



Veselības ministrija

NACIONĀLAIS
ATTĪSTĪBAS
PLĀNS 2020



EIROPAS SAVIENĪBA

Eiropas Sociālais
fonds

I E G U L D Ī J U M S T A V Ā N Ā K O T N Ē

**Eiropas Sociālā fonda projekta Nr. 9.2.6.0/17/I/001 “Ārstniecības un ārstniecības
atbalsta personāla kvalifikācijas uzlabošana”**

MEDIKAMENTOZĀS TERAPIJAS PAMATPRINCIPI ONKOLOĢIJĀ

Rīga

2019

ANOTĀCIJA

Metodiskais materiāls “Medikamentozās terapijas pamatprincipi onkoloģijā” paredzēts, lai padziļinātu un paplašinātu ārstu, medicīnas māsu un farmaceitu izpratni par ļaundabīgo audzēju mūsdienīgas specifiskas sistēmiskās ārstēšanas iespējām, lietošanu un ievades veidiem. Mērķauditorija tiks padziļināti iepazīstināta ar biežāk lietoto ķīmijterapijas, mērķterapijas, endokrīnās un imūnterapijas medikamentu grupām, galvenajām indikācijām, kontrindikācijām. Atsevišķa lekciju sadaļa tiks veltīta biežāko pretvēža medikamentozās ārstēšanas blakusparādību atpazīšanai, klīniskajām izpausmēm, laboratorisko un radioloģisko diagnostiku un ārstēšanas iespējām. Lai mērķauditorijai sniegtu praktisku ieskatu par medikamentozas ārstēšanas iespējām onkoloģijā, sīkāk tiks aplūkoti krūts, kolorektālā un priekšdziedzera vēža medikamentozas ārstēšanas veidi un lietojums.

Metodiskā materiāla autore: onkoloģe Santa Volkolakova.

SATURA RĀDĪTĀJS

IEVADS	7
1. VISPĀRĪGIE MEDIKAMENTOZĀS TERAPIJAS PRINCIPI ONKOLOĢIJĀ	8
1.1. Ķīmijterapija	8
1.2. Endokrīnā terapija.....	11
1.3. Imūnterapija	11
1.4. Mērķterapija.....	11
2. ĶĪMIJTERAPIJAS (CITOSTATISKO LĪDZEKĻU) VIETA ONKOLOĢIJĀ	13
2.1. Alkilējošās vielas	13
2.2. Antimetabolīti	13
2.3. Topoizomerāzes inhibitori	15
2.4. Citostatiskās (pretaudzēju) antibiotikas	15
3. ENDOKRĪNĀS TERAPIJAS VIETA ONKOLOĢIJĀ	17
3.1. Krūts vēža endokrīnā terapija	17
3.2. Priekšdziedzera vēža endokrīnā terapija.....	18
4. MĒRĶTERAPIJAS VIETA ONKOLOĢIJĀ	19
5. IMŪNTERAPIJAS VIETA ONKOLOĢIJĀ	20
6. BIEŽĀKĀS SISTĒMISKĀS BLAKUSPARĀDĪBAS	21
6.1. Akūtas alerģiskas reakcijas medikamentu ievades laikā	21
6.2. Agrīnās un vēlīnās alerģiskās reakcijas	22
6.2.1. Mielosupresija (anēmija un trombocitopēnija).....	22
6.2.2. Febrila neitropēnija.....	23
6.2.3. Mukozīts	23
6.2.4. Gremošanas trakta komplikācijas.....	24
6.2.5. Neiroloģiskās komplikācijas.....	24
6.2.6. Nefrotoksicitāte	25
6.2.7. Fertilitātes traucējumi	26
6.2.8. Respiratorās komplikācijas.....	26
6.2.9. Kardiotoksicitāte.....	27
6.2.10. Ādas un matu komplikācijas	28
7. ĶĪMIJTERAPIJAS MEDIKAMENTU MIJEDARBĪBA	29
8. KRŪTS VĒŽA SISTĒMISKA ĀRSTĒŠANA	31
9. PRIEKŠDZIEDZERA VĒŽA SISTĒMISKA ĀRSTĒŠANA	34
10. KOLOREKTĀLĀ VĒŽA SISTĒMISKA ĀRSTĒŠANA.....	36

IZMANTOTĀS LITERATŪRAS UN AVOTU SARAKSTS.....	38
PIELIKUMS.....	44

SAĪSINĀJUMU UN NOSACĪTO APZĪMĒJUMU SARAKSTS

AA	abiraterona acetāts
A/B	antibiotikas
AC	ciklofosfamīds, doksorubicīns
ADT	androgēnu deprivācijas terapija
ASV	Amerikas Savienotās Valstis
A/V	asinsvadi
AUC	laukums zem līknes
CAPEOX	capecitabīns un oksaliplatīns
CINV	ķīmijterapijas izraisīta slikta dūša un vemšana
CT	datortomogrāfija
DNS	dezoksiribonukleīnskābe
EhoKG	ehokardiogrāfija
EKG	elektrokardiogrāfija
Er	eritrocīti
ER	estrogēnu receptori
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
Fe	dzelzs
FOLFIRI	leikovorīns, irinotekāns, 5-fluoruracils
FOLFOX	leikovorīns, oksaliplatīns, 5-fluoruracils
5-FU	5-fluoruracils
GFĀ	glomerulārās filtrācijas ātrums
GIST	gastrointestināls stromāls tumors
GnRH	gonadotropīna atbrīvotājhormons
HER2	cilvēka epidermālais augšanas faktors 2
Hg	hemoglobīns
HOPS	hroniska obstruktīva plaušu slimība
HSM	hroniska sirds mazspēja
5-HT3-RA	serotonīna 5-HT3 receptoru antagonisti
IS	imūnsistēma
I/V	intravenozs
KMP	kardiomiopātija

KS	kortikosteroīdi
KT	kardiotoksicitāte
KV	kardiovaskulārs
ḲMI	Ḳermeņa masas indekss
ḲVL	Ḳermeņa virsmas laukums
L/m	limfmezgli
LNRH	luteinizējošā hormona atbrīvotājhormons
MR	magnētiskā rezonanse
MUGA	<i>multiple gated acquisition scintigraphy</i>
NaCl	nātrijs hlorīds
NET	neiroendokrīns tumors
NK1	neirokinīna 1 antagonists
O ₂	skābeklis
PD-1	<i>programmed cell death protein 1</i>
PD-L1	<i>programmed death-ligand 1</i>
PET/CT	pozitronu emisijas datortomogrāfija
PN	polineuropātija
P/O	perorāli
PVO	Pasaules Veselības organizācija
RECIST	<i>response evaluation criteria in solid tumors</i>
RNS	ribonukleīnskābe
RTG	rentgenogrāfija
st.	stunda
TNM	<i>tumor-node-metastastasis</i>
Tr	trombocīti
USG	ultrasonogrāfija

IEVADS

Mūsdienīga ļaundabīgo audzēju ārstēšana tiek balstīta uz multidisciplināru pieeju, kas ietver ķirurģisku, medikamentozu un staru terapiju. Mūsdienās aizvien plašākas indikācijas un medikamentozas ārstēšanas iespējas paveras gan profilaktiskai, gan metastātiska vēža ārstēšanai. Līdz ar to ārstiem, medicīnas māsām un farmaceitiem ikdienas klīniskajā praksē aizvien vairāk nāktas saskarties ar onkoloģiskajiem pacientiem, kuri saņem inovatīvu un komplikētu medikamentozu ārstēšanu.

Metodiskā materiāla mērķis ir teorētisko un praktisko iemaņu papildināšana par jau zināmo ķīmijterapijas un endokrīnās terapijas medikamentu grupām, to darbības principiem, indikācijām, ārstēšanas efektivitātes izvērtēšanu, kā arī par biežāko blakusparādību klīnisko novērtējumu kritērijiem, izpausmēm, diagnostiku un ārstēšanas pamatprincipiem. Taču, ņemot vērā to, ka aizvien vairāk onkoloģisko pacientu ārstēšanā ienāk jaunie mērķterapijas un imūnterapijas medikamenti, kuru darbības mehānisms, blakusparādības ir citādākas nekā klasiskajiem citostatiskajiem un imūnmodulējošiem medikamentiem, materiālā tiks padziļināti pastāstīts par iepriekšminētās sistēmiskās terapijas medikamentu grupām, to darbības principiem šūnu līmenī, akūtajām un vēlīnajām blakusparādībām.

Lai būtu praktisks priekšstats par onkoloģisko pacientu ārstēšanas iespējām mūsdienās un blakusparādību atpazīšanu, auditorijai būs iespēja iepazīties un risināt dažādas sarežģītības pakāpes klīnisko gadījumu piemērus, lai uzlabotu savas praktiskās iemaņas, strādājot ar onkoloģiskiem pacientiem.

1. VISPĀRĒJIE MEDIKAMENTOZĀS TERAPIJAS PRINCIPI ONKOLOĢIJĀ

Audzēju ārstēšana prasa sadarbību starp daudziem medicīnas speciālistiem, jo ārstēšanas plāna izstrāde ir komplekss pasākums starp ķirurgiju, ķīmijterapiju, staru terapiju, paliatīvo aprūpi, kā arī rehabilitāciju.

Ārstēšanas galvenās metodes ietver lokālās terapijas metodes, kas ir ķirurģija un staru terapija, kā arī sistēmiskas terapijas metodes – ķīmijterapija, endokrīnā terapija, mērķterapija un imūnterapija. Savukārt ārstēšanas izvēli nosaka daudzi faktori, piemēram, audzēja veids, lokalizācija, izplatība, histoloģiskais tips, prognostiskie faktori, kā arī pacienta vispārējais stāvoklis, blakusslimības, vecums.

Pirms sistēmiskas terapijas uzsākšanas kā ārstam tā pacientam jābūt skaidrībai par ārstēšanas mērķi, iespējamām ārstēšanas blakusparādībām un medikamentu toksicitāti.

1.1. Ķīmijterapija

Tā ir sistēmiska terapija ar citostatiskiem medikamentiem, kuru darbība ir vērsta uz kādu no šūnas cikla fāzēm, īpaši “S” jeb DNS sintēzes fāzi, kad šūna veido kodolu, lai varētu turpināt dalīties un veidot audzēja pamatmasu. Šādas ātri dalošās šūnas mūsu organismā ir ne tikai audzēja šūnas, bet arī normālās organisma šūnas, kā, piemēram, gremošanas trakta gļotāda, matu folikuls, kaulu smadzenes un dzimumšūnas. Rezultātā, ķīmijterapijas iedarbības dēļ, tiek nogalinātas ne tikai vēža šūnas, bet arī normālās organisma šūnas un tādējādi rodas biežākās ķīmijterapijas blakusparādības.

Atšķirība starp normālu un vēža šūnu ir tanī, ka vēža šūnas nespēj atjaunoties un pēc ķīmijterapijas aiziet bojā, bet normālās organisma šūnas spēj atjaunoties. Tomēr pastāv arī vēža šūnas, kas terapijas laikā atrodas “miera” jeb “G0” fāzē. Šādas šūnas ir relatīvi neaktīvas un līdz ar to nejutīgas pret daudziem ķīmijterapijas līdzekļiem. Tas ir iemesls, kādēļ ķīmijterapiju parasti lieto poliķīmijterapijas veidā un ievades notiek kursu veidā pēc noteiktiem laika intervāliem. Proti, pēc ķīmijterapijas daudzas šūnas, kas bijušas neaktīvas, ieiet aktīvā fāzē un, ievadot atkārtoti citostatiskos medikamentus ir iespējams iznīcināt kārtējo aktīvo vēža šūnu skaitu.

Ķīmijterapijai ir vairāki veidi, un katram no šiem veidiem ir sava vieta un nozīme audzēja ārstēšanā. Piemēram, neoadjuvanta ķīmijterapija tiek lietota audzēju terapijā, kurus nevar sākotnēji radikāli ķirurģiski operēt, ar domu samazināt audzēja masu vai mikrometastāzes

(krūts vēzis, olnīcu vēzis, plaušu un taisnās zarnas vēzis). Adjuvanta ķīmijterapija parasti tiek lietota pēc radikālas operatīvās terapijas vai staru terapijas (ir profilaktiska), tās mērķis ir eliminēt tās audzēja šūnas, kas eventuāli cirkulē pacienta organismā. Lietojama krūts, kuņģa, kolorektālā, olnīcu un plaušu vēža terapijā. Sekojoši varētu minēt arī paliatīvu ķīmijterapiju, kuras mērķis ir dzīvildzes pagarināšana un dzīves kvalitātes uzlabošana pacientiem ar izplatītu slimību. [1]

Tomēr ķīmijpreparātu devas un arī to terapeitisko efektivitāti ierobežo to toksiskās izpausmes, kā arī iedzimta vai iegūta rezistence. Tādēļ, lai samazinātu iespējamās ķīmijterapijas toksicitātes, katram pacientam medikamenti tiek aprēķināti individuāli atkarībā no viņa ķermeņa virsmas laukumu (ĶVL).

Devu aprēķināšana

Lielākajai daļai pretvēža līdzekļu ir izteikta devas atbildes reakcija un šaurs terapeitiskais indekss. Nelielas ievadītās devas atšķirības var izraisīt smagu un dzīvībai bīstamu toksicitāti dažiem cilvēkiem un nepietiekama deva citiem, var apdraudēt vēža iznākumu. Pareiza devu izvēle ir ļoti svarīga, jo īpaši cilvēkiem ar potenciāli ārstējamām slimībām, piemēram, limfomu vai sēklinieku vēzi, un adjuvantā terapijā (piemēram, krūts un resnās zarnas vēzis). [60]

Lielākā daļa citotoksisko ķīmijterapijas devu katram pacientam ir individualizētas un visbiežāk tiek aprēķinātas, pamatojoties uz pacienta ĶVL, nieru darbību vai svaru. Protams, ideālākā metode būtu devas aprēķins, vadoties no tādām zāļu farmakokinētiskām īpašībām kā izplatīšanās organismā, nokļūšana darbības vietā, sekojošais metabolisms un izdalīšanās no organisma. Tālāka devas korekcija būtu atkarīga no faktiskās toksicitātes katram pacientam.

Pastāv dažādas formulas: Mostellera formula, DuBois un DuBois, Haikoka formula, Gehena un Džordža formula, un Boida formula, tomēr, lai aprēķinātu ĶVL, izmantojot garumu un svaru, visbiežāk lietotās ir Mostellera un DuBois formulas [16; 33]. (skat. 1.1. tabulu).

1.1. tabula

ĶVL aprēķināšanas formulas [16; 33; 59]

Formulas nosaukums	Formula
Boida	
Haikoka	$\text{ĶVL (m}^2\text{)} = 0,024265 \times \text{garums (cm)}^{0,3964} \times \text{svars (kg)}^{0,5378}$
DuBois un DuBois	$\text{ĶVL (m}^2\text{)} = 0,20247 \times \text{garums (cm)}^{0,725} \times \text{svars (kg)}^{0,425}$
Gehena un Džordža	$\text{ĶVL (m}^2\text{)} = 0,0235 \times \text{garums (cm)}^{0,42246} \times \text{svars (kg)}^{0,51456}$
Mostllera	$\text{ĶVL (m}^2\text{)} = ([\text{garums (cm)} \times \text{svars (kg)}]/3,600)^{1/2}$

Lietojot ĶVL aprēķinu gan lieliem un tukliem cilvēkiem, gan arī cilvēkiem ar samazinātu svaru, ja orgānu funkcionālais un pacienta vispārējais stāvoklis to atļauj, citostatisko medikamentu dozēšana būtu jāveic atbilstoši pacienta faktiskajam ķermeņa svaram, jo tas var sniegt labākus vēža ārstēšanas rezultātus [15; 18; 20; 23; 30].

Nav datu, kas liecinātu par to, ka pacientiem ar ķermeņa lielāku svaru un tādējādi arī lielāku ĶVL ievadītās paaugstināto citostatisko medikamentu devas palielinātu toksicitātes risku, bet ir dati, kas liecina, ka nepietiekama devu lietošana ir saistīta ar sliktākiem vēža ārstēšanas rezultātiem [20; 43; 96].

Medikamentiem, kas tiek izvadīti glomerulārās filtrācijas veidā, piemēram, karboplatīns, tiek izmantots laukums zem līknes (AUC), jo pastāv spēcīga korelācija starp karboplatīna klīrensu un kreatinīna klīrensu [68; 96].

Bioloģiskās terapijas devas, tostarp monoklonālās antivielas un perorālos mērķterapijas medikamentus, var aprēķināt, izmantojot ĶVL vai arī pacienta svaru [68; 96].

Fiksēta dozēšana, ja to pašu devu lieto neatkarīgi no pacienta parametriem, biežāk elieto perorālās ķīmijterapijas gadījumā [68; 96].

Ķīmijterapijas rezistence

Pastāv divējāda rezistence uz ķīmijterapiju. Primāra rezistence – audzējs jau no paša sākuma nereaģē uz standarta ķīmijterapiju, un iegūta rezistence – audzējs sākotnēji reaģē, bet vēlāk nereaģē uz ķīmijterapiju. Atsevišķi tiek izdalīta farmakoloģiska rezistence, kuras pamatā ir nepietiekamas devas pievade audzēja šūnām, piemēram, citu orgānu toksicitātes, pastiprinātas medikamenta izvades vai vēža audu avaskularitātes dēļ. [12]

Rezistence var attīstīties, ja rodas izmaiņas audzēja mērķa vai transporta mehānismos, ja tā šūnās notiek mutācijas tādā veidā, ka medikamentu šūnas neuzņem vai arī uzņem, bet strauji izvada ārā; vai arī parastie labotājmehānismi, kas ir sastopami visās organisma šūnās, var kļūt aktīvāki un efektīvāk novērst bojājumus, ko rada citotoksisks līdzeklis, kā rezultātā rodas vispārēja rezistence. [12]

Ķīmijterapijas efektivitātes novērtēšana

Lai pacientam objektīvi varētu izvērtēt terapijas efektivitāti un lemt jautājumu par tālāko terapijas taktiku, nepieciešams zināt gan audzēja samazināšanos (objektīvo atbildi), gan laiku, kad slimība progresējusi. Lai to varētu izdarīt, praksē tiek lietota specializēta kritēriju skala, ko sauc par “Atbildes novērtēšanas kritēriji solīdiem audzējiem” (*RECIST*), kas tika izstrādāti un publicēti 2000. gadā, pamatojoties uz Pasaules Veselības organizācijas (PVO) vadlīnijām. 2009. gadā tika veiktas šo vadlīniju korekcijas (*RECIST 1.1.*). [84]

Pēc *RECIST 1.1.* kritērijiem veidojumi tiek iedalīti mērāmos un nemērāmos.

1. Izmērāmie veidojumi:

- Sākuma veidojums ≥ 10 mm pēc garākās ass (LD), noteiktas pēc CT vai MR;
- L/m ≥ 15 mm pēc īsākās ass, noteiktas CT (CT griezumam ≤ 5 mm).

2. Neizmērāmie veidojumi: masas < 10 mm pēc garākās ass, l/m 10–14 mm pēc īsākās ass, ascīts, pleiras vai perikarda izsvīdums, infiltratīvas krūts vēža formas, leptomeningeālas slimības, abdominālas masas vai organomegālija (*skat. 1. pielikumu*).

Metodes, kas tiek lietotas, lai objektīvi spriestu par izmaiņām: krūškurvja RTG, CT, MR, USG, endoskopija, laparoskopija, citoloģija, histoloģija. [59]

1.2. Endokrīnā terapija

Līdzīgi kā ķīmijterapija, endokrīno terapiju plaši izmanto vēža ārstēšanā, kuru augšana ir atkarīga no organisma hormonālā stāvokļa, visbiežāk krūts, prostatas un endometrija vēža gadījumā. Tā iedarbojas lēnāk nekā ķīmijterapija, un efekts parādās aptuveni 3 mēnešu laikā pēc terapijas uzsākšanas. Tai ir mazāk blakusparādību un, līdzīgi kā pie klasiskās ķīmijterapijas, hormonterapiju var saņemt neoadjuvanti, adjuvanti un paliatīvi. Biežāk lieto gados vecākiem pacientiem. [72]

1.3. Imūnterapija

Imūnsistēma ir organisma dabiskā aizsargsistēma. Tas ir orgānu, šūnu un īpašu molekulu apkopojums, kas palīdz aizsargāt no infekcijām, vēža un citām slimībām. [2]

Vēža šūnas bieži vien atrod veidus, kā maskēties, lai imūnsistēma tās nevarētu atpazīt kā bīstamas. Turklāt līdzīgi vīrusiem tās spēj laika gaitā mainīties (izraisīt mutāciju) un tādējādi izbēgt no imūnsistēmas reakcijas. Imūnterapija aktivizē mūsu imūnsistēmu (IS), padarot to spējīgu atpazīt vēža šūnas un tās, iznīcināt. [2]

Imūnterapija ir izmantojama pacientiem gan ar progresējošu melanomu, gan ar plaušu vēzi, prostatas vēzi u. c. slimībām. [2]

1.4. Mērķterapija

Dažas no jaunākajām pretvēža zālēm (piemēram, dažādas monoklonālās antivielas) nav tik ļoti citotoksiskas, kā klasiskā ķīmijterapija, bet drīzāk kalpo kā mērķa olbaltumvielas, kas ir specifiskas tikai un vienīgi kādai konkrētai vēža šūnai un ir svarīgas šī audzēja augšanas

apturēšanā un iznīcināšanā. Tās lieto līdzās klasiskajai ķīmijterapijai dažādos ārstēšanas režīmos. [64]

Šīs specifiskās molekulas iejaucas šūnas augšanas signāla pārvadē vai audzēja a/v veidošanā un veicina vēža šūnu specifisko nāvi. Vai netieši, stimulējot IS, atpazīt un iznīcināt vēža šūnu, tieši šūnā piegādājot toksiskas substances [73].

Mūsdienās tiek lietota aizvien plašāk un biežāk (piemēram, galvas un kakla audzēju, krūts audzēju, plaušu audzēju, kolorektālo audzēju, melanomas, nieru šūnu audzēju, hepatocelulārās karcinomas, GIST, NET audzēju ārstēšanā) [73].

2. ĶĪMIJTERAPIJAS (CITOSTATISKO LĪDZEKĻU) VIETA ONKOLOĢIJĀ

Ķīmisko savienojumu iedarbības pētīšana uz cilvēka organisku aizsākās jau Otrā pasaules kara laikā, kad tika novērota sinepju gāzes ietekme uz kaulu smadzenēm. Amerikas Savienoto Valstu armijas vajadzībām šī gāze tika pētīta, lai uzlabotu karadarbības efektivitāti un attīstītu to kā pretaizsardzības ieroci. Pētījumu un novērojumu rezultātā tika atklāts, ka nitrogēna mustards pozitīvi iedarbojas uz limfomām jeb ļaundabīgu limfmezglu vēzi. [63; 75]

Mūsdienās ir zināmi vairāk nekā 60 dažādi medikamenti, ko izmanto ļaundabīgo audzēju ārstēšanā. Dažādos literatūras avotos šos medikamentus iedala un klasificē atšķirīgi gan pēc to izcelsmes, gan iedarbības šūnas cikla fāzē.

2.1. Alkilējošās vielas

Viena no pirmajām ķīmijterapijā lietotajām medikamentu grupām ir alkilējošās vielas, kuru lietošana onkoloģisko slimību ārstēšanā aizsākās jau 1940. gadā. Šīs grupas medikamentu iedarbības mērķis ir vēža šūnas DNS. Šīs grupas medikamenti ir šūnas cikla nespecifiski, bet efektīvākie tie ir šūnas sintēzes (S) fāzē. Iedarbojas tiešā veidā uz šūnas DNS vai tā sintēzi, notiek DNS starpspirāļu saišu pārrāvums, bāzu pārošanās sajukums. [53; 54]

Alkilējošo vielu grupas

1. Nitrogēnmustardi jeb slāpekļa iprīti (mehloretamīns, melfalāns, hlorambucils, ciklofosfamīds, ifosfamīds).
2. Nitrozourīnvielas preparāti (karmustīns, lomustīns, streptozotocīns).
3. Aziridīni (tiotefa, mitomicīns C).
4. Metilsulfonskābes atvasinājumi sulfonāti (busulfāns).
5. Tiazīni / neklasificētie aģenti (prokarbazīns, dakarbazīns, heksametilmelamīns, temozolamīds).
6. Platīna savienojumi (cisplatīns, karboplatīns, oksaliplatīns).

Alkilējošo vielu biežākās indikācijas

Hodžkina slimība, nehodžkina limfoma, leikozes, multipla mieloma, krūts, olnīcu, plaušu, urīnpūšļa, nitrozourīnvielas preparāti šķērso hematoencefālo barjeru, tāpēc tiek lietoti galvas smadzeņu ļaundabīgu audzēju ārstēšanā [67].

Alkilējošo vielu lietošanas kontrindikācijas

Zināma paaugstināta jutība pret kādu no aktīvajām vielām, kaulu smadzeņu nomākums – anēmija, trombocitopēnija, leukopēnija, krūts barošana, grūtniecība, nopietns aknu vai nieru bojājums [57; 65].

Alkilējošo vielu biežākās blakusparādības

Mielosupresija, šķebcināšana, vemšana, caureja, alopecija, perifēriskās neiropatijas, nieru un urīnpūšļa toksicitāte, imūnsupresija.

2.2. Antimetabolīti

Šīs grupas medikamentus onkoloģisko slimību ārstēšanā izmanto kopš 1940. gada, kad metotreksāta efektivitāte tika pētīta un pierādīta bērniem ar akūtām leikozēm. Antimetabolīti ir šūnas nukleīnskābju (DNS vai RNS) sintēzē nepieciešamo dabisko metabolītu strukturālie analogi. Darbības mehānisma pamatā šo grupu medikamenti ietekmē šūnu sintēzes (S) fāzi (nedaudz G0 fāzi) vai inhibē enzīmus, izjaucot normālus šūnas metabolisma procesus. Pie šīs grupas medikamentiem pieder: folskābes (metotreksāts) un purīna (6-merkaptopurīns) antagonisti, timidilāta sintēzes inhibitori (5-fluoruracils), DNS polimerāzes inhibitori (citozīna arabinozīds). [12; 55]

Antimetabolītu iedalījums

1. Folijskābes antagonisti (metotreksāts).
2. Purīna analogi (fludarabīns, merkaptopurīns, tioguanīns).
3. Adenozīna analogi (pentostatīns, kladirabīns).
4. Pirimidīna analogi (citarabīns, 5 fluoruracils, gemcitabīns, florafūrs).
5. Urīnvielas aizstājēji (hidroksiurīnviela).

Antimetabolītu lietošanas biežākās indikācijas

Krūts vēzis, osteosarkoma, hioriokarcinoma, leikozes 5 fluoruracilu ļoti plaši izmanto kuņģa-zarnu trakta un galvas un kakla ļaundabīgu audzēju ārstēšanā.

Antimetabolītu biežākās kontrindikācijas

Zināma paaugstināta jutība pret kādu no aktīvajām vielām, grūtniecība (teratogenitāte), nopietns aknu vai nieru bojājums.

Antimetabolītu biežākās blakusparādības

Mielosupresija – leukopēnija, trombocitopēnija un anēmija, aknu, nieru un plaušu toksicitāte, caureja, stomatīts [1; 57].

2.3. Topoizomerāzes inhibitori

Topoizomerāze ir enzīms, kas iesaistās šūnas DNS kopēšanā, topoizomerāzes inhibitoriem bloķējot topoizomerāzi I un II, šūna vairs nespēj vairoties un iet bojā. Dēļ šīs grupas medikamenti dabiskās izcelsmes, daļa no tiem (piemēram, doxorubicīns, mitoxantrons) pieder arī pie pretaudzēju antibiotiku grupas.

Topoizomerāzes inhibitoru iedalījums:

1. Topoizomerāzes inhibitori I (irinotekāns, topotekāns, komptotecīns).
2. Topoizomerāzes inhibitori II (etopozīds, doxorubicīns, epirubicīns, daunorubicīns, mitoxantrons u. c).

Topoizomerāzes inhibitoru indikācijas

Krūts, olnīcu, plaušu, kuņģa-zarnu trakta, priekšdziedzera ļaundabīgie audzēji, mīksto audu sarkoma.

Topoizomerāzes inhibitoru biežākās kontrindikācijas

Zināma paaugstināta jutība uz kādu no aktīvajām vielām, grūtniecība, krūts barošana.

Topoizomerāzes inhibitoru biežākās blakusparādības

Slikta dūša, vemšana, mielosupresija, alopecija, intersticiāla plaušu slimība, caureja, hipotensija, doxorubicīns, epirubicīns – kardiotoxicitāte [70].

2.4. Citostatiskās (pretaudzēju) antibiotikas

Augu izcelsmes savienojumi, kuru darbības pamatā ir: DNS un RNS sintēzes inhibēšana, šūnu membrānas caurlaidības palielināšana, brīvo radikāļu veidošana, metālu jonu piesaiste, DNS replikācijas bloķēšana. Šūnas cikla specifiski medikamenti, kas darbojas šūnas sintēzes (S), G2 fāzēs. [1; 70]

Citostatisko antibiotiku iedalījums

1. Atracenedioni (bleomicīns, daktinomicīns).
2. Antraciklīni (doxorubicīns, epirubicīns, daunorubicīns, idarubicīns, mitomicīns C, mitomicīns).
3. Epi-podofilotoksīni (etopozīds, tenipozīds).

Citostatisko antibiotiku indikācijas

Leikozes, limfomas, krūts, plaušu, germinālo šūnu, kuņģa, dzemdes ķermeņa, un urīnpūšļa ļaundabīgi audzēji.

Citostatisko antibiotiku biežākās kontrindikācijas

Zināma paaugstināta jutība pret kādu no aktīvajām vielām, nekontrolētas sirds asinsvadu slimības, imūnsupresija.

Citostatisko antibiotiku biežākās blakusparādības

Mielosupresija, kardiotoxicitāte, stomatīts, slikta dūša, vemšana, caureja, stomatīts, pulmonīts, alopēcija, ādas izsitumi, drudzis.

3. ENDOKRĪNĀS TERAPIJAS VIETA ONKOLOĢIJĀ

Endokrīnā jeb hormonterapija ir viena no onkoloģisko slimību ārstēšanas pamatmetodēm, ko lieto hormonjūtīgu jeb hormonsensitīvu audzēju ārstēšanā. Pie hormonjūtīgiem audzējiem pieder krūts, priekšdziedzera, olnīcu, dzemdes ķermeņa, vairogdziedzera ļaundabīgie audzēji, taču pie hormonejūtīgiem ļaundabīgajiem audzējiem pieder melanoma, kuņģa-zarnu trakts, galvas smadzeņu, nieru ļaundabīgie audzēji.

3.1. Krūts vēža endokrīnā terapija

Standartizēti krūts vēža pacientiem biopsijas materiālā vai operācijas audu paraugā ar imūnhistoķīmijas metodi tiek noteikts estrogēna receptoru (ER) un progesterona receptoru (PR) nukleārās ekspresijas procentuālais daudzums audzēja šūnu kodolos. Estrogēnu receptori ir nozīmīgs gan prognostiskais rādītājs, gan arī būtiski ietekmē ārstēšanas izvēli, jo pacientiem ar pozitīviem steroīdreceptoriem (ER > 1%) tiek lietota endokrīna ārstēšana. Steroīdhormonu procentuālais daudzums krūts epitēlija šūnās korelē ar atbildes reakciju uz hormonterapiju. [13; 66]

Krūts vēža endokrīnā terapija tiek nozīmēta visām krūts vēža pacientēm, kurām tiek konstatēta estrogēnu receptoru ekspresija (> 1%). Hormonterapija krūts vēža ārstēšanā ir atkarīga no sievietes menopauzālā statusa, iepriekš saņemtās endokrīnās terapijas, blakusslimībām.

Krūts vēža endokrīnajā terapijā lietotās medikamentu grupas:

1. Selektīvie estrogēnu receptoru modulatori (tamoksifēns 20 mg). Tamoksifēns ir indicēts krūts vēža adjuvantā terapijā 5 gadus sievietēm premenopauzālā un postmenopauzālā vecumā, metastātiska vai recidivējoša krūts vēža ārstēšanā. Biežākās blakusparādības ir endometrija hiperplāzija, “karstuma viļņi”, nogurums, sausa āda, pastiprināta matu izkrišana, libido samazināšanās. [71; 77; 86]

2. Aromatāžu inhibitori (anastrozols 1 mg, letrozols 2,5 mg, eksemestāns 25 mg). Galvenās indikācijas ir adjuvanta krūts vēža ārstēšana (5 gadus) sievietēm postmenopauzālā vecumā vai sievietēm reproduktīvā vecumā, kurām tiek veikta olnīcu medikamentozā vai ķirurģiska supresija. Ārstēšana ar aromatāžu inhibitoriem sievietēm ar saglabātām menstruācijām ir kontrindicēta. Citas indikācijas ir metastātiska un recidivējoša krūts vēža ārstēšana. Biežākās blakusparādības ir “karstuma viļņi”, kaulu blīvuma samazināšanās (osteoporozes risks), sāpes locītavās un muskuļos, maksts sausums, paaugstināts trombembolijas risks. [83]

3.2. Priekšdziedzera vēža endokrīnā terapija

Priekšdziedzera vēža endokrīnā terapija ir viena no pamat ārstēšanas metodēm, ko izmanto jau vairāk nekā 60 gadus. Pēc lietotās metodes tā var būt gan ķirurģiska – orhektomija, gan medikamentoza – ar dažādu grupu medikamentiem, kurus lieto gan sākotnējās slimības stadijās, gan slimības progresijas gadījumā. [85]

Biežākās endokrīnā terapijā lietoto medikamentu grupas un blakusparādības:

1. Luteinizējošā hormona atbrīvotājhormona agonisti (goserelīns, leuprolīds, nafarelīns).
2. Luteinizējošā hormona atbrīvotājhormona antagonisti (degareliks).
3. Antiandrogēni (bikalutamīds, flutamīds, nilutamīds, enzalutamīds).

Kopējās endokrīnās terapijas blakusparādības ir “karstuma viļņi”, nakts svīšana, libido pazemināšanās, impotence, osteoporoze, depresija, nogurums. [76; 89]

4. MĒRĶTERAPIJAS VIETA ONKOLOĢIJĀ

Mērķterapija – ir terapijas veids, kad izmantojot medikamentus vai citas substances, kas iedarbojas uz specifiskām molekulām, tiek bloķēta audzēju augšana un izplatība.

Mērķterapijā lietoto medikamentu darbības principi ir ļoti sarežģīti un daudzpusīgi:

- 1) bloķējot signālus, kas liek vēža šūnām vairoties un augt;
- 2) neļauj šūnām dzīvot ilgāk nekā tas ir ģenētiski ieprogrammēts;
- 3) iznīcina vēža šūnas. [74]

Mērķterapijā lietoto medikamentu grupas dalās atkarībā no to iespējām iekļūt vai neiekļūt šūnā un to izmēriem.

1. **Monoklonās antivielas** pēc izmēra ir tik lielas, ka nespēj iekļūt šūnā, līdz ar to tā mērķis atrodas uz šūnas virsmas – augšanas faktoru receptori. Šīs grupas medikamentu nosaukums beidzas ar – “mab”. Piemēram, bevacizumab, angiogēnēzes inhibitori, kas bloķē asinsvadus, kuri baro audzēja šūnas un tādejādi neļauj pietiekamā daudzumā pie audiem pievadīt skābekli un barības vielas. Biežākās indikācijas onkoloģijā ir krūts, kolorektālais, galvas smadzeņu, plaušu, priekšdziedzera, kuņģa ļaundabīgie audzēji, kā arī melanoma, limfomas, leikozes. Biežākās blakusparādības ir alerģiskas reakcijas, gripai līdzīgi simptomi – drudzis, nespēks, muskuļu – kaulu sāpes, slikta dūša, vemšana, caureja, pazemināts asinsspiediens. [82]

2. **Mazo molekulu tirozīnkināzes inhibitori** ir pēc izmēra mazas molekulas, kuras spēj iet cauri šūnas membrānai un iedarbojas uz mērķi šūnas iekšpusē, bieži vien tās darbojas kā enzīmi uz mērķa proteīniem. Šīs grupas medikamentu nosaukumi beidzas ar – “ib”. Piemēram, afatinib ir proteīnkināzes inhibitori, kas inhibē cilvēka augšanas faktora receptoru 1 un 2 kināzes. Biežākās indikācijas ir plaušu, nieres, aknu ļaundabīgie audzēji, kā arī dažādas hematoloģiskās slimības – leikozes. Biežākās blakusparādības ir ādas izmaiņas (folikulīts), sejas eritrēma, sejas apsārtums, pieres daļas alopēcija, anēmija, trombocitopēnija, neitropēnija, hipotireoidisms, nespēks, slikta dūša, vemšana. [82]

3. **Citu grupu mazo molekulu inhibitori.**

5. IMŪNTERAPIJAS VIETA ONKOLOĢIJĀ

Pēdējo gadu laikā būtiski pieaug imūnterapijas loma onkoloģisko slimību ārstēšanā. Aizvien vairāk klīnisko pētījumu rezultāti parāda, ka pareizi ietekmējot imūnos sistēmu, tā veiksmīgi var cīnīties ar ļaundabīgajiem audzējiem. Līdz šim zināmākie medikamenti audzēju ārstēšanā bija Interferons α , kuru lietoja un lieto arī šobrīd ādas melanomas ārstēšanā un metastātiska nieršūnu vēža ārstēšanā. [62]

Imūnterapiju var iedalīt divos veidos:

1. **Nespecifiskā imūnterapija** (interferons α). Darbības princips balstās uz imūnās sistēmas darbības regulāciju, uzlabojot un pastiprinot imūnās sistēmas (naturālo killeru, B limfocītu) iedarbību uz vēža šūnām. Biežākās indikācijas ir melanomas adjuvanta terapija, matšūnu leikoze, Kapoši sarkoma, folikulāra nehodžkina limfoma. Biežākās blakusparādības ir gripai līdzīgi simptomi, nespēks, leukopēnija. [62]

2. **Terapija ar PD-1, PD-L1 inhibitoriem**. Terapija ar anti PD-1 (pembrolizumab, nivolumab) un anti PD-L1 (*durvalumab*) inhibitoru terapija ir samērā jauns ārstēšanas veids, kura loma onkoloģisko slimību ārstēšanā pēdējo 10 gadu laikā ir būtiski pieaugusi. Šo medikamentu darbības princips balstās uz T šūnu aktivāciju. T šūna atpazīst, aktivējas un nogalina audzēja šūnu. Audzēja šūna var izvairīties no imūnsistēmas caur PD-1 ceļu. PD-L1 un PD-L2 ligandi uz audzēja šūnas var saistīties ar PD-1 receptoriem T šūnās, un tās inaktivēt. Piemēram, pembrolizumab, nivolumab – monoklonālā antivielas saistās ar PD-1 receptoriem, uz T šūnas virsmas un nobloķē audzēja šūnu sasaisti, tādējādi atjaunojot imūnatbildes reakciju. Galvenās indikācijas ir ādas melanoma, plaušu, galvas un kakla, nieru, urīnpūšļa ļaundabīgie audzēji, Hodžkina limfoma. Biežākās blakusparādības ir kolīts, pneimonīts, hipo- vai hipertireoidisms, astēnija, nespēks, drudzis, caureja, apetītes zudums. [62]

6. BIEŽĀKĀS SISTĒMISKĀS ĀRSTĒŠANAS BLAKUSPARĀDĪBAS

Ķīmijterapijas blakusparādības tiek iedalītas: akūtās, agrīnās un vēlīnās (3). Akūtās blakusparādības parādās medikamenta ievades laikā vai neilgi pēc tam un saistītas ar platīnu grupas vai taksolu grupas medikamentu akūtām alerģiskām reakcijām. Bīstamākās no tām ir anafilaktiskās reakcijas. Agrīnās blakusparādības parādās 1–3 dienas pēc medikamenta ievades – tās parasti ir slikta dūša, vemšana, mielosupresija un caureja, bet vēlīnās reakcijas parādās pēc nedēļām, vai pat gadus pēc terapijas pabeigšanas, un te jāpiemin būtu neirotoksicitāte, kardiotoxicitāte, hepatotoksicitāte, fertilitātes traucējumi, alopecija. Tomēr jāatzīst, ka šis dalījums ir tīri subjektīvs un medikamentu blakusparādības katram pacientam var attīstīties gan ātrāk, gan vēlāk. [3]

6.1. Akūtas alerģiskas reakcijas medikamentu ievades laikā

Pārmērīga vai nepareizi vērsta imūnā reakcija, kuras rezultātā, reaģējot uz svešas izcelsmes vielu, rodas lokāli audu bojājumi vai izmaiņas visā organismā, šīs reakcijas var izraisīt daudzi faktori, tostarp ķīmiski līdzekļi [53]. Biežākās medikamentu grupas ir taksoli (paklitaksels, docetaksels), kam raksturīgas I tipa alerģiskas reakcijas, tostarp arī anafilakse, platīni (cisplatīns, karboplatīns, oksaliplatīns), kuri biežāk izraisa III, un IV tipa alerģiskas reakcijas un monoklonālās antivielas (trastuzumabs, cetuksimabs).

Akūtas sūdzības parādās tūlīt infūzijas ievades laikā, un pirmās sūdzības parasti ir par nelieliem izsitumiem, tad parādās sejas apsārtums, nieze, sejas un roku tūska, vēdera krampji, caureja un sāpes mugurā, bet smagākos gadījumos arī bronhospazmas, sāpes krūtīs, tahikardija, hipotensija vai hipertensija ar sistēmisku anafilaksi. Kad parādās reakcija, galvenais, kas jā dara – tūlīt jāpārtrauc infūza ievade, jānodrošina i/v hidratācija ar NaCl šķīdumu, jānovērtē vitālie rādītāji, plaušu ventilācijas nodrošināšana (O₂ terapija), antihistamīnu (H1 un H2 antagonisti) ievade un kortikosteroīdu ievade. Epinefrīns jāievada tikai tad, ja ir anafilaktiska alerģiska reakcija. [31]

Kad sūdzības izzudušas, infūzu var atsākt, samazinot ievades ātrumu par 50%, izņemot platīnu grupas medikamentus un monoklonālās antivielas, jo no šiem medikamentiem reakcijas ir smagas un atkārtota ievade var izraisīt anafilaktiskas reakcijas.

6.2. Agrīnās un vēlīnās alergiskās reakcijas

6.2.1. Mielosupresija (anēmija un trombocitopēnija)

Mielosupresija ir viena no biežāk sastopamām blakusparādībām pacientiem, kas saņem aktīvu terapiju. Tā var izpausties ar izolētu anēmiju vai arī leikopēniju un trombocitopēniju. Ja pacientam novēro visu šo asins līniju šūnu samazināšanos, to sauc par pancitopēniju. [4]

Anēmija parasti raksturojas ar hemoglobīna koncentrācijas un Er skaita samazināšanos zem normas līmeņa, kas rada izteiktu vājumu un nogurumu. Ir arī pierādīts, ka vairumam ļaundabīgo audzēju anēmija ir negatīvs kopējās dzīvildzes faktors. Tātad etioloģija ir multifaktoriāla, jo anēmija var rasties gan citostatisko medikamentu, gan arī paša audzēja dēļ (piem., asiņošana, splenomegālija, audzēja infiltrācija kaulu smadzenēs u.c.). [4; 51]

Galvenie klīniskie simptomi ir nogurums, bālums, hipotensija, tahikardija, elpas trūkums un dažreiz pat ģīboņi, tādēļ ļoti svarīgi ir anēmiju precīza laboratora izvērtēšana, lai izslēgtu citus iemeslus, jo vēža pacientiem anēmija biežāk ir normohroma un normocitāra. Līdz ar to terapija ir atkarīga no atrastā anēmijas cēloņa (Fe, B12 vitamīna un folskābes deficīts) vai asiņošanas. Tomēr par asins pārliešanu var spriest tikai pēc Hg izejas līmeņa noteikšanas asinīs, jo indicēta, ja Hg < 8g/dl. Eritropoētīnu stimulējoši līdzekļi, kas apstiprināti anēmiju ārstēšanai ASV, ir saistīti ar palielinātu trombembolisko notikumu risku, Latvijā šāda veida medikaments onkoloģiskiem pacientiem kompensējamo medikamentu sarakstā šobrīd nav apstiprināts. [4; 51]

Asiņošana vēža pacientiem tiek novērota ~ 10% gadījumu, bet asiņošana trombocitopēnijas dēļ ir tikai 9–15% gadījumu, īpaši, ja Tr ir < 10 000. Galvenie ķīmijterapijas izraisītas trombocitopēnijas riska faktori ir asiņošanas epizodes anamnēzē, zems Tr skaits pirms terapijas, kas norāda uz kaulu smadzeņu nomākumu, kaulu smadzeņu mts un slikts pacienta vispārējais stāvoklis. Galvenie simptomi būs atkarīgi no asiņošanas lokalizācijas un plašuma – nogurums, dispnoja, hematūrija, deguna asiņošana, galvassāpes, redzes traucējumi. Tādēļ nepieciešama rūpīga pacienta izmeklēšana, kas ietver pacienta fizikālo izmeklēšanu lokalizētas asiņošanas vietas noteikšanai, laboratoriskās analīzes (bioķīmija, koaguloloģija, Tr funkcionālie testi, citoloģija), kā arī kaulu smadzeņu izmeklēšana, ja aizdomas par imūnās sistēmas inducētu trombocitopēniju vai plazmas šūnu ploriferāciju un USG vēderam. Galvenais ārstēšanas veids – Tr masas pārliešana. [4; 32]

6.2.2. Febrila neitropēnija

Viena no akūtām situācijām onkoloģijā. Attīstās 25–40% pirmreizējo ķīmijterapijas pacientu, un mirstība, neārstējot stāvokli, var sasniegt līdz pat 80%. Šim stāvoklim ir raksturīgs drudzis $\geq 38,3$ °C un neitropēnija < 500 neitrofilo leikocītu/mcl un visbiežāk attīstās otrajā nedēļā pēc ķīmijterapijas. Paralēli tam pacientam var būt arī caurejas, mukozīts un perianālas sāpes. Šie simptomi var izpausties kopā, vai būt tikai izolēti, tādēļ jāatceras, ka pacienti ar neitropēniju, klīniskām iekaisuma pazīmēm (mukozītu, perianālām sāpēm, sāpēm vēderā), bet bez drudža un temperatūras arī tiek uzskatīti par akūtas infekcijas pacientiem un atbilstoši jāārstē. [36; 37]

Galvenie izmeklējumi, kas būtu jāveic, ietver: pilnu asins analīzi, bioķīmiju (aknu, nieru rādītāji, elektrolīti), plaušu RTG. Pārējie izmeklējumi izriet no pacienta sūdzībām, simptomiem un lokālās klīniskās atrades. Ja pacientam nav blakus slimību paasinājuma pazīmju paredzams īss smagas neitropēnijas periods (nepilnas 7 dienas), ir labs vispārējais stāvoklis un nav aknu vai nieru mazspējas, tad ārstēties var arī ambulatori ar p/o antibiotiskiem līdzekļiem (aminoglikozīdu vai cefalosporīnu grupas). Papildus terapijā izvērtējama arī terapija ar kolonijstimulējošiem faktoriem; īpaši, ja ievada citostatiskos līdzekļus, febrilas neitropēnijas risks ir 10–20%. [19; 34; 36; 37]

6.2.3. Mukozīts

Vēsturiski mutes dobuma gļotādas bojājums saistībā ar audzēja terapiju tika saukts par stomatītu, tomēr stomatīts norāda arī par citas izcelsmes gļotādas bojājumu (piem., infekciju). Tādēļ 2007. gadā tika ieviests termins “mukozīts”, kas norāda, ka bojājums radies audzēja citotoksiskas terapijas rezultātā. [46]

Tam, sākuma stadijās, uz vaigu, mutes dobuma pamatnes, laterālās, ventrālās mēles robežas un mīkstām aukslējām raksturīga mutes gļotādas eritēma un dedzināšanas sajūta, bet vēlākās stadijās – čūlas, kas ir dziļākas un daudz sāpīgākas nekā aftoza stomatīta gadījumā. Galvenās medikamentu grupas, kas ir saistītas ar paaugstinātu mukozīta attīstības risku, ir alkalītiskie medikamenti, antimetabolīti un antraciklīni, tomēr pastāv arī riska faktori, kas saistīti ar pacientu – vecums, dzimums, blakusslimības, ģenētika, KMI u.c. [46]

Diagnostikā galvenā loma ir pacienta fizikālai izmeklēšanai, kas ir viegla, aizņem aptuveni 2 minūtes un pacientam rada minimālu diskomfortu. Savukārt, izvērtējot mukozīta smaguma pakāpi, var precīzi noteikt atbilstošo terapiju, kas ietver pacienta izglītošanu par

mates dobuma higiēnu, krioterapiju, mates topiskos skalojamos līdzekļus, pretsāpju terapiju ar narkotiskiem analgētiķiem un mates gļotādas pārklājošiem līdzekļiem. [45; 46]

6.2.4. Gremošanas trakta komplikācijas

Ķīmijterapijas izraisīta slikta dūša un vemšana (CINV)

Šī vēl joprojām mūsdienās ir blakne, no kā ķīmijterapijas pacienti baidās visvairāk. Pie pareizas antiemētiķu lietošanas, CINV ir iespējams novērst 70–80% gadījumu. [24]

CINV tiek iedalīta akūtā, novēlotā, priekšlaicīgā, izlaušanās un refraktorā, bet galvenie riska faktori var būt saistīti gan ar ārstēšanu, gan ar pacientu (piem., vecums – vairāk par 50 gadiem, iepriekš sliktas dūšas un vemšanas, uztraukums) un citiem, neoncologiskiem cēloņiem. Tomēr, ja CINV ir saistīta ar ķīmijterapiju, tad galvenais riska faktors ir citostatisko medikamentu emetogenitātes potenciāls, un atkarībā no tā ir zināms, vai pacientam būs gaidāma akūta vai vēlīna slikta dūša un vemšana. Kombinējot šos citostatiskos līdzekļus ar citiem medikamentiem, to emetogenitātes potenciāls pieaug (piem., “AC” shēma – doksorubicīns, ciklofosfamīds) [7; 35; 100]

Galvenās medikamentu grupas, kas tiek lietotas CINV terapijā, ir 5-HT₃-RA, NK1 antagonisti un KS.

Ķīmijterapijas izraisītas caurejas

Tās ir 3 neformētas vēdera izejas 24 st. laikā. Ķīmijterapijas izraisīta caureja ir smagākā no komplikācijām pacientiem ar gastrointestināliem audzējiem, jo to ārstēšanā tiek lietoti medikamenti, kuru galvenā blakus parādība ir caurejas (piem., Irinotekāns un 5-FU), tādējādi izraisot pat dzīvībai bīstamas komplikācijas – dehidratāciju, nieru nepietiekamību, elektrolītu disbalansu (hipokaliēmiju, hiponatriēmiju vai hipernatriēmiju, metabolu acidozi), malnutrīciju un miega traucējumus. Riska faktori nav īsti zināmi, tas ir multifaktoriāls process un terapija ir atkarīga no caurejas smaguma pakāpes. Tomēr galvenā nozīme terapijā ir diētai un loperamīdam. [39]

6.2.5. Neuroloģiskās komplikācijas

Polineuropātija (PN)

Tā ir sistēmiska slimība, kurai raksturīgs simetrisks, distāls perifēro nervu bojājums, kas ietekmē pacienta dzīves kvalitāti un ārstēšanu, jo rezultātā noved pie devu redukcijas un/vai pārāgras terapijas pārtraukšanas. Attīstās 30–40% pacientu, kas saņem monoķīmijterapiju ar taksānu grupas, platīnu grupas medikamentiem, kā arī vinka alkaloīdiem un reti arī fluoruracilu

grupas medikamentiem, un katrai grupai ir raksturīgākie nervu bojājumi (sensori, motori vai autonomi). [9; 21; 48]

PN pastiprina arī citi riska faktori, piemēram, pacienta vecums, blakusslimības, ķīmijterapijas shēma, devas un ievades ilgums [9].

Diagnostikā zelta standarts nav īsti noteikts, tomēr anamnēzei, fizikālai izmeklēšanai, neurofizioloģiskiem testiem ir jāpievērš uzmanība, jo skaidri ir saprotamas PN smaguma pakāpes, ļauj spriest par tālāko pacienta vēža ārstēšanas taktiku. [9; 21; 48]

Kaut arī profilaksē un terapijā ir pētīti daudzi medikamenti, tomēr vienīgais apstiprinātais medikaments ir duloksetīns, kā arī rekomendētas tiek nefarmakoloģiskās metodes, tādas kā akupunktūra, masāžas rokām un kājās, izvairīšanās no aukstuma. [9; 21; 48]

Ototoksicitāte

Ototoksicitāte, kas izpaužas kā dzirdes zudums, tinīts un/vai vertigo, tiek novērots citostatiskas ķīmijterapijas gadījumā – biežāk cisplatīna, karboplatīna un oksaliplatīna, staru terapijas vai ķirurģijas, kā arī aminoglikozīdu a/b, cilpas diurētiķiem. Rezultātā rodas dažādas pakāpes, biežāk augstfrekvences, sensorineirāls dzirdes zudums, kas gandrīz vienmēr ir divpusējs un neatgriezenisks, tai skaitā pārejošs vai pastāvīgs dzirdes zudums, kas ietekmē pacienta komunikāciju un sociālo kontaktu. [27; 41] Tādēļ dzirdes izvērtēšana, izmantojot tīro toņu audiometriju vai otoakustiskos emisijas testus, ļauj agrīni atklāt dzirdes zudumu. Galvenās terapijas metodes ietver 1) dzirdes aparātu lietošanu, kas ļauj pastiprināt skaņas, 2) iekšējās auss gliemežnīcas implantus, 3) pacientiem ar izteiktu dzirdes zudumu un dažādu palīgierīču lietošanu – skaņas pastiprinātājus, telefonu un teksta rakstīšanas kā alternatīvas komunikācijas metodes u.c Šobrīd ne bērnu, ne pieaugušo onkoloģijā nav neviena medikamenta, kas būtu *Food and Drug Administration* (FDA) apstiprināts kā otoprotektīvs. [25; 27]

6.2.6. Nefrotoksicitāte

Vēža pacientiem, saņemot aktīvu terapiju, var attīstīties dažādas pakāpes nieru bojājumi, kas ietekmē ne tikai viņu kopējo dzīvildzi, bet arī ierobežo vēža ārstēšanu. Šādas nefroloģiskas problēmas ir izaicinājums gan onkologam, gan nefrologam. Nieres ir galvenais orgāns, kas ir bagātīgi apasiņots (~ 25% no sirds izviedes daudzuma), tādējādi tās uzņem lielu daudzumu toksisko medikamentu, kas tiek reabsorbētas nieru tubuļos un to proksimālos segmentos, palielinot toksisko medikamentu intracelulāro koncentrāciju. Sekojoši nieres šos toksiskos medikamentus spēj metabolizēt izvadīt ārā. Nieru bojājuma rezultātā samazinās citostatisko medikamentu ekskrēcijas un metabolisma iespējas, kā rezultātā pacientam pieaug sistēmiskie toksiskie efekti. [38; 44; 69]

Ķīmijterapijas medikamenti galvenokārt izraisa nieru tubulointersticiālos bojājumus, glomerulārās slimības, elektrolītu traucējumus, hipertensiju un proteinūriju [69] (*skat. 2. pielikumu*).

6.2.7. Fertilitātes traucējumi

Viena no visbiežāk sastopamajām citostatisko līdzekļu blakusparādībām abiem dzimumiem ir dzimumdziedzeru disfunkcija.

Vīriešiem tiek ietekmēta spermatogēnēze (atgriezeniska vai pastāvīga), tas atkarīgs no ievadītā medikamenta kumulatīvās devas, pacienta vecuma un medikamenta veida, kā arī testosterona ražošanas. Galvenie medikamenti, kas rada pastāvīgu neauglību, ir ciklofosfamīds, hlorambucils, cisplatīns un busulfāns, savukārt vinblastīns, bleomicīns vai etopozīds tikai īstermiņā var nomākt spermatogēnēzi. [22]

Dzimumdziedzeru funkcijas novērtēšana vīriešiem, kas saņēmuši citotoksisku ķīmijterapiju, ietver fizikālo pārbaudi, spermas analīzi un hormonālā stāvokļa novērtējumu, bet vienkāršākā stratēģija auglības saglabāšanai ir spermas parauga iegūšana kriouzglabāšanai pirms terapijas uzsākšanas. [98]

Sievietēm bez pastāvīgas vai pārejošas amenorejas otrā biežākā citostatisko medikamentu radītā problēma ir vazomotorie simptomi, kas izpaužas ar karstuma vilņiem, miega traucējumiem, galvassāpēm un aizkaitināmību, kā arī rada dzīves kvalitātes pasliktināšanos, jo galvenais stūrakmens pacientēm šīs blaknes risināšanā ir tas, ka sistēmiskas estrogēnu aizvietošanas terapijas lietošana nav ieteicama. [50]

Neauglība ir vēl viena ķīmijterapijas blakusparādība, kas uztrauc pacientes, tādēļ, lai palīdzētu saglabāt auglību pirms iespējamās citotoksiskās terapijas uzsākšanas, ir pieejamas olnīcu rezerves pārbaudes, kā arī dažādas metodes (olnīcu nomākums ar GnRH agonistiem, oophoreksija, embriju, oocītu un olnīcas audu krioprezervācija) reproduktīvās funkcijas saglabāšanai. [99]

6.2.8. Respiratorās komplikācijas

Galvenās antineoplastisko medikamentu blakusparādības ir saistītas ar dispnoju, elpošanas nepietiekamību, asins spļaušanu un nepārtrauktu žagošanos. Šīs komplikācijas var sākties pirmās ķīmijterapijas ievades laikā vai attīstīties pēc terapijas pabeigšanas. Vecākiem pacientiem un pacientiem ar blakusslimībām, smēķēšanas anamnēzi, iepriekšēju plaušu slimību, risks ir lielāks. [91] Tādēļ jāpievērš īpaša uzmanība pacienta anamnēzei, sūdzībām, laboratorai un fizikālai izmeklēšanai, kā arī diagnostikai, jo terapija ir atkarīga no etioloģijas, pacienta vispārējā stāvokļa un slimības stadijas [8].

Dispnoja un elpošanas nepietiekamība biežāk tiek novērota pacientiem ar jau iepriekš eksistējošām kardiopulmonālām problēmām (HSM, HOPS) un parasti rada lielu diskomfortu. Ārstēšana atkarīga no etioloģijas, kā arī pacienta vispārējā stāvokļa un slimības stadijas, bet galvenokārt tiek lietota skābekļa, kortikosteroīdu un opioīdu terapija. [8]

Asins sļaušana apmēram 90% gadījumu notiek no bronhiālām artērijām. Asiņošanas cēloņi var būt dažādi, tādēļ galvenais ir konstatēt asiņošanas cēloni, veicot CT krūškurvim, arteriogrāfiju vai bronhoskopijas izmeklējumu un apstādināt to. [8]

Žagošanās ir nopietna problēma vēža pacientiem un var liecināt arī par slimības tālāku izplatību, jo vēža šūnas, piemēram, vēderplēvē, var radīt diafragmas kairinājumu, kas savukārt rada žagošanos. Protams, žagošanās cēloņi vēža pacientam var arī būt citi, piemēram, metabolās izmaiņas, lietotie medikamenti un infekcija. Tādēļ nepieciešama padziļināta pacienta izmeklēšana, kas arī noteiks pareizu ārstēšanas taktiku. [8]

6.2.9. Kardi toksicitāte (KT)

KT ir viena no bīstamākajām ķīmijterapijas blakusparādībām, kas palielina pacientu kopējo kardiovaskulāro (KV) saslimstību un mirstību. Viena no biežākajām ķīmijterapijas izraisītām KT izpausmēm ir kardiomiopātijas (KMP), tomēr tā ir tikai viena no vairākām kardiālās disfunkcijas formām. [80] Ķīmijterapija var izraisīt išēmiju vai asinsspiediena izmaiņas, perikarda hipertrofiju, izsvīdumu perikardā, kā arī palielināt aritmiju risku pacientiem ar ektoisku ventrikulāru ritmu [10; 28; 29].

KT izraisošie citostatiskie medikamenti tiek iedalīti divās grupās, atkarībā no kardiālā bojājuma atgriezeniskuma, tomēr KT attīstības smagums un progresija nav atkarīga tikai no lietotajiem medikamentiem, bet arī no pacienta ģenētiskās predispozīcijas [42].

Tādēļ nepieciešama rūpīga pacienta uzraudzība un cieša kardiālās funkcijas monitorēšana. Lai to varētu precīzi izdarīt, 2015. gada janvārī ir pārskatīti iepriekšējie KT kritēriji un izdotas jaunas Eiropas un Amerikas Ehokardiogrāfijas biedrības vadlīnijas “Sirds kambaru kvantifikācija”, kas ir kardiālās disfunkcijas kritēriji, pēc kuriem kardiālā diagnoze tiek apstiprināta vai pārskatīta. [26] (*skat. 6.1. tabulu*).

6.1. tabula

Eiropas un Amerikas Ehokardiogrāfijas biedrības vadlīnijas “Sirds kambaru kvantifikācija”. Kardiālās disfunkcijas kritēriji [26]

KK izsviedes frakcijas (IF) normas robežas: - vīriešiem 52%; - sievietēm 54%; Par nozīmīgām tiek uzskatītas izmaiņas IF par 5%.
--

Sūdzību gadījumā diagnostikā galvenā loma ir MUGA (*Multiple Gated Acquisition Scintigraphy*) scintigrāfijai, EhoKG, EKG, seruma biomarkieru noteikšanai, bet terapijā simptomātiska kreisā kambara disfunkcija, ir jāārstē tāpat kā HSM. [14; 49]

6.2.10. Ādas un matu komplikācijas

Ar citostatisko medikamentu ievadi ir saistītas ļoti daudzas ādas un gļotādas izmaiņas (*skat. 3. pielikumu*), tomēr vairums pacientu tās ir kontrolējamas un ārstējamas [40]. Šīs blaknes pacientam ir psiholoģiski grūtāk pārvaramas, jo galvenokārt rada estētiskas problēmas. Retos gadījumos tās var prasīt arī hospitalizāciju (Stīvena Džonsa sindroma un toksiskas epidermālas nekrolīzes gadījumā). Biežākās pazīstamās komplikācijas ir akrāla eritēma, alopēcija un mukozīts. [402]

Alopēcija skar ~ 65% no pacientiem, kas saņem ķīmijterapiju. Galvenās medikamentu grupas, kas rada šo bojājumu, ir antraciklīni, antimikrotubulu aģenti un alkalītiskie medikamenti. Parasti matu folikulu bojājums ir atkarīgs no ķīmijterapijas preparāta, devas un terapijas ilguma, tomēr difūzs matu zudums visbiežāk novērojams apmēram 2–4 nedēļas pēc terapijas uzsākšanas, bet, terapiju pārtraucot, mati sāk ataugt 1–3 mēnešu laikā pēc terapijas pabeigšanas. Jaunie mati bieži ir izmainītas struktūras un krāsas. [92]

Kaut arī alopēcijas terapijai un profilaksei tiek aprakstītas dažādas metodes (piem., skalpa turnikets, topiskie medikamenti), tomēr reālajā praksē neviena no šīm metodēm nav pierādījusi savu efektivitāti [92].

7. ĶĪMIJTERAPIJAS MEDIKAMENTU MIJIEDARBĪBA

Citostatiskie līdzekļi, īpaši klasiskie, ir medikamenti ar šauru terapeitisku efektu un augstu devas atbildes reakciju, un to farmakokinētiku un farmakodinamiku var ietekmēt gan ēdiens, gan citi vienlaicīgi lietoti medikamenti. Galvenie mehānismi šo mijiedarbību pamatā ir saistīti ar medikamentu absorbciju, metabolismu, izplatību organismā un elimināciju. Medikamentu mijiedarbība ar ēdienu (kalciju saturoši produkti, taukains ēdiens) un īpaši greipfrūtu sulu, pētīta p/o citostatiskiem medikamentiem – kapacitabīnam, eksemestānam, fluoruracilam, letrazolam un vinblastīnam, kā arī proteinkināžu inhibitoriem. Mijiedarbība bieži vien ir atkarīga no tā, vai pacients ir paēdis vai badā, kā arī kuņģa skābes pH līmeņa. Tā kā citostatiskajiem līdzekļiem ir augsts lokālās toksicitātes risks, tie biežāk tiek ievadīti i/v, tādējādi absorbcijas process šeit ir mazsvarīgs. [11; 92]

Metabolisma process ir svarīgs un ļoti sarežģīts, jo, lai medikaments tiktu eliminēts caur nierēm, vielai jābūt hidrofilai un ar zemu molekulāro masu, tādējādi mūsu organisms spēj mainīt vielu stāvokli, veicot nespecifiskas ķīmiskas konversijas, kuras palīdz veikt monooksigenāzes. To ir daudz, un ~ 50% medikamentu tiek sadalīti ar monooksigenāzes citohroma CYP450 3A4 palīdzību, bet 25% ar CYP450 2D6 palīdzību. Bet arī jāatceras, ka pastāv gan citohromu inhibitori, kas palēnina citu medikamentu darbību, gan induktori, kas paaugstina medikamentu aktivitāti [11] (*skat. 7.1. tabulu*).

7.1. tabula

Biežākie citohromi, to substrāti, inhibitori un induktori [11]

	CYP450 1A2	CYP450 2C9	CYP450 2D6	CYP450 3A4
Substrāti	Kofeīns, teofilīns, fenacetīns	Diazepāms, fluvastīns, naproksēns, diklofenaks	Dekstramatorfāns, sparteīns, kodeīns, metoprolols, propafenons, tramadols	Ciklosporīns, takrolimus, kalcija antagonisti, midazolāms, statīni
Inhibitori	Fluorhinoloni	Azola antimikotiķi	Hinīns	Azola antimikotiķi, makrolīdu a/b, cimetidīns, greipfrūtu sula
Palaidēji	Barbiturāti	Rifampicīns, karbamazepīns	Nav	Rifampicīns, karbamazepīns
Polimorfisms	Nav	Ir iespējamība: faktors 25–100	Ir iespējamība: faktors 1000	Nav

Eliminācija pārsvarā notiek caur žulti vai nierēm. Tas atkarīgs no medikamenta fizioloģiskām īpašībām, molekulārā svara, ūdens šķīstības, GFĀ, tubulārās reabsorbcijas un sekrēcijas. [11]

Citostatisko medikamentu mijiedarbība ir pētīta ar antikoagulantiem, kuņģa skābes mazinošiem līdzekļiem, antibiotikām un analgētiskiem līdzekļiem, jo šos medikamentus visbiežāk lieto vēža pacienti (*skat. 4. pielikumu*) [92; 93].

8. KRŪTS VĒŽA SISTĒMISKA ĀRSTĒŠANA

Aktuālākās Eiropas un Amerikas krūts vēža ārstēšanas vadlīnijas nosaka to, ka krūts vēža ārstēšana jāizvērtē klīnikā, kura nodarbojas ar šīs slimības diagnostiku un ārstēšanu. Respektīvi, klīnikā jābūt pieejamai multidisciplinārai komandai, kurā ietilpst ķirurgs, onkologs ķīmijterapeits, radiologs terapeits, radiologs diagnostis un patologs. [61; 87; 95]

Krūts vēža diagnozei pirms ārstēšanas uzsākšanas jābūt morfoloģiski apstiprinātai (jānosaka audzēja morfoloģiskā forma, šūnu diferenciācijas pakāpe, estrogēnu un progesteronu procentuālais daudzums, HER2 receptoru statuss), jāveic mamogrāfija, krūšu ultrasonogrāfija, vēdera dobuma un krūšu kurvja radioloģiskie izmeklējumi, skeleta scintigrāfija. Sekojoši pēc izmeklējumu veikšanas jānosaka TNM un slimības stadija. Pamatojoties uz iepriekšminētajiem rādītājiem, katrai pacientei tiek izvēlēta piemērotākā ārstēšanas taktika. [61; 87; 95]

Krūts vēža pamatārstēšanas metodes ir:

- 1) ķirurģiska ārstēšana;
- 2) ķīmijterapija;
- 3) staru terapija;
- 4) endokrīnā terapija;
- 5) mērķterapija.

Pie sistēmiskas jeb medikamentozas krūts vēža ārstēšanas pieder ķīmijterapija, endokrīnā terapija, mērķterapija.

Ķīmijterapija tiek rekomendēta pacientēm ar “*triple*” negatīvu (estrogēnu, progesteronu receptori un HER2 negatīvs), HER2 pozitīva un augsta riska HER2 negatīvām krūts vēža pacientēm. Visbiežākie ķīmijterapijas režīmi ir ar antraciklīnu, taksānu grupas medikamentiem, taču vadlīnijas rekomendē izvērtēt un pielāgot medikamentozas ārstēšanas veidu katrai sievietei individuāli, ņemto vērā pacientes vecumu, audzēja izmēru, limfmezglu iesaisti, estrogēnu receptoru, HER2 receptoru statusu, audzēja diferenciācijas pakāpi. [61; 87; 95]

Krūts vēža neoadjuvanta ķīmijterapija

Indikācijas: lokāli izplatīts krūts vēzis (> 2 cm), paciente vēlas krūti saglabājošu operāciju. Neoadjuvantā ķīmijterapijā visbiežāk tiek lietotas polikīmijterapijas shēmas ar antraciklīnu un taksānu grupas medikamentiem. Ārstēšanas ilgumu nosaka audzēja atbildes reakcija uz ķīmijterapiju, taču visbiežāk rekomendē 6–8 ķīmijterapijas kursus ik 3 nedēļas. Ja pacientei ir HER2 pozitīvs krūts vēzis, tad neoadjuvantai ķīmijterapijai tiek ievienota mērķterapija ar trastuzumabu. Sakarā ar kardiotoxicitāti, trastuzumab terapija ir kontraindicēta kombinācijā ar antraciklīnu grupas medikamentiem. [61; 87; 95]

Krūts vēža adjuvanta ķīmijterapija

Indikācijas ir vidēja un augsta riska krūts vēža pacientes. Adjuvantā ķīmijterapijā visbiežāk tiek lietotas dažādas polikīmijterapijas shēmas, izvērtējot pacientes vispārējo veselības stāvokli, iespējamo ieguvumu un toksicitāti. Adjuvantu terapiju indicēts uzsākt 2–6 nedēļu laikā pēc ķirurģiskas ārstēšanas. Ja pacientei ir HER2 pozitīvs krūts vēzis, tad pēc pabeigtas adjuvantas ķīmijterapijas tiek uzsākta mērķterapija ar trastuzumabu. [61; 87; 95]

Krūts vēža endokrīna terapija

Atbilstoši jaunākām Eiropas un Amerikas ārstēšanas vadlīnijām endokrīnai jeb hormonterapijai ir būtiska loma gan agrīna, gan metastātiska krūts vēža ārstēšanā.

Hormonterapijas medikamentu izvēle ir atkarīga no sievietes menopauzālā statusa, iespējamā ieguvuma un potenciālajām blakusparādībām. [61; 87; 95]

Metastātiska krūts vēža sistēmiskas ārstēšanas pamatprincipi

Metastātiska krūts vēža gadījumā būtu ieteicams atkārtot audzēja audu histoloģisku izmeklēšanu, jo nereti audzēja estrogēnu un HER2 receptoru statuss var mainīties vai būt atšķirīgs no primārā audzēja.

Tālākā ārstēšana ir atkarīga no vairākiem faktoriem:

- estrogēnu receptoru statusa;
- HER2 receptoru statusa;
- pacientes menopauzālā statusa;
- iepriekš lietotās ārstēšanas;
- blakusslimībām;
- pacienta vispārējā veselības stāvokļa;
- metastāžu lokalizācijas (kaulu metastāzēm, viscerālo orgānu metastāzēm).

Metastātiska vēža ārstēšana var pagarināt dzīvi un uzlabot dzīves kvalitāti, taču pilnīga izārstēšanās nav iespējama.

Pirms metastātiska krūts vēža ārstēšanas uzsākšanas jāveic pacienta izmeklēšana (asins, urīna analīzes, krūšu kurvja un vēdera dobuma orgānu radioloģiskie izmeklējumi, kaulu scintigrāfija, PET/CT (pozitronu emisijas datortomogrāfija) u.c.).

Ja pacientam tiek konstatētas kaulu metastāzes, tiek rekomendēta ārstēšana ar bifosfonātiem, piemēram, zolendronskābi. Specifiska ārstēšana pamatā būs atkarīga no tā, kāds ir pacienta estrogēnu un HER2 receptoru statuss:

- Estrogēnu pozitīviem pacientiem rekomendē ārstēšanu sākt ar endokrīno terapiju (tamoksifēnu, anastrozolu, exemestānu u.c.);
- HER2 receptoru pozitīviem pacientiem tiek rekomendēta ārstēšana ar anti-HER2 mērķterapiju ar trastuzumab un ± pertuzumab kombinācijā ar ķīmijterapiju.

Ķīmijterapijas izvēle būs atkarīga no tā, kādu ķīmijterapiju pacients ir saņēmusi iepriekš, taču priekšroka dodama antraciklīnu (doksorubicīns, epirubicīns) un taksānu (paclitaksels, docetaksels) grupas medikamentiem. [61; 87; 95]

9. PRIEKŠDZIEDZERA VĒŽA SISTĒMISKA ĀRSTĒŠANA

Priekšdziedzera vēža ārstēšanas iedalījums:

- 1) hormonterapija jeb androgēnu deprivācijas terapija;
- 2) ķīmijterapija;
- 3) CYP17A1 terapija.

Hormonterapija jeb androgēnu deprivācijas terapija ir viena no biežāk lietotajām un efektīvākajām priekšdziedzera ārstēšanas metodēm, ko lieto gan agrīni diagnosticēta, gan lokāli izplatīta, gan metastātiska priekšdziedzera vēža ārstēšanā.

Priekšdziedzera šūnas ir fizioloģiski atkarīgas no androgēniem, kas stimulē to augšanu, funkciju un proliferāciju. Testosterons ir noteicošais hormons priekšdziedzera vēža attīstībā. Ja androgēni vairs nestimulē priekšdziedzera šūnas, tajās notiek apoptoze (programmēta šūnu nāve). Jebkura ārstēšana, kuras rezultātā tiek nomākta androgēnu aktivitāte, tiek saukta par androgēnu deprivācijas terapiju (ADT) jeb hormonterapiju. ADT var panākt, nomācot vai nu androgēnu sekrēciju sēkliniekos, vai arī cirkulējošo androgēnu iedarbību to receptoru līmenī ar konkurējošiem savienojumiem, kurus sauc par antiandrogēniem. Abas šīs metodes var arī apvienot, lai panāktu pilnīgu androgēnu blokādi. [81; 89; 96]

Galvenās testosterona pazeminošās metodes:

1. **Kastrācija** – ķirurģiska vai medikamentoza. Mērķis testosterona līmeņa pazemināšana < 20 ng/dl. Ķirurģiskā metode – abpusēja orhektomija jeb sēklinieku rezekcija. Plaši izmantota metode vairāk kā 40 gadus.

2. **Estrogēnu terapija** (diestilbestrols), funkcijas – luteinizējošo hormonu atbrīvojošais hormons (LHRH) sekrēcijas nomākšana, androgēnu inaktivācija, Leidīga šūnu (sintezē un sekretē testosteronu) funkcijas nomākšana.

3. **LHRH agonisti** (goserelīns, leuprolīds, triptorelīns) – sintētiski LHRH antagonisti, kuri stimulē hipofīzes LHRH. Kastrācija parasti tiek sasniegta vidēji mēneša laikā. Ievada kā depo injekciju intramuskulāri vai zemādā ik 1, 3, 6 mēnešus.

4. **LHRH antagonisti** (dagarelīks, abarelīks) – konkurējoši saistās ar hipofīzes LHRH receptoriem. Nav ilgstošas darbības depo formas, taču ir vieglāk panesami, jo nav “uzliesmojuma fenomena”, kas klīniski izpaužas kā pastiprinātas sāpes kaulos, pieaug urīnizvadkanāla obstrukcija, muguras smadzeņu kompresija u.c.

5. **Antiandrogēni** – darbības pamatā ir konkurējoša iedarbība uz androgēnu receptoriem, iedalījums:

- **steroīdie** – bikalutamīds, flutamīds;
- **nesteroīdālie** – ciproterona vai megestrola acetāts.

Hormonterapijas biežākās blaknes ir erektilā disfunkcija vai impotence, pazemināts libido, “karstuma viļņi”, kardiovaskulāras komplikācijas, ginekomastija u.c.

Hormonterapijas rezultātā pacients var palikt par kastrācijas rezistentu un šādu stāvokli apzīmē par kastrācijas rezistentu prostatas vēzi. Šādā gadījumā klīniski var novērot slimības progresiju, prostatas specifiskā antigēna palielināšanos. To ietekmē vairāki mehānismi, piemēram, pārmērīga androgēnu receptoru ekspresija.

Šādā gadījumā pieejama salīdzinoši jauna un efektīva ārstēšana ar androgēnu metabolisma inhibitoriem – abiraterona acetātu (AA), kas ir CYP17 inhibitors (gan 17-hidrolāzes, gan 17-20 lipāzes inhibīcija). AA iedarbībā tiek nomākta testosterona produkcija gan virsnierēs, gan vēža šūnās. [61; 87; 95]

Ķīmijterapijas vieta priekšdziedzera vēža ārstēšanā

Indikācijas ir metastātisks kastrācijas rezistents priekšdziedzera vēzis.

Biežāk lietotie ķīmijterapijas medikamenti:

1. līnijas ķīmijterapija ar docetakselu – taksānu grupas medikaments. Ievade intravenozi ik 3 nedēļas kombinējot ar Prednizolonu 10 mg dienas deva. Biežākās blakus parādības ir neiropātija, stomatīts, caureja, mielosupresija;

2. līnijas ķīmijterapija ar mitoksantronu – topoizmoerāzes II inhibitors. Labāk panesama ķīmijterapija gados vecākiem pacientiem, tiek kombinēta kopā ar Prednizolonu 10 mg dienas deva. Biežākās blakusparādības ir mielosupresija, slikta dūša, nogurums. [61; 87; 95]

10. KOLOREKTĀLĀ VĒŽA SISTĒMISKA ĀRSTĒŠANA

Sistēmiskas ārstēšanas vieta kolorektālā vēža ārstēšanā mūsdienās ir ļoti būtiska un plaši rekomendēta, jo pēc klīnisko pētījumu datiem, ticami pagarina pacienta dzīvildzes rādītājus.

Atbilstoši aktuālākajām Eiropas un Amerikas onkologu asociāciju vadlīnijām sistēmisku ārstēšanu var lietot:

- 1) neoadjuvanti jeb pirmsoperācijas;
- 2) adjuvanti jeb pēcoperācijas;
- 3) metastātiskam vai recidivējošam kolorektālam vēzim. [6; 78; 79; 80; 88; 90]

Neoadjuvanta kolorektāla vēža sistēmiska ārstēšana

Tiek lietota lokāli izplatīta taisnās zarnas vēža gadījumā pie > T3c (pēc TNM klasifikācijas) izplatības. Šādā gadījumā ārstēšana tiek sākota ar kombinētu lokālu staru terapiju ar ķīmijterapiju – 5-fluorurocilu, kas uzlaboju audzēja audu jutību uz staru terapiju. Biežākās blakusparādības ir caureja, sāpes anālajā apvidū, nogurums, retāk – mielosupresija. Pēc pabeigtas kombinētās terapijas pēc 8 nedēļām tiek rekomendēta ķirurģiska ārstēšana. [6; 78; 79; 80; 88; 90]

Adjuvanta kolorektāla vēža sistēmiska ārstēšana

Tiek lietota:

- 1) resnās zarnas vēža gadījumā pacientiem ar II stadiju un augstu risku (piemēram, zarnu nosprostošanās, zema diferenciacijas pakāpe, izmeklēti mazāk nekā 12 limfmezgli) vai III stadija;
- 2) taisnās zarnas vēža gadījumā pie T4N0M0 vai T1-4N1-2M0 kategoriju gadījumā;

Biežākās ķīmijterapijas, kas tiek lietotas, ir FOLFOX (leikovorīns, oksaliplatīns, 5 fluourocils) vai FOLFIRI (leikovorīns, irinotekāns, 5 fluourocils), CAPEOX (capecitabīns un oksaliplatīns). Adjuvantai ķīmijterapijai pēc esošajām vadlīnijām tiek rekomendēti 6 kursi.

Ne neoadjuvanti, ne adjuvanti kolorektālā vēža gadījumā netiek rekomendēta mērķterapija. [6; 78; 79; 80; 88; 90]

Metastātiska kolorektāla vēža sistēmiska ārstēšana

Pirms metastātiska kolorektāla vēža ārstēšanas uzsākšanas jānosaka RAS gēna statuss, no kā būs atkarīga ārstēšanas izvēle:

- RAS mutācijas gadījumā ķīmijterapijā tiek pievienots bevacizumab;

- RAS pirmatnējā tipa jeb “*wild type*” gadījumā ķīmijterapijai tiek pievienota mērķterapija ar epidermālā augšanas faktora inhibitoriem – cetuximab vai panitumumab.

Attiecīgi jāizvērtē, vai metastātiska kolorektāla vēža pacientiem attālās metastāzes (aknu, plaušu) pēc saņemtās terapijas paliek potenciāli operablas. To rekomendē izvērtēt pēc 6 ķīmijterapijas un mērķterapijas kursiem, veicot radioloģiskos izmeklējumus. Ja pacientam attālās metastāzes tiek izoperētas, tad pacients turpina ķīmijterapiju kombinācijā ar mērķterapiju vēl 6 kursus. Inoperablu metastāžu gadījumā ārstēšanu rekomendē turpināt līdz slimības progresijai vai nepieņemamai toksicitātei. [6; 78; 79; 80; 88; 90]

Šādas ārstēšanas iespējas ir pieejamas arī Latvijā, līdz ar to pacienti ar metastātisku kolorektālu vēzi ir ārstējami klīnikās ar atbilstošu pieredzi un iespējām.

IZMANTOTĀS LITERATŪRAS UN AVOTU SARAKSTS

1. Baltiņa, D. (1999). Klīniskā onkoloģija. Rīga, Zvaigzne ABC.
2. European Cancer Patient Coalition. (2016). Kas ir onkoimunoloģija? Rokasgrāmata pacientiem. Pieejams: http://www.dzivibaskoks.lv/lv/box/bukleti/LATVIAN_on-line.pdf
https://en.wikipedia.org/wiki/Targeted_therapy
3. Jurginauska, L. (2016). Ķīmijterapijas blaknes. *Doctus*, 12. Pieejams: <https://www.doctus.lv/2016/12/kimijterapijas-blaknes>
4. Lejnieks, A. (Red.) (2010). Klīniskā medicīna. Pirmā grāmata. Rīga, Medicīnas apgāds.
5. Linda, J. (2015). Jautājumi un atbildes par ķīmijterapiju. Informācija pacientiem un pacientu tuviniekiem. Rīga, SIA PILATUS.
6. Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca. (2013). Resnās un taisnās zarnas vēža (C18, C19, C20) diagnostika, stadijas noteikšana, ārstēšana un novērošana. Pieejams SPKC mājas lapā: <https://www.spkc.gov.lv/lv/profesionali/kliniskas-vadlinijas/klinisko-vadliniju-datu-baze/registretas-2013gada/resnas-un-taisnas-zarnas-veza/>
7. Aapro, M. S., Jordan, K., Feyer, P. (2011). Springer Healthcare Pocket books for cancer supportive care. Prevention of Nausea and Vomiting in Cancer patients. Springer Healthcare, USA.
8. Aguiar, Jr., P. N., Tadokoro, H., de Mello, R. A. (2016). ESMO Handbook of Oncological Emergencies. 2nd edition. (Chapter 13: pp. 125–135). ESMO Press, USA.
9. Argyriou, A. A., Kyritsis, A. P., ... Kalofonos, P. (2014). Chemotherapy-induced peripheral neuropathy in adults: a comprehensive update of the literature, *Cancer Management and Research*, 2014, 6, 135–147.
10. Barbey, J. T., Soignet, S. (2001). Prolongation of the QT interval and ventricular tachycardia in patients treated with arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. *Ann. Intern. Med.*, 135, 842–843.
11. Bornmann, L., Herdrich, K. (2014). Drug Interactions. 7th edition. Baxter, USA.
12. Cassidy, J., Spence, R. A. J. (2010). Oxford Handbook of Oncology. 3rd edition. Oxford University press, UK.
13. Chuah, B. Y., Putti, T., ... Lee, S. C. (2011). Serial changes in the expression of breast cancer related proteins in response to neoadjuvant chemotherapy. *Ann. Oncol.*, 22(8), 1748–1754. doi: 10.1093/annonc/mdq755.

14. Curigliano, G., Cardinale, D., Suter, T. (2012). Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*, 23 (Suppl 7): vii155–vii166.
15. Dignam, J. J., Polite, B. N., Yothers, G., et al. (2006). Body mass index and outcomes in patients who receive adjuvant chemotherapy for colon cancer. *J. Natl. Cancer. Inst.*, 98, 1647.
16. Du Bois, D. & Du Bois, E. (1916). A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch. Intern. Med.*, 17, 863–871.
17. Ewer, M. S., Ewer, S. M. (2010). Cardiotoxicity of anticancer treatments: what the cardiologist needs to know. *Nat. Rev. Cardiol.*, 7, 564–775.
18. Field, K. M., Kosmider, S., Jefford, M., Michael, M., Jennens, R., Green, M., et al. (2008). Chemotherapy dosing strategies in the obese, elderly, and thin patient: results of a nationwide survey. *J. Oncol. Pract.*, 4(3), 108–113. Abstract retrieved from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20856612>
19. Freifeld, A. G., Bow, E. J., ... Wingard, J. R. (2010). Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: Update by the Infectious Diseases Society of America.
20. Griggs, J. J., Mangu, P. B., Anderson, H., Balaban, E. P., Dignam, J. J., Hryniuk, W. M., et al. (2012). Appropriate chemotherapy dosing for obese adult patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin. Oncol.*, 1; 30(13), 1553–1561. Abstract retrieved from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22473167>
21. Hershman, D. L., Lacchetti, C., Dworkin, R. H. (2014). Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J. Clin. Oncol.*, 32(18), 1941–1967. doi: 10.1200/JCO.2013.54.0914.
22. Horning, S. J., Hoppe, R. T., Hancock, S. L., Rosenberg, S. A. (1988). Vinblastine, bleomycin, and methotrexate: an effective adjuvant in favorable Hodgkin's disease. *J. Clin. Oncol.*, 6, 1822.
23. Hunter, R. J., Navo, M. A., Thaker, P. H., Bodurka, D. C, Wolf, J. K., Smith, J. A. (2009). Dosing chemotherapy in obese patients: actual versus assigned body surface area (BSA). *Cancer Treat. Rev.*, 35(1), 69–78.
24. Jordan, K., Sippel, C., Schmoll, H.-J. (2007). Guidelines for antiemetic treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting: Past, present and future recommendations. *The Oncologist*, 12, 1143–1150.

25. Landier, W. (2016). Ototoxicity and cancer therapy, CRNP. *Wiley Online Library*, 122, 1647–1658.
26. Lang, R. M., Badano, L. P., Mor-Avi, V. (2015). Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging, *J. Am. Society of Echocardiogr.* 28(1), 1–39.e14. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003.
27. Langer, T., am Zehnhoff-Dinnesen, A., Radtke, S., et al. (2013). Understanding platinum-induced ototoxicity. *Trends Pharmacol. Sci.*, 34, 458–469.
28. Lestuzzi, C. (2010). Neoplastic pericardial disease: old and current strategies for diagnosis and management. *World J. Cardiol.*, 2, 270–279.
29. López Medrano, F., Sánchez Muñoz, A., Sánchez Sánchez, V., et al. (2001). Cardiotoxicity of 5-fluorouracil: ischemia or myocardial toxicity? *Rev. Clin. Esp.*, 201, 106–107.
30. Martin, L., Birdsell, L., Macdonald, N., et al. (2013). Cancer cachexia in the age of obesity: skeletal muscle depletion is a powerful prognostic factor, independent of body mass index. *J. Clin. Oncol.*, 31, 1539.
31. Martinelli, E., Cardone, C., Sforza, V. (2016). ESMO Handbook of Oncological Emergencies. 2nd edition. (Chapter 22: pp. 221–232). ESMO Press, USA.
32. Martinelli, E., Cardone, C., Sforza, V. (2016). ESMO Handbook of Oncological Emergencies. 2nd edition. (Chapter 23: 233–242). ESMO Press, USA.
33. Mosteller, R. D. (1987). Simplified calculation of body-surface area. *N. Engl. J. Med.* 22; 317(17), 1098. Abstract retrieved from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3657876>
34. de Naurois, J., Novitzky-Basso, I., ... Roila, F. (2010). Management of febrile neutropenia: ESMO clinical practice guidelines. *Ann. Oncol.*, 21 (Suppl 5), v252–v256.
35. Navari, R. M., Rapaport, B. L. (2016). Fast Facts: Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. Health Press, Oxford, UK.
36. NCCN Clinical practice guidelines in oncology. (2016). Prevention and Treatment of Cancer – Related Infections. Version 2.2016. *J Natl Compr Canc Netw.* 14(7), 882–913.
37. NCCN Clinical practice guidelines in oncology. (2017). Myeloid growth factors. Version 2.2017. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 15(12), 1520–1541. doi: 10.6004/jnccn.2017.0175.
38. Perazella, M. A. (2009). Renal vulnerability to drug toxicity. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 4, 1275–1283.
39. Perez-Callejo, D., Calvo, V. (2016). ESMO Handbook of Oncological Emergencies. 2nd edition. (Chapter 18: pp. 172–182). ESMO Press, USA.

40. Petersen, C. S., Thomsen, K. (2001). *Cytostatic Agents: Effects on Skin, Mucous Membranes, Hair and Nails*. Glaxosmithkline, USA.
41. Rademaker-Lakhai, J. M., Crul, M., Zuur, L., et al. (200) Relationship between cisplatin administration and the development of ototoxicity, *J. Clin. Oncol.*, 24, 918.
42. Raschi, E., Vasina, V., Ursino, M. G., et al. (2010). Anticancer drugs and cardiotoxicity: insights and perspectives in the era of targeted therapy. *Pharmacol. Ther.*, 125, 196–218.
43. Renehan, A. G., Harvie, M., Cutress, R. I., et al. (2016). How to manage the obese patient with cancer. *J. Clin. Oncol.*, 34, 4284.
44. Salahudeen, A. K., Bonventre, J. V. (2013). Onconephrology: the latest frontier in the war against kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 24, 26–30.
45. Solimando, Jr., D. A., MA BCOP. (2008). *Drug Information Handbook for Oncology*. 7th edition. Lexi-Cops Drug Reference Handbooks, USA.
46. Sonis, S. T. (2011). *Pocket books for cancer supportive care: Oral mucositis*. Springer Healthcare, USA.
47. Sparreboom, A., Wolff, A. C., Mathijssen, R. H., Chatelut, E., Rowinsky, E. K., Verweij, J., et al. (2007). Evaluation of alternate size descriptors for dose calculation of anticancer drugs in the obese. *J. Clin. Oncol.* 20; 25(30), 4707–4713. Abstract retrieved from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17947717>
48. Stubblefield, M. D., Burstein, H. J., Burton, A. W. (2009). NCCN task force report: management of neuropathy in cancer, *J. Natl. Compr. Canc. Netw.*, 7(5), S1–S26; quiz S27–28.
49. Thavendiranathan, P., Poulin, F., Lim, K. D. (2014). Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review, *J. Am. Coll. Cardiol.* 63(25 Pt A):2751–2768. doi: 10.1016/j.jacc.2014.01.073.
50. The North American Menopause Society. (2010). Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 17(2), 242–255. doi: 10.1097/gme.0b013e3181d0f6b9.
51. Troiani, T. (2016). *ESMO Handbook of oncological emergencies*. 2nd edition. (Chapter 20: pp. 197–207). ESMO Press, USA.

Interneta resursi

52. <http://chemocare.com/chemotherapy/side-effects/allergic-reactions-and-chemotherapy.aspx>
53. <http://chemocare.com/chemotherapy/what-is-chemotherapy/types-of-chemotherapy.aspx>
54. <http://chemoth.com/types/alkylating>

55. <http://chemoth.com/types/antimetabolites>
56. http://tmedweb.tulane.edu/pharmwiki/doku.php/alkylating_agents
57. <http://tmedweb.tulane.edu/pharmwiki/doku.php/methotrexate>
58. <http://www.eortc.be/recist/documents/RECISTGuidelines.pdf>
59. <http://www.halls.md/body-surface-area/bsa.htm>
60. <http://www.uptodate.com/contents/dosing-of-anticancer-agents-in-adults>
61. https://academic.oup.com/annonc/article-pdf/26/suppl_5/v8/6676240/mdv298.pdf
62. https://en.wikipedia.org/wiki/Cancer_immunotherapy
63. https://en.wikipedia.org/wiki/History_of_cancer_chemotherapy
64. https://en.wikipedia.org/wiki/Targeted_therapy
65. <https://nurseslabs.com/antineoplastic-agents/#contraindications-and-cautions>
66. <https://pdfs.semanticscholar.org/e4fd/6be07c74de595613b338a98cc33ce2f94468.pdf>
67. <https://pharmafactz.com/alkylating-agents-pharmacology/>
68. https://wiki.cancer.org.au/australia/Clinical_question:How_is_dosage_of_cancer_therapy_calculated_for_adults%3F
69. <https://www.asn-online.org/education/distancelearning/curricula/onco/Chapter11.pdf>
70. <https://www.bms.com/assets/bms/us/en-us/pdf/handling-cytostatic-drugs.pdf>
71. <https://www.breastcancer.org/treatment/hormonal/serms/tamoxifen>
72. <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/hormone-therapy>
73. <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/targeted-therapies/targeted-therapies-fact-sheet>
74. <https://www.cancer.net/navigating-cancer-care/how-cancer-treated/personalized-and-targeted-therapies/understanding-targeted-therapy>
75. <https://www.cancer.org/cancer/cancer-basics/history-of-cancer/cancer-treatment-chemo.html>
76. <https://www.cancer.org/cancer/prostate-cancer/treating/hormone-therapy.html>
77. <https://www.esmo.org/Guidelines>
78. <https://www.esmo.org/Guidelines/Gastrointestinal-Cancers/Early-Colon-Cancer>
79. <https://www.esmo.org/Guidelines/Gastrointestinal-Cancers/Management-of-Patients-with-Metastatic-Colorectal-Cancer>
80. <https://www.esmo.org/Guidelines/Gastrointestinal-Cancers/Rectal-Cancer>
81. <https://www.esmo.org/Guidelines/Genitourinary-Cancers/ESMO-Consensus-Guidelines-Prostate-cancer>
82. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/cancer/in-depth/monoclonal-antibody/art-20047808>

83. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2503653/>
84. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5737828/>
85. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15663992>
86. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/
87. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
88. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf
89. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf
90. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf
91. <https://www.oncolynurseadvisor.com/home/headlines/conference-coverage/ons-iol-2009-meeting/managing-the-respiratory-complications-of-cancer/>
92. <https://www.pharmacytimes.com/publications/issue/2015/september2015/hair-loss-due-to-cancer-treatment>
93. <https://www.practicalpainmanagement.com/pain/cancer/chemotherapy-neuropathy/drug-interactions-cancer-patients-requiring-concomitant>
94. <https://www.sciencedirect.com/topics/agricultural-and-biological-sciences/topoisomerase-inhibitor>
95. <https://www.spkc.gov.lv/uploads/files/5423b9b41f0f6.pdf>
96. <https://www.spkc.gov.lv/uploads/files/55f6974fbb7fd.pdf>
97. https://www.uptodate.com/contents/dosing-of-anticancer-agents-in-adults?search=chemotherapy%20drug%20interactions&source=search_result&selectedTitle=9~150&usage_type=default&display_rank=9
98. <https://www.uptodate.com/contents/effects-of-cytotoxic-agents-on-gonadal-function-in-adult-men>
99. <https://www.uptodate.com/contents/acute-side-effects-of-adjuvant-chemotherapy-for-early-stage-breast-cancer>
100. https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=ONC%2F68894&topicKey=ONC%2F1151&source=outline_link

PIELIKUMI

Atbildes novērtēšanas kritēriji solīdiem audzējiem (RECIST) [54]

- **Pilna remisija (CR)** – visu mērķa bojājumu izzušana, kas pierādāma vismaz 4 nedēļas pēc terapijas. Jebkuriem patoloģiskiem l/m jāsamazinās < 10 mm, mērot pēc īsākās ass.
- **Daļēja remisija (PR)** – vismaz par 30%* mērķa bojājuma samazinājums, salīdzinot ar izejas stāvokli, kas pierādāms vismaz 4 nedēļas pēc terapijas.
- **Progresija (PD)** – veidojumu summārais palielinājums par 20%, ņemot par pamatu mazāko pētījuma summu. Absolūtam palielinājumam jābūt vismaz par 5 mm no sākotnējā un/vai jebkura jaunu veidojuma parādīšanās arī tiek uzskatīta par progresiju.**
- **Stabilizācija (ST)** – ne PR, ne PD, ņemot vērā īsākās ass mērījumu summu.

* Izmantotie diametri: l/m – īsākā ass, veidojumiem – garākās ass mērījumu summa.

** Jaunu veidojumu parādīšanās ietekmē kopējo tā brīža atbildes reakciju – PD, bet neietekmē mērāmo veidojumu novērtējumu.

Biežāko ķīmijterapijas medikamentu nefrotoksicitāte [85]

Medikamenti	Patoloģiskā atradne	Klīniskie sindromi
Medikamenti ar tubulāru toksicitāti		
Cisplatīns	ATN, Hroniska intersticiāla fibroze un cistu veidošanās	ANM, hipomagnezēmija, pastiprināta Na izvade caur nierēm, HNM
Ifosfamīds	ATN	Fankoni sindroms (daļējs vai pilnīgs), ANM
Metotraksāts	Kristālu nefropātija	ANM bez oligūrijas
Pemetreksēts	ATN, AIN, Tubulāra atrofija un intersticiāla fibroze	ANM, hipomagnezēmija, Na izvade caur nierēm, nefrogēnisks "diabetes insipidus", HNM
Ipilimumabs	AIN	AKN
Medikamenti ar glomerulātu toksicitāti		
Gemcitabīns	Trombotiska mikroangiopātija	ANM, MAHA, hipertenzija
Mitomicīns	Trombotiska mikroangiopātija	Devas atkarīga: ANM, MAHA, hipertenzija
Bevacizumabs	Trombotiska mikroangiopātija	Proteinūrija, hipertenzija, reti - nefrotiskais sindroms, ANM, MAHA
VEGFR mTKI	Trombotiska mikroangiopātija	Proteinūrija
Sunitinibs	MCD/cFSGS	Hipertenzija
Sorafenibs		Reti - nefrotiskais sindroms
Aksitinibs		ANM, MAHA
Pazopanibs		
Medikamenti ar elektrolītu traucējumiem		
EGFR anti vielas		
Cetuximabs		Hipomagnizēmija
Panitumumabs		
Imatinibs	Nav zināms	Hipofosfatēmija
ATN - akūta tubulāra nekroze; AIN - akūts intersticiāls nefrīts; MAHA - mikroangiopātiska hemolītiska anēmija		
VEGFR mTKI - vaskulārā endoteliā augšanas faktora mazo molekulu tirozīnkināzes inhibitori		
MCD/cFSGS - minimālo pārmaiņu slimība un/vai kolapsveida fokāla segmentāra glomeruloskleroze, EGFR - epiteliālais augšanas faktora receptors, ANM - akūta nieru mazspēja, HNM - hroniska nieru mazspēja		

Ar citostatisko medikamentu lietošanu saistītie ādas un gļotādas bojājumi [12]

Aktīviskā keratoze	Akne	Akrocianoze	Bullozas reakcijas	Metāliska garša mutē
Azatioprīns	Azatioprīns	Bleomicīns	Bleomicīns	Dakarbazīns
Cisplatīns*	Cisplatīns	Akrālā skleroze	Citarabīns	Etapozīds
Dakarbazīds*	Daktinomicīns	Bleomicīns	Fluoruracils	Metotreksāts
Daktinomicīns*	Doksorubicīns	Hidroksiurea	Gemcitabīns	Vinblastīns
Doksorubicīns*	Metotreksāts	Garšas zudums	Metotreksāts	Vinkristīns
Fluoruracils*	Anālā kanāla čūlas	Cisplatīns	Mitomicīns	Ekrīna plakanšūnu siringometaplāzija#
Vinkristīns*	Citarabīns	<i>Erythema fixum</i>	Vinblastīns	Ciklofosfamīds
Dermatomiozīts	Erythema nodosum	Azatioprīns	Folikulīts	Citarabīns
Hidroksiurea	Azatioprīns	Dakarbazīds	Cisplatīns	Etapozīds
Hiperhidroze		Hidroksiurea	Daktinomicīns	Melfalāns
Cisplatīns		Paklitaksels	Doksorubicīns	Metotreksāts
Ciklofosfamīds				
Dakarbazīds				
Doksorubicīns				

Keratoderma	Tūskas	Sjorgena sindroms
Doksorubicīns	Docetaksels	Vinkristīns
Hidroksiurea	Merkaptopurīns	Supravenoza hiperpigmentācija
Lihenoīdas reakcijas	Vinkristīns	Fluoruracils
Azatioprīns	Pelagra	Sweet`s sindroms (akūta febrila neitrofiliska dermatoze)
Hidroksiurea	Azatioprīns	
Merkaptopurīns	Hlorambucils	Citarabīns
Lupus erythematosus	Fluoruracils	Čūlas
Hlorambucils	Merkaptopurīns	Hidroksiurea
Hidroksiurea	Pyoderma gangrenosum	Kseroze
Merkaptopurīns	Azatioprīns	Hidroksiurea
Ādas nekroze	Cisplatīns	Mitoksantrons
Fluoruracils	Skleroderma	
Hidroksiurea	Docetaksels	

*Iekaisīga aktīviska keratoze

Reakcija, kas histoloģiski var līdzināties augsti diferencētai spinocelulārai karcinomai, bet pieder pie neitrofilās ekrīnās hidradenīta saimes

Biežākā perorālo ķīmijterapijas medikamentu mijiedarbība [89; 91]

Medikaments	Substrāts	Konkurējošais	Konkurējošais	Varfarīna efekts	QTc pagarināšanās	Efekts uz skābju absorbciju	Uņemšana ar barību	Uzņemšana tukšā dūšā	Mijiedarbība ar Greifrūtiem	Ar ēdienu saistīti apsvērumi
		Inhibitors	Induktors							
Abiraterons (Zytiga)	3A4*	2D6+++, 1A2+++, 2C19++ 2C9++, 3A4++ 2C8+++		Nav	Nav	Nav		Ir		Augsta tauku satura maltītes var palielināt kopējo sistēmisko iedarbību 10 reizes
Afatinibs (Gilotrif)	BCRP, P-gp	BCRP, P-gp		Nav	Nav	Nav pētīts		Ir		Augsta tauku satura maltītes var samazināt Cmax un AUC vērtības attiecīgi par 50% un 39%
Anastrozols (Arimidex)	1A2+	2C8+, 2C9+, 3A4+				Nav				
Axitinibs (Inlyta)	3A4*, 3A5*, 1A2-, 2C19-, UGT1A1			Nav	Nav pētīts	No			Ir	
Bicalutamīds (Casodex)		3A4++		Ir	Nav	Nav				
Busulfāns (Myleran)	3A4*			Nav pētīts	Nav pētīts	Nav pētīts				
Kapecitabīns (Xeloda)		2C9+++		Ir	Nav pētīts	Nav	Ir			Lietošana pēc ēšanas, rada vienmērīgāku uzsūkšanos un mazina blakusparādības; izvairieties no pārmērīgas folātu uzņemšanas, tas var palielināt toksicitāti
Hlorambucils (Leukeran)				Nav pētīts	Nav pētīts	Nav pētīts		Ir		

Medikaments	Substrāts	Konkurējošais	Konkurējošais	Varfarīna efekts	QTc pagarināšanās	Efekts uz skābju absorbciju	Uņemšana ar barību	Uzņemšana tukšā dūšā	Mijiedarbība ar Greifrūtiem	Ar ēdienu saistīti apsvērumi
		Inhibitors	Induktors							
Krizotinibs (Xalkori)	3A4*, P-gp	3A4++, P-gp, 2B6+++		Nav pētīts	Ir	Iespējams			Ir	
Dabrafenibs (Tafinlar)	3A4, 2C8, P-gp, BCRP		3A4++, 2B6, 2C8, 2C19, UDP	Ir	Nav pētīts	Iespējams		Ir	Ir	Lietojot vienlaikus ar PPI, H2RA vai antacīdiem, sistēmiskā iedarbība var samazināties; tomēr nav pētīts, vai tas ietekmē efektivitāti
Dasatinibs (Sprycel)	3A4*	3A4+		Iespējams	Ir	Ir			Ir	Tabletes satur laktozi; apsvērt laktozes nepanesību; nepieciešama uzsūkšanās skābā vidē; piesardzīgi tiem, kas lieto skābes nomācošo terapiju
Enzalutamīds (Xtandi)	2C8*, 3A4*	P-gp	2C19++, 2C9++, 3A4+++	Ir	Iespējams	Nav				
Erlotinibs (Tarceva)	3A4*, 1A2-			Ir	Nav pētīts	Ir		Ir	Vidēja ietekme	Aktīvie smēķētāji var palielināt medikamenta metabolismu, tādējādi samazinot efektivitāti; nepieciešama uzsūkšanās skābā vidē; piesardzīgi tiem, kas lieto skābes nomācošo terapiju
Etoposīds (VePesid)	P-gp-, 1A2-, 2E1-, 3A4*	3A4+, 2C9+		Nav pētīts	Nav pētīts	Nav pētīts			Vidēja ietekme	Greipfrūtu sula samazina VP-16 līmeni; medikamentiem jābūt ledusskapī
Eksemestāns (Aromasin)	3A4*		3A4++	Nav pētīts	Nav pētīts	Nav pētīts	Ir			
Everolimus (Afinitor)	P-gp-, 3A4*			Nav pētīts	Nav	Nav pētīts			Ir	Var izraisīt vielmaiņas izmaiņas, tostarp hiperholesterinēmiju un hiperglikēmiju; kontrolēt vielmaiņas marķierus
Flutamīds (Eulexin)	1A2*, 3A4*	1A2+		Ir	Nav pētīts	Nav pētīts				
Gefitinibs (Iressa)	2D6*, 3A4*	BCRP, 2C19+, 2D6+		Ir	Nav pētīts	Ir			Ir	Pacientiem, kuriem grūti norīt, tabletes var izšķīdināt pusglāzē negāzēta dzeramā ūdens; samaisa tableti līdz izšķīšanai (aptuveni 10 minūtes) un nekavējoties šķīdumu jāizdzer; izskalo glāzi ar vēl 4 ēdamkarotēm ūdens un izdzer; šķīdumu var ievadīt caur NG cauruli; nepieciešama uzsūkšanās skābā vidē; piesardzīgi tiem, kas lieto skābes nomācošu terapiju

Medikaments	Substrāts	Konkurējošais	Konkurējošais	Varfarīna efekts	QTc pagarināšanās	Efekts uz skābju absorbciju	Uzņemšana ar barību	Uzņemšana tukšā dūšā	Mijiedarbība ar Greifrūtiem	Ar ēdienu saistīti apsvērumi
		Inhibitors	Induktors							
Imatinibs (Gleevec)	Pg-p-, 3A4*, 1A2-, 2C9-, 2D6-, 2C19-	3A4++, 2C9+, 2D6++, BCRP++, P-gp		Ir	Nav pētīts	Nav pētīts	Ir		Ir	Tabletes var izšķīdināt ūdenī vai ābolu sulā; samaisa, līdz izšķīst, un nekavējoties jāizdzer
Lapatinibs (Tykerb)	P-gp, 3A4*	P-gp, 3A4+, 2C8++, BCRP		Ir	Ir	Nav pētīts		Ir	Ir	Pārtika palielina kopējo zāļu iedarbību, palielina nelabvēlīgo ietekmi
Letrozols (Femara)	3A4-, 2A6-	2A6+++, 2C19+		Nav	Nav pētīts	Nav				
Metotreksāts										Iedzeriet no rīta tableti un dienas laikā izdzeriet daudz šķidruma, lai samazinātu nieru bojājumu risku; vienlaicīga alkohola lietošana var palielināt hepatotoksicitātes risku
Nilotinibs (Tasigna)	3A4*, P-gp	3A4+, 2C9+++, 2D6++, 2C8++, P-gp, UGT1A1	2B6++, 2C8++, 2C9++	Nav	Ir	Ir		Ir	Ir	Tabletes satur laktozi; apsvērt laktozes nepanesību; nepieciešama uzsūkšanās skābā vide; piesardzība tiem, kas lieto skābes nomācošu terapiju; ja pacients nevar norīt, kapsulas var atvērt un pārkaisa uz 1 ēdamk. ābolu mērces
Pazopanibs (Votrient)	AA4*, 1A2-, 2C8-, P-gp	2C8+, 2D6+, 3A4+, SLCO1B, UGT1A1		Nav	Ir	Nav		Ir	Ir	Pārtika palielina kopējo zāļu iedarbību, palielina nelabvēlīgo ietekmi
Sorafenibs (Nexavar)	3A4*, UGT1A9	2B6++, 2C9++, 2C8+++, UGT1A1, UGT1A9		Ir	Ir	Nav		Ir		Ja medikamenta lietošanas dēļ izjūt sāpes vēderā vai diskomfortu, medikamentu var uzņemt ar maizes vai kreķera gabaliņu (zema tauku saturs)
Sunitinibs (Sutent)	3A4*	BCRP, P-gp		Nav pētīts	Ir	Nav pētīts			Vidēja ietekme	Var izraisīt iekaisumu un garšas traucējumus
Tamoksifēns (Nolvadex)	2C9*, 2D6*, 3A4*, 2A6-, 2B6-, 2E1-	2B6+, 2C9+, 3A4+, 2C8++, P-gp		Ir	Nav pētīts	Nav pētīts				Varfarīna un tamoksifēna vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta , jo tamoksifēns var inhibēt CYP2C9, kā rezultātā ievērojami palielinās antikoagulantu iedarbība un līdz ar to būtiski palielinās asiņošanas risks
Topotecāns (Hycamtin)	P-gp, BCRP			Nav pētīts	Nav	Nav				

Medikaments	Substrāts	Konkurējošais	Konkurējošais	Varfarīna efekts	QTc pagarināšanās	Efekts uz skābju absorbciju	Uņemšana ar barību	Uņemšana tukšā dūšā	Mijiedarbība ar Greifrūtiem	Ar ēdienu saistīti apsvērumi
		Inhibitors	Induktors							
Trametinibs (Mekinist)				Nav pētīts	Nav pētīts	Nav pētīts		Ir	Nav pētīts	
Vemurafenibs (Zelboraf)	3A4-, P-gp	1A2 ⁺⁺ , 2D6 ⁺ , P-gp	3A4 ⁺⁺	Ir	Ir	Nav pētīts				Šīs zāles var palielināt kofeīna iedarbību

Tukšā dūšā: 1 st. pirms vai 2 st. pēc maltītes.

(*) – galvenais substāts; (-) – mazsvarīgs substrāts; (+) – vājš induktors/inhibitors;

(++) – vidējs induktors/inhibitors; (+++) – spēcīgs induktors/inhibitors.

C_{max} – maksimālā koncentrācija, AUC – laukums zem līknes; PPI – protononu sūkņa inhibitori, GI – gremošanas trakts; H₂RA – histamīna 2 receptoru antagonisti; NG – nazogastrālā ievade.