, gefitinib, bortezomib, stb.). Sorrendben: non-produktív köhögés, megterheléskor dyspnoe, láz, pneumonitis, majd nyugalmi dyspnoe, tachypnoe, cyanosis.



Gastrointestinális toxicitás

A kemoterápia leggyakoribb dózis-korlátozó tényezője

Vékonybél: differenciálatlan sejtek és goblet sejtek alkotják a crypta epitheliumának 90%-át. A crypta epithelium rapid proliferációja miatt a GI traktus extrémén érzékeny a kemoterápiára.

A kemoterápiára a ciklus G1 fázisában lévő epithel sejtek a legérzékenyebbek. Számos szerről bebizonyosodott, hogy már néhány órával a beadás után a GI traktus DNS szintézise teljesen leáll.

Mucositis: stomatitis, cheilosis, glossitis, oesophagitis, ulceráció. Capecitabine, 5-FU, methotrexate, hydroxiurea, carboplatin, cisplatin, doxorubicin, paclitaxel, vinblastin, cyclophosphamide, etoposid, stb.

A toxicitás erőssége a behatás dózisától és hosszától függ.

MTX ellen **leukovorin** rescue. 5-FU nagy adagjai véres diarrhoe-t okozhatnak. **Gelclair** (bioadherens orális gél).

Palifermin = recombináns keratinocita növekedési faktor (autológ őssejt-társzplatáció esetén 98%-ról 63%-ra csökkenti az orális mucositist).

Gastrointestinális toxicitás

A kemoterápia leggyakoribb dózis-korlátozó tényezője

Hányinger és hányás: a betegek 70-80%-ánál alakul ki. Bonyolult: chemoreceptor trigger zóna (CTZ) – hányásközpont – gerincvelő formatio reticularis – vagus, sympathicus, phrenicus. Afferensek a cortexhez, vestibuláris rendszerhez, stb.

Számos receptor van az area postremában: dopamin, serotonin, histamin, norepinephrin, apomorphin, neurotensin, angiotensin II, vasoactiv intestinal peptid, gastrin, vasopressin, thyrotropin-releasing hormon, leucin-encephalin, P-substance.

Igen erősen emetogén (90%): cisplatin ≥ 50 mg/m², CTX > 1500 mg/m²,

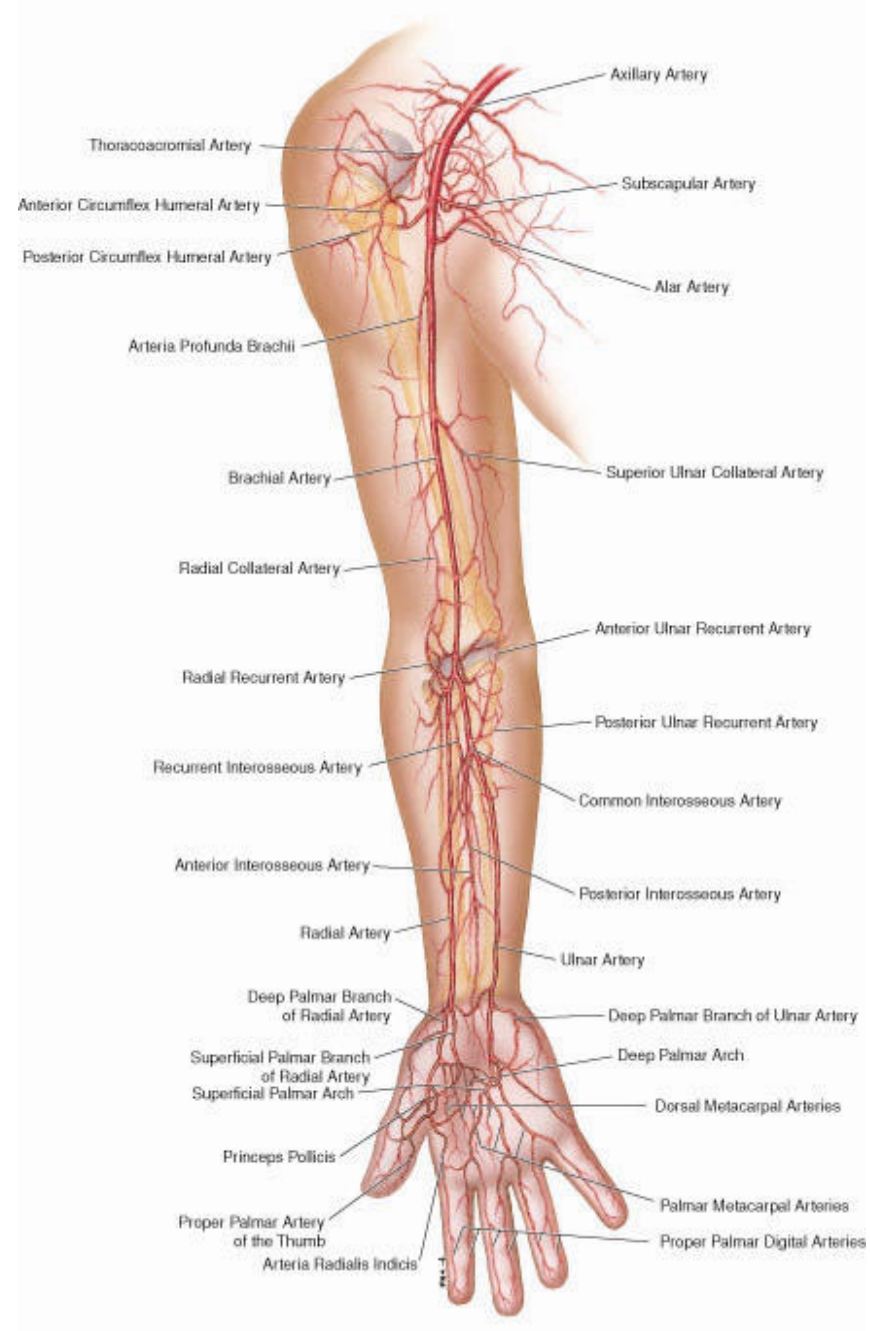
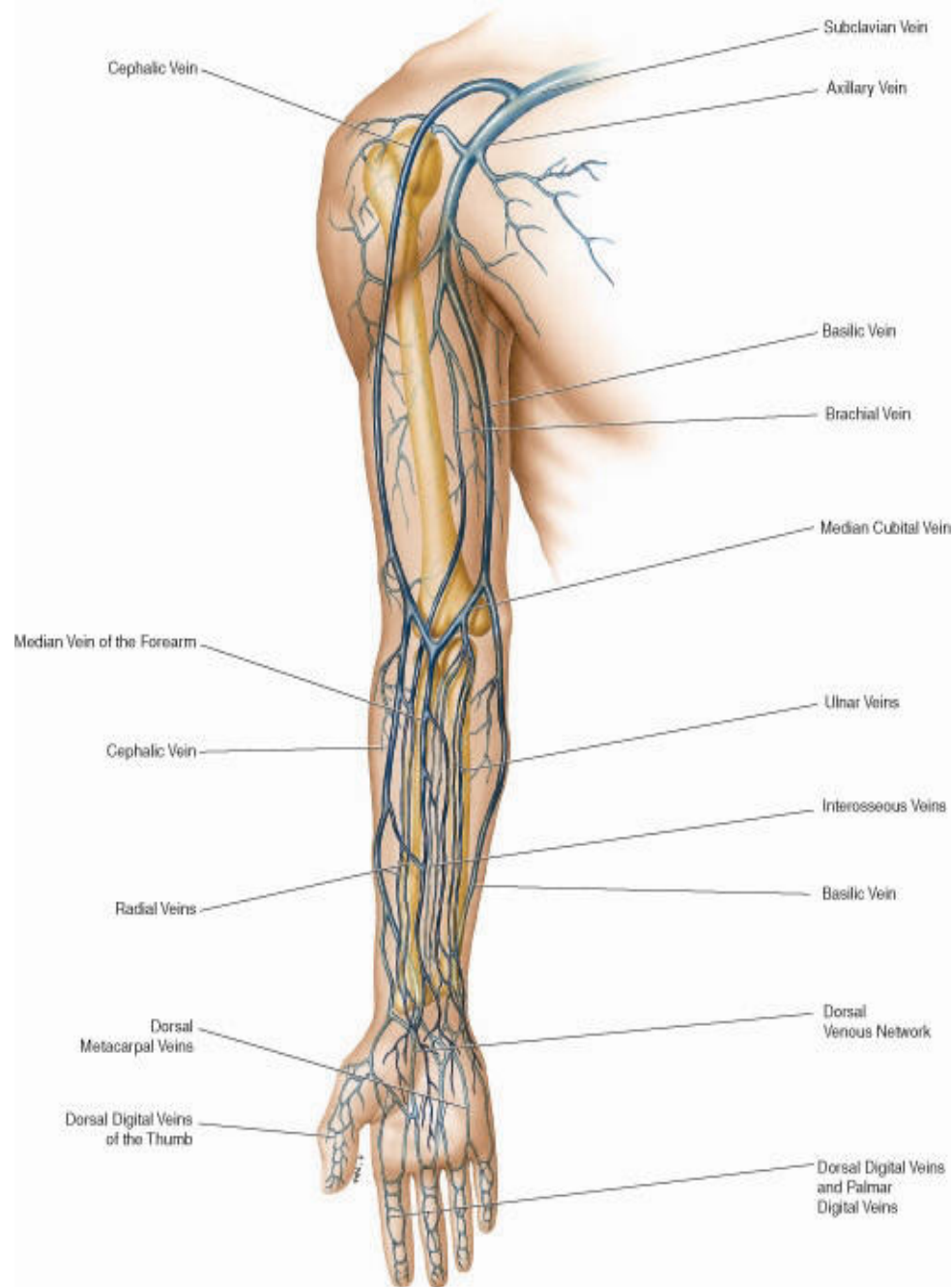
Erősen emetogén (60-90%): cisplatin < 50 mg/m², CTX < 1500 mg/m²

Közepesen emetogén (30-60%): CTX ≥ 750 mg/m², CTX orális, doxorubicin 20-60 mg/m², epirubicin ≥ 90 mg/m²,

Kissé emetogén (10-30%): docetaxel, paclitaxel, 5-FU < 1000 mg/m²,

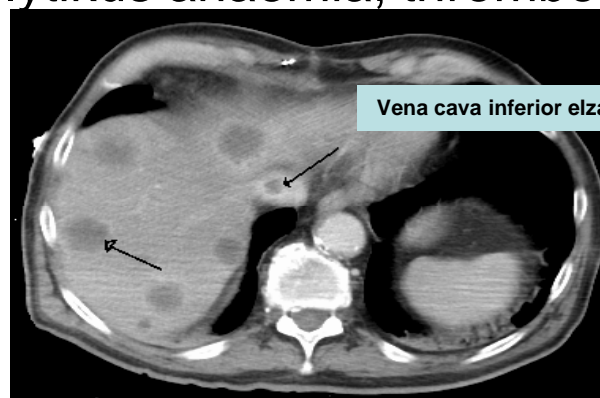
Alig emetogén (<10%): capecitabine, MTX ≤ 50 mg/m², vincák.

Therápia: dexamethason, lorazepam, , haloperidol, metoclopramid, 5-HT₃ antagonisták: setronok, NK-1 antagonisták: aprepitant, cannabis



Vasculáris toxicitás

- Pulmonális veno-okkluzív betegség
- Hepatikus veno-okkluzív betegség (sinusoid obliterációs szindróma)
- Budd-Chiari szindróma (nagy hepatikus vénák elzáródása)
- Reynaud tünetegyüttes (átmeneti vazokonstriktív epizódok)
- Myocardiális ischémia és infarctus
- Thrombotikus microangiopáthia (hemolytikus anaemia, thrombopenia, veseelégtelenség)
- Thomboembóliás betegség
- Hypotenzió
- Hypertenzió
- Palmáris/plantáris erythrodysesthesia
- Leukocytoclastikus vasculitis (a kicsi bőr-erek fibrinoid degenerációja)
- Retina toxicitás (egyoldali fundus-bevérzés)
- Capilláris „leak”-szindróma (rapid ödéma, „hízás”, hypotenzió, vérkoncentráció, hypoproteinaemia).



Vena cava inferior elzáródás (Budd-Chiari)

Vasculáris toxicitás

A vasculáris toxicitás különböző formáiért felelős leggyakoribb kemoterápiás szerek:

bleomycin, carmustin (BCNU), dacarbazin, carboplatin, cisplatin, etoposid, paclitaxel, 5-fluorouracil, irinotecan, vinblastin, cyclophosphamid, capecitabin, gemcitabin, stb.stb., azaz csaknem mindegyik.

Lokális extravazáció:

DNS-hez kötődő hólyaghúzó: anthracyclinek, antibiotikumok.

DNS-hez nem kötődő hólyaghúzó: vinkák, taxánok.

Irritáló szerek: platinák, carmustin, dacarbazin, ifosfamide, 5-ÍFU, gemcitabin, irinotecan, methotrexat, stb.

Ellátás: DMSO (dimetilsulfoxid), dexrazoxane, hyaluronidáz, hűtés, stb.

NIL NOCERE!

(Másképp: „Primum non nocere” = Az első, hogy ne árts!)

**A meggondolatlan, sematikus
kezelés veszélyes (halálos) is
lehet.**

**Mérlegelni szükséges az előnyöket
és a hátrányokat (advantage-
disadvantage).**