

Tüdőrák miatt kemoterápiában részesített betegek szupportív kezelése a mindennapi gyakorlatban

Müller Veronika, Tamási Lilla, Gálffy Gabriella, Losonczy György

Semmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinika, Budapest

A tüdőrák kezelése és gondozása során az aktív kombinált kemoterápia mellett számos, a beteg életminőségét és az onkoterápia sikerességét potenciálisan rontó mellékhatással kell számolni. E mellékhatások jórészt sikeresen megelőzhetőek vagy kezelhetőek. A kezelőorvos feladata, hogy a rizikót jelentő vagy életminőséget rontó mellékhatásokat megelőzze, vagy, amennyiben már kialakultak, kezelje. Megfelelő szupportáció mellett a kemoterápia könnyebben és tartósabban tolerálható, a mellékhatások és szövődmények rizikója nagymértékben csökkenthető, illetve a megfelelő dózis fenntartható és így nagyobb terápiás sikert érhetünk el. A jelen közlemény a tüdőrák kemoterápiája mellett jelentkező legfontosabb mellékhatásokat tekinti át, a mindennapi gyakorlatban alkalmazható kezelési stratégiák összegzésével. A cikk célja, hogy a klinikai gyakorlatban jól hasznosítható tanácsokkal szolgáljon, így nem tér ki valamennyi részletre. Magyar Onkológia 56: 159-165, 2012

Kulcsszavak: tüdőrák, kemoterápia, szupportáció, megelőzés

Active oncotherapy, combination chemotherapy of lung cancer is accompanied with many side effects which may impair patients' quality of life and compromise the effectiveness of chemotherapy. Most side effects of chemotherapy are preventable or treatable with optimal supportive care which enhances success in patient care and treatment. The aim of this review is to summarize the most important conditions that may be associated with combined chemotherapy of lung cancer from the practical point of view.

Müller V, Tamási L, Losonczy G. Practice of supportive care during lung cancer chemotherapy. Hungarian Oncology 56:159-165, 2012

Keywords: lung cancer, chemotherapy, supportive therapy, prevention

Levelezési cím: Dr. Müller Veronika, Semmelweis Egyetem, Pulmonológiai Klinika,
1125 Budapest, Diósárok u. 1/c. Telefon: (06-1) 355-9733, Fax: (06-1) 214-2498, E-mail: mulver@pulm.sote.hu

Közlésre érkezett: 2012. július 13. • Elfogadva: 2012. augusztus 7.

BEVEZETÉS

A tüdőrák ma Magyarországon a leggyakoribb, magas mortalitású daganat. Évente mintegy 10 000 beteget érint. Az IA stádiumú, nem-kissejtes tüdőrák esetekben lehet csak a műtét után a további aktív kezeléstől eltekinteni. Amennyiben az általános állapot megengedi, a tüdőrákban szenvedő beteg esetében kemoterápiára kerül sor palliatív (IIIB–IV), adjuváns (IIA–IIIA, IB esetében az adjuváns kemoterápia alkalmazásának előnye nem egyértelműen alátámasztott), vagy neoadjuváns (IIIA stádium) céllal (5). A klasszikus kemoterápiás kombinációk alkalmazása mellett számos, az életminőséget és az aktív onkoterápia sikerességét jelentősen rontó mellékhatás veszélyével kell számolni. E mellékhatások jórészt sikeresen megelőzhetőek vagy kezelhetőek. A kezelőorvos feladata, hogy a rizikót jelentő vagy életminőséget rontó mellékhatásokat megelőzze, vagy, amennyiben már kialakultak, kezelje. Megfelelő szupportáció mellett az aktív kemoterápia könnyebben és tartósabban tolerálható, annak rizikója nagymértékben csökkenthető, illetve a megfelelő dózis fenntartható, és így nagyobb terápiás sikert érhetünk el. A következőkben a kemoterápia mellett jelent-

kező legfontosabb kórállapotok kerülnek rövid áttekintésre, a mindennapi gyakorlatban alkalmazható kezelési stratégiák összegzésével. A cikk célja, hogy a klinikai gyakorlatban jól hasznosítható tanácsokkal szolgáljon, így nem tér ki valamennyi részletre. Az egyes részterületek szupportációját részletező ajánlások az EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) és NCCN (National Comprehensive Cancer Network) honlapjain elérhetők.

A KEMOTERÁPIA INDUKÁLTA HÁNYINGER ÉS HÁNYÁS (CINV = CHEMOTHERAPY INDUCED NAUSEA AND VOMITING) (5, 8, 11, 14)

A kemoterápia okozta hányinger/hányás alapvetően háromféle típusú lehet: korai (azaz a citosztatikum beadása után 24 órán belül jelentkező), késői (azaz a beadás után 2–5. nap között jelentkező), illetve anticipátoros CINV, amely már a beadás előtt, a korábbi rossz tapasztalatokon alapulva alakul ki. A magasan emetogén citosztatikus kezelések esetében a kezelést követően 2–5 napig, a közepesen emetogén terápiákat követően általában 2–3 napig a legvalószínűbb a kemoterápia okozta hányinger-hányás kialakulása. A ke-

1. táblázat. A tüdőrák kezelésében alkalmazott magas (cisplatin-alapú) és közepesen magas (carboplatin-alapú) emetogén kemoterápiák mellett javasolt antiemetikus kezelések*

Kemoterápia	1. nap	2–5. nap
Magas emetogén kockázat	Szerotonin (5-HT₃) receptor antagonisták ondansetron 16–24 mg po. vagy 8–12 mg iv. (max. 32 mg) vagy granisetron 2 mg vagy 2x1 mg*	
	Szteroid dexamethasone 12 mg vagy ennek megfelelő ekvivalens, pl. methylprednisolon 64 mg (H ₂ -blokkoló vagy PPI kiegészítés javasolt)	2–4. napon: dexamethasone 8 mg vagy ennek megfelelő ekvivalens, pl. methylprednisolon 40 mg
	NK1 antagonisták* aprepitant 125 mg	2–3. napon: aprepitant 80 mg
Közepesen magas emetogén kockázat	Szerotonin (5-HT₃) receptor antagonisták ondansetron 16–24 mg po. vagy 8–12 mg iv. (max. 32 mg) vagy granisetron 2 mg vagy 2x1 mg*	2–3. napon választhatóan: ondansetron 2x8 vagy 16 mg po. (max. 32 mg) vagy granisetron 2 mg vagy 2x1 mg*
	Szteroid dexamethasone 12 mg vagy ennek megfelelő ekvivalens, pl. methylprednisolon 64 mg (H ₂ -blokkoló vagy PPI kiegészítés javasolt)	vagy dexamethasone 8 mg vagy ennek megfelelő ekvivalens, pl. methylprednisolon 40 mg
	NK1-antagonista* aprepitant 125 mg	Amennyiben a páciens részesült aprepitant-kezelésben az 1. napon, akkor előírás szerint folytatandó 80 mg-mal a 2. és 3. napon

*Aktuális (2012.) finanszírozási szabályzat szerint aprepitant kiemelt támogatással csak nagy dózísú cisplatin adásakor, az első ciklus során 5-HT₃-antagonista kezelés mellett kialakult emetikus panaszok esetén a 2. ciklustól rendelhető, minden egyéb esetben csak nem kiemelt támogatással rendelhető. Nem mindegyik granisetron rendelhető első vonalban kiemelt támogatással.

moterápia okozta korai, 24 órán belül jelentkező hányás patomechanizmusában a háttérben a gasztrointesztinális rendszer nyálkahártyájából és a vérlemezkékből felszabaduló szerotonin központi idegrendszeri hatása kulcsfontosságú. A késői, a beadást követő 24 órán túl jelentkező hányinger és hányás kialakulásának útja azonban ettől eltér. A neurokinin-1 (NK1) receptorok a központi idegrendszer hányásreflex szabályzó központjainak fontos jelátvivő elemei, elhelyezkedésük az area postrema és nucleus tractus solitarius területe. A késői, kemoterápia okozta hányinger, hányás kialakulásának egyik fontos jelátvivő molekulája a központi idegrendszerben és gasztrointesztinális traktusban előforduló P-anyag (SP – „substance P”), amely a rá jellemző emetogén hatását NK1-receptor által közvetített úton fejt ki. Az első 24 óra után észlelhető panaszok komoly problémát okozhatnak a folyadék- és táplálékbevitelben, a teljesítőképességben és ezáltal a betegek életminőségében. A késői CINV esetében a P-anyag a nyúltvelői központ neurokinin (NK)1-receptoraihoz kötődve indukál hányingert és hányást.

A tüdőrák első vonalú standard terápiájaként adott 50 mg/m²-nél magasabb dózisu ciszplatin erősen emetogén kemoterápiának számít, a carboplatin mérsékelt emetogenitású szer, ami azt jelenti, hogy az 50 mg/m²-nél magasabb dózisu ciszplatin az esetek több mint 90%-ában jár CINV kialakulásával. Ennek megfelelően kell a komplex szupportív kezelést megkezdeni. A kezelést követő első órákban szerotonin (5-HT₃) antagonisták, ciszplatin alkalmazása mellett a NK1-antagonista aprepitant és szteroidok alkalmazandók. Közepesen emetogén kombinációk alkalmazása esetén szerotonin (5-HT₃) antagonisták szteroiddal kombinálva alkalmazhatók. Az aktuálisan elérhető és javasolható kombinációkat az 1. táblázat összegzi. Megjegyzendő, hogy az aktuális finanszírozási szabályzat szerint aprepitant kiemelt támogatással csak nagy dózisu ciszplatin adásakor, az első ciklus során 5-HT₃-antagonista kezelés mellett kialakult emetikus panaszok esetén a 2. ciklustól rendelhető, minden egyéb esetben csak nem kiemelt támogatással rendelhető.

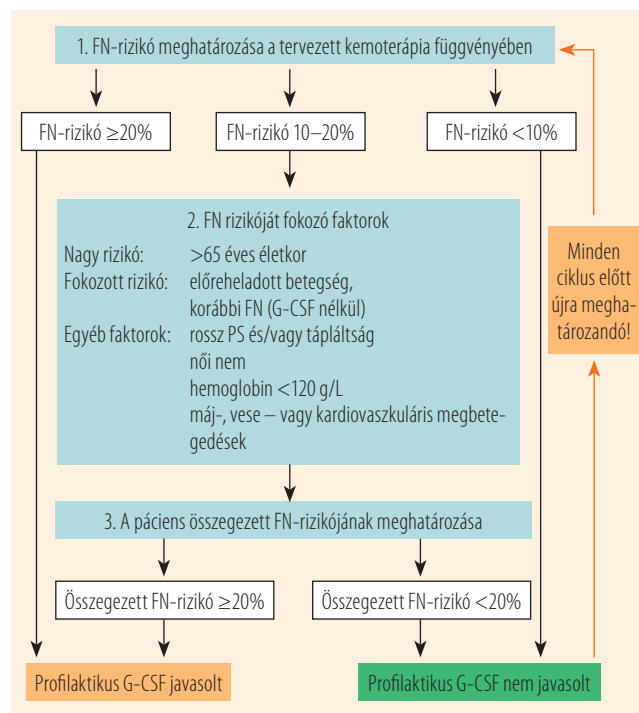
Amennyiben megfelelően és körültekintően adott antiemetikus kombinált kezelés mellett is észlel a beteg hányingert vagy hányást, fontos, hogy a háttérben álló egyéb okokat is kizárjuk. Leggyakrabban agyi nyomásfokozódás (agyi áttét), hyponatraemia (paraneoplasias SIADH = syndrome of inadequate antidiuretic hormone secretion), hyperglycaemia, hypercalcaemia, egyéb gyógyszeres kezelés (leggyakrabban opiátok) és pszichés tényezők állhatnak a háttérben. Az alkalmazott szteroid mellett H₂-blokkoló vagy protonpumpagátló (PPI) alkalmazása is javasolt. Sok esetben anxiolitikum is csökkenti a panaszokat, alkalmazásuk különösen anticipátoros hányás esetén javasolt. Adekvát prevenció ellenére jelentkező panaszok esetében, egyéb organikus ok kizárása után, a terápia kiegészíthető a követ-

kezők egyikével per os vagy iv.: metoclopramide 10–40 mg (4–6 óránként), haloperidol 0,5–2 mg (4–6 óránként), vagy promethasine 12,5–25 mg.

LÁZAS NEUTROPENIA (FN = FEBRILE NEUTROPENIA) MEGELŐZÉSE ÉS KEZELÉSE (1, 10, 12)

A kemoterápia következtében kialakuló csontvelő-szuppresszió egyik legveszélyesebb szövődménye a keringő neutrofil granulocitaszám csökkenése, amelyet neutropeniának nevezünk. A neutropenia 4 súlyosság szerinti csoportba (grade) sorolható az abszolút neutrofilszám alapján: Grade I: 1,5–<2 G/L, Grade II: 1,0–<1,5 G/L, Grade III: 0,5–<1,0 G/L, Grade IV: <0,5 G/L. Terápiát csak a III. és IV. súlyossági fokú neutropenia igényel. Amennyiben a neutropenia legalább egy órán át tartó 38 fokos vagy egyszer mért 38,5 fokos testhőmérséklettel jár együtt, lázas neutropeniáról, amikor bármilyen mértékű neutropenia 6 héten át fennáll, elhúzódó neutropeniáról beszélünk. E körképek jelentősen emelik az infekció okozta halálozás rizikóját, és a kemoterápia dózisszintjének csökkenését eredményezhetik. A tüdőrák kezelésében alkalmazott kemoterápiák közül számos nagy rizikót jelent a lázas neutropenia kialakulására, amely profilaxist, prevenciót indokolhat. Amennyiben az adott beteg esetében

1. ábra. A lázas neutropenia (febrile neutropenia - FN) profilaxis szükségességének megállapítása (G-CSF - granulocitakolóniasztimuláló faktor)



2. táblázat. A hazánkban tüdőrákban leggyakrabban alkalmazott kemoterápiás protokollok jellemző FN-rizikója

Kemoterápiás protokoll	FN-rizikó
Kissejtes tüdőrák	
>20%	topotecan
10–20%	carboplatin-etoposid cyclophosphamide-epirubicin-vincristin
<10%	carboplatin-paclitaxel
Nem-kissejtes tüdőrák	
>20%	carboplatin-docetaxel cisplatin-etoposid
10–20%	cisplatin-docetaxel cisplatin-paclitaxel cisplatin-vinorelbin
<10%	paclitaxel-carboplatin bevacizumabbal vagy anélkül gemcitabin-cisplatin/carboplatin pemetrexed-cisplatin

még nem alakult ki FN, a megelőzés primer prevenció formájában történhet (ha az alkalmazott kemoterápiás protokoll és a beteggel kapcsolatos tényezők ezt indokolják; ld. lenn). Korábbi, IV. súlyossági fokozatú (abszolút neutrofilszám <0,5 G/L) FN anamnézise esetén a következő ciklusok profilaxisa szekunder profilaxis formájában történik.

Akár primer, akár szekunder profilaxis alkalmazásának eldöntéséről van szó, a FN rizikóját minden kemoterápiában részesülő beteg minden egyes kemoterápiás ciklusa előtt meg kell határozni, és ennek megfelelően kell a beteget profilaktikus granulocita-kolóniastimuláló faktor (G-CSF) kezelésben részesíteni. A rizikóbecsléshez a kemoterápia jelentette rizikót a beteggel kapcsolatos tényezőkkel kell súlyozni (1. ábra, 2. táblázat), így meghatározva a lázas neutropenia kumulatív rizikóját. Amennyiben valamennyi tényezőt figyelembe véve a FN kumulatív rizikója $\geq 20\%$, profilaktikus G-CSF-adagolás szükséges. Egy adagban adható tartós hatású pegfilgrastim a kemoterápia beadását követően 24 órával azon kemoterápiás protokollok mellett, ahol a kezelést követően 14 napig a beteg nem kap újabb citosztatikus készítményt. A többi esetben napi adagolású filgrastim, vagy lenograstim alkalmazandó (a kemoterápia beadása után 24 órával indítva naponta egy alkalommal, összesen 5–14 napig – ennél rövidebb ideig adott profilaxis nem javasolt). Amennyiben az összegzett rizikó <20%, profilaktikus kezelést nem kell adni, azonban minden egyes ismételt ciklus előtt a rizi-

kót ismét fel kell mérni (1. ábra). A fentiek mellett primer profilaxis minden eleve $\geq 20\%$ FN-rizikó esetén alkalmazandó. Amennyiben a későbbi ciklusok során emelkedik a FN-rizikó a kritikus szint fölé, szekunder G-CSF profilaxis szükséges.

Külön említést érdemel a kissejtes tüdőrák kérdése. Az EORTC ajánlása nem említi a cisplatin-etoposid kombinációt kissejtes tüdőrákban, csak a carboplatin-etoposid kombináció szerepel 10–20% közötti FN-rizikóval ebben a betegcsoportban. A cisplatin-etoposid kombináció a nem-kissejtes tüdőrákban alkalmazott protokollok között szerepel, mint 20% feletti FN-rizikóval járó kezelés. A fentiek alapján kissejtes tüdőrákban 20% feletti FN-rizikót a topotecan-terápia jelent, nem-kissejtes tüdőrákban pedig a cisplatin-etoposid, carboplatin-docetaxel szerepelnek ebben a magas rizikójú csoportban.

Amennyiben FN kialakul, 8–10% közötti mortalitással kell számolni. A lázas neutropenia ellátása megfelelő antibiotikum-választás mellett filgrastim adásából áll, szoros vérképellenőrzés mellett. A felnőtt, lázas neutropeniás betegek kockázatelemzése a Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) index alapján történik: magas kockázattal 21 pont alatt, alacsony kockázattal pedig 21-et elérő összpontszám felett kell számolni (3. táblázat). A lázas neutropeniás beteg kezelhető járóbetegként, alacsony kockázat esetében. Magas kockázat, vagy szájon át történő antibiotikum-bevétel nehezítettsége esetén hospitalizáció szükséges.

Antibiotikus terápia választása FN esetében:

- Magas kockázat hiánya, po. gyógyszer be tud venni:
 - po. ciprofloxacin és amoxycillin-klavulánsav kombinálva
- Magas kockázat vagy po. gyógyszer nem tud bevenni:
 - piperacillin/tazobactam vagy
 - imipenem/cilastatin vagy
 - cefepim vagy
 - meropenem

3. táblázat. A felnőtt, lázas neutropeniás betegek kockázatelemzése (Multinational Association for Supportive Care in Cancer - MASCC - index); magas rizikót a 21 alatti pontszám jelent

Betegjellemző	Pontszám
Tünetmentes vagy enyhe tünetek	5
Súlyos tünetek	3
Nincs hypotensio	5
Anamnézisben nincs COPD	5
Alapbetegség szolid tumor	4
Megfelelő hidráció	3
A láz kezdetén a beteg nincs kórházban	3
Életkor <60 év	2

4. táblázat. A tüdőrák első vonalbeli/adjuváns/neoadjuváns terápiájában leggyakrabban alkalmazott kemoterápiás kombinációk mellett megjelenő mellékhatások valószínűsége (piros: nagyon gyakori, sárga: gyakori, fehér: ritka, az alkalmazási előíratban szereplő mellékhatás-megjelölések alapján)

	CINV	FN	CIA*	Thrombo- cytopenia	VTE [#]	Nefro- toxicitás	Cardiovascularis toxicitás	Neuro- toxicitás
Cisplatin-gemcitabin		<10%						
Cisplatin-paclitaxel		10–20%					bradycardia hypotonia	
Cisplatin-docetaxel		10–20%						
Cisplatin-vinorelbin		10–20%						
Cisplatin-pemetrexed		<10%						
Cisplatin-etoposid		>20%						
Carboplatin-gemcitabin		<10%						
Carboplatin-paclitaxel		<10%					bradycardia hypotonia	
Carboplatin-docetaxel		>20%						
Carboplatin-etoposid		10–20%						
Cisplatinos dublet + bevacizumab		§	§	§	&		hypertonia	§
Carboplatinos dublet + bevacizumab		<10%	§	§	&		hypertonia	§

CINV: kemoterápia okozta hányinger és hányás (chemotherapy induced nausea and vomiting); FN: lázas neutropenia (febrile neutropenia); CIA: kemoterápia indukálta anaemia (chemotherapy induced anemia); VTE: vénás thromboembolia

*Magas rizikónak jelölve: grade 3–4 anaemia rizikója >10%, közepes rizikónak jelölve grade 1–2 anaemia rizikója >10%. [#]Vénás thromboembolia rizikója: tüdőrák önmagában közepes rizikó, daganat és páciens egyéb rizikófaktorai: ld. 5. táblázat. &: Bevacizumab alkalmazása esetén csak profilaktikus dózísú antikoagulálás adható. §: A bevacizumab mellett alkalmazott gyógyszereknek megfelelő rizikó

• Glikopeptid (vancomycin vagy teicoplanin) hozzáadása szükséges:

- ismert MRSA
- bőr- és légúti fertőzés
- sepsis
- pneumonia
- hemokultúrából izolált gram-pozitív baktérium még azonosítás előtt.

Az antibiotikus terápia kiegészítése G-CSF kezeléssel FN esetében az infekció okozta mortalitást felére csökkenti. Fennálló FN esetében terápiás célra csak filgrastim alkalmazható, a kezelés időtartama 5–14 nap, az adagolás 30 000–48 000 NE/nap (a beteg testsúlyától függően).

KEMOTERÁPIA INDUKÁLTA ANAEMIA (CIA = CHEMOTHERAPY INDUCED ANAEMIA) KEZELÉSE (9)

A kemoterápia következtében kialakuló csontvelő-szuppresszió másik gyakori szövődménye az anaemia. A tüdődaganatok esetében bázisszerként alkalmazott platina, különösen a cisplatin nefrotoxikus mellékhatása csökkenti a vese erythropoietin-termelését, ezzel fokozva az anaemia rizikóját.

A kezelési lehetőségek szempontjából fontos megkülönböztetni a CIA-t a tumoros (ez leggyakrabban a csontvelő direkt daganatos infiltrációjának következménye), illetve az infekciót kísérő anaemiától. Az NCCN irányelve szerint az anaemia kritériuma a 110 g/L alatti, illetve a 20 g/L mértéket meghaladó hemoglobinszint-csökkenés. Fontos a laboratóriumi analízis során a vörösvérsejtek átlagos térfogatának (MCV), illetve a retikulocitaszámnak a meghatározása az anaemia etiológiájának meghatározásához. Természetesen az anaemia egyéb, kezelhető okait ki kell zárni: vérzés, haemolysis, vas-, folsav-, B12-hiány, veseelégtelenség (glomeruláris filtrációs ráta (GFR) <60 ml/min), irradiáció okozta mieloszuppresszió. Amennyiben kezelhető ok igazolható, úgy annak megfelelően kell a terápiát megválasztani. Az anaemia súlyosság szerint 4 csoportba (grade) sorolt a hemoglobinszint alapján: I: normális alsó határa–100 g/L, II: 80–<100 g/L, III: 65–<80 g/L, IV: életet veszélyeztető (<65 g/L).

A CIA kezelésében más súlyos anaemiákhoz hasonlóan vörösvérsejt-transzfúzió adandó, illetve alternatívaként különböző szintetikus erythropoietin-készítményeket alkalmazhatunk (ESA = erythropoiesis stimulating agents).

Az aktuális irányelvek és a hazai finanszírozás szerint ESA-terápia hemoglobin <100 g/L esetén adható tüdőrá-

kos betegeknek, amennyiben az anaemia tüneteket okoz, a megfelelő vaspótlás ellenére perzisztál, és a citosztatikus kezelés nem kuratív célú. Kuratív kemoterápia csak IA stádiumban operált nem-kissejtes tüdőrák adjuváns kezelése esetében jön szóba tüdőrákban. Fontos még, hogy a kezelés az utolsó kemoterápiás ciklus első napjától 1 hónapig alkalmazható, és a hemoglobin 120 g/l-es szintjének eléréséig adható. Amennyiben a beteg a kezelésre nem reagál megfelelően, az alkalmazási előírások szerint a dózis emelhető. Saját klinikai megfigyeléseink szerint az ESA-kezelés kritériumait kielégítő betegeknek csupán az 50%-a részesül ebben a kezelésben. Az ESA-kezelést nem kapó CIA-ban szenvedő betegek esetében a kemoterápia halasztására gyakrabban van szükség, ezért a dózisintenzitás nem tartható fenn (13). A tüdőrákban alkalmazott egyes kemoterápia-kombinációk CINV-, FN- és CIA-rizikóit a 4. táblázat foglalja össze.

VÉNÁS THROMBOEMBOLIA (VTE) MEGLŐZÉSE (2,4)

Tumoros betegekben a VTE eleve gyakoribb, mint az általános belgyógyászati populációban. Emellett a tüdőrákos páciensek jelentős része aktív dohányos, illetve ennek következtében egyidejűleg krónikus obstruktív tüdőbetegségben (COPD) is szenved. A VTE kockázata tüdőrákban az átlagos népességhez viszonyítva mintegy 6–7-szeres, összesen a betegek 15–20%-ánál alakul ki. A fokozott thrombosishajlam hátterében döntően a daganatból felszabaduló prokoaguláns faktorok (pl. nagy mennyiségű szöveti faktor) állnak, melyek különösen a kezelés kapcsán fokozódó szöveti elhalás nyomán kerülnek a keringésbe. A daganatok típusa alapján nagy, közepes és kis VTE-kockázatú tumorokat különböztetünk meg. A tüdőrák a nagy kockázatú csoportba sorolandó.

A profilaxis bevezetésének eldöntése nem könnyű feladat. A thromboprofilaxis bevezetésének legfőbb alapját tüdőrákban az alábbiak képezik: a tüdőrák prokoaguláns tényezők sorát képezheti; a radio- és/vagy kemoterápia önmagában is thrombogen hatású; az egyéb komorbid tényezők (fekvés, infekció, sebészi beavatkozás, életkor) fokozott jelentőségre tesznek szert a thrombosisveszély szempontjából; a trombembolia ismétlődésének veszélye és súlyossága nagyobb daganatos betegekben, mint malignomában nem szenvedők esetében. A fentiek miatt a thromboprofilaxis különösen hospitalizált, palliatív citotoxikus kemoterápiában részesültek esetén szükséges.

A thromboprofilaxis bevezetésének eldöntésében segíthet az 5. táblázatban bemutatott kockázatfelmérő modell, amely segítségével kiszűrhetők azok a nagy rizikójú betegek, akiknél előnyös és ezért javasolható a gyógyszeres profilaxis. Azon betegeket, akiknek kockázati pontértéke eléri

5. táblázat. Vénás thromboembolia kockázata onkológiai páciensekben

Betegjellemzők	Kockázati pontszám
Halmazottan nagy kockázatú daganat (pancreas, gyomor, agy, vese)	2
Nagy kockázatú daganat (tüdő, lymphoma, nőgyógyászati, hólyag, here)	1
Magas emetogén kockázat	1
A kezelés előtti thrombocytosis (>350 G/l)	1
Anaemia (Hgb <100 G/l) vagy ESA használata	1
Emelkedett FVS-szám (>11 G/l)	1
BMI >35 kg/m ²	1

VTE-kockázat: alacsony 0 pont, közepes 1–2 pont, magas ≥3 pont

a 3 pontot és nincs kontraindikáció, tekintet nélkül arra, hogy kórházi körülmények között vagy járóbetegként kezeltek, a kemoterápia idejére gyógyszeres VTE-profilaxisban javasolt részesíteni.

A profilaxisra lehetőség szerint alacsony molekulásúlyú heparin (LMWH) javasolt az orális antikoaguláns kezelés több hátránya (terápiás INR mellett is előforduló thrombosis, gasztrointesztinális tünetek, gyakoribb gyógyszerkölcsönhatások, stb.), illetve a heparin daganatos túlélésben mutatott egyéb jótékony hatásai miatt (metasztázisgátlás, apoptózisfokozás).

A TÁPLÁLKOZÁS ZAVARAI: ÉTVÁGYTALANSÁG, FOGYÁS, SZÉKREKEDÉS (3,7)

A daganatos betegek legfontosabb negatív prognosztikus jellemzője a testsúlyvesztés. A malignus tüdődaganat önmagában is cachectizálódással jár, a kezelésként alkalmazott kemoterápia, irradiáció pedig fokozzák a betegek étvágytalanságát, testsúlyvesztését, energiaigényét. A nem megfelelő táplálékfelvételnél számos oka lehet, ezek közül kiemelendő: gyógyszerek mellékhatása, endokrin eltérések (pajzsmirigydyszfunkció, hypercalcaemia, hypogonadismus), gyors teltségérzés, a táplálékfelvételt csökkentő egyéb tényezők (depresszió, mucositis, hányinger/hányás, székrekedés, fájdalom, fáradtság).

A tüdőrákos betegek esetében kalóriában gazdag, könnyen emészthető táplálék javasolt, illetve a betegek többségében a betegség egy szakaszában kiegészítő táplálékkoncentrátumok, tápszerek adására is szükség van. A kezelhető eltérések mellett javasolható a gyors teltségérzés

esetén metoclopramide, az étvágy fokozására cachexia esetén (>10% testsúlyvesztés) megasztrol-acetát napi 400–800 mg adagban.

A megfelelő táplálékbevitelt nehezítheti az antiemetikus készítmények és major analgetikumok ismert mellékhatásaként jelentkező székrekedés. Megelőzésre javasolt laxatívum szükség esetén székletlágyítóval, bő folyadékfogyasztással, rostos ételmiszerrel, testmozgással. Amennyiben ez nem elegendő, úgy a hashajtó gyógyszerek mennyisége növelhető, illetve kiegészíthető glicerines kúppal, illetve beöntéssel.

A CISPLATIN OKOZTA NEFROTOXICITÁS MEGELŐZÉSE (6)

Az ismételt nagy dózisú (75 mg/m²) ciszplatin főként tüdődaganatos betegekben választandó kemoterápia. A gyógyszer nefrotoxikussága régóta ismert, kardiovaszkuláris- vagy cukorbetegségben szenvedő tüdőrákos betegek körében különösen gyakran jelentkezik jelentős vesefunkciós beszűkülés a ciszplatin mellékhatásaként. Nagy dózisú ciszplatin beadása előtt önmagában a szérum-kreatininkoncentráció alapján nem szabad megítélni a vesefunkciót, mindig ki kell számítani – leginkább a Cockcroft-Gault-képlet segítségével – a kreatininclearance értéket és értékelni a vesefunkció csökkenésének mértékét. Emellett biztosítani szükséges a ciszplatinnal kezelendő beteg euvolaemiáját, és azt, hogy a kezelés előtt, alatt és utána még napokig a ciszplatinnal kezelt betegben minimum 100 ml/óra sódiurézis álljon fenn (sódiurézis: ~1%-os NaCl-koncentrációjú vizelet; elő- és utóhidratáció a kemoterápiát megelőző napon, illetve a beadást követően összesen 3,5–4,0 liter sóinfúzióval 3–4 óra alatt). A megfelelő hidrációs ajánlások betartásával a tüdőrákos betegek ciszplatinnal is tartósan kezelhetők maradhatnak.

ÖSSZEFOGLALÁS

A tüdőrák kezelésében alkalmazott kombinált kemoterápia számos mellékhatással járhat, ezeknek hatékony megelőzése és megfelelő kezelése komoly feladat elé állítja a klinikust és

a beteget. A komplex kezelés megvalósításához fontos a páciens és lehetőség szerint a család bevonása is. Tekintve, hogy a kemoterápia mellett sok esetben tucatnyi új gyógyszert, sok esetben injekciós formában kell alkalmazni, alapvető, hogy a beteg tisztában legyen vele, hogy melyik készítményt milyen tünet, vagy várható szövődmény megelőzésére kell alkalmazni. Javasolható, hogy a beteg vezessen külön naplót a kemoterápia mellett alkalmazott készítmények beadásáról/bevételéről.

IRODALOM

1. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer* 47:8–32, 2011
2. Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve a thromboemboliák kockázatának csökkentéséről és kezeléséről (1. módosított változat). Készítette: a Transzfúziológiai és Hematológiai Szakmai Kollégium és a Magyar Thrombosis és Haemostasis Társaság. www.eum.hu
3. Dank M. A tumoros anorexia-cachexia szindróma. *Magyar Onkológia* 45:431–436, 2011
4. Khorana AA, Streiff MB, Farge D, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in cancer: a consensus statement of major guidelines panels and call to action. *J Clin Oncol* 27:4919–4926, 2009
5. Kovács G, Ostoros Gy, Szondy K. Tüdőrák a gyakorlatban és a mellhártya mezoteliómája. *Medicina*, Budapest 2002
6. Losonczy Gy, Máthé Cs, Müller V, et al. A ciszplatin okozta nefrotoxicitás előfordulása, kockázati tényezői és megelőzése tüdőrákos betegekben. *Magyar Onkológia* 55:65–67, 2011
7. NCCN Guidelines Palliative care. www.nccn.org
8. NCCN Guidelines for Supportive Care. Antimemesis. www.nccn.org
9. NCCN Guidelines for Supportive Care. Cancer- and chemotherapy induced anaemia. www.nccn.org
10. NCCN Guidelines for Supportive Care. Myeloid growth factors. www.nccn.org
11. Pikó B, Bassam A. A daganatkezeléssel kapcsolatos hányinger és hányás csillapítása. *Magyar Onkológia* 53: 39–45, 2009
12. Sinkó J. A neutropeniás onkológiai beteg infekcióinak kezelése és megelőzése. *Magyar Onkológia* 55:155–163, 2011
13. Tamási L, Müller V, Eszes N, et al. Patterns of erythropoiesis-stimulating agent use for chemotherapy-induced anemia in lung cancer: results of a retrospective Hungarian real-life clinical data analysis. *Expert Opin Drug Saf* 10:503–507, 2011
14. Tamási L, Müller V, Magyar P. Aprepitant a tüdőrák kemoterápiája okozta hányinger és hányás megelőzésében. *Magyar Onkológia* 52:179–183, 2008