

# A tüdődaganatos betegek szupportív kezelése

Bogos Krisztina, Ostoros Gyula

Országos Korányi TBC és Pulmonológiai Intézet, IV. Tüdőbelsőosztály, Budapest

A daganatos betegek, ezen belül a tüdőrákban szenvedő betegek kezelésének hatékonyságát is a tünet- és toxicitásmentes túlélési idő jelzi. Nem a betegek szenvedésének meghosszabbítása, hanem a jó életminőségben élt élettartam megnövelése a cél, erre utal az angol mozaik szó, a TWIST is: Time Without Symptoms and Toxicity. A szupportív kezelés a daganatos betegek kezelésének (kemoterápia, radioterápia, sebészet) során kialakuló mellékhatások megelőzését és kezelését jelenti. A szupportív kezelés orvosok, nővérek és a betegek gondozóinak széleskörű tevékenysége, melybe beletartozik a betegek pszichoszociális támogatása, rehabilitációja a betegség különböző fázisain át egészen a halálig. Bár a palliatív kezelés alatt a terminális állapotú betegek magasszintű és szakszerű ellátását értjük ott, ahol kuratív terápia már nem lehetséges, mégis átfedés van a szupportív és palliatív kezelés között (pl. fájdalomkontroll, tumoros cachexia, obstruktív szindrómák). A palliatív kezelés része a szupportív kezelésnek. Összefoglalva elmondható, hogy a szupportív kezelés célja, hogy a daganatos beteg kezelése, betegségének követése során szubjektív panaszait a minimálisra csökkentsük („well being”) és életminőségét a legmagasabb szinten tartsuk egészen a halálig. A jelen közleményben a tüdődaganatos betegek kezelése során előforduló leggyakoribb mellékhatások patofiziológiáját, megelőzését és kezelését foglaljuk össze. Kulcsszavak: szupportív-, palliatív kezelés, mellékhatások, életminőség. *Magyar Onkológia 44:227-233, 2000*

The effectiveness of cancer treatment given to lung cancer patients is indicated by the asymptomatic and non-toxic survival time. The goal is not to prolong the patients' suffering, but to lengthen the duration of the best quality of life lived (Time Without Symptoms and Toxicity - TWIST). Supportive care is the prevention and management of side effects which occur during therapy (chemotherapy, radiotherapy, surgery) given to patients suffering from cancer. Supportive care is the widespread activity of doctors, nurses and social workers, including psychosocial assistance and rehabilitation through the various stages of illness till death. Though palliative therapy is understood to be the high level and professional treatment of terminally ill patients in those cases where curative measures are not possible anymore, supportive and palliative treatment often overlap (e.g. pain control, cachexia, obstructive syndromes). Palliative care is part of supportive therapy. The goal of supportive care is to reduce the patients' subjective symptoms to the minimum („well being”) during therapy, follow up and consequently until death. The essence of supportive care is to keep the patients' quality of life on the highest possible level. This article summarizes the pathophysiology, prevention and therapy of the most frequently occurring side effects observed during the management of lung cancer patients. Keywords: supportive-, palliative care, oncological side effects, quality of life. *Bogos K, Ostoros Gy. Supportive therapy of lung cancer patients. Hungarian Oncology 44:227-233, 2000*



Közlésre érkezett: 2000. augusztus 18.  
Elfogadva: 2000. szeptember 25.

Levelezési cím: Dr. Bogos Krisztina,  
Országos Korányi TBC és Pulmonológiai Intézet, 1529. Budapest, Pihenő u. 1. Tel: 06/1 391-3213, FAX: 394-3521

PHARMACIA

## A daganatellenes kezelések szupportációja

A malignus daganatok kezelésének lényege, hogy a terápia során a rosszindulatúságot mutató, gyorsan osztódó sejteket elimináljuk. A molekuláris biológiai kutatások fő irányvonala, hogy a beadott gyógyszerek, illetve az alkalmazott sugárkezelés szelektíven csak a daganatsejteket pusztítsák. Ezt a szelekciót azonban nem sikerült a klinikai gyakorlat részévé tenni.

A daganatos betegek szupportív kezelésének egyik legfontosabb része a kemoterápia és irradáció során jelentkező nemkívánatos mellékhatások megelőzése és kezelése. A fentieket támasztja alá, hogy a kezelés során leggyakrabban a magas proliferatív aktivitást mutató szövetekben láthatunk mellékhatásokat (pl. csontvelő, a gasztrointesztinális- és urogenitális traktus epitéliuma, hajhagymák).

A mellékhatásokat különböző szempontok alapján osztályozhatjuk, a leggyakrabban a megjelenésük időbeli sorrendje szerint történik.

Az *azonnali* mellékhatás a citotoxikus infúzió beadását követően 24 órán belül (pl.: anafilaxia, hányinger, hányás, bőrkiütés, flebitisz, hiperurikémia), a *korai* napok-hetek múlva (pl.: leukopénia, trombocitopénia, sztomatitisz, alopecia, diarrhea), a *késleltetett* hetekkel-hónapokkal később (pl.: kardiomiopátia, perifériás neuropátia, tüdőfibrózis) alakul ki. A *késői* mellékhatás alatt azokat az elváltozásokat értjük, melyek hónapokkal, évekkel később jelentkeznek (pl.: másodlagos malignus betegségek).

## A kemoterápiás kezelések szupportációja

Az alábbiakban a tüdőrákban szenvedő betegek citosztatikus kemoterápiája során jelentkező leggyakoribb mellékhatásokat részletezzük.

### Gasztrointesztinális szövődmények

Különböző tanulmányok szerint (pl. Coates és mtsai 1983) a kemoterápia leggyakoribb mellékhatása a hányás, hányinger. A kemoterápia előidézte hányás, hányinger kialakulásáért két fő mechanizmust tartanak felelősnek. Az egyik, hogy a különböző citosztatikus szerek a felső gasztrointesztinális nyálkahártya enterochromaffin sejtjeiből 5-hidroxitriptamin (5-HT) felszabadulását serkenti és a vagus rostokon keresztül ingerli a hányásközpontban (negyedik agykamra area postrema területén lévő kemoreceptor trigger zóna) az 5-HT3-re-

ceptorokat. A másik hipotézis szerint központi úton jön létre, mert számos neuron tartalmaz magas koncentrációban 5-HT- és/vagy 5-HT3-receptorokat az area postrema területén. Nem elhanyagolható a magasabb kortikális centrum sem, mely a pszichogén strimulusokat vezeti. A kemoterápia kiváltotta hányás három formája ismert (1. ábra).

*Azonnali* hányásról beszélünk, ha a kemoterápia után közvetlenül (ill. 24 órán belül) jelentkezik a hányás. Az *elhúzódó* hányinger, hányás a kezelés után 24 órával kezdődik és 6–7 napig tart. *Megelőző* hányás egy korábbi élményből táplálkozik, ha a beteg már korábban kapott kemoterápiát és az előző antiemetikus kezelés nem volt sikeres, akkor a tervezett kemoterápia előtti időszakban lép fel.

A tüdőrák kezelésében használt szerek közül a Ciszplatin erős, az anthracyclinek, Carboplatin, nitrosoüreák, Cyclophosphamid közepes, az Etoposid, Fluorouracil, Vinca alkaloidok gyenge emetogén hatásúak. Számos összehasonlító tanulmány alapján (5, 6, 12) megállapították, hogy a Ciszplatin és a közepes emetogén szerek alkalmazása esetén (a betegek 80–90%-a) az azonnali hányinger, hányás teljesen kivédhető dexamethason és 5-HT3- (modern szerotonin-) antagonisták kombinációjával. A betegek 50–60%-ának a ciszplatinkezelés 4–5. napján is jó védelmet biztosítanak az 5-HT3-antagonisták. Az elhúzódó hányinger, hányás kivédésére szájon át adott dexamethason és metoclopramid kombinációja, illetve monoterápiaként adott dexamethason a jó választási lehetőség (19, 21). Azoknál a betegeknél, ahol az előző kezelés hatástalan volt, ott javasolt a késői hányás elkerülésére szerotonin-antagonista. Tekintettel arra, hogy a megelőző hányás kialakulásában pszichés tényezők is szerepet játszanak, anxiolyticumok adása szükséges, illetve a sikertelen korábbi antiemetikus kezelés miatt szintén javasolt 5-HT3-antagonista alkalmazása.

### Hematológiai szövődmények

A citosztatikus kemoterápia egyik legfőbb dózislimitáló tényezője a kemoterápiás szerek hemopoetikus rendszerre gyakorolt hatása.

### Anémia

A tüdőtumoros betegek kezelésük során időnként vérpótlásra szorulnak (hemoglobinnak < 7 g/dl), bár a transzfúzióval adott vérnek kedvezőtlen immunológiai hatása lehet és fokozódik a fertőzés veszélye is. Mieloszuppresszív kemoterápia, illetve a tumorról összefüggő anémia esetén is jó hatékonysággal alkalmazhatók az erythropoietin-készítmények (szubkután bólus injekcióban 150–300 IU/kg/nap). Az erythropoietin szelektíven fokozza a vörösvértestképzést, ezáltal elkerülhetők a transzfúziós szövődmények. Alkalmazásának hárt szab a készítmény magas ára (1, 23).

### Trombocitopénia

A daganatos betegek kezelése során az elmúlt években egyre növekvő problémát jelent a trom-

1. ábra

Mellékhatás	Megelőzés – kezelés
hányinger, hányás	
• azonnali	szteroid, szerotonin-antagonisták
• elhúzódó	szteroid, metoclopramid
• megelőző	anxiolyticum, szerotonin-antagonisták

bocitopénia. A trombocita-szubsztitúció rövid időre eredményes, de hosszú távon a betegek jelentős részénél alloimmunizációt okozhat.

Klinikai vizsgálatok folynak néhány citokin vonatkozásában: IL-3, IL-1, IL-6 és IL-11, melyeknek van trombopoetikus hatásuk, de elsősorban a megakariocitózis korai szakaszában játszanak szerepet (11). További randomizált fázis I. vizsgálatok támasztották alá, hogy a kemoterápia előidézte trombocitopéniában a rekombináns trombopoietin hatékonyan stimulálja a vérlemezke-képződést (9, 22). A készítmény Magyarországon nincs törzskönyveztve, így jelenleg megoldásként a trombocita-szuspenzió adására szorulunk (0–5000 sejt/μl esetén minden esetben, 6000–10000 sejt/μl esetén láz, illetve vérzésre utaló paraméterek esetén, 10000 sejt/μl felett a klinikumtól függően javasolt az adása).

### Neutropénia

A kemoterápia okozta hematológiai mellékhatások közül a neutropénia kezelésére van lehetőség. A granulocita-makrofág-stimuláló növekedési faktor (GM-CSF) serkenti a granulocita- és monocita-képződést, a granulocita-stimuláló faktor (G-CSF) a granulocita-képzésre hat. (Hiányosságuk, hogy a többi sejtvonalra nem hatnak.)

A tüdőrákban alkalmazott kombinált citosztatikus kemoterápia (elsősorban ciszplatin-alapú) után 7–10 nappal szükséges ellenőrizni az abszolút granulocita-számot (ekkorra alakul ki a vérképző szervet érintő mélypont).

Lázás neutropénia esetén a növekedési faktoroknak minden esetben antibiotikus kezeléssel együtt való alkalmazása indokolt (7). Nem lázas betegnél 500–800 sejt/μl alatt alkalmazása megfontolandó, főként rossz performansz státuszú betegek esetén (filgrastim, molgramostin 5–10 μg/kg szubkután).

Ha az abszolút granulocitaszám 500 sejt/μl alá süllyed és a neutropénia egy héten túl megmarad, lázas epizódok felléptével kell számolni. A neutropénia alatt jelentkező fertőzések kialakulásához az ún. barrier sérülések vezetnek. A neutropéniás betegek esetében minden mikroorganizmus patogénnek tekinthető, az empirikus antibakteriális kezelés megválasztásakor számolni kell *Pseudomonas aeruginosa* és más Gram-negatív baktériumok (*E. coli*, *Klebsiella* spp.) kóroki szerepével, de egyre gyakrabban Gram-pozitív infekciók is megfigyelhetők, melyek az alkalmazott kanulókkal hozhatók összefüggésbe (koaguláz-negatív *Staphylococcus*ok, alfa hemolizáló *Streptococcus*ok).

Elhúzódó neutropénia esetén invazív mikózisok is felléphetnek (*Candida* spp., *Aspergillus* spp.). A fentieket figyelembe véve profilaxisként ciprofloxacín 2x500 mg javasolt, antifungális profilaxisként fluconazol 200 mg/nap. Empirikus kezelés esetén ceftazidim, imipenem, meropenem monoterápiában, vagy ceftriaxon és amikacin kombináció. Ha a beteg továbbra is lázas marad és Gram-pozitív fertőzés igazolódik, a megkezdett kezelést vancomycinnel, vagy teicoplaninnal egészíthetjük ki. Amennyiben a módosítások sem befolyásolják a beteg állapotát, empirikus amphotericin B kezelés mérlegelendő. Dokumentált *Candida* fertőzés esetén a fluconazol dózis emelése indokolt 400 mg/nap-ra (17) (2. ábra).

szíthetjük ki. Amennyiben a módosítások sem befolyásolják a beteg állapotát, empirikus amphotericin B kezelés mérlegelendő. Dokumentált *Candida* fertőzés esetén a fluconazol dózis emelése indokolt 400 mg/nap-ra (17) (2. ábra).

### Nefrotoxicitás

A daganatellenes kemoterápia indirekt módon a hiperurikémia útján, illetve a szer direkt úton okozhat veseelváltozást. A tüdőrák kemoterápiájának bázisgyógyszere, a ciszplatin erősen nefrotoxikus, míg a mitomycin, a nitrosoureák, az ifosfamid nefrotoxikus hatása mérsékeltebb. A ciszplatin-terápia során megfigyelt veseelváltozás magába foglalja a proximális és disztális tubulus károsodását. A ciszplatin csökkenti a tubuláris mitokondriumok metabolikus aktivitását, gátolja a glutation peroxidázt és stimulálja a lipoperoxidázokat, így eredményezi a tubuláris sejtek membrán károsodását, majd nekrozisát, továbbá elektrolit-zavarokat idéz elő (hipomagnezémiát és hipokalcémiát). A ciszplatin alapú kezelésnél a megfelelő hidrálással (legalább 100 ml/h vizelet biztosítása javasolt a kezelés alatt és utána) kivédhető a nefrotoxicitás (24). Az amifostin (citoprotektív hatású vegyület) képes a ciszplatinkezelés nefrotoxikus hatásának kivédésére (100–120 mg/m<sup>2</sup> dóziszú kombinációban adott ciszplatin-terápia esetén az amifostin dózisa 740–910 mg/m<sup>2</sup> között javasolt); a szer rutinszerű alkalmazásának szintén a készítmény magas ára szab határt (16).

Cyclophosphamid-, illetve ifosfamid-kezelés során biológiailag aktív metabolitok keletkeznek, mint pl. az acrolein, melynek tumorellenes hatása nincs, de mindkét szer esetén károsítja a hólyag-epitéliumot, létrehozva a toxikus hatást.

Standard kezelés esetén a betegek 10%-ánál, magasabb dózis esetén 40%-ánál jelentkeznek haemorrhagiás cisztitisz. Kivédésére alkalmazzuk a nátrium-2-merkaptó-etán szulfonátot – Mesna (Uromitexan). A Mesna csökkenti a vizeletben a 4-hidroxi-metabolitok degradációjának gyorsaságát és direkt módon detoxikálja az acroleint. A Mesnát folyamatos 24 órás infúzióban is adhatjuk, vagy a gyógyszer beadása előtt a 0. órában majd a 4. és 8. órában (28).

### Kardiotoxicitás

A tüdőrák kezelésében alkalmazott alkiláló szerek (cyclophosphamid, vagy magas dóziszú ifosfamid) néhány antimetabolit (pl. 5-fluorouracil), illetve egyéb ágensek mint vincristine, taxánok és főként a kissejtes tüdőrák kezelésében alkal-

2. ábra

Mellékhatás	Megelőzés – kezelés
anémia	transzfúzió (kedvezőtlen immunológiai hatás) Erythropoetin (drága)
trombocitopénia	trombocita szuszpenzió (0–5000 sejt/ml!)
neutropénia	GM-CSF, G-CSF, láz esetén: antibiotikum, antifungális kezelés

mazott citosztatikumok, az anthracyclinek (doxorubicin, epirubicin) vonatkozásában írtak le kardiotoxikus mellékhatást (2).

A szívkárosodás patogenezise során a felszabaduló szabadgyökök reakcióba lépnek a membránlipidekkel és oxidatív károsodást okoznak a myocardium-sejtekben. A kezelés során kialakuló anthracyclin-vas kelát egy igen reaktív hidroxilgyök kialakulását katalizálja, mely szintén a sejtmembránhoz kapcsolódva fejt ki károsító hatását. Klinikailag akut és krónikus kardiotoxicitást különíthetünk el. A fenti szerek alkalmazása előtt szívbetegség fennállásakor kardiológiai konzílium, echocardiographia elvégzése szükséges. Az akut kardiotoxicitás kialakulhat a kemoterápia után már néhány perc múlva, szupraventrikuláris tachycardia, ventrikuláris arrhythmia, EKG-n észlelt nem specifikus ST-T elváltozások formájában. E mellékhatás észlelésekor a kezelést azonnal abba kell hagyni és tüneti kezelést kezdeni. A krónikus kardiotoxicitás függ az alkalmazott anthracyclin kumulatív dózisától. Amennyiben a doxorubicin kumulatív dózisa nem haladja meg az 550 mg/m<sup>2</sup>-t, az epirubicin dózisa az 1000 mg/m<sup>2</sup>-t, a kongesztív kardiomiopátia kialakulásának valószínűsége csekély, e kumulatív dózisok felett 30%-ra emelkedik.

Kardiomiopátia, krónikus szívelégtelenség, életveszélyes arrhythmia általában csak a kezelés befejezése után hónapokkal, vagy évekkel (>5 év) alakul ki. A tüdőrák kezelésében kumulatív dózist meghaladó mennyiséget adni nem indokolt. A késői mellékhatások megelőzésében állatkísérletekben jó kardioprotektív hatást értek el szabadgyökgökök: alpha-tocopherol és N-acetylcystein alkalmazása során. Klinikai adatok azonban még nem állnak rendelkezésre hatékonyságukról. Az anthracyclin-vas komplex kialakulását hatékonyan kivédi a dexrazoxan, így meggátolja a kardiotoxikus hatás fellépését (1000 mg/m<sup>2</sup> lassú infúzióban, 30 perccel a citosztatikus kezelés előtt) (14). A betegek az esetleg kialakuló kardiotoxikus hatást általában nem élik meg, hiszen alapbetegségükben korábban meghalnak, így kérdéses a dexrazoxan alkalmazásának indikációja.

#### Pulmonális toxicitás

A kemoterápiás szerek közül a bleomycin pulmonális fibrózist okozó hatása a legismertebb. A tüdőrák szisztémás kezelésében azonban a bleomycin nem tölt be lényeges szerepet.

3. ábra

Mellékhatás	Megelőzés – kezelés
nefrotoxicitás	hidrálás, amifostin, Mesna
kardiotoxicitás	tüneti terápia
hepatotoxicitás	Na-bevitel ↓, albumin, spironolacton
neurotoxicitás	protektív vitaminok
alopecia	hajhagymák lokális hűtése (?) pszichés vezetés

A tüdő malignus megbetegedéseiben alkalmazott citosztatikumok közül a mitomycin és a nitrosoureák okozhatnak pulmonális toxicitást. A mitomycin és bleomycin azonos patomechanizmuson keresztül okoz alveolitiszt. A szerek direkt hatást gyakorolnak a kapilláris-endotéliumra és az I. típusú pneumocitákra. A toxicitás biokémiai alapja az oxidatív károsodás az I. típusú pneumociták destruktívójával, melyet az alveolusokban fibrines exsudatió követ. Ezt követően granulociták áramlanak be, kemotaktikus faktorokat, elasztázt, kollagenázt és mieloperoxidázt kibocsátva (18). A nitrosoureák gátolják a glutathion-reduktázt az alveoláris makrofágokban. Az alveolitisszel járó tünetek már a kezelés után 2–3 héttel megjelenhetnek, de akár hónapokkal az adott szer beadása után is manifesztálódhatnak.

A pulmonális toxicitást fokozhatja a mellkas irradációja.

A nem minden esetben sikeres kezelés a kortikoszteroidok adásából, illetve tüneti terápiból áll.

#### Hepatitis toxicitás

A tüdőrákban használatos kemoterapeutikumok közül a carboplatin, nagy dózisban adva a cyclophosphamid, a nitrosoureák és a mitomycin okozhatja az ún. venooclusive megbetegedést. A kórkép a máj intrahepatikus ereinek nem trombotikus elzáródását jelenti, mely májmegnagyobbodást, ikteruszt, aszciteszt okozhat. A terápia az elektrolit-háztartás befolyásolásából (nátriumbevitel csökkentése), albumin adásából (osmosis fenntartása), spironolacton terápiból, illetve tüneti kezeléssel áll (25).

#### Neurotoxicitás

A kemoterápia előidézte neurotoxicitás növekvő incidenciája a „supportive care” fejlődésének következménye, mely megengedi a citosztatikus szerek magasabb dózisú alkalmazását és megnyújtja a túlélési időt.

A tüdőrák kezelésében használt citosztatikus szerek közül a vinca-alkaloidok (vincristin, vinblastin, vinorelbin), a podophylloxinok (etoposid, teniposid) a ciszplatin, az ifosfamid és a taxánok (paclitaxel, docetaxel) rendelkeznek neurotoxicus hatással.

A vinca-alkaloidok közül leginkább a vincristin okoz perifériás neuropátiát, mely a leggyakoribb mellékhatás (15). (A tubulinhoz való kötődéssel megrongálják az axonon az idegvezetést). A toxicitás dózisdependens. Fontos kiemelni, hogy a vincristin egyszeri maximális dózisa nem haladhatja meg a 2 mg-ot.

A vinblastin inkább centrális neuropátiát okoz. A tüdőrák kezelésében alkalmazott magas dózisú ciszplatin-kezelés mellékhatása lehet ototoxicitás (fülzúgás, süketség), perifériás neuropátia, ha a kumulatív dózis meghaladja a 300 mg/m<sup>2</sup>-t (20). Magas dózisú ifosfamid-kezelés során agyi működészavar, encephalopátia előfordulhat (az ifosfamid-metabolitok mitokondriális toxi-

citása, illetve az ifosfamid-metabolizmus során képződő excesszív mennyiségű NADH hatására) (3). A paresztéziák néhány héten belül eltűnnek a kezelés felfüggesztését követően. Perifériás neuropátia esetén protektív vitaminok adása célszerű, irodalmi adatok szerint glutaminsav adásával a vincristin neurotoxicitása elkerülhető. A beidregzési zavaron alapuló székrekedés, hasi görcsök, paralitikus ileus előfordulhatnak, laxansok, esetleg paraszimpatomimetikumok adására szükség lehet (3. ábra).

### A sugárkezelés szupportációja

Az ép szövetek besugárzás által okozott *heveny* (napok, hetek), vagy *késői* (hónapok, évek múlva jelentkező) mellékhatásai egyrészt a sugárforrástól, a dózistól és a frakcionálástól, másrészt az egyes szövetek proliferatív tulajdonságaitól függenek. A teleterápia során konvencionális frakcionálás mellett a sugármező belépési, esetenként kilépési helyének megfelelően, átmenetileg *erythemás bőrreakció* és epiláció léphet fel 30–35 Gy dózis felett. Kezelésére enyhe esetben hintőpor, egyszerű zsíros krém, nagyobb dózisokra fellépő jelentősebb dermatitisznél szteroidtartalmú kenőcs, illetve panthenolt tartalmazó spray ajánlott.

A *bőrreakció* maximum 6 hét alatt lezajlik, késői sugárreakcióként teleangiectasia léphet fel.

Laboratóriumi eltéréseket okozó radiogén *hematológiai toxicitás* nem gyakori. Vérvérellenőrzés szükséges, mert a mezőmértéttől és elrendezéstől függő besugárzott térfogatba eső csontvelői aktivitás (bordák, sternum) kb. 40 Gy felett csökken, illetve megszűnik.

A *mellhártya* sugárreakciója pleuritis sicca képeben jelentkezhet 30 Gy-tól, előlött exsudatív formába átmehet, mely az irradiáció folytatását kontraindikálja. Köhögés- és fájdalomcsillapítók, non-szteroid gyulladásgátlók, illetve mellkaspunkció javasolt.

A *tüdőszövet* sugárkárosodásával 40 Gy dózis felett kell számolni, kb. 2 hónappal a besugárzást követően, mely enyhébb esetben pneumonitisz formájában léphet fel. Tüneti terápiaként köhögéscsillapítók, hörgőtágítók adandók. 50 Gy felett kb. 3-6 hónap elteltével radiogén fibrózis is keletkezhet, ilyen esetben szteroidkezelés javasolt.

*Hemoptoe* jelentkezése esetén a sugárkezelést fel kell függeszteni és acidum aminocaproicum granulatum adását kell kezdeni.

A *szívet* érintő mellékhatások pericarditis exsudativa formájában jelennek meg leginkább 50 Gy feletti dózisoknál. A nagyobb dózistartományban vezetési, illetve repolarizációs zavarok is felléphetnek a későbbiekben. Kardiális támogatás, non-szteroid gyulladáscsökkentők alkalmazása és megfelelő vérnyomás-beállítás is szükséges.

A leggyakoribb mediasztinális mellékhatás a nyelőcső és a légcső részéről fellépő radiogén tracheoesophagitis (~130 Gy dózis körül kezdődik). Enyhítésében nagy szerepe van a dohányzás mellőzésének és a túl forró, vagy hideg, illetve erősen fűszeres ételek kerülésének. Kifejezett

panaszok esetén Calcium-pezsztábletta és az étkezések előtt 1–1 evőkanálnyi susp. anaesthetica (FoNo) alkalmazása segíthet (4).

### Fájdalomcsillapítás

A fájdalom a daganatos betegség egyik leggyakoribb és legfélelmetesebb tünete.

A daganatos betegség felfedezésekor a betegek 20–50%-a, előrehaladott stádiumban 75–90%-a szenved a fájdalomtól. A fájdalom etiológiáját tekintve 70%-ban a direkt tumorráterjedés, 10%-ban a daganathoz társuló paraneopláziás és egyéb szindrómák felelősek.

A fájdalom kialakulása közel 20%-ban a diagnosztikus és staging felállításához szükséges eljárásokhoz, továbbá a daganatellenes kezeléshez kapcsolódik (27).

A posztoperatív szakban jelentkező poszt-torakotómias szindróma igen gyakori. A kemoterápia és irradiáció szintén jelentős diszkomfortot eredményezhet. A kemoterápia súlyos mukozitist, perifériás neuropátiát, aszeptikus nekrozist, az irradiáció plexus-, vagy gerincvelő-sérülést, mukozitist, enteritist okozhat. A korábbiakban már leírtak alapján a ciszplatin-, vincristin- és a taxolkezelések mellett fájdalmas perifériás neuropátia, a cyclophosphamid- és a ifosfamid-kezelés során haemorrhagiás cisztitisz is kialakulhat.

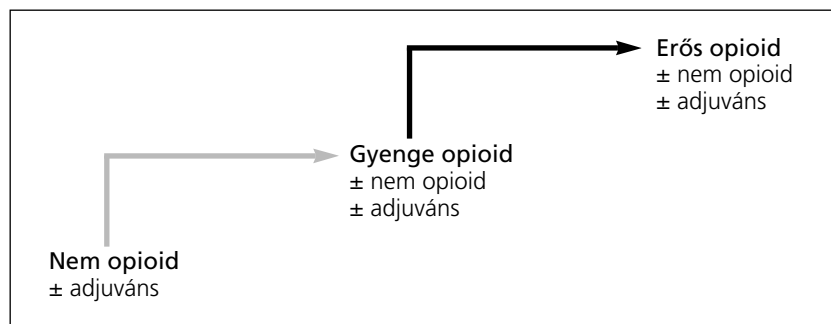
A tüdődaganatok és a következményes speciális fájdalomszindrómák (Pancoast-szindróma, oszteopleurális szindróma, epidurális gerincvelő-szindróma, poszt-torakotómias fájdalom, csigolya-átét okozta fájdalom, stb.) nociceptív neuropátiás, viscerális szimpatikus idegrendszer által befolyásolt mechanizmusú fájdalmakat okoznak.

A különböző mechanizmusú fájdalmak csillapítására gyógyszeres, non-invazív eljárások, ideg-blokádok, idegsebészeti beavatkozások állnak rendelkezésre.

Ezek közül a tüdődaganat okozta fájdalom csillapítására a legfontosabb a gyógyszeres kezelés (kb. 70–80%-ban önmagában a gyógyszeres kombináció kellően enyhíti a daganatos fájdalmat). A gyógyszerek megfelelő használatához egy három fokozatú fájdalomcsillapító lépcső alkalmazása javasolt (WHO ajánlás, 4. ábra).

A tumoros fájdalmak csillapításának két kulcseleme a gyógyszerek „óra szerinti” és „lépcső szerinti” alkalmazása. Az analgetikumokat rendszeres időközönként kell alkalmazni. Az analgetikumok adagját a beteg fájdalommal szemben ki kell titrálni, vagyis addig kell a dózist

4. ábra



fokozatosan emelni, míg a beteg közérzete kielégítően javult.

Első lépésként egy *opioidmentes* gyógyszer alkalmazandó az *enyhébb* és mérsékeltébb fájdalmak esetén. Az *aszpirin* és a *paracetamol* a legelterjedtebb nem opioid típusú gyógyszerek. Ezek a vegyületek perifériás támadásponton keresztül hatnak. A non-szteroid gyulladáscsökkentők csonttáttét okozta fájdalom esetén hatékonyak (ahol lokálisan nagy mennyiségű, a tumor által termelt prosztaglandin szaporodik fel).

Fontos a gasztrointesztinális mellékhatások megelőzése. Krónikus fájdalom kezelésére előnyösebb a hosszú felezési idejű, naponta egyszer vagy kétszer adandó készítményeket választani: diclofenac 150–300 mg/die, flurbiprofen 100–300 mg/die, ketoprofen 200 mg/die, indomethacin 200 mg/die, dipyron 500–1000 mg háromszor naponta.

A *gyenge hatású opioidok*, mint a *dihydrocodein* jól alkalmazhatók a daganat okozta köhögés, dyspnoe és fájdalom csökkentésében. Minden esetben laxatívumot kell adni. Leggyakoribb gyenge opioidok: codein 30–60 mg 4–6 óránként, DHC cont 60–120 mg 12 óránként, tramadol 50–100 mg 4–6 óránként.

A daganatos fájdalom csillapítására, amennyiben *erős hatású opioidra* van szükségünk, elsősorban használjunk lehetőség szerint orálisan. A gyorsan ható tablettát (morphin sulphate 10, 20, 50 mg) a morfinkezelés indításakor a szükséges dózis megállapítására használjuk, mely 2–3 napot vesz igénybe, illetve az ún. áttörésszerű fájdalom esetén alkalmazandó. A hosszú hatású készítmény kezdő dózisa leggyakrabban 2x30 mg, figyelembe véve a beteg korát és a vesefunkciót. A dózis emelésének nincs felső határa, morfin tabletta esetén mindig a dózist emeljük és nem a beadás gyakoriságát. A leggyakoribb mellékhatások az álmoság, zavartság, vizeletretenció, légzésdepresszió, hányinger, hányás, székrekedés. Ezen mellékhatásokat preventíven kell kezelni. A rektális adagolás ugyanolyan dózisban történik, mint orálisan, lehetőleg 12 órás retard morfin kúp formájában. A retard morfin tabletta is használható végbélen keresztül (13). Terminális állapotban a folyamatos szubkután adás különösen előnyös. Amennyiben a szájon át való adagolás nem kivitelezhető, illetve morfin intolerancia ismert, a *transzdermális fentanyl* bevitel alkalmazandó. Mivel a tapasz 72 óránként kell cserélni, a beteget gyorsan ható morfin tablettával is feltétlenül el kell látni, az áttörő fájdalom és mozgással összefüggő fájdalom kiegészítő kezelésére.

A WHO ajánlása szerint a fájdalomcsillapítás különböző lépcsőfokain kiegészíthetők adjuváns analgetikumokkal, melybe heterogén gyógyszerek tartoznak.

Az *antikonvulzív gyógyszerek* (*phenitoin*, *carbamazepin*) hatásmechanizmusa a spontán idegi kisértések gátlásán alapszik. Tumoros betegek esetében a carbamazepin hasznos lehet a deafferenciációs típusú fájdalmak szűrő jellegű (hasogató, lancináló, elektromos sokkszerű) komponenseinek enyhítésére. Javasolt a hosszú hatású készítmények alkalmazása.

A *neuroleptikumok* (*clorpromazin*) és az *anxiolyticumok* (*diazepam*) a szorongások mérséklésével csökkenthetik a beteg panaszait.

Az *antidepresszánsok* a leggyakrabban alkalmazott analgetikumok, leginkább a triciklikus szerek, mint az *amitriptylin*, *clomipramin*. Ezek igazi fájdalomcsillapító hatással rendelkeznek. Különösen hatékonyak a neuropátiás fájdalom égő, hyperaesthesiás, allodynias komponensére. A dózist fokozatosan emeljük 10–25 mg-tól 50–150 mg-ig. Kifejezett anticholinerg mellékhatásokat okoz (palpitáció, szájszárazság, vizeletretenció).

A *kortikoszteroidok* gyulladáscsökkentő hatásuk, idegkompresszió, illetve gerincvelő-kompresszió okozta fájdalmak, intrakraniális nyomásfokozódás okozta fejfájás, valamint csontfájdalmak csillapítására használjuk.

A csonttáttétek okozta fájdalmak esetén jó hatásúak a *bisfoszfonát* készítmények (clodronat, pamidronat) (10, 13).

## Palliatív terápia

A tüdődaganatos betegek előzőekben részletezett fájdalomcsillapítása átvezet bennünket a palliatív terápia területére is, ezért néhány mondatban erről is említést teszünk.

A definíció szerint a palliatív kezelés célja, hogy a gyógyíthatatlan beteg életminőségét és komfortérzetét maximálisan megtartsa. A terminális állapot (ott, ahol kuratív terápia nem lehetséges) a rákbetegek esetében meglehetősen hosszú időszak. Ebben a fázisban jelentkező szomatikus tünetek igen változatosak lehetnek. A betegek mintegy kétharmada szenved fájdalomtól, további leggyakoribb tünetek a hányinger, hányás, cachexia, dyspnoe, pszichés zavarok. A „palliative care” multiprofessionális team által történő aktív teljes tüneti ellátás, ehhez kapcsolódnak a hospice, home care erre szakosodott intézményei (8, 26).

## Irodalom

1. Abels R, et al. Recombinant human erythropoietin for the treatment of the anaemia of cancer. AlphaMed Press 121-141, 1991
2. Allen A. The cardiotoxicity of chemotherapeutic drugs. Semin Oncol 19:529-542, 1992
3. Alonso JL, et al. Ifosfamide encephalopathy and methylene-blue, a case report. Ann Oncol 7:643-644, 1996
4. Bajcsay A. A sugárkezelés szupportációja. A tüdőrák kezelésének alapvonalai 2. 36-38. Szerk.: Ostoros Gy. 1998
5. de Boer Dennert M, et al. Patient perceptions of the side effects of chemotherapy: the influence of 5-HT3 antagonists. Br J Cancer 76:1055-1061, 1997
6. Chevallier B, Granisetron Study Group. Efficacy and safety of granisetron compared with high-dose metoclopramide plus dexamethasone in patients receiving high-dose cisplatin in a single-blind study. Eur J Cancer 26:33-36, 1990
7. Crawford J, et al. Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small cell lung cancer. N Engl J Med 325:164-170, 1991
8. Doyle D, et al. Oxford Textbook of Palliative Medicine 1997. The interface between oncology and palliative medicine 11-28.

9. Eaton DL, et al. Thrombopoietin. The primary regulator of megakaryocytopoiesis and thrombopoiesis. *Exp Hematol* 25:1-7, 1997
10. Embey-Isztin D. A tumoros betegek fájdalomcsillapítása. *Gyógyszereink* 44:105-109, 1994
11. Gordon MS, et al. Growth factors affecting human thrombopoiesis: potential agents for the treatment of thrombocytopenia. *Blood* 80:302-307, 1992
12. Griffin AM, et al. On the receiving end V: patient perceptions of the side effects of cancer chemotherapy in 1993. *Ann Oncol* 7:189-195, 1996
13. Hanks G, et al. Morphine in cancer pain: Modes of administration. *Br Med J* 312:823-826, 1996
14. Hochter H, et al. Cardiotoxicity and cardioprotection during chemotherapy. *Curr Opin Oncol* 7:304-309, 1995
15. Kaplan RS, et al. Neurotoxicity of antineoplastic drugs. *Semin Oncol* 9:103-130, 1982
16. Kemp G, et al. Amifostine pretreatment for protection against cyclophosphamide induced and cisplatin-induced toxicities. *J Clin Oncol* 14:2101-2112, 1996
17. Klastersky J. Therapy of infections in cancer patients. *Supportive Care in Cancer. Handbook for Oncologists* (second edition 1999) pp.1-47 Ed. J. Klastersky
18. Kreisman H, et al. Pulmonary toxicity of antineoplastic therapy. *Semin Oncol* 19:506-520, 1992
19. Kris MG, et al. Controlling delayed vomiting: double-blind, randomized trial comparing placebo, dexamethasone alone and metoclopramide plus dexamethasone in patients receiving cisplatin. *J Clin Oncol* 7:108-114, 1989
20. Mollman JE. Cisplatin neurotoxicity. *N Engl J Med* 322:326, 1990
21. Moreno I, et al. Comparison of three protracted antiemetic regimens for the control of delayed emesis in cisplatin treated patients. *Eur J Cancer* 28A:1344-1347, 1992
22. O' Malley CJ, et al. Administration of regulated recombinant human megakaryocyte growth and development factor to humans stimulates the production of functional platelets that show no evidence of in vivo activation. *Blood* 88:3288-3293, 1996
23. Oster W, et al. Erythropoietin for the treatment of anemia of malignancy. *J Clin Oncol* 8:956-962, 1990
24. Patterson WP, et al. Renal toxicities of chemotherapy. *Semin Oncol* 19:521-528, 1992
25. Perry ML. Chemotherapeutic agents and hepatotoxicity. *Semin Oncol* 19:551-565, 1992
26. Ruzsa Á, és mtsai. Terminális állapotú rákbetegek gondozása. *Lege Artis Medicinae* 4:256-260, 1994
27. Twycross RG. Incidence of pain. *Clin Oncol* 3:5-15, 1984
28. Vogelzang NJ, et al. Nephrotoxicity from chemotherapy. Prevention and management. *Oncology* 5:97-105, 1991

## Előzetes tájékoztatás a Magyar Onkológusok Társasága által szervezett tudományos rendezvényekről

1. MOT nagygyűlés a MOT Dunántúli Tagozata rendezésében, 2000. december 8-9, Székesfehérvár.
  - Onkológiai feladatok az alapellátásban, az onkológiai hálózatban és a centrumokban.
  - Közgyűlés
  - Krompecher díj előadás és díjátadás
2. MOT Mammológiai Tagozata, 2001. február 3, Budapest
  - 7. Szent Agáta Mammológus Nap
3. MOT Regionális Kemoterápiái Tagozata, 2001. május, Budapest
  - Újabb lehetőségek a regionális kezelésben
4. MOT Dél-Magyarországi Tagozata, 2001. április 7, vagy 21, Szeged
  - IX. Nemzeti Rákellenes Nap
5. MOT Szakdolgozói Tagozata, 2001. április 14, Budapest
  - Mit kell tudni a klinikai gyógyszervizsgálatokról (GLP)?
6. MOT Észak-Keletmagyarországi Tagozata, 2001. április 20, Tiszaújváros
  - A rosszindulatú daganatos megbetegedések gyógyszeres kezelése.
7. MOT Észak-Keletmagyarországi Tagozata, 2001. október 19, Miskolc
  - Fej-nyak rákok
8. MOT XXIV. Kongresszusa, 2001. november, Budapest  
Javasolt témák:
  - Tumor biológiai ismeretek hasznosítása a klinikai onkológiában
  - A daganatok metasztázisai
  - Sürgősségi (palliatív) onkológia