

A kemoterápia alapelvei malignus hematológiai és szolid tumoros betegeknél

• Csecsemő- és Gyermekgyógyászati Szakmai Kollégium •

Az irányelvet összeállították: dr. Benyó Gábor, dr. Rényi Imre

A rosszindulatú daganatos megbetegedések az egész szervezetet érintő kórképek, ezért kezelésük a komplex oncotherapiás team feladata, melynek tagjai: onkológus szakorvos és szaknővér, sebész, radiológus, gyógytornász, dietetikus és pszichológus. A kezelést általában az onkológus irányítja, illetve koordinálja.

A terápia tervezésénél általános törekvés, hogy a legjobb terápiás hatást a lehető legkevesebb terheléssel tudjuk elérni. Különösen fontosak ezek a célok a gyermekek citosztatikus kezelése kapcsán, hiszen ezek a betegek meggyógyulva még hosszú élet előtt állnak, mely alatt a hosszú távú mellékhatások jelentkezése és a késői életminőség is szem előtt tartandó. A cél érdekében egyre inkább országokat, néha kontinenseket átívelő elvek szerint, nemzetközi terápiás protokollok alapján kezeljük a betegeket. A terápiás hatásokat és a toxicitást monitorozva, azok eredményeit összegezve, nagy beteganyag tapasztalataiból alakulnak ki a terápiás irányelvek.

A terápiát meghatározó tumorbiológiai szempontok

A tumor tömege

A daganatellenes szerek elsődrendű kinetika szerint pusztítják a sejteket, azaz a gyógyszer adott dózisa meghatározott arányú daganatsejtet pusztít el. A neoadjuváns kezelések kapcsán az operáció előtti tumordemarkációt, megkisebbedést érjük el, az adjuváns kezelés során a daganat műtétje utáni reziduális tumorsejteket kívánjuk elpusztítani. Disszeminált daganatos megbetegedések bizonyos fajtáiban, így elsősorban a vérképző és a nyirokrendszer rosszindulatú daganatos betegségeiben, a citosztatikus kezelést kizárólagos eljárásként alkalmazzuk.

A gyógyszer bejutása a daganatba

A gyógyszerek terápiás effektusukat csak a daganatsejtekhez eljutva, azokkal kapcsolatba kerülve tudják kifejteni. A nagy daganattömegekben gyakran rossz a szövetek érellátása, így a daganatellenes szerek ezekhez a területekhez az érpályán keresztül alig juthatnak el.

Ennek az ellenkezőjét lehet kihasználni egyes, radiológiailag kimutatott tápláló ereket felhasználva a lokális kemoterápia alkalmazásával, és ilyenkor helyileg igen nagy koncentrációt lehet elérni a tumorölő hatáshoz. A lokális kemoterápia más módjai például a peritoneumba vagy a pleuraúrbe juttatott citosztatikum, illetve a hólyaginstillálás.

Léteznek azonban a szervezetben farmakológiailag kitüntetett helyek, ahol a daganatsejtek megbújnak, ahová a daganatellenes szerek nem tudnak eljutni. Jellegzetes példák erre a vér-agy és a vér-here gát. A speciális endothel és bazálmembrán barriereket megakadályozzák a gyógyszereknek az említett szövetekbe történő bejutását, azonban a daganatsejtek áttörnek ezeket a gátakat terjedésük során (pl. limfoid leukémia).

Gyógyszer-rezisztencia

A gyógyszer-rezisztencia kifejlődése többféle mechanizmus alapján történhet:

- a sejt csökkent gyógyszerfelvétele;
- a molekula fokozott távozása a sejtből;
- az okozott sejsérülés felgyorsult helyreállítása;
- a szer támadáspontját jelentő molekula, enzim növekvő mennyiségű előállítás a sejten belül;
- hamis gyógyszer-támadáspont létrehozása;
- sejtvédő anyagok fokozott előállítása, melyek inaktíválják a citosztatikus szert hatásának kifejtése előtt;
- a daganatsejt-reparációt biztosító, biológiailag aktív molekulák fokozott szintetizálása.

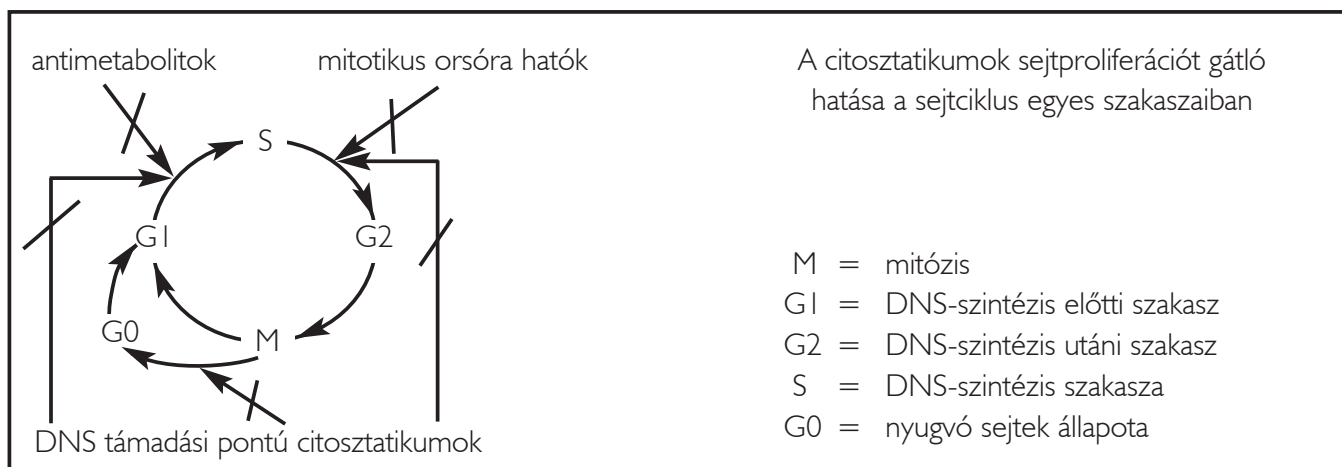
A rendelkezésre álló adatok szerint a mechanizmust genetikai történések irányítják. A mutációk már a daganat felismerése előtt jönnek létre, és a kezelés szelektív hatása folytán válnak még kifejezettebbé. A rezisztens fenotípussejtek előfordulásának gyakorisága egyenes arányban áll a mutációk számával, valamint az adott tumorpopuláció nagyságával. A gyógyszer-rezisztencia alapelveinek felismerése teremtette meg a gyógyszerek kombinálásnak elvi alapját, amely kapcsán különböző hatásmechanizmusú szerek alkalmazásával nagyszámú daganatsejtet elpusztító kezelési tervek készíthetők.

Dózisintenzitás

Az elsőrendű kinetika és a daganattömeg egyenes következménye, hogy a kezelés eredménye javul, ha nagyobb dózisú gyógyszert adagolunk. Nagyfokúan hatásos kezelést csak maximálisan tolerált vagy éppen szupraletális dózisú kemoterápiával lehet végezni. A legmeggyőzőbb példa e kemoterápiákra az akut myeloid leukaemia (AML) és a lymphoma kezelése. A szupportív eljárások fejlődésével, a haemopoeticus növekedési faktorok kifejlesztésével és az őssejt-transzplantációs módszerek alkalmazásával korábban halálosnak tartott dózisú citosztatikus kezelések lehetségesek.

A daganat proliferációja és anyagcseréje

A citosztatikus szerek nagy része sokkal hatásosabb az osztódásban, mint a nyugalomban levő sejtekre. Az alkilezőszerek, mint például a nitrosurea, sérülést okozhatnak a nyugvó sejteken, és ha a sérülés nem áll teljesen helyre, ezek a sejtek a sejtciklusba lépve elpusztulhatnak. Ezzel szemben azok az anyagok, melyek gátlás vagy osztódáshoz szükséges enzim kimerítése révén pusztítják el a daganatsejteket, csak az aktív sejtosztódás fázisában fejtik ki hatásukat.



A daganatos szervezet jellemzői

A daganatok szisztémás kezelésének eredményességét számos, a tumoros szervezetre jellemző tényező (tápláltság, nagy szervrendszerek sértetlensége és funkcióképessége) befolyásolja. A kardiálisan súlyosan károsodott beteg kevésbé tudja például az antraciklin teljes dózisát elviselni, így a kezelés kevésbé lehet eredményes. A májműködés veleszületett vagy a tumor okozta működészavara számos gyógyszer metabolizmusát érinti hátrányosan. A rossz vesefunkciójú betegek jelentősebb mértékben szenvednek a methotrexat toxikus hatásaitól, mint az ép vesefunkciójúak.

A kemoterápia farmakológiája

A hatékonyság és a toxicitás variabilitása egyaránt tulajdonítható farmakokinetikai és farmakodinámiás faktoroknak. A farmakokinetikus faktorok jelentősége széles körben elfogadott, de a gyógyszer-metabolizmus terén szerzett ismeretek nehezebben jutnak el a klinikumba. Sajnos a farmakológiai vizsgálatok eredménye nagyrészt felnőtteken végzett vizsgálatokon alapul, és sok gyógyszer részletes vizsgálata nem történt meg gyermekeknél. A gyógyszeradagolás tradicionálisan a testfelszínszámításokon nyugszik, mely sokszor nem korrelál a gyógyszer-eliminációval, és nem teszi lehetővé a terápia individualizálását.

A farmakogenetikai tulajdonságok vizsgálata egyre szélesebb körben terjed. Az expressziós szintek változása például olyan kritikus gyógyszer-metabolizáló enzimek tekintetében felelős a toxicitásért, mint a tiopurin-metiltransferáz (merkaptopurin) és a dihidropirimidin-dehidrogenáz (fluorouracil). Az acetilator status felmérése további jelentős lehetőséget nyújt a terápia egyedi megtervezésére.

A kemoterápiás toxicitást és hatékonyságot meghatározó farmakokinetikus és farmakodinámiás tényezők

Farmakokinetika		
<i>Metabolizmus</i>	<i>Exkréció</i>	<i>Megoszlás</i>
Genetika	Vesefunkció	Pleurális effúzió és ascites
Májszintetikus funkció	Májfunkció	Obesitas
Egyéb gyógyszerek	Egyéb gyógyszerek	
Diéta	Életkor	
Életkor	Performanciastatus	
Performanciastatus		
Farmakodinámia		
Megelőző terápia		
Csontvelő-transzplantáció		
Életkor		
Genetika		
Egyéb gyógyszerek		
Társbetegségek		

Hatásmechanizmus szerinti csoportosítás

DNS-szintű daganatgátlás

Az alkilezőszerek (ciklofoszfamid, ifoszfamid) a DNS-láncok közt hoznak létre keresztkötést, ezzel gátolva meg a transzkripciót.

A topoizomerázgátlók (antraciklinek, bleomycin) a DNS hélix térbeli elrendeződését biztosító topoizomeráz enzimek (Topo I., ill. Topo II.) funkcióját gátolják a DNS-be történő interkaláció útján.

A platinaszármazékok hatásmechanizmusa az alkilezőszerekéhez hasonló.

Citosztatikus antimetabolitok

Az antimetabolitok kémiai szerkezetük alapján a sejttanyagcsere közti termékeihez hasonlóak, beépülnek a biopolimerekbe, de szerkezeti különbségeik miatt gátolják az érintett anyagcsereutat, illetve biopolimer-működést (methotrexat, tiopurinok, pirimidinanalógok).

Fehérjeszintézis-gátlók

A növényi alkaloidok közül a vinkaalkaloidok (vinkrisztin, vinblasztin), az epipodophyllotoxinok (vepesid) és a taxánok (paclitaxel, docetaxel) emelendők ki. Hatásukat a microtubularis rendszer különböző támadáspontú gátlása útján fejtik ki.

Egyéb hatású citosztatikumok közül az aszparagináz emelhető ki, melynek alkalmazásakor egyes daganatfajták L-aszparagin szintetizáló képtelenségét használjuk ki.

A celluláris szabályozást módosító gyógyszerek közül két nagy csoport emelhető ki.

Hormonok és származékaik: különösen a hormonfüggő növekedést mutató, hám eredetű karcinómák esetében szükséges megítélni a hormonreceptor kifejeződését és a hormonkoncentrációk biológiai hatékonyságát.

Biológiai választ módosító, biomoduláns szerek (biological response modifiers): ebben a kategóriában leginkább az interleukinek és az interferonok alkalmazása terjedt el, melyek a szervezet antiproliferatív hatásait erősítik fel, és immunmoduláns sajátosságokkal rendelkeznek. Újabban egyre inkább alkalmazást nyernek a proliferációt segítő fehérjék elleni monoklonális antitestek.

A szupportív kezelés alapelvei kemoterápiában részesülő, malignus hematológiai és szolid tumoros betegeknél

Az utóbbi évtizedben a malignus hematológiai betegségek és malignus tumorok gyógyulási kilátásai nagymértékben növekedtek, egyes betegségeknek a gyógyulási eredmények megközelítik a 100%-ot. Ezek az eredmények a kemoterápia intenzívebbé válásával érhetők el, ami együtt jár a szerveket, elsősorban a csontvelőt érintő károsító hatások fokozódásával.

A kemoterápiás kezelés kezdete óta él az a törekvés, hogy az ép szöveteket és szerveket ne károsítsuk, kizárólag a kóros sejtekre ható gyógyszereket találjunk. Az elmúlt években szélesebb körben alkalmazott immunológiai módszerek megfelelnek ezeknek a követelményeknek (pl. Mabthera), de sajnos a kemoterápiás kezelések nagy részének súlyos mellékhatásai vannak, ami leggyakrabban a csontvelő sejtjeinek károsításával jár, de természetesen káros hatásai a máj, vese, pancreas működését is megzavarják hosszabb-rövidebb időre, sok esetben akadályát képezve a kezelés folytatásának.

A különböző kemoterápiás készítmények mellékhatásaként a **csontvelő sejtvonalai különböző mértékben károsodnak**. A szervezet regenerációs készsége is nagy fokban különbözik, így lehetséges, hogy a kívánatos 2–3 héten belül a mellékhatások következményei rendeződnek, de lehetséges, hogy a sejtvonalak károsodása olyan mértékű, hogy a regeneráció nem képes rendezni azt.

A **vörösvértestképzés zavara** folytán létrejövő anémia, mivel viszonylag rövid idő alatt következik be, a látható tüneteken kívül (sápadtság) fáradékonyságot, étvágytalanságot okoz, ezért a vvt.-pótlás szükségessé válik. Általánosan elfogadott a 100 g/l Hb-szint alatt transzfúzió alkalmazása, melyet egyben a következő kemoterápiás kezelés elindításának feltételeként is elfogadnak.

A vérkészítményeket minden esetben **keresett szűrt vvt.-massza** formájában alkalmazzák, és minden olyan esetben, amikor csontvelő-transzplantáció lehetősége felmerül (lymphoma, neuroblastoma, Ewing-szarkóma) a készítményt irradiálni kell az ellenanyagképzés lehetőségének csökkentése céljából. Amennyiben a beteg savója irreguláris antitesteket tartalmaz, mosott vvt.-készítmény alkalmazása válhat szükségessé.

A rendelkezésre álló szűrővizsgálatok ellenére minimális esélye jelenleg is van egyes infekciók (AIDS, cytomegalovírus, hepatitis C) átvitelének, ezért a vvt.-pótlás elkerülésére kemoterápiában részesülő betegek **eritropoetin**kezelésével folyamatos kísérletek folynak. Az eddigi tapasztalatok alapján a kezelés kezdetén 1–1 transzfúzió még szükségessé válhat, de a kezelés 6–8. hetétől az eritropoetin alkalmazása mellett a transzfúzióigényt minimálisra lehet csökkenteni.

A **thrombocytaszám kritikus** csökkenése thrombocytapótlást tehet szükségessé. Vérzéses szövődeményeket általában 50 G/l thrombocytaszám felett nem észlelünk, a vérzés veszélye 20 G/l thrombocytaszám esetén felmerül, 10 G/l mellett a thrombocytapótlás feltétlenül indokolt. Sajnos magasabb thrombocytaszám mellett is bekövetkezhetnek vérzéses szövődemények, ekkor thrombocytaszámtól függetlenül annak pótlásáról gondoskodni kell.

Thrombocyta pótlására csak feretizált, szűrt és irradiált készítmény alkalmas, csak életveszély elhárítására (ismerve a beavatkozás továbbiakban érvényesülő szövődeményeit) fogadható el ún. poolozott, szűrt, irradiált készítmény, a plazmamennyiség megfelelő csökkenése után, mivel 3–4 E thrombocytakonzentrátum plazmamennyisége terhelést jelentene a beteg keringésére.

A **trombopoetin** klinikai alkalmazását, mely természetesen a pótlással járó szövődményekről mentesítené a beteget, annak magas előállítási költsége gátolja, ezért az európai centrumokban alkalmazásával egyelőre nincs elegendő tapasztalat.

Mind a wt., mind a thrombocytapótlás a fentieknél kedvezőbb lehetőségét nyújtja a HLA-identikus donortól származó készítmény. A HLA-identikus donortól származó készítmény alkalmazása csontvelő-transzplantációra szoruló betegeinknél észlelhető szövődmények elkerülését, így a transzplantáció sikerét nagymértékben növelné.

Amennyiben kellő idő áll rendelkezésre és a szükséges vizsgálatokat elvégezhetők, úgy erre vérellátó központjainkban lehetőség nyílik.

A kemoterápiás kezelés kapcsán fellépő **vérzéses szövődmények** oka nem csak a csökkent thrombocytaszám lehet, hiszen a máj károsodása folytán vagy a szövődményes koagulációs zavar következményeként egyes alvadási faktorok hiánya felléphet. A pontos koagulációs vizsgálatok elvégzése a teendők szempontjából iránymutató. **Csak a hiányzó faktorok pótlása javasolható**, a frissen fagyasztott plazma készítményvizsgálatok nélküli alkalmazása kerülendő.

A **fehérvérsejtszám csökkenése** szinte minden kemoterápiás kezelés után bekövetkezik. Amennyiben a fehérvérsejtszám a kritikus 0,8 G/l alá vagy a granulocytaszám a kritikus 0,5 G/l alá esik, láztalan esetben is kolóniastimuláló faktor alkalmazása szükséges. A korábbi gyakorlattal (ti. lázas neutropeniás betegeknek adtunk csak kolóniastimuláló faktort) ellentétben ma már a kolóniastimuláló faktorok profilaktikus alkalmazása került előtérbe, melyről a kezelési protokollok igen részletes tájékoztatást adnak.

A korábbi félelmek, melyek a kolóniastimuláló faktorok tumorsejtekre gyakorolt, növekedést fokozó hatására vonatkoztak, megdőltek, így szükség esetén akut limfoid leukémia és akut myeloid leukaemia esetén is alkalmazzuk ezeket a készítményeket. Kiterjedtebben alkalmazhatók a granulocytá kolóniastimuláló faktorok (pl. Neupogen 5-15 ng/kg/adagban), míg a kissé lassúbb hatású granulocytá makrofág kolóniastimuláló faktorokat egyes központok a súlyos fertőzésekkel járó szövődmények esetén alkalmazzák, bízva a makrofágaktiváció előnyös hatásában a fertőzések leküzdésében.

A kolóniastimuláló faktorok segítségével olyan összejmennyiség kerülhet ki a beteg perifériás vérébe, ami lehetővé teszi a szuportáció részeként **perifériás őssejt-transzplantáció elvégzését**, mely, mint autológ transzplantáció, viszonylag csekély szövődmény árán nagymértékben növeli magas rizikójú neuroblastomás, Ewing-szarkómás és akut myeloid leukaemiás betegeink túlélési esélyét.

A kemoterápiás kezelés következményeként létrejött fehérvérsejtszám-csökkenéssel összefüggésbe hozható bakteriális és Pneumocystis carinii-fertőzések megelőzésére folyamatosan vagy intermittálón Sumetrolim-(sulfamethoxazol-) terápiát alkalmazunk, kiegészítve szükség esetén antimikotikus terápiával (Amphomoronal tabl. vagy szirup). Kialakult fertőzés esetén azonnali kombinált antibiotikus terápia alkalmazása javasolt (Fortum [ceftazidim] + Amikin [amikacin]). Az elvégzett bakteriológiai vizsgálatok (orr-, torokváladék, vizeletbakteriológia és hemokultúra) lelete alapján ezt követően célzott antibiotikus terápia javasolt.