

# Powikłania po chemioterapii w praktyce lekarza internisty

Emilia Kancik<sup>1</sup>, Sylwia Milaniuk<sup>1</sup>, Andrzej Prystupa<sup>1</sup>, Jerzy Mosiewicz<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych UM w Lublinie

Kancik E, Milaniuk S, Prystupa A, Mosiewicz J. Powikłania po chemioterapii w praktyce lekarza internisty. Med Og Nauk Zdr. 2014; 20(4): 444–448. doi: 10.5604/20834543.1132053

## Streszczenie

**Wstęp.** W praktyce internistycznej w związku z postępowaniem leczenia onkologicznego pojawił się problem związany z prowadzeniem pacjentów po przebytej terapii cytostatykami oraz w trakcie prowadzonej chemioterapii.

**Cel pracy.** Przedstawienie problemu występowania i leczenia głównych powikłań związanych z leczeniem onkologicznym, które, prowadzone w celu zniszczenia komórek nowotworowych, jednocześnie ma wpływ na zdrowe narządy i układy całego organizmu.

**Metodyka.** Do przedstawienia problemu wykorzystano przegląd piśmiennictwa dostępnych internetowych baz danych z lat 1998–2013.

**Wyniki.** Główne powikłania chemioterapii dotyczą układu krążenia, układu krwiotwórczego, centralnego i obwodowego układu nerwowego oraz układu moczowego. W warunkach klinicznych najczęstszą konsekwencją stosowania leków antracyklinowych jest bezobjawowa kardiomiopatia restrykcyjna. Za uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) odpowiedzialne są głównie metotreskat i cytarabina, zwłaszcza przy stosowaniu łącznie z radioterapią. Najczęstsze objawy związane z uszkodzeniem centralnego układu nerwowego to bóle głowy, sztywność mięśni karku, nudności, wymioty, gorączka, stan letargiczny oraz paraplegia. Stosowanie chemioterapii może spowodować groźne powikłania ze strony nerek oraz pęcherza moczowego. U pacjentów poddawanych leczeniu cyklofosfamidem częstym powikłaniem jest krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego. Pacjenci z chorobą nowotworową prezentują szereg zaburzeń układu immunologicznego i predysponowani są do rozwoju chorób infekcyjnych. Granulocytopenia i agranulocytoza indukowana chemioterapią uważana jest za ostry stan w onkologii.

**Wnioski.** Poprzez znajomość powikłań oraz właściwe przygotowanie chorych onkologicznych, a także odpowiednią opieką w trakcie leczenia możemy zminimalizować skutki agresywnego leczenia chemioterapeutycznego.

## Słowa kluczowe

chemioterapia, cytostatyki, powikłania

## WSTĘP

W leczeniu nowotworów coraz częściej wykorzystywane są coraz nowsze leki chemioterapeutyczne. Chorzy na nowotwory złośliwe, poddawani coraz bardziej agresywnemu i skutecznemu leczeniu onkologicznemu, mają coraz większą szansę wieloletniego przeżycia. W chwili obecnej najczęściej występującymi nowotworami złośliwymi są: u mężczyzn rak płuc i rak jelita grubego oraz nowotwory układu rodowego i piersi u kobiet. Główną metodą leczenia schorzeń nowotworowych jest operacja z radykalnym usunięciem nowotworu, o ile jest to możliwe, oraz chemioterapia i radioterapia uzupełniająca. Leczenie napromienianiem oraz cytostatykami poprzedza lub następuje po leczeniu operacyjnym i ma prowadzić do całkowitej eliminacji komórek nowotworowych. W przypadku zaawansowanej choroby nowotworowej wykorzystuje się leczenie oparte na prowadzeniu paliatywnej radioterapii i chemioterapii. Leczenie, aby mogło przynieść całkowite wyleczenie, musi być prowadzone zgodnie z protokołem określonym dla danego nowotworu i wiąże się z przyjmowaniem dużych dawek leków cytostatycznych w niewielkich odstępach czasowych. Substancje stosowane w leczeniu nowotworów są toksyczne, zwłaszcza dla szybko dzielących się komórek nowotworowych, natomiast wpływ szkodliwy mają na cały organizm. W związku ze wzrastającą liczbą osób,

którzy przebyli leczenie onkologiczne, powstaje problem prowadzenia chorych z powikłaniami po chemioterapii.

## KARDIOTOKSYCZNOŚĆ

Powikłania w obrębie układu sercowo-naczyniowego wynikają z wciągnięcia tego układu w proces nowotworowy oraz z działań niepożądanych stosowanych leków chemioterapeutycznych. W związku z wykorzystaniem nowoczesnych metod wykrywania oraz leczenia nowotworów zwiększa się liczba pacjentów, którzy przebyli leczenie chemioterapeutyczne, a znaczny ich odsetek to ludzie młodzi żyjący aktywnie.

Dużą grupę leków stosowanych w leczeniu nowotworów złośliwych stanowią antracykliny, najczęściej stosowane i najbardziej toksyczne są: doksorubicyna, daunorubicyna, epirubicyna i darubicyna [1]. Częstość powikłań jest duża ze względu na szerokie wykorzystanie antracyklin w leczeniu nowotworów złośliwych. Stosowane są w leczeniu raka piersi, jajnika, płuc, białaczek, chłoniaków i mięsaków. Do innych kardiotoxycznych cytostatyków zaliczamy: busulfan powodujący włóknienie mięśnia sercowego, cyklofosfamid związany z niewydolnością serca, zapaleniem mięśnia sercowego i osierdzia. Cisplatyna powoduje głównie nasilenie dolegliwości dławicowych, zawały serca i nadciśnienie tętnicze, fosfamid indukuje zaburzenia rytmu serca, może także prowadzić do wstrząsu kardiogenego, 5-fluorouracyl jest przyczyną zaburzeń rytmu serca oraz może prowadzić do nagłego zgonu sercowego.

Adres do korespondencji: Andrzej Prystupa, Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych UM w Lublinie, ul. Staszka 16  
E-mail: aprystup@mp.pl

Nadesłano: 9 września 2013 roku; Zaakceptowano do druku: 29 lipca 2014 roku

Z punktu widzenia onkologa dyskwalifikacja chorego od leczenia, zgodnie ze schematem, z antracyklinami znacznie zmniejsza jego szanse przeżycia [1]. W związku z tym są często wykorzystywane w leczeniu onkologicznym i wzrasta wciąż liczba pacjentów, u których możemy obserwować powikłania po leczeniu.

Główny mechanizm kardiotoxyczności antracyklin polega na generacji wolnych rodników, które zaburzają funkcję i strukturę mitochondriów oraz metabolizm żelaza. Jedną z najpoważniejszych konsekwencji działania wolnych rodników jest zaburzony metabolizm żelaza (nadekspresja receptora dla transferyny, zmniejszenie ilości ferrytyny). Zwiększone stężenie toksycznej frakcji wolnego żelaza indukuje apoptozę kardiomiocytów, przyczyniając się do rozwoju kardiomiopatii [2].

W warunkach klinicznych najczęstszą konsekwencją stosowania leków antracyklinowych jest bezobjawowa kardiomiopatia stanowiąca 57% powikłań, natomiast objawowa, przebiegająca z typowymi symptomami niewydolności serca, stanowi 16% [5]. Kardiomiopatia poantracyklinowa ma charakter kardiomiopatii restrykcyjnej, w której najwcześniej dochodzi do zaburzeń funkcji rozkurczowej mięśnia sercowego, a następnie do zaburzeń kurczliwości wraz ze spadkiem frakcji wyrzutowej lewej komory [1]. Główne czynniki ryzyka kardiomiopatii poantracyklinowej to: całkowita dawka kumulacyjna (dla doksorubicyny 550 mg/m<sup>2</sup>), wiek (powyżej 65 r.ż i poniżej 4 r.ż), napromienianie śródpiersia i choroby współistniejące, tj. nadciśnienie tętnicze, wady zastawkowe, cukrzyca, niewydolność wątroby, oraz równoczesne stosowanie cyklofosfamid [1]. Diagnostyka kardiomiopatii obejmuje głównie: elektrokardiografię, w której obserwowane są zwykle zmiany odcinka ST-T oraz zaburzenia rytmu, zdjęcie klatki piersiowej, z widocznym poszerzeniem jam serca, echokardiografia obrazująca zaburzenia funkcji rozkurczowej, następnie zmniejszenie kurczliwości i ostatecznie zmniejszenie EFLV oraz markery biochemiczne (NT-proBNP, TNT) oznaczone głównie w kardiomiopatii objawowej.

Istnieją ściśle wskazania do obowiązkowej diagnostyki echokardiograficznej w diagnostyce powikłań sercowych po leczeniu chemioterapeutycznym, do których zaliczamy: wiek >50. r.ż, czynniki ryzyka choroby niedokrwiennej serca, dodatni wywiad w kierunku chorób układu sercowo-naczyniowego, wcześniejsze leczenie chemioterapią, wcześniejsze leczenie radioterapią, nieprawidłowe EKG oraz odchylenia w badaniu przedmiotowym [1].

Leczenie pacjentów z dysfunkcją lewej komory wywołaną chemioterapią nie różni się od typowej terapii zachowawczej stosowanej w kardiologii. Obowiązuje dieta ubogosolna, stosowanie diuretyków i inhibitorów ACE. Poprzez stosowanie inhibitora ACE i β-adrenolityka (karwedilol) można uzyskać istotną poprawę EFVL [3].

Chorzy mający przeciwwskazania do stosowania inhibitorów ACE powinni przyjmować sartan (walsartan) [4].

W zapobieganiu kardiomiopatii, zwłaszcza antracyklinami, stosowany jest deksrazoksan o działaniu kardioprotekcyjnym. Jest to lek zarejestrowany w Polsce i stosowany w ramach profilaktyki wystąpienia kardiomiopatii polekowej w odpowiedniej grupie chorych, który ma zdolność chelatowania wolnych jonów żelaza, jak również zabierania tych jonów z kompleksu żelazo-antracyklina. Jony żelaza przyczyniają się do powstania wolnych rodników tlenowych i nadtlenków, które z kolei powodują uszkodzenie kardiomiocytów [9]. Istnieje jednak szereg prac i doniesień, według których może

zmniejszać działanie przeciwnowotworowe stosowanych leków [6, 7, 8]. W związku z tym wykorzystywany bywa głównie u pacjentów młodych i dzieci oraz u osób o zwiększonym ryzyku uszkodzenia układu sercowo-naczyniowego.

## NEUROLOGICZNE POWIKŁANIA PO CHEMIOTERAPII

Grupy leków chemioterapeutycznych mają zróżnicowany mechanizm działania przeciwnowotworowego, co powoduje, że do uszkodzenia układu nerwowego w przebiegu leczenia dochodzi w różny sposób. Leki stosowane w chemioterapii mają odmienne mechanizmy działania zarówno na tkankę nowotworową, jak i na obwodowy układ nerwowy, dlatego nie można traktować obwodowej neuropatii wywołanej chemioterapią (*chemotherapy induced peripheral neuropathy* – CIPN) jak jednorodnej jednostki chorobowej [10].

Leki najczęściej odpowiedzialne za uszkodzenie centralnego oraz obwodowego układu nerwowego to: pochodne platyny (cisplatyna, karboplatyna), alkaloidy barwinka (winkrystyna, winblastyna), leki alkilujące (cyklofosfamid, prokarbazyna), antymetabolity (metotreksat, arabinozyd cytozyny, gemcytabina, 5-fluorouracyl) oraz taksany (paklitaksel, docetaksel).

Za uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) odpowiedzialne są głównie metotreksat i cytarabina, zwłaszcza przy stosowaniu łącznie z radioterapią. Najczęstsze objawy związane z uszkodzeniem centralnego układu nerwowego to bóle głowy, sztywność mięśni karku, nudności, wymioty, gorączka, stan letargiczny oraz paraplegia. Poza tym stosowanie dużych dawek cytarabiny parenteralnie może powodować uszkodzenie mózdzku. Leczenie polega przede wszystkim na łagodzeniu występujących objawów oraz ewentualnej modyfikacji leczenia onkologicznego ze zmniejszeniem dawek leków cytostatycznych.

CIPN najczęściej rozpoczyna się od drętwienia dystalnych części kończyn, którego nasilenie powoduje długotrwałe zaburzenia czucia dotyku, ciepła i zimna, aż do poważnych zaburzeń motorycznych utrudniających codzienne funkcjonowanie. Opisywanym dolegliwościom często towarzyszą objawy bólu neuropatycznego w postaci pieczenia, palenia, strzelania czy uczucia rażenia prądem [10]. Charakterystyczne dla neuropatii obwodowej jest symetryczne i dystalne pojawianie się objawów z powolnym narastaniem dolegliwości. Obserwowane są zaburzenia przewodnictwa w postaci mononeuropatii kończyn górnych i dolnych, uszkodzenia nerwów czaszkowych (diplopia, zaburzenia słuchu i porażenie strun głosowych), niedrożności jelit w przebiegu neuropatii autonomicznej, atonii pęcherza moczowego, impotencji, hipotensji ortostatycznej i zaburzeń rytmu serca [15]. Opisywane są również powikłania w postaci postępującej neuropatii motorycznej, prowadzącej do porażenia czterokończynowego [16]. Działanie przeciwnowotworowe takie jak wiązanie się niektórych leków ze strukturami DNA, zwłaszcza mitochondrialnego, hamowanie tworzenia mikrotubuli koniecznych do formowania wrzeciona mitotycznego, zaburzenie aksonalnego transportu oraz hamowanie syntezy RNA i DNA w komórkach to tylko niektóre mechanizmy prowadzące do uszkodzenia komórek nerwowych.

Diagnostyka oraz leczenie polineuropatii będącej powikłaniem chemioterapii jest trudne, a często zupełnie niemożliwe. W przypadku większości chemioterapeutyków nasilenie polineuropatii zależy od dawki sumarycznej preparatu, dlatego

najczęściej stosowanym sposobem zabezpieczenia chorych przed tego typu dolegliwościami jest ograniczenie leczenia [12, 13, 14]. Nie zawsze jest to jednak możliwe w obliczu wyboru między całkowitym wyleczeniem nowotworu a zmniejszeniem ewentualnych powikłań ze strony układu nerwowego. Badanie przewodnictwa nerwowego lub elektromiografia nie dostarczają dokładnych informacji co do obecności i nasilenia występującej często polineuropatii obwodowej. Przyczyną jest fakt, że badania te ogniskują się na patologii większych włókien nerwowych lub złącza nerwowo – mięśniowego, a opisywany zespół objawów ma swą przyczynę w zmianach chorobowych występujących w obrębie cienkich włókien obwodowych. Duże nadzieje wiązane są z badaniem potencjałów wywołanych, ale nawet tak dokładna diagnostyka powinna być uzupełniona biopsją nerwów obwodowych [11].

## POWIKŁANIA NEFROLOGICZNE

Stosowanie chemioterapii może spowodować groźne powikłania ze strony nerek oraz pęcherza moczowego. U pacjentów poddawanych leczeniu cyklofosfamidem częstym powikłaniem jest krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego [19, 20]. Cyklofosfamid powszechnie stosuje się w chemioterapii raka piersi, płuca, jajnika, gruczołu krokowego, układu moczowego oraz ziarnicy złośliwej, przewlekłej białaczki limfatycznej, nowotworów układu chłonnego i innych [17]. Cyklofosfamid w wyniku metabolizmu daje ureotoksyczny związek akroleinę, poza tym sam wydalany z moczem powoduje przekrwienie nabłonka moczowego z ogniskową martwicą prowadzącą do tworzenia się krwawiących owrzodzeń, a w następstwie do włóknienia pęcherza moczowego [18]. Chorzy, u których stosowane są cykle chemioterapii z wykorzystaniem cyklofosfamidu, są zobligowani do wykonywania analizy moczu w ramach kontroli wystąpienia zapaleń. Główną metodą zapobiegania wystąpieniu powikłań jest w tym wypadku masywne nawadnianie organizmu i wymuszona diureza oraz mesna w dawce 160% dawki cyklofosfamidu.

Do leków o działaniu nefrotoksycznym zaliczamy głównie cisplatynę oraz metotreksat [19]. Oba te leki prowadzą do martwicy proksymalnych i dystalnych kanalików nerkowych bez wyraźnego uszkodzenia kłębuszków nerkowych, a w następstwie do przewlekłej niewydolności nerek. Cisplatyna jest stosowana w terapii nowotworów jądra, pęcherza moczowego, jajnika, guza Wilmsa, mięsaka kościopochodnego oraz nowotworów regionu głowy i szyi, natomiast metotreksat w terapii raka piersi, ostrej białaczki limfoblastycznej i szpikowej, nabłoniaka kosmówkowego, raka płuca, nowotworów litych głowy i szyi, nasieniaków, mięsaka kościopochodnego, w ciężkich postaciach łuszczyca oraz jako lek immunosupresyjny [17]. Zapobieganie powikłaniom nerkowym to głównie systematyczne monitorowanie stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy krwi oraz ocena dobowego klirensu kreatyniny (GFR). W przypadku cisplatyny praktykuje się również oznaczanie w moczu 2-mikroglobuliny, gamma-glutamylotranspeptydazy i oznaczanie stężenia magnezu we krwi, a w przypadku metotreksatu oznaczanie maetotreksatu w surowicy krwi. Postępowanie jest podobne jak w przypadku cyklofosfamidu, czyli forsowana diureza i płynoterapia.

Odległym powikłaniem, które dotyka pacjentów leczonych przy pomocy nefrotoksycznych cytostatyków, jest częstsze występowanie u nich nowotworów związanych z układem moczowym.

## ZABURZENIA ODPORNOŚCI

Jednym z podstawowych powikłań chemioterapii jest zwiększone ryzyko nierzadko śmiertelnych zakażeń. Pacjenci z chorobą nowotworową prezentują szereg zaburzeń układu immunologicznego i predysponowani są do rozwoju chorób infekcyjnych. Granulocytopenia i agranulocytoza indukowana chemioterapią uważana jest za ostry stan w onkologii [21]. Neutropenia może wystąpić po chemioterapii zarówno nowotworów hematologicznych, jak i guzów litych. Częstość epizodów neutropenii indukowanej chemioterapią jest różna w zależności od nowotworu i waha się od 0,9%-1,1% w raku prostaty, do 85%-95% w przypadku ostrej białaczki [22]. Neutropenia jest istotnym czynnikiem ryzyka ciężkiej infekcji bakteryjnej i grzybiczej. Pomimo ogromnego postępu neutropenia w dalszym ciągu zwiększa śmiertelność wśród chorych leczonych onkologicznie [23]. Jest to spowodowane zarówno ciężkością zakażenia, trudnościami w leczeniu, związanymi z narastającą opornością bakterii na antybiotyki, jak również koniecznością odraczania kolejnych cykli chemioterapii, co pozostaje nie bez znaczenia dla skuteczności leczenia. Z definicji neutropenią jest zmniejszenie bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych poniżej  $0,5 \times 10^9/L$ . 50% pacjentów z gorączką neutropeniczną, pomimo braku objawów, ma lub rozwinię infekcję. U 20% pacjentów z bezwzględną liczbą granulocytów poniżej  $0,1 \times 10^9/L$  obserwuje się bakteriemię [24]. Patogenami odpowiedzialnymi za infekcje u pacjentów z neutropenią w 80% są bakterie i grzyby stanowiące endogenną florę fizjologiczną. Najczęściej są to koagulazoujemne gronkowce oraz bakterie gram ujemne. Procentowo przeważająco częściej etiologię stanowią bakterie gram dodatnie (54–73%) w stosunku do gram ujemnych, które stanowią 26–45% [22]. Należy jednak pamiętać, że coraz częściej obserwuje się infekcje wielolekoopornymi szczepami bakterii takimi jak *Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas spp* i innymi. W leczeniu pacjentów z gorączką neutropeniczną, poza przestrzeganiem restrykcyjnych zasad higieny pacjenta, jak i personelu, poza izolacją chorego jak również zastosowaniem diety ubogo bakteryjnej [24], stosuje się szeroko spektralne antybiotyki oraz leki przeciwgrzybiczne. Ponadto nieocenioną bronią są powszechnie stosowane czynniki wzrostu granulocytów. Uważane są one za leki skuteczne oraz bezpieczne. Najczęściej obserwowane działania niepożądane to bóle kostne oraz objawy grypopodobne. Niezmiernie rzadko występują przypadki zakrzepicy czy też pęknięcia śledziony po wymienionych lekach. Nie wykazano zależności pomiędzy przedłużonym stosowaniem czynników wzrostu a złośliwymi rozrostami hematologicznymi. Przy nieskuteczności i braku efektów powyższego leczenia stosuje się wlewy granulocytów. Leczenie to nie jest powszechnie stosowane, aczkolwiek skuteczne i zwiększające szanse przeżycia pacjenta poprzez znaczne skrócenie czasu trwania neutropenii [23]. U chorych z chorobą nowotworową, w tym w trakcie chemioterapii, obserwuje się zwiększoną podatność na zakażenia niezależnie od granulocytopenii. Cytostatyki, uszkadzając komórki błony śluzowej przewodu pokarmowego, układu oddechowego i moczowo-płciowego, powodują zniszczenie fizjologicznej bariery, która w warunkach zdrowia jest pierwszą linią obrony przed infekcjami [25]. Stąd przeważająca częstość endogennych zakażeń, kiedy to flora fizjologiczna staje się w zmienionych warunkach warunkach patogenna. Inne mechanizmy obniżonej odporności w chorobach nowotworowych to hipogammaglobulinemia w przewlekłej białaczce

limfocytowej oraz hipogammaglobulinemia czynnościowa (nieprawidłowe immunoglobuliny, niezdolne do produkcji przeciwciał) w szpiczaku mnogim, które predysponują do zakażeń bakteriami otoczkowymi takimi jak *Streptococcus pneumoniae* czy *Haemophilus influenzae*. Guzy lite poprzez rozrost w tkankach powodują zatkanie przewodów wyprowadzających narządów, co staje się miejscem nawrotowych infekcji. Tak więc w raku oskrzela obserwuje się nawrotowe zapalenia płuc, w guzach jamy brzusznej zapalenie dróg żółciowych w wyniku niedrożności dróg żółciowych czy zapalenie nerek w mechanizmie zamknięcia przewodów moczowych. Na skutek terapii chemioterapeutykami limfocytotoksycznymi (fludarabina, przeciwciała monoklonalne) występuje zwiększona zapadalność na listeriozę, pneumocystozę, wirusy, grzyby i inne zakażenia oportunistyczne [25]. Mielosupresyjne działanie chemioterapii, poza granulocytopenią, może również powodować niedokrwistość wymagającą przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych oraz małopłytkowość wywołującą krwawienia. Należy zwrócić uwagę na polietiologiczne tło krwawień u chorych onkologicznych. Poza niedoborem płytek krwi u pacjentów z chorobą nowotworową obserwuje się zaburzenia produkcji czynników krzepnięcia przy uszkodzeniu funkcji wątroby czy też niewłaściwej podaży aminokwasów, bądź nadmierne wydalanie czynników krzepnięcia z moczem w przypadku uszkodzenia nerek.

## POWIKŁANIE NACZYNIOWE

W chorobie nowotworowej obserwuje się szereg zaburzeń, które wieloczynnikowo powodują zaburzenia w układzie krzepnięcia, przesuwając równowagę w kierunku prozakrzepowym. Komórki nowotworowe produkują szereg czynników i cytokin powodujących patologiczną aktywację układu krzepnięcia, ponadto wpływają bezpośrednio na komórki układu krzepnięcia i układu fibrynolitycznego, na śródbłonek naczyń krwionośnych oraz na płytki krwi. Poza tym sama obecność nowotworu wywołuje reakcję ostrej fazy, zaburza metabolizm białek, powoduje zastój krwi, a tym samym istotnie zwiększa ryzyko incydentów zakrzepowych. Stwierdzono, że niskie stężenia aktywatora plazminogenu typu urokinazowego (u-PA) i inhibitora aktywatora plazminogenu typu 1 (PAI-1) w guzie pierwotnym korelują z dłuższym przeżyciem pacjentów. Przeciwnie, podwyższone stężenie D dimerów związane jest z gorszym rokowaniem. U chorych onkologicznych obserwuje się również nadpłytkowość. Uważa się, że komórki guza indukują aktywację i agregację płytek krwi. Tak więc etiologia zakrzepicy w grupie chorych na nowotwory złośliwe jest złożona, a ryzyko wystąpienia incydentu zakrzepowego u chorych onkologicznych wzrasta 4–7-krotnie w porównaniu z osobami bez choroby nowotworowej [26]. Chorzy na nowotwór złośliwy znajdują się w grupie bardzo wysokiego ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych. Zakrzepica jest najczęstszym powikłaniem u osób chorych na nowotwór. Jest drugą w kolejności, po niedożywieniu, przyczyną śmierci pacjentów onkologicznych. Pacjenci onkologiczni, u których wystąpi zatorowość płucna, mają większe ryzyko zgonu, większe ryzyko nawrotu zatorowości i większe ryzyko krwawienia po lekach przeciwzakrzepowych [27]. Ponadto należy pamiętać, że zakrzepica może być pierwszym symptomem choroby nowotworowej. Pacjenci z samoistnym incydentem zakrzepowym powinni być poddani badaniom i obserwacji w celu poszukiwania utajonego procesu nowotworowego [28]. Różne badania wskazują,

że u 7–20% osób po epizodzie zakrzepicy żył głębokich w ciągu dwóch lat wykrywa się obecność choroby nowotworowej. Poza samą obecnością nowotworu również leczenie onkologiczne, w tym operacyjne, radioterapia i chemioterapia dodatkowo zwiększają ryzyko zakrzepicy i zatorowości tętnic płucnych. U pacjentów operowanych z powodu nowotworu 2 razy częściej obserwuje się powikłania zakrzepowo-zatorowe niż u chorych operowanych z innego powodu. Niezmiernie istotna jest więc profilaktyka powikłań zakrzepowych i zatorowości płucnej u chorych na nowotwory złośliwe, co wydłuża czas życia chorych. W profilaktyce i leczeniu zaleca się obecnie stosowanie heparyny drobnocząsteczkowej [29]. Wykazano jej przewagę nad doustnymi antykoagulantami zarówno w skuteczności, jak i bezpieczeństwie związanym z krwawieniami. W przypadku nawrotów, pomimo właściwego leczenia antykoagulacyjnego, wszczepia się filtr do żyły głównej dolnej. Typowym dla choroby nowotworowej jest zespół Trousseau, czyli wędrujące zakrzepowe zapalenie żył. Ponadto w przebiegu chorób nowotworowych nierzadko obserwuje się zakrzepicę o nietypowym umiejscowieniu w obrębie żył jamy brzusznej, zakrzepicę drobnych tętniczek, mikroangiopatię zakrzepową czy rozsiane krzepnięcie śródnacyniowe [30].

## POWIKŁANIA HEMATOLOGICZNE

Dużą grupę powikłań stanowią także powikłania hematologiczne związane z negatywnym wpływem chemioterapeutyków na układ krwiotwórczy. Głównym przejawem takiego uszkodzenia jest pancytopenia. Stosowane w leczeniu nowotworów preparaty zaburzają nie tylko cykl podziału komórek nowotworowych, ale w ten sam sposób oddziałują na wszystkie komórki intensywnie dzielące się w organizmie, w tym komórki szpiku kostnego. Dlatego u chorych, u których prowadzona jest chemioterapia, często może występować anemia, małopłytkowość, jak również już wcześniej omówiona agranulocytoza prowadząca do znacznego niedoboru odporności. Z leków, które często związane są z takim stanem, należy wymienić: antymetabolity (metotreksat), tzw. związki alkilujące (busulfan, melfalan, cyklofosfamid) oraz antymitotyczne (kolchicina, winkrystyna, winbalstyna) [31]. Jedną z metod pozwalającą choć w pewnym stopniu pobudzić szpik kostny do produkcji krwinek są preparaty zawierające rekombinowane czynniki wzrostu. Powszechnie stosowane są: rekombinowany czynnik stymulujący granulopoezę (G-CSF) – filgrastym (Neupogen) oraz biopodobny odpowiednik (Zarzio) [32]. Mobilizacja obwodowych hematopoetycznych komórek macierzystych przed planowaną chemioterapią jest standardowym postępowaniem u chorych na nowotwory układu krwiotwórczego, raka piersi czy płuca [32]. Ich stosowanie daje bardzo dobre efekty, ale istnieją też pewne ograniczenia. Do głównych działań niepożądanych można zaliczyć nudności, wymioty, bóle kostne. W leczeniu małopłytkowości najczęściej stosowana jest sterydoterapia zintensyfikowana w zależności od stopnia trombocytopenii.

Natomiast u niektórych pacjentów z niedokrwistością konieczne staje się zastosowanie rekombinowanej ludzkiej erytropetyny (rHuEpo), której główne objawy niepożądane to zespół rzekomogrypowy, wyższe ciśnienia krwi, powikłania zakrzepowe, bóle głowy, zwłaszcza u chorych dializowanych [33]. Standardowym leczeniem anemii w przebiegu leczenia chorób nowotworowych pozostają również okresowe transfuzje koncentratu krwinek czerwonych (KKCz).

## PIŚMIENNICTWO

- Dudziak J, Słomczyński M, Torliński L. Choroby serca i naczyń, 2009; 6(2): 73–81.
- Minotti G, Ronchi R, Salvatorelli E, i wsp. Doxorubicin irreversibly inactivates iron regulatory proteins 1 and 2 in cardiomyocytes: evidence for distinct metabolic pathways and implications for iron-mediated cardiotoxicity of antitumor therapy. *Cancer Res.* 2001; 61: 8422–8488.
- Tallaj JA, Franco V, Rayburn BK, i wsp. Resoponse of doxorubicin-induced cardiomyopathy to the current management strategy of heart failure. *J Heart Lung Transplant.* 2005; 24: 2196–2201.
- Shaik N, Yusuf SW, Stafford J, i wsp. The role valsartan and carvedilol in patients with chemotherapy associated cardiomyopathy who are intolerant to angiotensin converting enzyme inhibitors. *J Card Fail.* 2005; (supl. 11): 87.
- Paulides M, Kremers A, Stohr W, i wsp. Prospective longitudinal evaluation of doxorubicin-induced cardiomyopathy in sarcoma patients: a report of the late effects surveillance system (LESS). *Pediatr Blood Cancer.* 2006; 46: 489–495.
- Łącka A, Włodarska I, Zymiński R, Mazur G, Wrobel T, Gisterek I. Kardiotoksyczność leczenia przeciwnowotworowego. *Pol Merkuriusz Lek.* 2002; 13: 79–85.
- Schuchter LM, Hensley ML, Meropol NJ, Winer EP. American Society of Clinical Oncology Chemotherapy and Radiotherapy Expert Panel. 2002 update of recommendations for the use of chemotherapy and radiotherapy protectants: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol.* 2002; 20: 2895–2903.
- Van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, Kremer LC. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; 25: CD003917.
- Młot B, Rzepecki P. Kardiotoksyczność leczenia onkologicznego. *Nowotwory. Journal of Oncology.* 2010; 60(6): 536–547.
- Brzeziński K. Polineuropatia wywołana chemioterapią. Część I. *Patofizjologia Współczesna Onkol.* 2012; 16(1): 79–85.
- Casanova-Molla J, Grau-Junyent JM, Morales M, Valls-Solé J. On the relationship between nociceptive evoked potentials and intraepidermal nerve fiber density in painful sensory polyneuropathies. *Pain* 2011; 152: 410–8.
- Dougherty PM, Cata JP, Cordella JV, Burton A, Weng HR, et al. Taxol-induced sensory disturbance is characterized by preferential impairment of myelinated fiber function in cancer patients. *Pain* 2004; 109: 132–142.
- Flatters SJ, Bennett GJ. Ethosuximide reverses paclitaxel- and vincristine-induced painful peripheral neuropathy. *Pain* 2004; 109: 150–161.
- Flatters SJ, Bennett GJ. Studies of peripheral sensory nerves in paclitaxel-induced painful peripheral neuropathy: evidence for mitochondrial dysfunction. *Pain* 2006; 122: 245–257.
- Curran MP, Plosker GL. Vinorelbine: a review of its use in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *Drugs Aging* 2002; 19: 695–721.
- Moudgil SS, Riggs JE. Fulminant peripheral neuropathy with severe quadriparesis associated with vincristine therapy. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 1136–8.
- Huszno J, Nowara E. Farmakokinetyka i farmakogenetyka w systemowym leczeniu chorych na raka piersi. *Onkol Prak Klin.* 2010; 6(4): 159–170.
- Gorczyca M. Biotransformacja leków. W: Zejc A, Gorczyca M, (red.). *Chemia leków.* Warszawa: PZWL Wydawnictwo Lekarskie; 2008; 1: 756–773.
- Orzechowska-Juzwenko K. Leki stosowane w leczeniu nowotworów. Janiec W, (red.). *Farmakodynamika. Podręcznik dla studentów farmacji.* Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2009; 2: 989–1022.
- Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Ruth P, Schafer-Korting M. *Chemioterapia nowotworów złośliwych.* W: Buczek W, (red.). *Kompendium farmakologii i toksykologii Mutschlera.* 2007; 413–428.
- Pagano L, Caira M, Cuenca-Estrella M. The management of febrile neutropenia in the posaconazole era: a new challenge? *Haematologica* 2012; 97(7): 963–965.
- Bow EJ. There should be no escape for febrile neutropenic cancer patients: the dearth of effective antibacterial drugs threatens anticancer efficacy. *J Antimicrob Chemother.* 2013; 68(3): 492–495. doi: 10.1093/jac/dks512.
- Cherif H, Axedorph U, Kalin M, et al. Clinical experience of granulocyte transfusion in the management of neutropenic patients with haematological malignancies and severe infection. *Scandinavian Journal of Infectious Disease.* 2013; 45: 112–116.
- Van Dalen EC, Mank A, Leclercq E, et al. Low bacterial diet versus control diet to prevent infection in cancer patients treated with chemotherapy causing episodes of neutropenia (Review). *The Cochrane Library* 2012; 9: 1–33.
- Lindsey RB, Bensinger W, Angarone M, et al. Prevention and treatment of cancer-related infections. *J Natl Compr Canc Netw.* 2012; 10: 1412–1445.
- Perisano C, Maffuli N, Colelli P, et al. Misdiagnosis of soft tissue sarcomas of the lower limb associated with deep venous thrombosis: report of two cases and review of the literature. *BMC Musculoskeletal Disorders.* 2012; 14(64): 1–6.
- Trujillo-Santos J, Monreal M. Management of unsuspected pulmonary embolism in cancer patients. *Expert Rev Hematol.* 2013; 6(1): 83–89.
- Howard LS, Hughes RJ. NICE guideline: management of venous thromboembolic disease and role of thrombophilia testing. *Thorax* 2013; 68: 391–393. doi:10.1136/thoraxjnl-2012-202376.
- Lee AY, Rickles FR, Julian AJ, et al. Randomised comparison of low molecular weight heparin and coumarin derivatives on the survival of patients with cancer and venous thromboembolism. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 2123–2129.
- Hettiarachchi RJK, Lok J, Prins MH, et al. Undiagnosed malignancy in patients with deep vein thrombosis. *Cancer* 1998; 83: 180–185.
- Maj S. Polekowe powikłania hematologiczne. *Postępy Nauk Medycznych* 2000; 4: 17–28.
- Mańko J, Jawniak D, Walter-Croneck A, et al. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania biopodobnego granulocytowego czynnika wzrostu (Zarzio) w porównaniu do filgrastimu (Neupogen) w mobilizacji hematopoetycznych komórek macierzystych. *Acta Haematologica Polonica* 2011; 42(3): 501–506.
- Hus I, Dmoszyńska A, Cioch M. Zastosowanie erytropetyny w leczeniu niedokrwistości w przebiegu nowotworów układu krwiotwórczego. *Acta Haematologica Polonica* 2002; 33(1): 55–66.

## Complications after chemotherapy in the practice of a specialist in internal medicine

### Summary

**Abstract.** In practice, internal medicine in the light of advances in cancer treatment there is the problem of management of patients undergoing cytotoxic therapy, and during their chemotherapy.

**Aim.** The aim of the study was to present the problem of development and treatment of major oncological complications associated with the therapy to destroy the cancer cells; at the same time, it also affects healthy organs and systems of the body. Major complications concern the cardiovascular system, haematopoietic system, central and peripheral nervous system and the urinary system.

**Methodology.** A review of the literature available at on-line databases in 1998–2013 were used to update these problems.

**Summary.** Through knowledge of the complications, proper preparation of cancer patients and appropriate care during treatment, the effects of aggressive treatment of chemotherapy can be minimized.

### Key words

chemotherapy, cytotoxic drugs, complications