

JIHOČESKÁ UNIVERZITA V ČESKÝCH BUDĚJOVICÍCH
ZDRAVOTNĚ SOCIÁLNÍ FAKULTA

**Toxicita chemoradioterapie u nepokročilého
malobuněčného karcinomu plic**

Autor: Blanka Bíklová

Vedoucí práce: MUDr. Hana Šiffnerová

Datum odevzdání práce 15.5.2007

Abstrakt

Toxicity of chemoradiotherapy in unadvanced stages of small cell lung cancer

In the Liberec hospital I was told that there is no database of death patients. In the case of death, the patient is deleted from the file.

In Č.B. the age range is from 39 to 80 years. The average age is 59 years. In Cheb hospital, the age range is from 42 to 79 years. The average age is 65 years. In Cheb I have found more sick men, compared to women. The median for survival in Č.B was 8.4 months and in Cheb 7.6 months.

Techniques of irradiation of the lungs area are: X-ray radiation 18 MeV two opposite fields to left lung region - 23 % of patients in the Č.B. hospital and 29 % in Cheb. X-ray radiation 18 MeV two opposite fields to right lung region - 41 % and 25 %. X-ray radiation 6 MeV two opposite fields to right lung region - 23 % and 29 %. X-ray radiation 6 MeV two opposite fields to left lung region - 13 % and 17 %.

In most cases the Č.B hospital has been using irradiation mode of 2 Gy until 40 Gy total dose was reached (76%). In the Cheb hospital it was 2 Gray to 40 Gray max. (40%) or 3 Gy min. 33 Gy (16%).

To prevent metastases from expansion to brain area, irradiation was used as a preemptive treatment, dose of 3 Gy to 33 Gy max. - 40% (Č.B.) and 50% (Cheb) of all patients.

The irradiation of brain area was not applied to 24% sick in the Č.B. and 33% sick in the Cheb hospital, using techniques of X-ray radiation 6 MeV two opposite fields to CNS region.

In Č.B. hospital, the following combination of chemotherapy was used: six series of cisplatin (cisPt) and Vepesid for three patients and combination of four series of cisplatin and Vepesid for another three patients. In the Cheb hospital it was six series of cisplatin and Vepesid for four patients, the combination of six series carboplatin and Vepesid, five series of cisplatin and Vepesid and four series of cisplatin and Vepesid for three patients.

The adverse effects are mostly represented by: anemia, infection, vomitus, nausea, leukopenia, thrombocytopenia.

Čestné prohlášení

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci na téma „Toxicita chemoradioterapie u nepokročilého malobuněčného karcinomu plic“ vypracovala samostatně a použila jen pramenů, které cituji a uvádím v příložené bibliografii

(Blanka Bíklová)

V Českých Budějovicích dne 15.5.2007

Poděkování

Na této stránce bych ráda poděkovala paní MUDr. Haně Šiffnerové za odborné vedení bakalářské práce.

Soouhlasím zveřejnění své bakalářské práce.

Obsah

Úvod.....	- 7 -
1. Současný stav.....	- 8 -
1.1 Klinické obrazy.....	- 8 -
1.2 Vyšetřovací metody	- 9 -
1.2.1 Anamnéza.....	- 9 -
1.2.2 Skiagram hrudníku.....	- 9 -
1.2.3 Výpočetní tomografie (CT) hrudníku	- 9 -
1.2.4 Magnetická rezonance	- 10 -
1.2.5 Pozitronová emisní tomografie	- 10 -
1.2.6 Virtuální bronchoskopie	- 10 -
1.2.7 Bronchoskopie	- 10 -
1.2.8 Cytologické a histologické vyšetření.....	- 11 -
1.2.9 Mediastinoskopie	- 11 -
1.2.10 Tranparietální punkční biopsie plic.....	- 11 -
1.2.11 Endobronchiální ultrazvuk	- 12 -
1.2.12 Vyšetření vzdáleného postižení	- 12 -
1.3 TNM klasifikace	- 13 -
1.4 Léčba malobuněčného karcinomu plic	- 13 -
1.4.1 Chirurgická léčba malobuněčného karcinomu.....	- 13 -
1.4.2 Radioterapie malobuněčného karcinomu	- 14 -
1.4.3 Chemoterapie malobuněčného karcinomu plic	- 14 -
1.5 Nežádoucí účinky radioterapie	- 15 -
1.5.1 Časné (akutní) nežádoucí účinky radioterapie	- 15 -
1.5.2 Pozdní nežádoucí účinky radioterapie.....	- 18 -
1.6 Nežádoucí účinky chemoterapie	- 19 -
1.6.1 Hematologická toxicita	- 19 -
1.6.2 Poškození kůže a kožních adnex	- 21 -
1.6.3 Poškození jater a pankreatu	- 21 -
1.6.4 Gastrointestinální toxicita	- 22 -

1.6.5 Kardiotoxicita	- 22 -
1.6.6 Vaskulární toxicita	- 23 -
1.6.7 Pneumotoxicita	- 24 -
1.6.8 Nefrotoxicita a urotoxicita	- 24 -
1.6.9 Neurotoxicita	- 25 -
1.6.10 Gonadální toxicita	- 26 -
1.6.11 Mutagenní a kancerogenní účinky cytostatik.....	- 27 -
1.6.12 Nežádoucí interakce cytostatik s jinými léčivy	- 28 -
1.7 Trvání léčby	- 29 -
1.8 Jednotlivé preparáty užívané v konkomitantní chemoradioterapii	- 29 -
1.8.1. Antimetabolity	- 29 -
1.8.1.1 Pyramidová analoga.....	- 29 -
1.8.1.2 Purinová analoga	- 30 -
1.8.2 Alkylační látky.....	- 31 -
1.8.2.1 Deriváty platiny	- 31 -
1.8.2.2 Antibiotika s převážně alkylačním mechanismem účinku.....	- 32 -
1.8.2.3 Oxazafosforiny - analog cyklofosfamidu	- 33 -
1.8.2.4 Alkylační deriváty močoviny	- 33 -
1.8.3 Interkalační látky	- 34 -
1.8.4. Topoizomerázy II.....	- 35 -
2. Cíl práce a hypotéza.....	- 36 -
3. Metodika	- 36 -
4. Výsledky	- 37 -
4.1 Charakteristika souboru	- 38 -
4.2 Charakteristika souboru	- 43 -
5. Diskuse.....	- 49 -
6. Závěrem	- 51 -
7. Seznam použité literatury	- 52 -
8. Klíčová slova	- 54 -
9. Přílohy.....	- 54 -

Úvod

Toto téma své bakalářské práce jsem si zvolila ze zajímavosti léčby a bohužel i k zvyšujícímu se výskytu onemocnění.

Onkologické onemocnění, vedle onemocnění kardiovaskulárního systému, tvoří nejvyšší procento nemocnosti a úmrtnosti ve společnosti.

Bronchogenní karcinom se řadí mezi nádorová onemocnění s nepříznivou prognózou a vysokou mortalitou. V České republice incidence onemocnění vzrůstá u obou pohlaví relativně stejně z důvodu zvyšujícího se počtu kuřáků a bohužel i pasivních kuřáků.

V současné době neexistuje účinná metoda pro screening nádorů plic. Léčba nádorů zahrnuje dle rozsahu nemoci operaci, ozáření i chemoterapii. Možnost dlouhodobého přežívání mají jen nemocní s časným stádiem. V pokročilé fázi je šance na vyléčení nízká. Bronchogenní karcinom se dělí morfologicky na typ nemalobuněčný (NSCLS) a malobuněčný (SCLC). Tato práce bude věnována druhé zmíněné skupině.

1. Současný stav

Skupina malobuněčných karcinomů (SCLC-small cell lung cancer) vzniká většinou ve větších bronchech a vyčleňuje se samostatně pro jejich zvlášť agresivní biologické chování připomínající systémové onemocnění. Histologicky se rozlišují 3 varianty. Ocáskový karcinom s uniformními drobnými buňkami s úzkým lemem cytoplazmy. Intermediární forma je charakterizována buňkami s polygonálním nebo vřetenovitým tvarem a hojnější cytoplazmou a smíšené formy obsahují oba druhy. Všechny malobuněčné plicní karcinomy mají krátký zdvojovací čas, vysokou růstovou frakci a tendenci k časnému regionálnímu i vzdálenému metastazování. Vzdálení metastázy jsou nejčastěji v CNS, v kostech (včetně kostní dřeně), v plicích, játrech, nadledvinách a v kůži. Mozkové metastázy jsou často jediným sídlem rozsevu malobuněčného karcinomu.

Malobuněčné karcinomy jsou vysoce chemosenzitivní, dříve nebo později dojde k relapsu.

1.1 Klinické obrazy

Intrathorakální příznaky závisejí na velikosti a lokalizaci primárního nádoru. U centrálně rostoucích nádorů je nejčastějším příznakem kašel. Zprvu je většinou suchý a dráždivý, postupně při zánětlivých komplikacích produktivní. Zúžením hlavních dýchacích cest vzniká stridor, při obstrukci bronchu se může nádor manifestovat bronchopneumonií. Útlakem zvětšenými lymfatickými uzlinami nebo následkem přímého šíření nádoru vzniká syndrom horní duté žíly. V pokročilém stádiu onemocnění se většinou objevuje dušnost, která je způsobena uzávěrem bronchu nádorem s rozvojem atelaktázy laloku nebo celé plíce. Periferně rostoucí nádory jsou často provázeny dušností. U takové lokalizace je častá bolest na hrudi z pleurálního dráždění nebo z postižení hrudní stěny. Regionální progresse může způsobit stenózu průdušnice, kompresi jícnu s polykacími obtížemi. Při prorůstání nádoru do perikardu se mohou objevit poruchy srdečního rytmu, známky srdeční tamponády nebo srdečního selhání.

Extrathorakální příznaky pramení ze vzdálených metastáz. Nejčastějšími klinickými příznaky metastáz do CNS jsou bolesti hlavy, poruchy vizu, neurologické nebo psychické změny, z metastáz do kostí se projevují jako bolesti, patologické fraktury a z infiltrace kostní dřeně nádorem to je anémie.

“Paraneoplastické příznaky jsou u bronchogenních karcinomů velmi časté, mohou být i prvním projevem onemocnění. U malobuněčného karcinomů se může objevit hyponatrémii při nepřiměřené sekreci ADH nebo hypokalémii při sekreci ACTH. Mohou se vyskytnout i příznaky kožní (dermatomyositis), neurologické (periferní neuropatie), svalové (myastenie) a hematologické (migrující tromboflebitidy).

1.2 Vyšetřovací metody

1.2.1 Anamnéza

Anamnézu zjišťuje lékař. Věnuje důraz na pracovní anamnézu. A to zejména na možnost expozice ionizujícího záření v uranových dolech, práce se zdroji ionizujícího záření. V rodinné anamnéze bývá důležitý údaj o nakupení maligních nádorů v příbuzenstvu naznačující genetickou zátěž. Některé plicní nemoci (prodělaná plicní tuberkulóza, plicní fibróza, chronická obstrukční nemoc a další) jsou rovněž faktorem zvyšujícím riziko vzniku plicní rakoviny.

U každého nemocného je nutno zjistit celkový počet vykouřených cigaret.

1.2.2 Skiagram hrudníku

Skiagram hrudníku je základní vyšetřovací metoda. Provádí se v zadopřední projekci, ale standardně i v bočné projekci. Obrazová příloha číslo 1.

1.2.3 Výpočetní tomografie (CT) hrudníku

CT umožňuje na rozdíl od skiografie, daleko přesněji odlišit atelektatickou plíci od nádoru. Po podání kontrastní látky se atelektatická plíce sytí podstatně více než nádorová tkáň.

U nemocných plicními nádory se standardně doporučuje provádět vyšetření od úrovně nadklíčkových oblastí až po nadledviny.

Nejčastěji používanou vyšetřovací metodou k posouzení postižení regionálních uzlin hrudníku.

1.2.4 Magnetická rezonance

Nepřináší při zobrazovací nádoru žádné zásadní doplňující informace.

1.2.5 Pozitronová emisní tomografie

PET je radioizotopová zobrazovací metoda, která využívá k vizualizaci ložisek znalosti rozdílů mezi metabolismem tkáně fyziologické a patologické.

1.2.6 Virtuální bronchoskopie

Metoda rekonstrukce obrazu bronchiálního stromu, který vzniká počítačovým zpracováním snímků ze spirálních výpočetních tomografů. Nejedná se o endoskopické vyšetření.

Provedení virtuální bronchoskopie je vhodné u těch nemocných, kteří buď nejsou zdravotně způsobilí k invazivnímu výkonu, nebo jej odmítají. Další výhodou této metodiky je schopnost zobrazit pro klasickou bronchoskopii nezobrazitelné úseky bronchiálního stromu. Neumožňuje provedení doplňujících intervenčních výkonů – odběr bioptického materiálu, zavedení stentu bronchoalveolární laváže.

1.2.7 Bronchoskopie

Řadíme do minimálně invazivních vyšetření. Mezi absolutní kontraindikace řadíme nestabilní kardiovaskulární onemocnění, život ohrožující nebo nestabilní arytmie, vysoký stupeň hypoxie a nedostatečně vysokoškoleného bronchologa nebo bronchoskopický tým. Nedoporučuje se provedení endobronchiálních biopsií u nemocných s krvácivými stavy.

Provádí se i u nemocných, kde se plánuje operační výkon. Informuje o poměrech v tracheobronchiálním stromu, o endobronchiálním rozsahu nádoru umožňuje získat materiál na cytologické nebo histologické vyšetření.

Nejčastěji se provádí v lokální anestezii flexibilním bronchoskopem – fibronchoskopie.

1.2.8 Cytologické a histologické vyšetření

Cytologické vyšetření je schopnost mikromorfologicky verifikovat patologický plicní proces. Provádí se v případech, kde by byl odběr vzorku tkáně na histologické vyšetření zatížen vyšším rizikem komplikací. Zůstává histologické vyšetření zlatým standardem morfologické diagnostiky.

1.2.9 Mediastinoskopie

Mediastinoskopie se provádí suprasternálním přístupem v celkové anestezii. Umožňuje aspekci a odběr mediastinálních uzlin na histologické vyšetření.

Obvykle jsou k mediastinoskopii indikováni nemocní, u nichž se uvažuje o chirurgické léčbě k vyloučení postižení kontralaterálních uzlin, nebo v případech, kde se nepodařilo nádor morfologicky verifikovat méně invazivním způsobem.

1.2.10 Tranparietální punkční biopsie plic

Umožňující získat materiál jen na cytologické nebo mikrobiologické vyšetření, nebo silnější jehlou na histologické vyšetření. Provádí se pod kontrolou skiaskopie nebo CT. Hlavní využití TPP je u periferně uložených lézí.

Nevýhodou je riziko vzniku pneumotoraxu, a proto nelze provádět tento výkon u nemocných s těžkou poruchou ventilace. Používá se především u nemocných, kteří nejsou kandidáty radikálního chirurgického výkonu.

1.2.11 Endobronchiální ultrazvuk

Ultrazvuková sonda se zavádí pracovním kanálem bronchoskopu. Provedení vyšetření vyžaduje těsný kontakt sondy s bronchem nebo tracheou, neboť ultrazvukové vlny jsou ve vzduchu absorbovány a neposkytují diagnostický obraz.

Endobronchiálním ultrazvukem (EBUS) lze posuzovat okolí vyšetřovací sondy do vzdálenosti 4 cm. Vyšetření je vhodné k posuzování hloubky invaze iniciální fáze karcinomů, které nejsou patrné rentgenologicky a jsou často pozorovatelné pouze bronchoskopicky. Hodnocení infiltrace lymfatických uzlin pomocí endoskopické monografie přináší informace o jejich velikosti, tvaru a echogenitě.

1.2.12 Vyšetření vzdáleného postižení

Vzdálené metastázy se vyskytují v době stanovení diagnózy u dvou třetin nemocných s malobuněčným plicním karcinomem.

Vyšetření mozku se provádí U všech nemocných s malobuněčným plicním karcinomem

Vyšetření jater je základním stagingovým vyšetřením. Provedeme ultrazvuk a CT.

Magnetickou rezonanci užijeme v případě sporných výsledků

Vyšetření nadledvin se užívá CT

Vyšetření skeletu - Nejcitlivější metodou používanou k detekci kostních metastáz je vyšetření bifosfátem značeným ^{99m}Tc . Toto vyšetření dává pozitivní výsledky již při zvýšení kostního metabolismu. V klinické praxi jsou problémem poměrně časté falešné pozitivní nálezy. CT vyšetření je indikováno v případě positivity kostní scintigrafie.

Doplňujícím vyšetřením v případě sporných výsledků kostní scintigrafie je také magnetická rezonance, která může při metastatickém postižení kostní dřevě a páteře překonat svou senzivitou a specifikou vyšetření scintigrafické.

Vyšetření kostní dřevě - 25-50% nemocných má v době diagnózy postižení kostní dřevě.

1.3 TNM klasifikace

Pro klasifikaci malobuněčného bronchogenního karcinomu, ale byla skupinou VALG (Veterans Administration Lung Cancer Study Group) vypracovaná odlišná klasifikace, rozdělující tento nádor na stádium limitované (ohraničené) a extenzivní (rozšířené)

Limitované stádium (limitovaná nemoc)

- primární tumor je ohraničen ne jeden hemitorax postižení
- stejnostranných hilových uzlin
- stejnostranných supraklavikulárních uzlin
- stejno nebo druhostranných mediastinálních uzlin
- atelaktázy
- paréza rekurentu a/nebo feniku
- malý pleurální výpotek bez průkazu maligních buněk

Extenzivní stádium (extenzivní nemoc)

- postižení druhostranných hilových uzlin
- postižení supraklavikulárních uzlin
- infiltrace hrudní stěny
- karcinomatózní pleuritida
- pleurální výpotek (kromě minimálního výpotku bez průkazu

maligních buněk

- karcinomatózní lymfangitida
- syndrom horní duté žíly
- metastázy v druhostranné plíci
- vzdálené metastázy

1.4 Léčba malobuněčného karcinomu plic

1.4.1 Chirurgická léčba malobuněčného karcinomu

Chemoterapie je hlavní léčebnou modalitou, vzhledem k tomu je operace u malobuněčného karcinomu označována někdy jako adjuvantní léčba.

Chirurgická léčba je indikována i nemocných v klinickém stadiu I (T1-2, N0, M0), v kombinaci s následnou chemoterapií. U nemocných v kompletní remisi je vhodné profylaktické ozáření krania. U nemocných ve stádiu II a IIIA, u kterých byla morfologie malobuněčného karcinomu zjištěna až při operaci, je vhodné provést resekci pouze za předpokladu, že bude kompletní. Neúplná resekce nemá v multimodální léčbě žádný přínos.

1.4.2 Radioterapie malobuněčného karcinomu

Časná konkomitantní léčba, tj. podání radioterapie s prvním nebo druhým cyklem chemoterapie, je účinnější než pozdější zařazení radiace.

Radioterapie má nezastupitelné místo komplexní léčbě všech stádií. U ohraničeného stadia(LD) má ozáření nitrohruďního nádoru rozhodující význam pro eradikaci nádoru a přispívá prodloužení přežití při multimodální terapii. Obrazová příloha číslo 2,3,4,5. Kombinace radioterapie s chemoterapií vede k prodloužení přežití, také výskyt lokoregionálních recidiv. Při zvýšení celkové dávky záření nabývá na významu velikost cílového objemu a jeho topografický vztah k okolním zdravým tkáním. Na celkový výsledek léčby má vliv časový sled radioterapie a chemoterapie. Profylaktické ozáření krania signifikatně snižuje výskyt mozkových metastáz a významně snižuje mortalitu po profylaktickém ozáření u nemocných v kompletní remisi.

1.4.3 Chemoterapie malobuněčného karcinomu plic

SCLC velmi časně metastazuje a je nutno jej pokládat za systémové onemocnění i u nemocných, u kterých nebyly vzdálené metastázy v době diagnózy prokázány. Jen několik kombinací cytostatik je všeobecně pokládáno za standardní: CAV, CDE (CAE), PE, CAVE a VIP .Obrazová příloha číslo 6 . Standardní kombinace jsou používány v mnoha modifikacích, lišících se velikostí dávky jednotlivých léků, a dávkovacích schématech.

Odpověď na kombinovanou chemoterapii je poměrně vysoká, avšak trvání odpovědi je relativně omezená. Časté relapsy jsou způsobené převládnutím rezistentních klonů buněk, které jsou v nádoru přítomny již před zahájením léčby, nebo vzniknou v průběhu chemoterapie.

Kombinace PE je účinná i u nemocných, u nichž došlo k selhání léčby kombinace CAV a CAE. Její výhodou je i možnost použití v konkomitantní aktinoterapii, protože je méně myelotoxická, její toxicita na sliznice je menší, stejně jako riziko vzniku intersticiální pneumonitidy.

1.5 Nežádoucí účinky radioterapie

1.5.1 Časné (akutní) nežádoucí účinky radioterapie

Mezi časné (akutní) patří všechny nežádoucí účinky, které se objeví v průběhu nebo do tří měsíců po skončení radioterapie.

Častý je postradiační syndrom projevující se únavou, letargií a snížením chuti k jídlu a objevuje se v závislosti na velikosti a lokalizaci ozařovaného objemu.

Poškození krvetvorby závisí na velikosti ozařovaného objemu a použité dávce záření. Při leukopenii a trombocytopenii je nutné přerušit léčbu. Anémie se vyvíjí obvykle později.

Poškození kůže závisí na dávce, frakcionačním režimu, ozařovací technice použitém zdroji záření. Při moderní radioterapii megavoltážní ozařovači není maximální dávka záření soustředěná na povrch kůže. Kožní reakci lze očekávat při ozařování kožních nádorů nebo při ozařování, kdy cílový objem zasahuje až k povrchu kůže. Zvýšená kožní reakce je častá při konkomitentní chemoterapii. Nejčastějším klinickým projevem je erytém, suchá deskvamace, svědění, popřípadě vlhká deskvamace až ulkus. Nemocného je třeba poučit, aby nosil volný neдрáždivý oděv, nevystavoval kůži slunečnímu záření a udržoval kůži v suchu. Ozařovaná místa se nesmí omývat mýdlem, při sprchování se mají zlehka osušit. Během ozařování ošetřovat kůži indiferentním zásypem, při svědění nebo při výraznějším erytému lokálně kortikoidy, při suché deskvamaci je vhodná aplikace epitelizační masti, při vlhké deskvamace 1% genciánová

violet'. K zabránění dalšího rozvoje nekrotických změn je doporučováno hyperbarická oxygenoterapie.

Poškození kožních adnex se projeví zejména alopecií. Po radioterapii dochází též ke snížení nebo úplnému omezení činnosti mazových a potních žláz.

V dutině ústní je to stomatitida. Porušení ochranné vrstvy slizničního epitelu může též být potenciální vstupní branou pro infekci. Projevy mukozitidy vznikají obvykle po 2 týdnech od zahájení radioterapie a k jejich zahojení dochází po 2 až 3 týdnech po skončení léčby. Mukozitidu provází někdy xerostomie. Poměrně rychlý pokles produkce slin se objevuje obvykle již po prvním týdnu radioterapie. Zvyšování viskozity a pokles produkce slin se postupně prohlubuje. K obnovení částečné salivace, dochází až v odstupu 8-10 měsíců a v řadě případů je xerostomie trvalá. Hlavním faktorem ovlivňující vznik xerostomie je celková dávka a velikost objemu záření.

Mezi dalšími příznaky zhoršující kvalitu života nemocného je snížené vnímání chuti (hypogeuzie) a to již po dávce 20-40 Gy. Na vzniku se může podílet i deficit zinku.

Většinou za 1 až 2 týdny po zahájení radioterapie se projeví klinickými symptomy ezofagitidy (dysfagie). V žaludku se známky radiační gastritidy obvykle objevují při dávce 45 Gy při ozařování horní části dutiny břišní. Častým průvodním jevem je nauzea se zvracením a nechutenství, zvýšená únava. Profylakticky podáváme antiemetika. Při ozařování břicha a v oblasti pánve dochází v tenkém střevě k radiačnímu poškození sliznice, která se projevuje jako enteritida. Zvyšující se riziko vzniku komplikací závisí na celkové dávce, frakcionaci, přidruženém cévním onemocnění a předcházejícímu chirurgickému výkonu. Enteritida se projevuje bolestí břicha, malabsorpčním syndromem nebo krvácením do trávicí trubice. Po dávce nad 55 Gy působí radioterapie v tlustém střevě a rektu proktolitidu, jejímiž projevy jsou průjmy, tenezny nebo krvácení.

Poškození jater čili radiační hepatitida se může objevit při ozařování celého orgánu klasickou frakcionací již po dávce 25 Gy. Čím více budeme zvyšovat jednotlivé dávky na frakci, tím tolerance jaterního parenchymu klesá, a proto při ozařování je ustanovena limitní dávka 25 Gy v 10 frakcích nebo 21 Gy v 7 frakcích. Vyšších dávek

je možno použít pouze při ozáření méně než 30% objemu celých jater. Prvotně se poškození jater projeví laboratorně elevací alkalické fosfatázy a mírným zvýšením hodnot transamináz.

Nejčastějším poškození srdce a plic je vyskytující se perikarditida, která vzniká při ozáření celého srdce dávkou nad 40 Gy. Jako další poškození se může objevit akutní radiační pneumonitida již za 1-3 měsíce po skončení radiace. Rozvoj závisí na ozařovaném objemu, použité frakcionaci a stavu plicního parenchymu. Projeví se suchým dráždivým kašlem a dušností. Při ozařování je zvláště nutná naprostá absence kouření.

Při ozařování malé pánve pro nádory rekta, prostaty, děložního hrdla nebo močového měchýře může dojít k poškození urogenitálního systému. Po dávce 30 Gy se mohou objevovat známky akutní cystitidy. Ozařování malé pánve je vhodné provádět při plném močovém měchýři. Doporučuje se vyjmout močový katétr. Hemoragická cystitida se objevuje v odstupu od 3 měsíců do 10 let po radiaci.

Reprodukční orgány jsou velice radiosenzitivní a projevy dysfunkce mohou nastat již po dávce 0,5-1,5 Gy. U mužů vedou dávky od 1,5 Gy přechodné supresi spermatogeneze. Po dávce 2-3 Gy nastává azoospermie, která do 3 let vymizí, po 4-6 Gy může již nastat azoospermie přetrvávající až 5 let. Dávky vyšší než 6 Gy vedou většinou k trvalé sterilitě. Účinek radiace na fertilitu u žen závisí na věku, ozařované oblasti a dávce. Po dávce 1,5 Gy může dojít k opoždění menstruace. Dávka mezi 5-6 Gy již může plně potlačit ovariální funkce⁽²⁾Důležité je též vykrývání gonád.

Při dávce 50 Gy může ve vagině dojít k poškození sliznice, což se projeví snížením sekrece a posléze konstrikcí vaginy.

Poškození CNS závisí na dávce a lokalizaci ozařovaného úseku a na frakcionačním režimu. Mozková tkáň je k ozařování poměrně radiorezistentní. Kromě primárních mozkových nádorů se radioterapie často užívá jako paliativní léčba mozkových metastáz. Během ozařovacího cyklu se mohou objevit bolesti hlavy, poruchy vize, hybnosti, zvracení v důsledku otoku ozářené tkáně a zvýšení nitrolebního tlaku. Mícha je poněkud citlivější, její poškození se však projeví spíše pozdními příznaky. Za účelem snížení nitrolebního tlaku jsou většinou nemocným při ozařování

podávány glukokortikoidy. Projevem akutního poškození oka je konjunktivita. Dávky převyšující 50 Gy vyvolávají na rohovce bolestivé akutní reakce. Při ozáření slzných a mazových žláz dávkou vyšší než 30 Gy dostavuje se útlum jejich sekrece, která vede k nepříjemným pocitům suchého oka. Porucha očního nervu může vzniknout v oblasti chiasma optimum při překročení dávky 55 Gy. Nejcitlivější na ozáření je oční čočka, kde se jako pozdní příznak vyvine katarakta. Největší riziko kostního poškození je při ozařování orofaciální oblasti (mandibula). Po vyšších dávkách nad 60 Gy může u dospělých dojít ke vzniku osteoradionekrózy.

1.5.2 Pozdní nežádoucí účinky radioterapie.

Jsou nejvýraznější u dětských pacientů, kde se projeví zejména poškozením vyvíjejících se tkání. Mezi ně se řadí rostoucí kost, epifyzární chrupavky, základy zubů, u dívek základ mléčné žlázy, štítná žláza, gonády, oko (čočka), ale i kosterní svalstvo. Z tohoto důvodu nacházíme jako typické pozdní následky poruchy růstu dlouhých kostí, změny ve vývoji chrupu, hypoplazii až aplazii mléčné žlázy, kataraktu a hypoplazii svalstva. Popisuje se též atrofie mozkové kůry a leukoencefalopatie v souvislosti s profylaktickým ozářením lebky a intrathékální léčbou methotrexátem.

U dospělých pacientů se popisují trofické změny na sliznicích. Mezi další pozdní změny, vyskytujících se po vyšších dávkách je nejčastější postradiační plicní fibrózy dále v oblasti malé pánve (nad 60 Gy) je riziko fibrózy a sraštění močového měchýře. Podobné změny mohou nastat i v jiných orgánech. Jejich podkladem bývá redukce cévní sítě, která je důsledkem účinku záření na endotel.

V trávicí ústrojí, zejména v jícnu, mohou se vyskytnout postradiační stenózy. S časovým odstupem se projeví postradiační poškození míchy.

V odstupu několika měsíců po ozáření krční nebo hrudní míchy dávkou více než 40 Gy se mohou objevit známky Lehrmitova syndromu. Jedná se o krátkodobé pocity brnění až elektrických šlehů v končetinách, zejména při předklonu hlavy. Podkladem tohoto syndromu je přechodná demyelinizace. Mnohem závažnější je postradiační myelopatie, která se může projevit i s odstupem několika let. Podkladem je nekróza bílé míšní hmoty. Klinicky se projeví pod obrazem transverzální míšní léze. Vznik

nežádoucích účinků závisí nejen na dávce záření, ale též na rozsahu ozařovaného míšního úseku.

Pozdním příznakem při ozařování orbitální oblasti je katarakta. Může vzniknout s latencí od 6 měsíců až po několik let. K pozdním následkům záření řadíme také mutagenní účinky a na jejímž podkladě vznikají sekundární malignity.

1.6 Nežádoucí účinky chemoterapie

1.6.1 Hematologická toxicita

Poškození krvetvorby

Pravidelný výskyt poškození krvetvorby vyplývá z vysoké proliferační aktivity krvetvorné tkáně. Poškození krvetvorby se posuzuje podle úbytku počtu krevních elementů v krvi. K přesnějšímu posouzení stupně poškození je nutné hodnotit stav krvetvorby na základě komplexního hematologického vyšetření včetně morfologického nálezu v kostní dřeni.

Za normálních okolností jsou všechny krevní elementy v rovnováze. Jejich průběžné ztráty jsou vyrovnány jejich novou tvorbou. Plynulá obnova krevních elementů je zajištěna existencí nediferencovaných kmenových buněk, které jsou schopny postupně diferenciací na zralé hemopoetické buňky všech řad a proliferace zajišťující jejich vlastní sebeobnovování.

Poškození krvetvorby se může projevit jako: granulocytopenie nemusí být důsledkem porušení krvetvorby cytostatikem. Příčina může být v útlumu krvetvorby způsobené útlakem dřeně metastazujícím nádorem nebo může podílet zvýšená utilizace krvinek v periférii. Proces vyžívání a intenzita proliferace, nejsou ve všech zárodečných řadách stejné. Závisí na délce přežívání, která činí u erytrocytů 120 dní. U trombocytů 5-7 dní a u granulocytů 6 – 10h. Zejména dočasná porucha erythropoézy se zpravidle neprojeví vůbec.

Závažnost a charakter poškození krvetvorby závisí na mnoha okolnostech, z nichž nejdůležitější jsou:

- Druh cytostatika, resp. Jeho způsobu zásahu do buněčného cyklu.

Cytostatika s účinností i na buňky klidové mají vysokou hematologickou toxicitu právě pro schopnost vyplenění všech pluripotentních prekurzorů hemopoetických buněk. Fáze specifická cytostatika působí depleci v proliferujícím poolu.

- Dávka cytostatika .Malé nadprahové dávky způsobují morfologické abnormality v kostní dřeni. Při vyšších dávkách dochází již poškození destičkové krevetvorby. Anémie bývá projevem až vysokých nebo opakovaných dávek.

- Nesprávné načasování jednotlivých dávek při opakovaném podání cytostatik

- Při odhadu hematologické toxicity před zahájením cytostatické léčby je nutno mít na zřeteli stav hemopoetické tkáně. Zejména je nutno posoudit regenerační schopnost kostní dřene , která se snižuje s přibývajícím věkem nebo po předchozí radioterapii či chemoterapii.

V úvahu musíme brát i kvalitativní změny v populacích krevetvorné tkáně.

Nejčastěji pozorované abnormality se objevují jako důsledek porušení syntézy DNA a jsou způsobeny převážně antimetabolity. Nejvýraznější jsou změny patrné po léčbě antifoliky, hydroxyureou a pyrimidinovými analogy. K morfologickým změnám patří i přítomnost atypických mitóz po léčbě vinca alkaloidy, vakuolizace cytoplazmy, odštěpky chromatinu, vymizení cytoplazmatických granulí nebo naopak přítomnost toxických granulací.

Poruchy hemostázy

Jedná se o druhotný projev sníženého počtu destiček. Primární hemostáza porušují cytostatika inhibující hemostatickou funkci destiček. Může být i při normálním počtu destiček příčinou hemoragické diatézy.

1.6.2 Poškození kůže a kožních adnex

Toxický účinek se může projevit i v kůži samotné jedná se o změnu pigmentace. Difúzní pigmentace ,připomínající Addisonovu chorobu,může vyvolat podávání Busulfanu. Zvláštní lineární hyperpigmentované pruhy na trupu, připomínající stopy po bičování, jsou relativně časté po bleomycinu. Nitrožilní podání 5-fluorouracilu může způsobit hyperpigmentaci v průběhu žíly, do níž byl lék aplikován. Hyperpigmentace jazyka a sliznice ústní dutiny se popisuje po doxorubicinu.

Častým příznakem léčby prednisonem je folliculitis (akné), méně častá je po aplikaci aktinomycinu D, kdy bývá lokalizována na hýždích.

Kožní rash, jež se může objevit po aplikaci cytostatik, ale i po některých hormonálních přípravcích. Časté jsou celulitida nebo nekróza kůže po paravenózní aplikaci. Zvláštním dermatologickým projevem toxicity je erytém až exfoliativní dermatitida vystavené radioterapii. Alergické kožní reakce.

Z kožních adnex jsou nejčastěji poškozeny vlasové folikuly. Ve folikulů probíhá živá proliferace a část buněk se nachází ve fázi klidové. Proto dochází antiproliferativní účinek chemoterapie postihne většinu vlasových folikulů. Zástava buněčného dělení ve vlasovém folikulů omezí růst vlasů, dorůstající část je strukturálně nedokonalá a vlas se láme na úrovni epidermis. Vzniklám alopecie je většinou reverzibilní a po skončení chemoterapie vlasová pokrývka doroste.

1.6.3 Poškození jater a pankreatu

Poškození jater chemoterapií je méně časté díky jejich značné detoxikační schopnosti. Mírné známky jaterního poškození se projeví vzestupem jaterních enzymů. Důsledkem léčby cisplatinou nebo L-asparaginázou může být tuková degenerace.⁽²⁾ Merkaptopurin nebo azathioprin někdy působí interhepatální cholestázu a fokální nekrózy.⁽²⁾ Dakarbazin a mitramycin může vyvolat masivní nekrózy jaterní tkáně.⁽²⁾ U nemocných se stávající jaterní chorobou se zvyšuje riziko poškození jater.⁽²⁾ Z tohoto důvodu je nutno redukovat dávky cytostatik a aplikovat spíše hepatoprotektiva.

Poškození pankreatu ve smyslu akutní pankreatitidy bylo popsáno po L-asparagináze a azathioprinu. Pankreatitida je zpravidla edematózní.

1.6.4 Gastrointestinální toxicita

K poškození kterékoliv části trávicí trubice, zdůvodu inhibice proliferace buněk epitelu, vede ke snížení rychlosti obměny buněk. Nejčastějším projevem poruchy je mukozitida se sklonem ke vzniku ulcerace. V dutině ústní může být ulcerózní stomatitida komplikována xerostomií, která vzniká účinkem cytostatik na slinné žlázy⁽²⁾. Poměrně hodně se vyskytující je myotická superinfekce. Na základě myotické infekce lze v jícnu prokázat ezofagitidu středního až těžkého stupně. Vinca alkaloidy zpomalují motilitu jícnu a snižují tonus kardií a tím na rozvoji reflexní ezofagitidy. V žaludku a duodenu se nežádoucí účinky chemoterapie se vyskytují jen ojediněle. V tenkém střevě může porucha plynulé obnovy funkčně diferenciovaných epitelů působit malabsorpci⁽²⁾. V tlustém střevě, v oblasti céka a colon ascendent může dojít k rozvoji kolitidy.

Funkční poruchy jsou prezentovány poruchami střevní pasáže, vzácněji poruchami motility jícnu, žaludku a duodena. Zejména dominují pocity plnosti, meteorismus, průjmy či zácpy.

Vlastní nádorové onemocnění nebo jako důsledku protinádorové léčby může být vyvolána nevolnost a zvracení.

1.6.5 Kardiotoxicita

Projevuje se srdeční arytmii, selháním nebo ischemií nejspíše na podkladě spazmu koronárních cév. Závažnější a patogeneticky odlišné poškození srdce mohou způsobit cytostatika účinkující interkalárním mechanismem, jako jsou antracykliny (doxorubicin), deriváty antracenu (mitoxantron) a akridinové deriváty (amsakrin), projevující se jako cytostatická kardiomyopatie s vývojem městnané srdeční slabosti v různé formě.

Akutní účinek se projevuje během několika hodin po aplikaci supraventrikulární tachykardií. Podáme-li cytostatikum jako bolus nebo v krátkodobé infuzi, změny bývají

přechodné a častější. Subakutní účinek se projeví během dnů jako myokarditida nebo perikarditida⁽²⁾.

Nejzávažnější je chronický účinek, který se objeví za týdny po léčbě. Projevuje se jako kardiomyopatie, často s městnanou srdeční slabostí.

Zejména u dětí byly popsány pozdní účinky, které se můžou manifestovat 5 i více let jako srdeční selhání.

Riziko kardiotoxicity zvyšují některé rizikové faktory zejména: dávkovací schéma (nižší riziko mají opakované dávky, dlouhodobá infúze), současné onemocnění srdce (ischemická choroba srdeční, hypertenze, dekompenzovaná srdeční vada), věk nad 65roků, malnutrice, předchozí ozáření mediastina a současná léčba jinými cytostatiky⁽²⁾. Při léčbě antracykliny je nutné zvažovat rizikové faktory a pečlivě vyšetřovat a monitorovat nemocné. Po skončení chemoterapie uplatňující dlouhodobé sledování pacientů pomocí zátěžových testů (stanoví funkční zdatnost organismu a srdeční rezervu), klasickou ergometrií, zátěžovou radionuklidovou ventrikulografií, zátěžovou echokardiografií a Holterovským monitorováním, které odhalí arytmie.

1.6.6 Vaskulární toxicita

Mezi nežádoucí účinky řadíme vazospasmus, který se může týkat koronárních cév, cerebrálních cév a malých končetinových cév. Naopak vazodilatace s hypotenzí občas provází rychlou aplikaci tenipozidu nebo dakarbazinu⁽²⁾. Po léčbě hydroxymočoviny byl zaznamenán výskyt vaskulitidy, Po mitomycinu C trombotický mikroangiopatický syndrom.

Venookluzivní choroba jater (VOD) nebo-li okluze centrilobulárních a sublobulárních jaterních žil je komplikací vysokodávkované chemoterapie podávané před transplantací kostní dřeně a též po některých cytostatik. Projeví se otokem, zvýšením koncentrace jaterních enzymů, bolestivou hepatomegalií, někdy hepatální encefalopatií⁽²⁾.

Po léčbě tamoxifenu a po kombinované chemoterapii obsahující bleomycin a antracykliny byly popsány trombózy. Vznik trombotických komplikací vzniká v

důsledku poškození endotelu, snížením fibrinolytické aktivity a zvýšením koncentrace fibrinopeptidu.

1.6.7 Pneumotoxicita

Nejčastěji se plicní změny vyskytují v souvislosti s léčbou bleomycinu. Překročení kumulativní dávky vede ke vzniku intersticiální plicní fibrózy. Riziko vzniku plicní fibrózy se zvyšuje předchozím i následným ozářením plic, inhalací čistého kyslíku, přibývajícím věkem a význam má i aplikační cesta, jelikož stoupá riziko po nitrožilním podání bonusu. Rozvoji klinických příznaků jako je suchý kašel, dušnost, tachypnoe předchází postupné snižování difúzní plicní kapacity. „Plicní změny se mohou projevit se značnou latencí.

Dále mezi cytostatické plíce jsou zahrnovány intersticiální plicní infiltráty. Vyskytují se po léčbě methotrexátu, méně často po cyklofosfamidu, většinou bilaterální, charakterizované v histologickém obraze příměsí eozofilů, plazmocytů a mikrofágů. Vznik nezávisí na celkové podané dávce ani na schématu podání a je často provázen horečkou.

Pneumonitida alergického typu může vyvolat prokarbazin. Po léčbě vysokými dávkami cytosinarabiosidu byl popsán plicní edém, patrně jako důsledek zvýšené permeability kapilár způsobené cytostatikem. Klinicky se projevuje jako syndrom ARDS (acute respiratory distress syndrome) náhle vzniklý těžkou dušností.

Po léčbě mitomycinem C se může vyskytnou pleurální výpotek, po léčbě taxolem, v rámci hypersenzitivní reakce se může objevit bronchospasmus.

1.6.8 Nefrotoxicita a urotoxicita

Poškození ledvin může být způsobeno nepřímo nebo přímým účinkem některých cytostatik na ledviny. Nepřímé poškození ledvin vyvolané cytostatickou léčbou, jako důsledek hyperurikémie (tzv. urátová neuropatie) vzniká při rychlé dezintegraci nádorové tkáně energetickou chemoterapií označován též syndrom z akutní lýzy tumoru. Uvolní se značné množství nukleových kyselin, které jsou metabolizovány na

kyselinu močovou. Ta pak může při vysoké plazmatické koncentraci precipitovat v kyselém prostředí distálních a sběrných kanálků a způsobit anurii. Přímé poškození ledvin cytostatikem může být způsobeno také mechanicky, srážením cytostatika v ledvinných kanálcích. Tímto mechanismem se vysvětluje nefrotoxicita methotrexátu. Při zvýšené koncentraci tohoto metabolitu dojde, zejména v prostředí nízkého pH v ledvinách, k jeho vysrážení, k blokádě tubulů a k anurii. Přímé toxické účinky se zpravidla objevují u cisplatiny, karmustin, streptozotocin, pentostatin, mitomycin C, 5-azacytidin, mitramycin a mitotan⁽²⁾.

Cisplatina a mitomycin působí nekrózu distálních tubulů projevující se v mírnější formě jako hypomagnezémie. Za to Streptozotocin a 5-azacytidin působí hrubou poruchou funkce tubulů, jež se projeví proteinurií, hypokalémií. Patologicko-anatomickým substrátem je atrofie tubulů nebo tubulointersticiální nefritida⁽²⁾.

Po vysokých dávkách cyklofosfamidu nebo ifosfamidu se mohou vyskytnout toxické účinky na distálním tubulusu, které se projeví za 4-6h poruchou exkrece vody a k diluční hyponatrémii nebo-li otravě vodou. Nepříměšená vyvolaná sekrece ADH cytostatikem, která je následně zodpovědná za hyponatrémii a pokles osmolality. Pozdní projev toxicity po alkylačních derivátech močoviny nebo po dávkách nad 1500mg/m² může vzniknout intersticiální nefritida až postupná atrofie ledvin, jež může vyústit až ve fatální anurii. Po léčbě mitomycinem C se setkáme z hemolyticko-uremickým syndromem na podkladě mikroangiopatické hemolytické anémie. Podáním cyklofosfamidu a zejména ifosfamidu se mohou projevit toxické účinky též v močovém měchýři, jako hemoragická cystitid. Změny na sliznici močového měchýře jsou vyvolány vyločovanými metabolity.

1.6.9 Neurotoxicita

Po intrathékálním podání cytostatik se objevuje meningeální dráždění na podkladě akutní arachnoidity. Příčinou mohou být některé preparáty jako je methotrexát, cytarabin, thiotepa, ale i nevhodné solvens, v němž je cytostatikum aplikováno. Dále může mít za následek vznik encefalopatie, převážně je-li

kombinována s ozářením CNS nebo při systémovém podání vysokých dávek. Dále též po aplikaci ifosfamidů, L-asparagináze, fludarbinu a prokarbazinu.

Následkem demyelinizace může vzniknout dočasná nebo trvalá paraplegie. Akutní cerebelární syndrom byl popsán po podání prokarbazinu, hexamethylmelaminu a spirogermaniu pyramidových analogů spolu s alopurinolem.

Neuropatie se většinou týká periferních nervů a bývá nejčastěji pozorována po léčbě alkaloidy. Vzniká jako důsledek atonální degenerace na podkladě vazby cytostatika na tubulin atonálních mikrotubulů. Klinicky se projevuje útlumem šlachových reflexů až areflexií, parestéziemi, slabostí dolních končetin až poruchami chůze. Po podání cisplatině se popisuje neuropatie tzv. rukavicového a ponožkového typu, s maximálními projevy v typických končetinových oblastech. Na podkladem demyelinizace po akumulaci platiny v neuronech.

1.6.10 Gonadální toxicita

Toxický účinek cytostatik se u obou pohlaví projeví destrukcí zárodečných buněk.

U mužů dochází k oligospermii, event. k azoospermii, kdežto Leydigovy buňky produkující androgeny mohou poškození uniknout⁽²⁾. Vysoké dávky způsobí trvalou sterilitu dojde i k poškození Leydigových buněk, dochází poklesu testosteronu, což se projeví ztrátou libida. U žen mizí se zánikem zárodečných buněk sekrece estrogenů a gestagenů, dochází k fibrotizaci vaječníků při náhradě zaniklých folikulů vazivem. Výsledkem je amenorea a sterilita. Podle stupně poškození je buď dočasná, kdy s určitým časovým odstupem možná koncepce nebo trvalá, kdy vzniká předčasná menopauza s četnými nepříjemnými průvodními příznaky jako návaly horka, nespavost, podrážděnost, rychlejší vývoj osteoporózy. Tato vede ve k dyspareunii, ke ztrátě libida a k frigiditě.

Stupeň poškození gonád závisí na druhu a dávce podaného cytostatikatohoto zejména musíme dbát u cytostatik a alkylačním účinkem. Rozdíly v toxickém účinku jsou dáno rozdílným mechanismem účinku. Ireverzibilní změny působí zejména dibrommanitol a busulfan již při krátkodobém podávání. U cyklofosfamidů dávka nad 10

g působí většinou ireparabilní poškození. U dalšího preparátu chlorambucilu se popisuje ireverzibilní poškození při dávce nad 400 mg. Také kombinovaná chemoterapie často poškodí gonády, závisí však na složení kombinace. Reverzibilita poškození je závislá na věku nemocného v době léčby. U dětí před pubertou je riziko poškození menší než u dospělých, což se vysvětluje především menší citlivostí prepubertálních vaječníků a varlat⁽²⁾.

1.6.11 Mutagenní a kancerogenní účinky cytostatik

Některá cytostatika poškozující strukturu a funkci nukleových kyselin mohou snadno způsobit chybu v kódování a tím změnu genomu buňky čili mutaci.

Mutagenní účinky se mohou týkat buněk pohlavních nebo-li gametické mutace, které se projeví u potomstva nebo somatických buněk nebo-li somatické mutace a tyto změny mohou být příčinou nového, neoplastického fenotypu buňky. S mutagenním účinkem souvisí úzce účinek karcinogenní. Na karcinogenním účinku se mohou podílet cytogenetické mechanismy, různé epigenetické mechanismy, ale i cytostatika usnadňující vznik nádorového bujení svým imunosupresivním zásahem do mechanismů protinádorové imunity. Dokladem kancerogenního účinku je výskyt tzv. druhotných malignit.

Druhotné malignity po cytostatické léčbě

Nejčastěji se pozoruje myelodysplastický syndrom, který se projeví s různým stupněm poruchy krve tvorby⁽²⁾.

Akutní nelymfoblastická leukémie může vzniknout jako následek cytogenetických abnormalit způsobených předchozí léčbou alkylačními látkami nebo radioterapií. Nejčastěji se vyskytuje u nemocných s mnohočetným myelomem po předchozí léčbě melfalanem. Doba latence od léčby do vzniku leukémie je průměrně 4 roky.

Druhotná malignita u Hodgkinovy choroby a u některých autoimunitních onemocnění léčených imunosuprasí se popisují nehodgkinské lymfomy. Na vzniku se podílí alterované imunologické mechanismy.

Solidní nádory naštěstí vznikají jako druhotné malignity jen vzácně. Výjimku tvoří jen zvýšený výskyt karcinomů močového měchýře u nemocných léčených cyklofosfamidem.

1.6.12 Nežádoucí interakce cytostatik s jinými léčivy

V průběhu protinádorové chemoterapie jsou nemocnému často podávána různá léčiva. Jejich interakce s cytostatiky se mohou projevit jako nežádoucí účinky.

Simultánně podaný lék může:

- zvyšovat toxicitu cytostatika
- oslabovat jeho terapeutickou účinnost
- ovlivnit účinnost jiného současně podávaného léku

Zvýšení toxicity cytostatika může mít různé příčiny. Jednou z možností je vytěsnění cytostatika z vazby jiným lékem. Blokáda metabolické aktivace je další možností. Jindy může kombinace cytostatika s jiným léčivem působit zvýšení metabolické aktivace cytostatika. Konečně mohou mít oba druhy léků aditivní toxický účinek.

Oslabení terapeutického účinku cytostatika jinou současnou medikací je stejně nežádoucí jako zvýšení toxicity. Jako příklad lze uvést snížení účinnosti steroidů při současné léčbě antihistaminiky, barbituráty nebo glutethimidem (urychluje se katabolismus steroidů) nebo inaktivace bleomycinu kyselinou askorbovou a jinými redukcujícími látkami.

Ovlivnění aktivity jiného léčiva cytostatikem může rovněž vést v řadě případů ke komplikacím. Chemoterapie aktinomycinem D omezuje protibakteriální účinek penicilinu, léčba glukokortikoidy zvyšuje riziko hypokalémie při současném užívání diuretik, léčba notrózomochovinami obsahuje protiplísňový účinek amfotericinu B.

Protože nežádoucí interakci nelze předem spolehlivě odhadnout, měla by se indikace jiné medikamentózní léčby při intenzivní chemoterapii volit s rozvahou.

1.7 Trvání léčby

V současnosti je obecně užívaný konsensus podávat v inciální chemoterapii 5-6 cyklů, zpravidla 6 cyklů kombinované chemoterapie a další léčbu zahájit až v době relapse.

1.8 Jednotlivé preparáty užívané v konkomitantní chemoradioterapii

1.8.1. Antimetabolity

Látky *podobající* se přirozeným metabolitům, což jim umožňuje vstupovat do biosyntetických reakcí namísto původního metabolitů a různými mechanismy narušovat plynulou syntézu nukleových kyselin⁽³⁾.

1.8. 1.1 Pyramidová analoga

Analoga uracilu

5-fluorouracil (5-FU)

Předpokládá se mechanismus účinku s ionizujícím zářením v synchronizačním působením ve fázi S buněčného cyklu a částečné zpomalení přechodu G1-S, aktivace apoptózy a inhibice reparačních pochodů po ozáření. Déle má výraznější protinádorovou účinnost z důvodu rychlého poklesu plazmatické koncentrace. Vyznačuje se příznivým účinkem léčbě jaterních metastáz z důvodu inaktivace jater, která umožňuje podat abnormálně vysoké dávky cestou a.hepatica. Látka proniká částečně do likvoru i do „tzv.třecích prostorů ascitu, pleurálního výpotku.

5-fluorouracil je základní radiosenzibilizující cytostatikum v léčebných maligních nádorů konečníku, anu, jícnu, žaludku pankreatu, hlavy a krku. Dále je součástí kombinované léčby karcinomu prsu, bronchogenních karcinomů jako je adenokarcinom. Příležitostně se používá i při léčbě karcinomu močového měchýře, při diagnostice Grawitzova nádoru. Další možností je u intraarteriální léčbě primárních a sekundárních nádorů. V masťovém základu se používá k léčbě kožních nádorů a prekanceróz (senilních keratóz, Bowenovy choroby batalionů). Také perorální analoga

5-fluorouracilu se používají k radiopotenciaci léčby pokročilých stavů a recidiv nádorů čípku děložního a konečníku.

Dávkování činí 400-500mg/m² denně po 5 dní v jednom léčebném cyklu, opakujícím se 1x za 3-4 týdny. Maximální denní dávka 1g/m² ⁽³⁾.

Nežádoucí účinky se mohou projevovat jako nevolnost, zvracení, mírná alopecie, dermatitida, stomatitida, průjmy leukopenie, trombocytopenie. Dalším vzácnějším projevem je mozečkové poškození (ataxie), konjunktivida a kardiotoxicita.

Analoga cytidinu

Gemcitabin

Účinek spočívá v blokaci syntézy DNA kyseliny a urychluje apoptózu. Převážná většina je metabolizována v játrech a vazba na plazmatické proteiny je minimální. Gemcitabin je vylučován do moče. V klinických studiích chemoradioterapie je zkoušen u nádorů slinivky břišní, nádorů hlavy a krkú, plic a štítné žlázy. Bohužel se prokazuje poměrně vysoká toxocita při terapii, zejména v komplikacích krvetvorby a gastrointestinálních potížích. Optimální schéma dávkování není zcela známo. Indikuje se při léčbě bronchogenního karcinomu (nemalobuněčné i malobuněčné formy), u karcinomu prsu a ovaria při rezistenci na cisplatinu. Dále při nádorovém onemocnění pankreatu.

1 léčebný cyklus spočívá v 800-1000mg /m² ⁽³⁾. 1krát týdně po 3týdnech, s následnou týdenní přestávkou. Podává se to formou infúze trvající 30 minut.

1.8.1.2 Purinová analoga

Analoga adeninu

Fludarabin

Využívá se v léčbě hematologických malignit jako např. u chronické lymfatické leukémii rezistentní na léčbu alkylačními látkami. V chemoradioterapii se využívá k léčbě nemalobuněčných nádorů plic, nádorů hlavy krku.

V monoterapii se indukuje dávkování v rozpětí 18-30mg/m²/denně v pěti dnech v jednom léčebném cyklu, který se opakuje po měsíční přestávce.

Jako závažnější nežádoucí účinek je popsána hematologická toxicita ve smyslu granulocytopenie, trombocytopenie a lymfocytopenie.

1.8.2 Alkylační látky

1.8.2.1 Deriváty platiny

Cisplatina (cis-diamin-dichlórplanytý komplex)

Vytváří vazbu s dusíkem purinových a pyrimidinových bází v molekule DNA. Cisplatina brzdí opravy poruch nukleových kyselin vzniklých po ozáření. Při intravenózním podávání se rychle transportuje do tkání. Největší koncentrace cisplatiny se nachází v ledvinách, v játrech, v ovariu a testes. Vylučuje se převážně do moči třífázově. Rychlé složky se vylučují do 8-50minut, další 16h-dny a s nejdelším poločasem více než 5 dní. Schopnost této látky je ve vodném roztoku vzniknout hydrolyze, která je pro lidský organismus toxická. V důsledku tohoto faktu je nutno omezit rychlost vyšší koncentrace chloridových iontů pomocí podáním fyziologického roztoku. Během působení světla dochází k přeměně látky na trans-izomer, který je mutagenní, proto je nutné roztok chránit. Jeho další účinek se imunopresivní. Pokud se cisplatina přidá ke kultuře nádorových buněk před zářením, sníží se po ozáření počet přežívajících buněk významněji než při použití samostatných léčebných modalit. Míra interakcí mezi cisplatinou a zářením se může zvyšovat hypoxií. Radiopotenciační efekt cisplatiny je vyšší, pokud je cisplatina aplikována vícekrát, frakcionovaně, během celé doby ozařování.

Především je indikována u karcinomu varlat, nádory ORL oblasti a osteosarkom. Dále je cisplatina používána v konkomitantní chemoradioterapii především u maligních nádorů v urogenitální oblasti, u nádorů anu, plic (malobuněčné i nemalobuněčné formy) a jícnu. Kombinace záření, cisplatiny a 5-fluorouracilu tvoří základní standardní léčebné schéma kombinované terapie u řady lokálně pokročilých nádorů ⁽³⁾.

Užívají se vyšší dávky 100-120 mg/m². Po celou dobu trvání léčby je nutné dodržovat hydratační režim, z důvodu snížení neurotoxického účinku.

Nejzávažnější nežádoucí účinek je nefrotoxicita, kdy dochází k tabulární nekróze primárně postihující distální tubuly a sběrné kanály. Dále se může objevit nevolnost, zvracení, porucha sluchu, zejména ve frekvenčním rozsahu 4000-8000Hz a ototoxicita, která je závislá na dávce⁽³⁾.

Mezi vzácnější projevy řadíme hypomagnézii, kterou způsobuje ztráta magnézia při poškození tubulů a projevuje se svalovými záškuby a tetanií.

1.8.2.2 Antibiotika s převážně alkylačním mechanismem účinku

Mitomycin C

Látka se silně myelotoxický cytostatikum, vyvolaná tvorba kyslíkových radikálů, které způsobí zlomy DNA. Tím se potencuje účinek elektromagnetického záření. Působí fázově nespecifickým a buněčném cyklu v pozdní fázi G1 a v časně S fázi. Vyznačuje se i baktericidním účinkem. Jeho předností je rovnoměrná distribuce, schopnost se metabolizace v játrech a rovněž vylučování játry a částečně i ledvinami. Konkomitantní podání mytomycinu C s zářením může přinést pozitivní výsledky v terapii, jelikož zdravé tkáně neobsahují hypoxické buňky a to zpravidla bez zvýšení rizika.

Indikace je zejména rakovina žaludku, děložního čípku, primární i sekundární nádory jater, karcinomu prsu, bronchogenních karcinomů, nádorů ORL oblastí. Dalším jeho využitím je při intravezikální aplikaci u povrchních forem karcinomu močového měchýře, u výpotku intrapleurální nebo intraperitoneální aplikací.

Dávkování – při monoterapii se užívá 20mg/m² 1x za 6 týdnů. V kombinaci se užívá poloviční dávky. U kontinuální infúze se vyžaduje 3mg/m²/den po 5 dnech jednou za 6 týdnů. Při onemocnění močového měchýře se aplikuje 20-40mg ve 20ml destilované vody, která se musí v místě ponechat 3 hodiny, intrakavitálně to činí 7 mg/m² v příslušném objemu tekutiny⁽³⁾.

Tato terapie se opakuje 3x týdně. Nežádoucím účinkem je útlum krvetvorby, zejména riziko kumulativní trombocytopenie. Projevem gastrointestinální toxicity může být nauzea a zvracení. V krátké době po aplikaci s objeví pyretická reakce. Mezi další

vzácnější nežádoucí účinky se můžou projevit jako pneumonitida, kardiomyopatie nebo nefrotoxicita.

1.8.2.3 Oxazafosforiny - analog cyklofosfamidu

Ifosfamid

Jedná se o fázově nesespecifickém cytostatiku, který má navíc i imunosupresivní účinek. Je metabolicky aktivní v játrech, kde dochází k štěpení na aldoifosfamid a ifosforamid mustard, která má schopnost se kovalentně vázat na DNA, kdežto další metabolit akrolein se váže na urotel a to je příčinou vzniku urotoxicity. Po intravenózním podání dochází k rychlé distribuci do tkání a následně k vazbě na plazmatické bílkoviny, která je nízká. Poločas vylučování z organismu je 12-15h a převážně ledvinami.

V monoterapii je indikována u testikulárních karcinomů, Hodgkinovy choroby, nehodgkinských lymfomů, V kombinaci s dalšími léky u karcinomu plic. V konkomitantní chemoradioterapii je zkoušen u nádorů děložního čípku a sarkomů měkkých tkání. Dávkování v monoterapii činí 700-1000 mg/m²/den v kontinuální infúzi po dobu pěti dnů nebo 5g /m² v krátkodobé infúzi. Nevýhodou je urotoxicita, k jejímu zabránění je nutný zvýšený přívod tekutin a podání antidota „Mesna“. Dále se může vyskytnout nevolnost, zvracení, alopecie a hematologická toxicita. V pozdější době po aplikaci se může vyskytnout porucha funkce gonád a vznik sekundárních malignit. Vzácněji pak porucha funkce jater, poškození proximálních tubulů ledvin, neurotoxicita, projevující se letargií a ataxií.

1.8.2.4 Alkylační deriváty močoviny

Fotemustin

Má mimořádnou schopnost průniku hematoencefalickou bariérou. Po podání se rychle metabolizuje na izokyanátové deriváty a chlorethylkarbonium, který způsobuje vlastní toxicitu léků. Vazba na bílkoviny je poměrně slabá a omezená. Vylučuje se ledvinami ve dvoufázovém krátkém poločase 35 minut a 1,4h⁽³⁾. Je indikován při

výskytu nádorů CNS, především gliomů a metastáz do mozku. Může být i doplňkovým lékem i nemalobuněčného karcinomu plic. Ustanovené dávkování je 100 mg/m^2 jedenkrát týdně v infúzi 250 ml 5% glukózy, která trvá 1h ⁽³⁾. Jako nežádoucí účinek léčby se může objevit hematologická toxicita zejména trombocytopenie a leukémie. U jedné čtvrtiny nemocných se vyskytla nevolnost a zvracení.

1.8.3 Interkalační látky

Antrycyklinová antibiotika

Doxorubicin (adriamycin)

Princip radiosenzibilizace se děje nejspíše na podkladě zvýšení oxygenace hypoxických buněk uvnitř nádoru. Podáním antracyklinů vznikají buňkách kyslíkové radikály, jež zvyšují radiosenzitivitu pro elektromagnetické záření vlivem kyslíkového efektu. Dále se při konkomitantní chemoradioterapii předpokládá inhibice enzymatických reparačních procesů poškozené DNA uvnitř buňky, jejíž zlomy byly zapříčiněny zářením. Pro konkomitantní chemoradioterapii je limitujícím faktorem riziko kardiotoxicity a kumulativní dávka při aplikaci antracyklinů. Radiopotenciace doxorubicinem při chemoradioterapie nádorů prsu, urogenitální oblasti a sarkomů měkkých tkání.

Indikace: v hematologii se nejčastěji využívá k léčbě Hodgkinovy choroby, nehodgkinské lymfomy a k mnohočetným myelomů. Další možností využití je k akutní leukémii, kde lze nahradit daunorubicin, bronchogennímu karcinomu převážně malobuněčné formy, karcinomu žaludku. Nádorových výpotků intrakavitární aplikací.

Dávkování u monoterapie se podává $60-75 \text{ mg/m}^2$ jedenkrát za tři týdny. Tato látka je inkompatibilní s heparinem ⁽³⁾.

Nežádoucí účinky se projeví jako dřevňový útlum a zejména kardiotoxicita, která vzniká již po prvních dávkách léků a rozeznáme ji na EKG. Mezi další změny patří reverzibilní alopecie, mukozitida, nekrózy v dutině ústní, ulcerózní kolitida a při paravenózní aplikaci vznik kožní nekrózy. Celková dávka nesmí překročit 550 mg/m^2 ⁽⁴⁾.

Epirubicin

Po nitrožilní aplikaci mizí z plazmy doxorubicin. Převážná část je vylučována žlučí a jen nepatrná část se vylučuje pomocí ledvin.

Indikace u léčby Hodgkinova choroba, ne Hodgkinské lymfomy, ze solidních nádorů především u karcinomu prsu, ovaria, endometria a malobuněčného karcinomu plic.

Dávkování je ustanoveno 75-90 mg/m² ⁽⁴⁾ jako nitrožilní bolus 1x za tři týdny, zcela vyjímečně lze zvýšit dávku až na 120 mg/m².

Nežádoucí účinky se mohou projevit jako leukémie, trombocytopenie, která dosáhne maxima 7-14 den po zahájení léčby ⁽⁵⁾. Další méně časté je nevolnost, zvracení, alopecie a mukozitida. Musí též dbát aby dávka nepřesáhla 1080 mg/m² a po aplikaci antracykliny pouze 500-850 mg/m², jelikož má kumulativní schopnosti ⁽⁴⁾.

1.8.4. Topoizomerázy II

Etopozid

Enzymy podílející se na změnách v prostorovém uspořádání DNA při její replikaci. Částečně metabolizován. Močí se vylučuje 10-50% látky.

Dávkování – nitrožilně 100 – 200 mg/m² po dobu 5 dnů ve 21-28 denním cyklu. Perorálně se podává 2krát denně 50 mg po dobu deseti dnů, tato dávka se opakuje ve 21-28 denních intervalech.

Nežádoucím účinkem je myelotoxicita, která nemá kumulativní charakter. Při vysokých dávkách dochází k poškození sliznic. Rychlá aplikace preparátu může způsobit pokles tlaku

2. Cíl práce a hypotéza

Za cíl své práce jsem si zvolila shrnout poznatky týkající se porovnání toxicity chemoradioterapie u nepokročilého malobuněčného karcinomu plic na jednotlivých onkologických pracovištích ČR . Dále zpracuji údaje o pohlaví, věku, režimu a technice ozáření plic i mozku, druhu chemoterapie a výskytu nežádoucích účinků.

Hypotéza

Součástí experimentů je porovnat toxicitu na jednotlivých onkologických pracovištích v ČR.

3. Metodika

Sběr dat

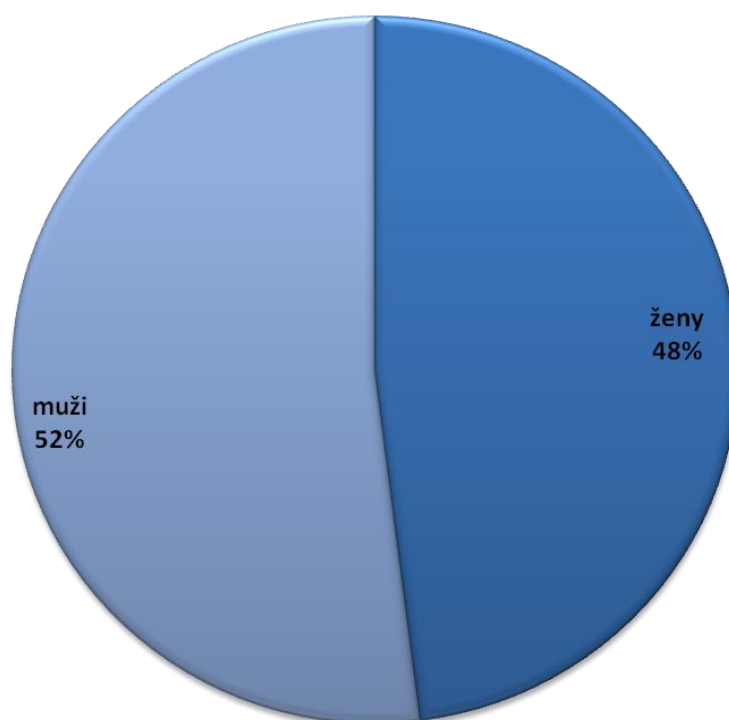
Potřebná data byla získána z kartotéky zesnulých pacientů v *Nemocnici České Budějovice a.s.*, v *Nemocnici Liberec a.s.* a z *Nemocnice v Chebu s.r.o.*, za období 2000, 2001 a 2002.

4. Výsledky

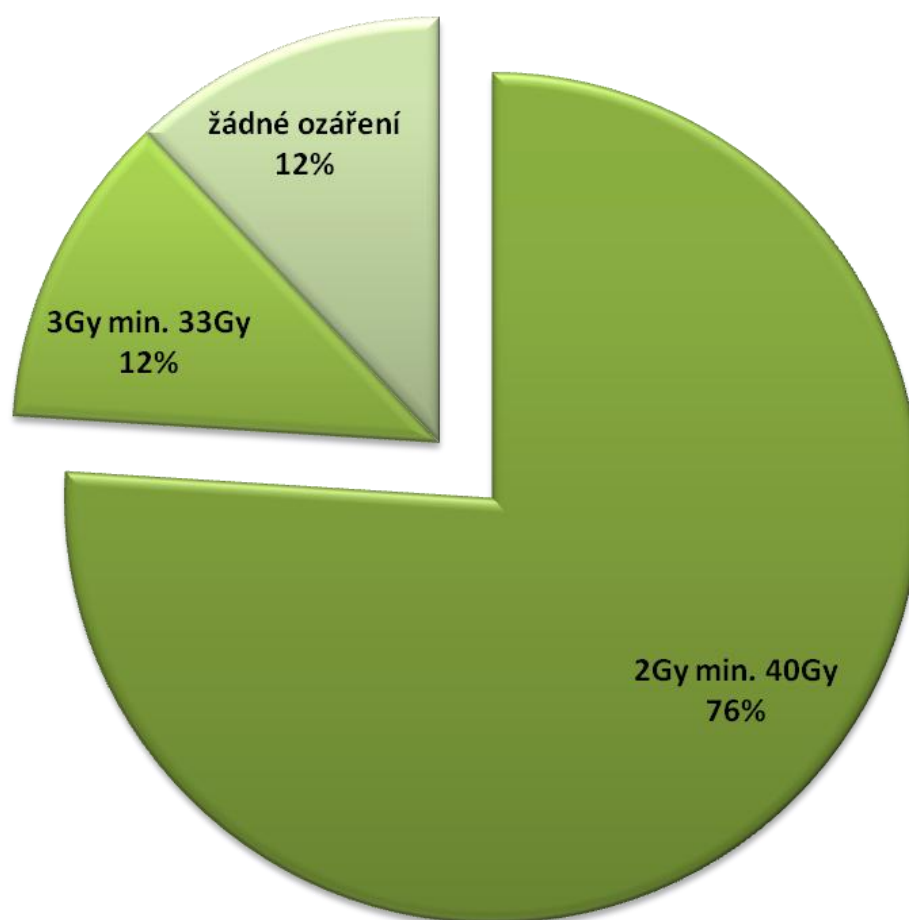
4.1 Charakteristika souboru

Tento soubor obsahuje údaje o 25 pacientech pro malobuněčný karcinom plic na onkologickém oddělení *Nemocnice České Budějovice a.s.* Nejmladšímu pacientovi bylo 39, nejstaršímu 82, věkový průměr činil 59 let.

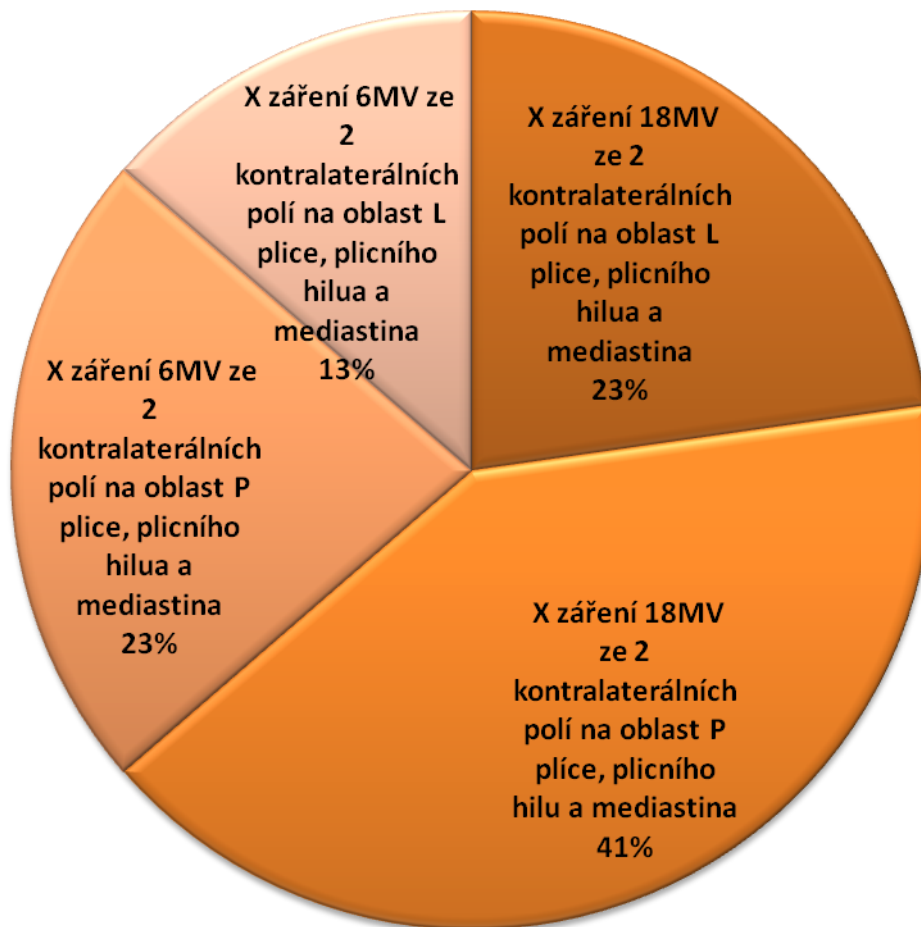
Zastoupení pohlaví



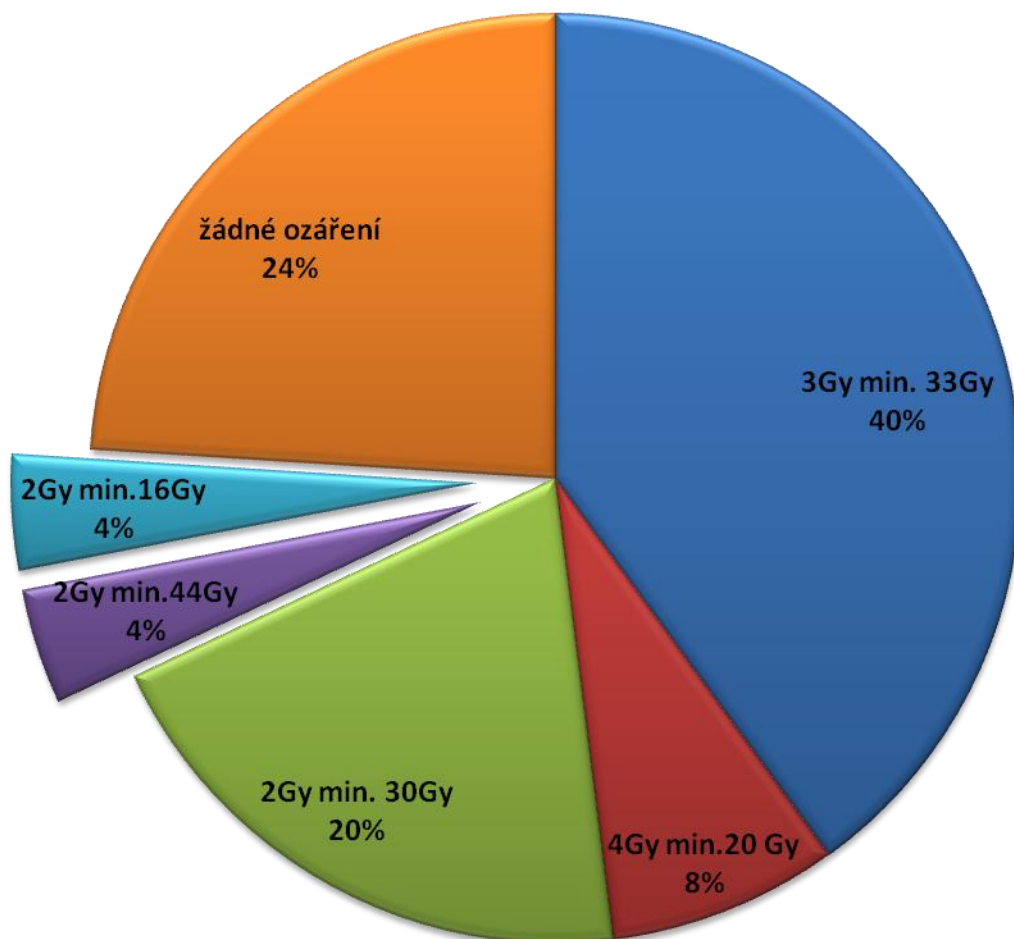
Výčet ozařovacích režimů pro ozařování plic



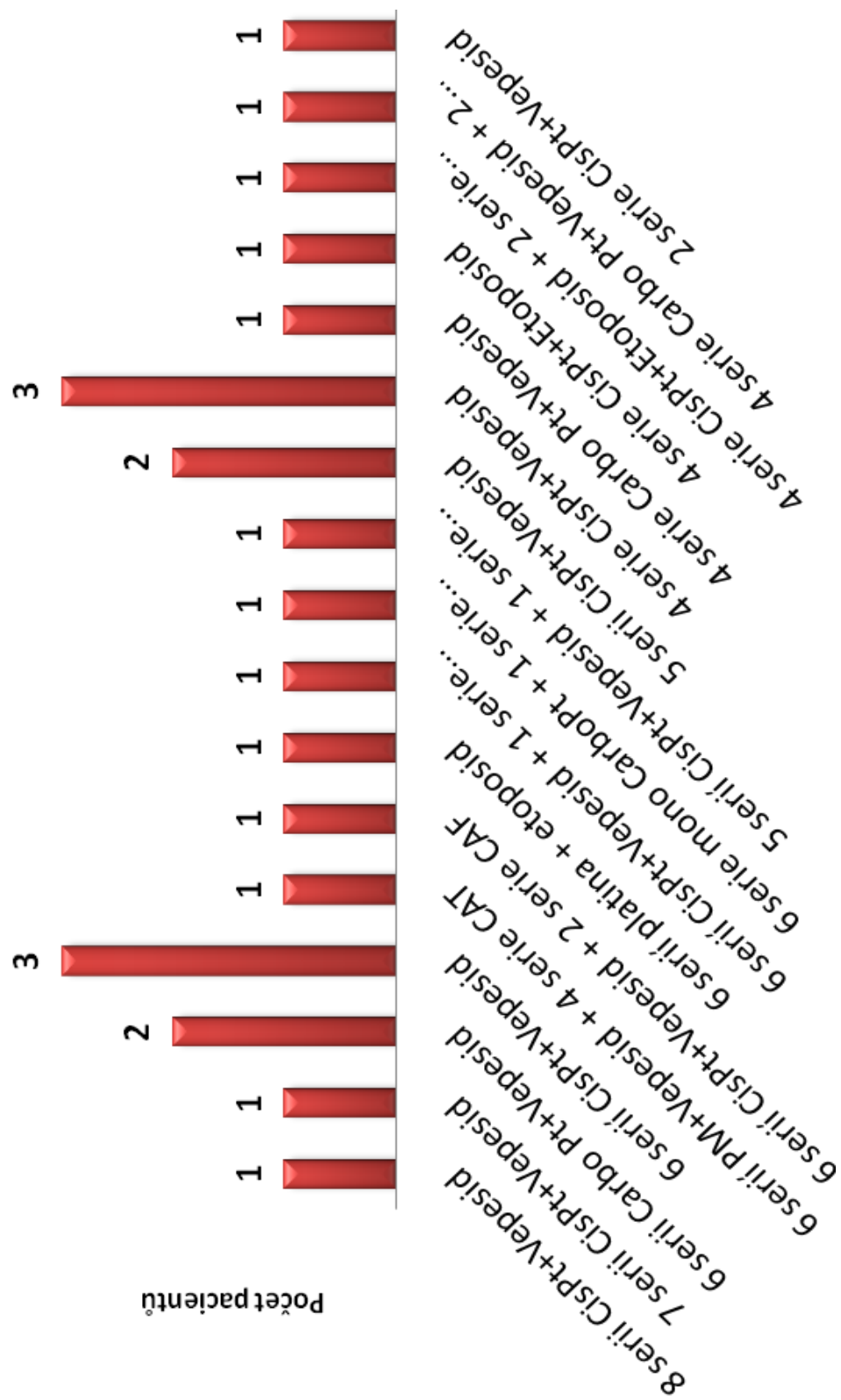
Ozařovací technika plic



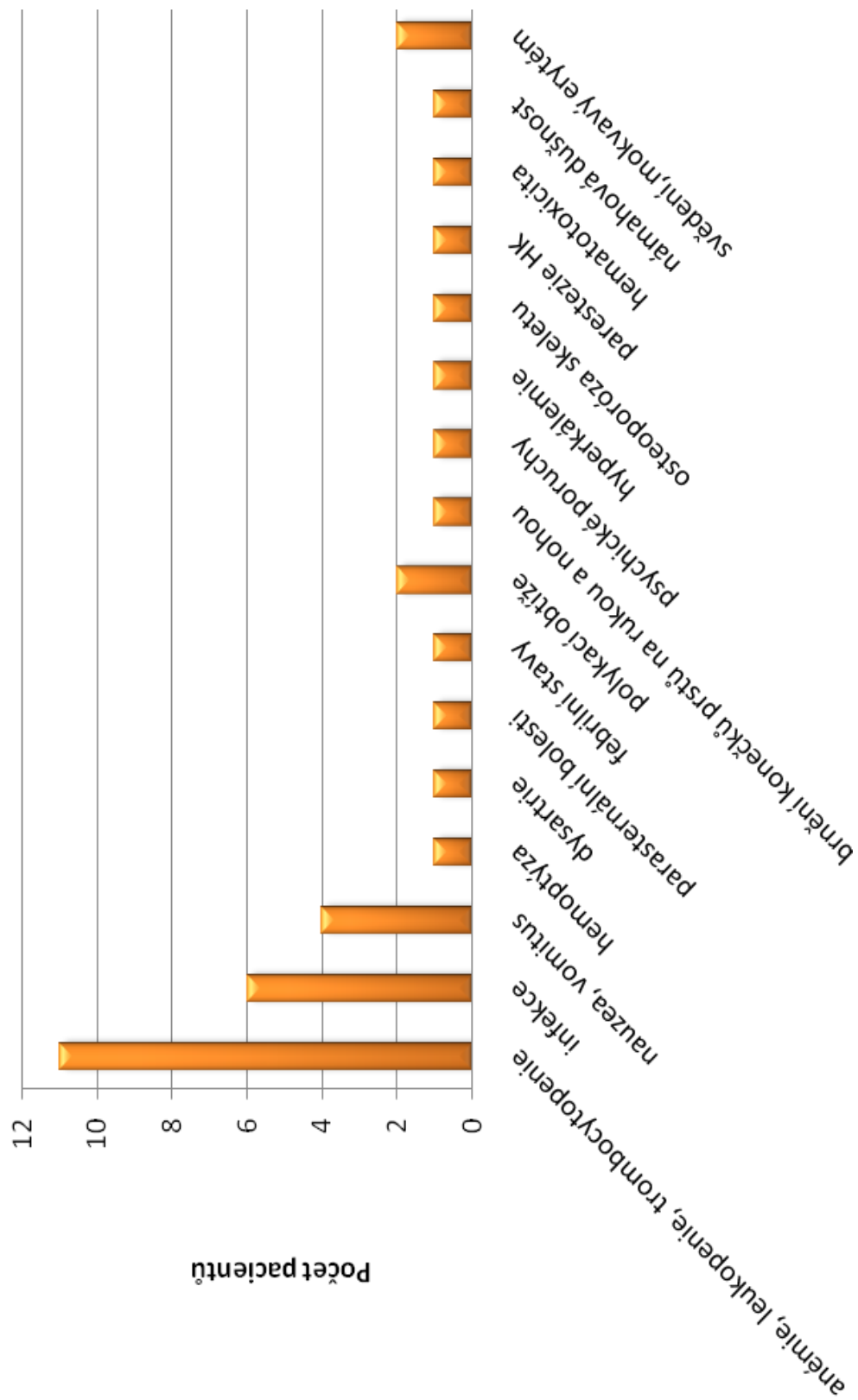
Výčet ozařovacích režimů pro ozařování mozku



Druhy použité chemoterapie



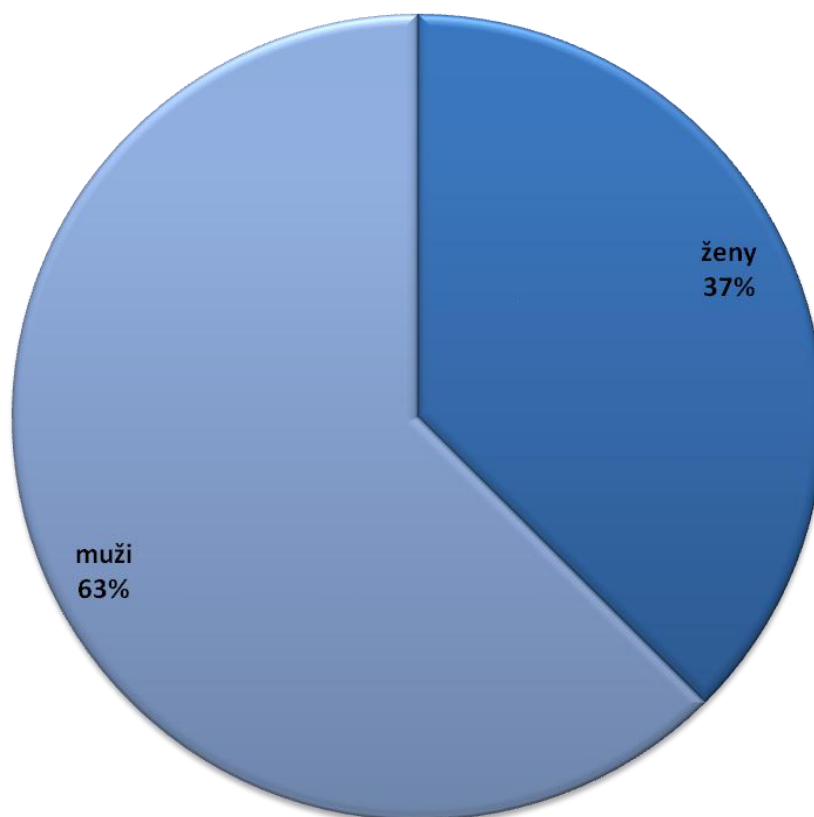
Výčet nežádoucích účinků



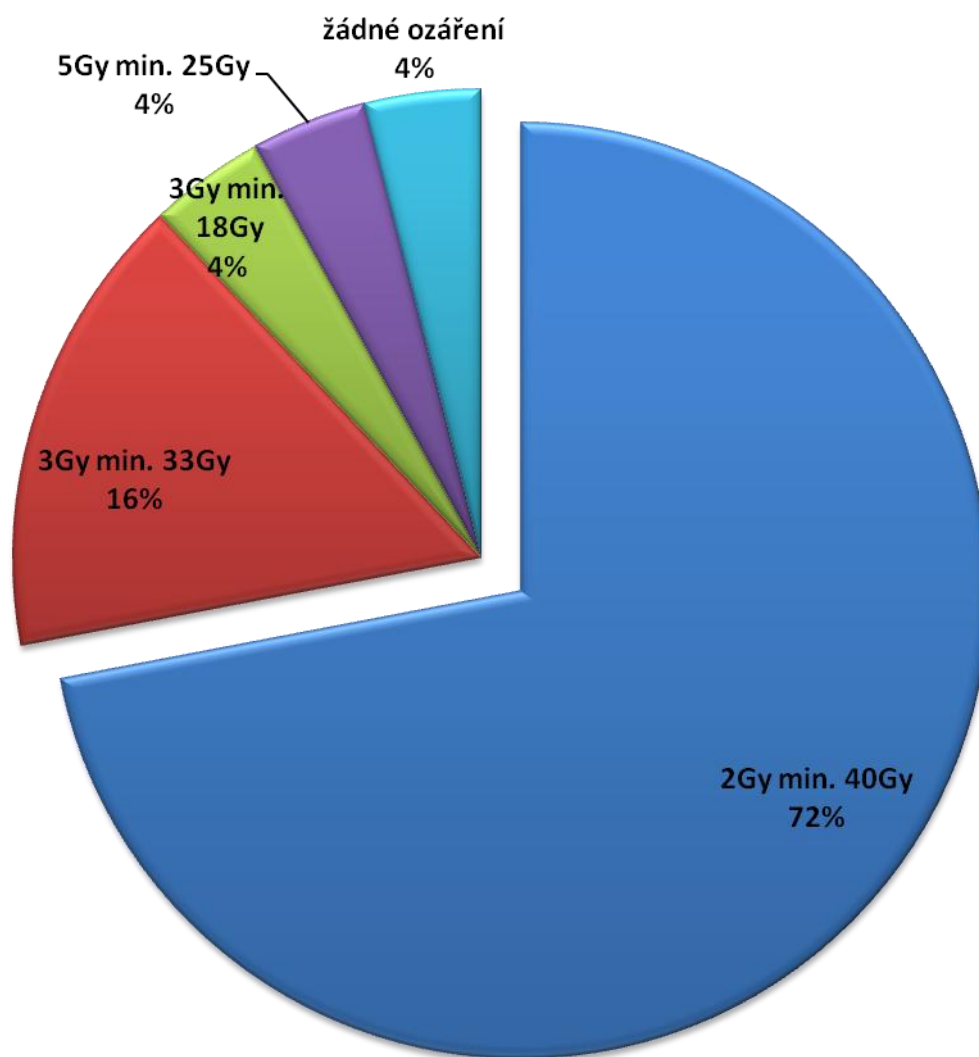
4.2 Charakteristika souboru

Tento soubor obsahuje údaje o 24 pacientech pro malobuněčný karcinom plic na onkologickém oddělení *Nemocnice v Chebu s.r.o.* Nejmladšímu pacientovi bylo 42, nejstaršímu 79, věkový průměr činil 65 let.

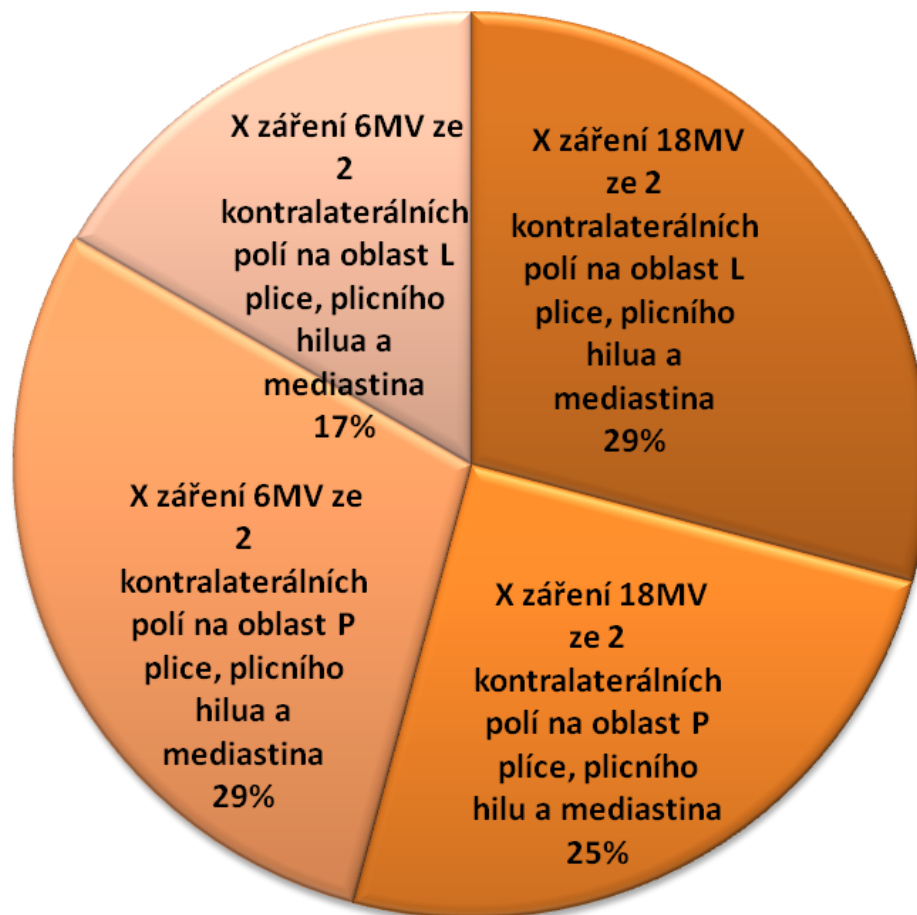
Zastoupení pohlaví



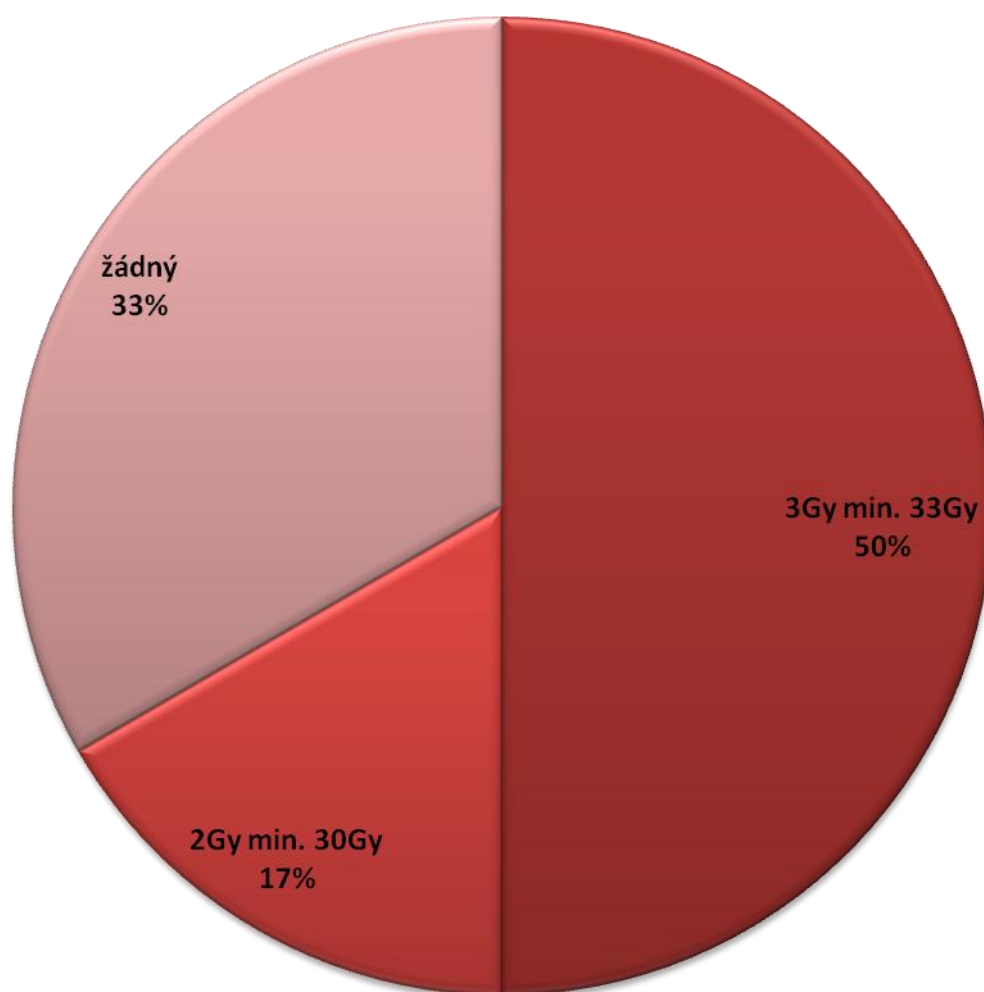
Výčet ozařovacích režimů pro ozařování plic



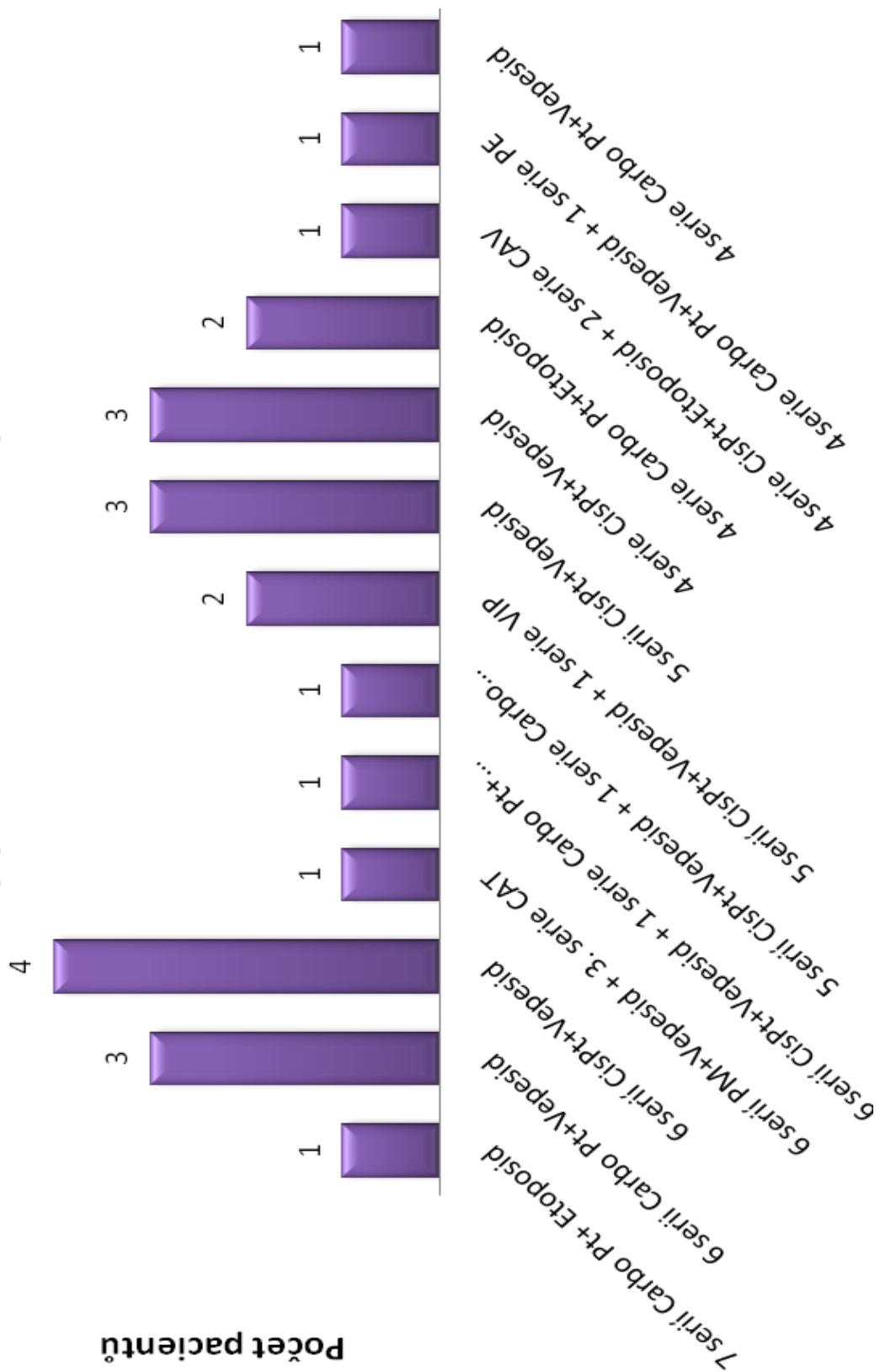
Ozařovací technika plic



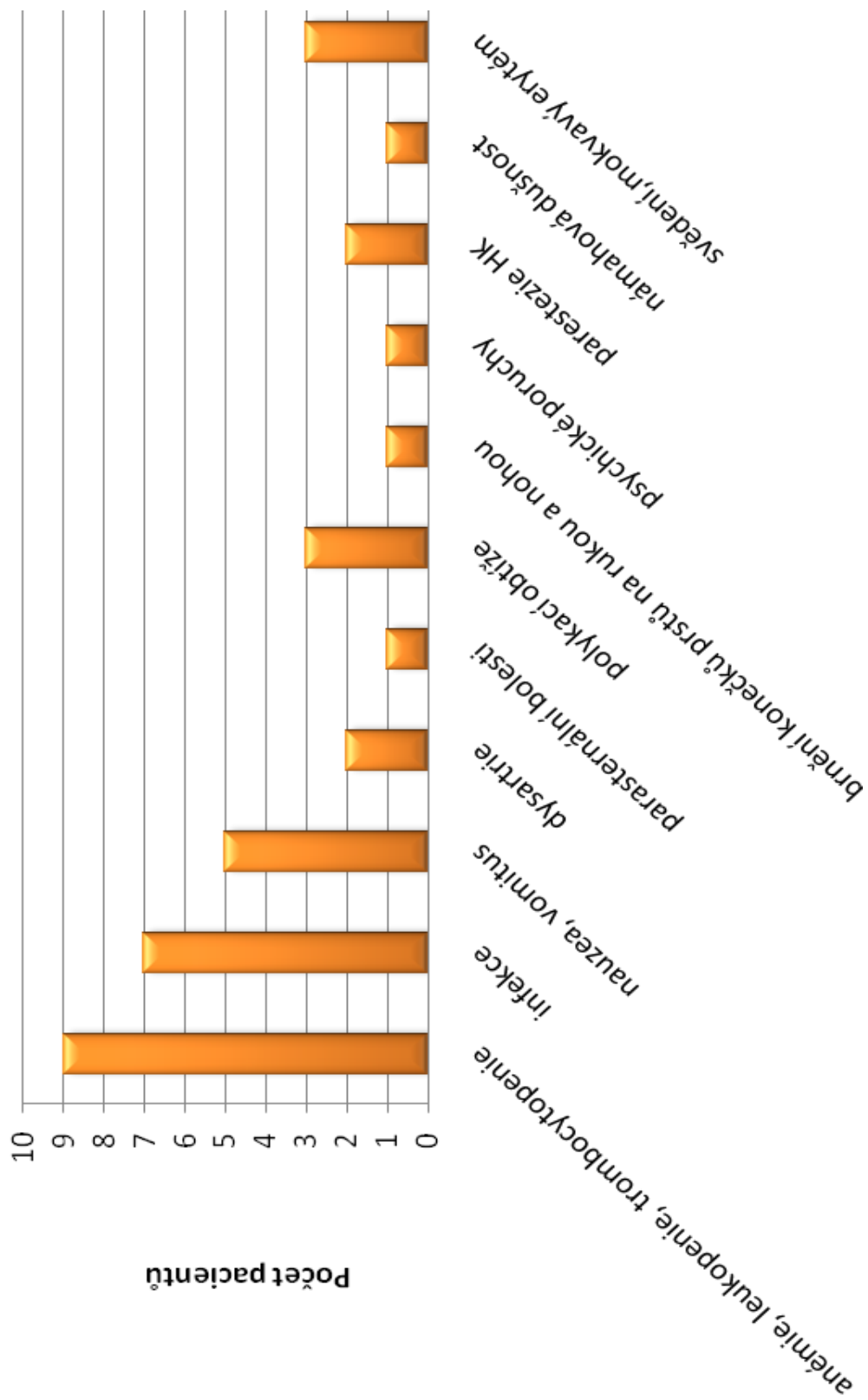
Výčet ozařovacích režimů pro ozařování mozku



Druhy použité chemoterapie



Výskyt nežádoucích účinků



5. Diskuse

Ve své bakalářské práci na téma *toxicita chemoradioterapie nepokročilého malobuněčného karcinomu plic* jsem získala mnoho zajímavých údajů.

V Nemocnici Liberec a. s. mi bylo sděleno, že zemřelé pacienty neevidují. V případě úmrtí pacienta v důsledku výše zmíněného onemocnění, je tento vyřazen z evidence nemocných.

Chirurgický způsob léčení tohoto onemocnění nebyl proveden ani v jedné ze zkoumaných nemocnic, z důvodu příliš rychlé progresse.

Následuje srovnání věkového rozmezí a průměrného věku. V Č. B. je věkové rozmezí 39 – 82, průměrný věk 59 let. V Chebu je věkové rozmezí 42 – 79, průměrný věk 65 let.

V Č.B. je poměr mužů a žen velice vyrovnaný. Větší rozdíly v pohlaví se vyskytly v nemocnici Cheb, kdy onemocnělo více mužů.

Průměrná doba života pacientů po léčbě se v obou nemocnicích příliš nelišila: v Č. B. to činí 8,4 měsíce, v Chebu pak 7,6 měsíce.

Podobné jsou i techniky ozáření plic: záření X 18MV ze 2 kontralaterálních polí na oblast L plice, plicního hilu a mediastina – 23% a 29%. Záření X 18MV ze 2 kontralaterálních polí na oblast P plice, plicního hilu a mediastina – 41% a 25%. Záření X 6MV ze 2 kontralaterálních polí na oblast P plice, plicního hilu a mediastina – 23% a 29%. Záření X 6MV ze 2 kontralaterálních polí na oblast L plice, plicního hilu a mediastina – 13% a 17%.

Nejčastěji se v Č. B. používal ozařovací režim: 2Gy min. 40Gy (76%) v Chebu 2Gy min. 40Gy (40%) a druhý 3Gy min. 33Gy (16%).

Jako prevence se indikovalo ozáření mozku, frakcionací 3Gy min. 33Gy – 40% a 50% všech ozáření. Jen u 24% nemocných v Č. B. a u 33% nemocných v Chebu nebylo provedeno žádné ozáření mozku. Používala se jen technika X záření 6MV ze 2 polí na oblast CNS.

Další údaj, který bylo možné získat z kartotéky mrtvých pacientů, byl druh použité chemoterapie a výskyt nežádoucích účinků. V nemocnici v Č. B. se nejvíce používala kombinace 6 serií CisPt + Vepesid u 3 pacientů a kombinace 4 serie CisPt +

Vepesid taktéž 3 pacienti. V nemocnici v Chebu 6 serií CisPt + Vepesid u 4 nemocných. Dále pak kombinace 6 serií Carbo Pt + Vepesid, 5 serií CisPt + Vepesid a 4 serie CisPt + Vepesid v zastoupení 3 pacientů.

Výčet nežádoucích účinků zahrnuje nejčastěji následující projevy: anémie, leukopenie, trombocytopenie; infekce; nauzea a vomitus.

6. Závěrem

Nádorová onemocnění jsou pro společnost závažným problémem. Výskyt těchto onemocnění zaznamenává v posledních letech trvalý vzestup a bohužel často končí smrtí. Snížení výskytu spočívá v omezení rizikových faktorů, které se podílejí na vzniku nádorového onemocnění. Důležité je především včasné zachycení. Hlavním cílem po stanovení diagnózy je včasné zahájení léčby.

Chemoradioterapie má své výhody – dodání letální dávky do dobře cévně zásobené nádorové tkáně; nevýhody – do ozařovaného objemu je zahrnutá i zdravá tkáň, kdy poškození této zdravé tkáně se klinicky projevuje akutními i pozdními komplikacemi.

Cílem mé práce bylo porovnat poznatky léčby a toxicity malobuněčného karcinomu plic. Myslím si, že v obou nemocnicích se léčilo všemi dostupnými a vhodnými možnostmi a prostředky. Tvrdit, která nemocnice léčila lépe, nebo porovnávat toxicitu, zcela nelze. Jakákoliv léčba s sebou nese svá rizika; můžeme jen doufat, že v brzké době úroveň léčby onkologických onemocnění postoupí a dojde ke zvýšení její účinnosti a redukci nežádoucích účinků na minimum.

7. Seznam použité literatury

1. ŠLAMPA, P.: *Konkomitantní chemoradioterapie solidních nádorů*. 1.vyd. Praha:Galén c2005. s. 43-49. ISBN 80-7262-276-5
2. KLENER, P.: *Klinická onkologie*. Praha: Galén c2002. s 257-277. ISBN 80-7262-151-3
3. VORLÍČEK,J.: *Praktická onkologie: vybrané kapitoly*. 1.vyd. Praha: Grada 2000. s. 77-150. ISBN 80-7169-974-8
4. KLENER, P.: *Protinádorová chemoterapie*. 1. Vyd. Praha: Galén 1996. s.280-320 ISBN 80-85824-36-1
5. ZATLOUKAL, P.: *Karcinom plic*. 1.vyd. Praha: Grada Publishing 2001. s . 175-189. ISBN 80-7169-819-9
6. PEŠEK, M.: *Bronchogenní karcinom*. 1.vyd.Praha:Galén 2002. s. 20-21, 97-98, 115-118. ISBN 80-7262-115-7

8. Klíčová slova

bronchogenní

SCLC

karcinom

konkomitantní chemoradioterapie

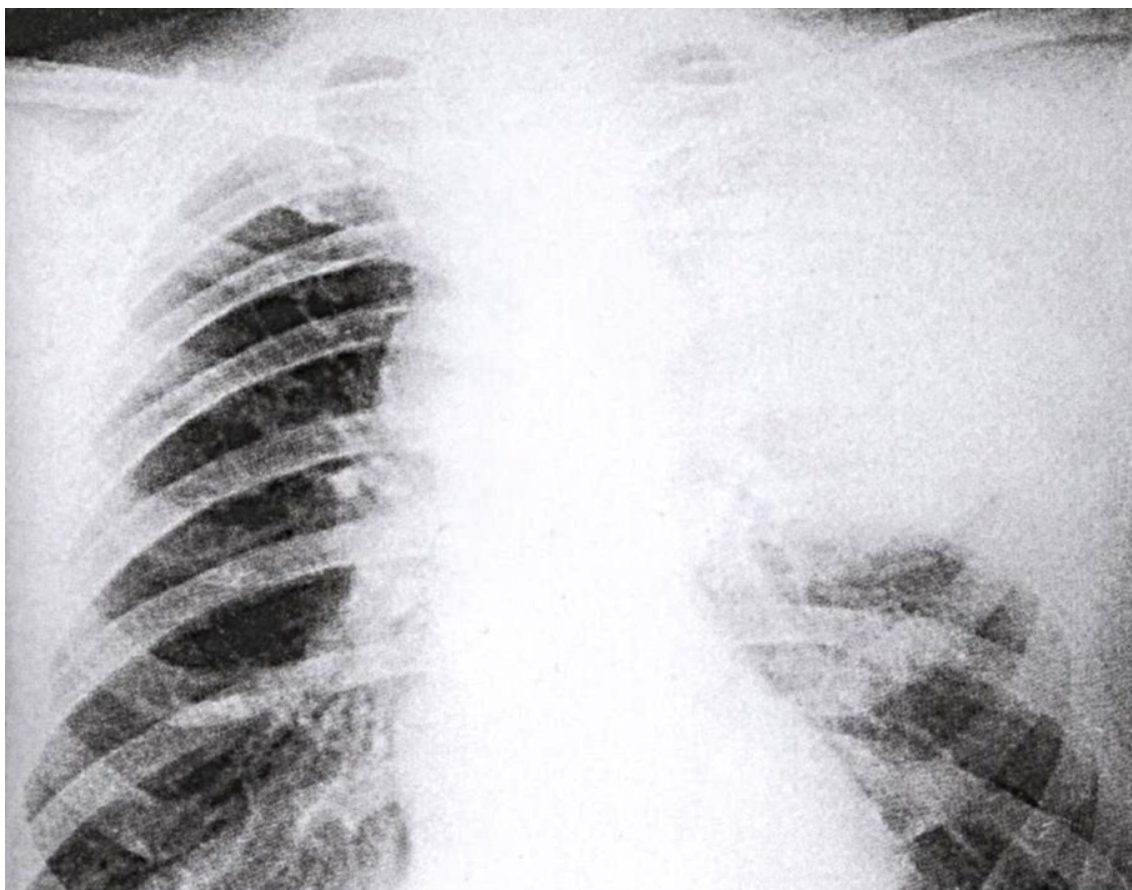
nežádoucí účinky radioterapie

nežádoucí účinky chemoterapie

léky

9. Přílohy

Obrazová příloha číslo 1



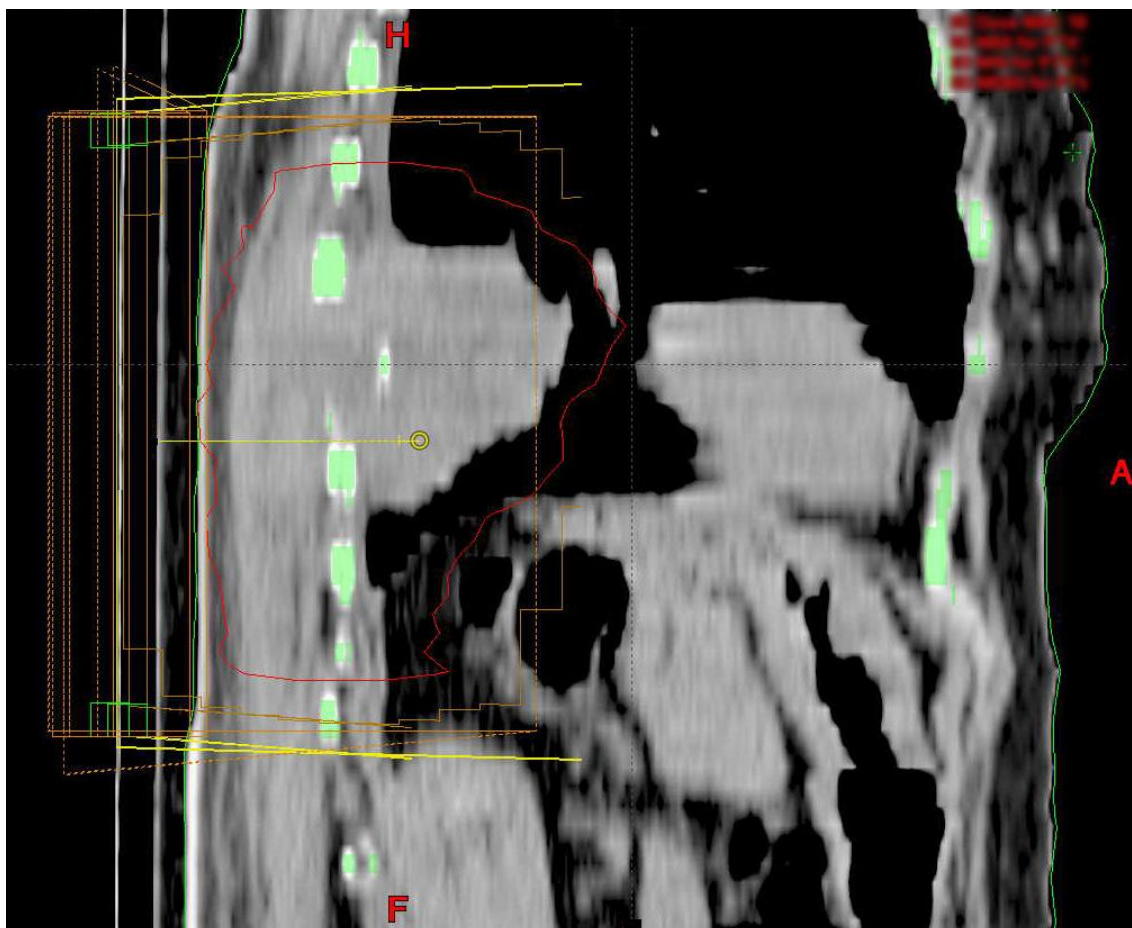
Bronchogenní karcinom

Obrazová příloha číslo 2



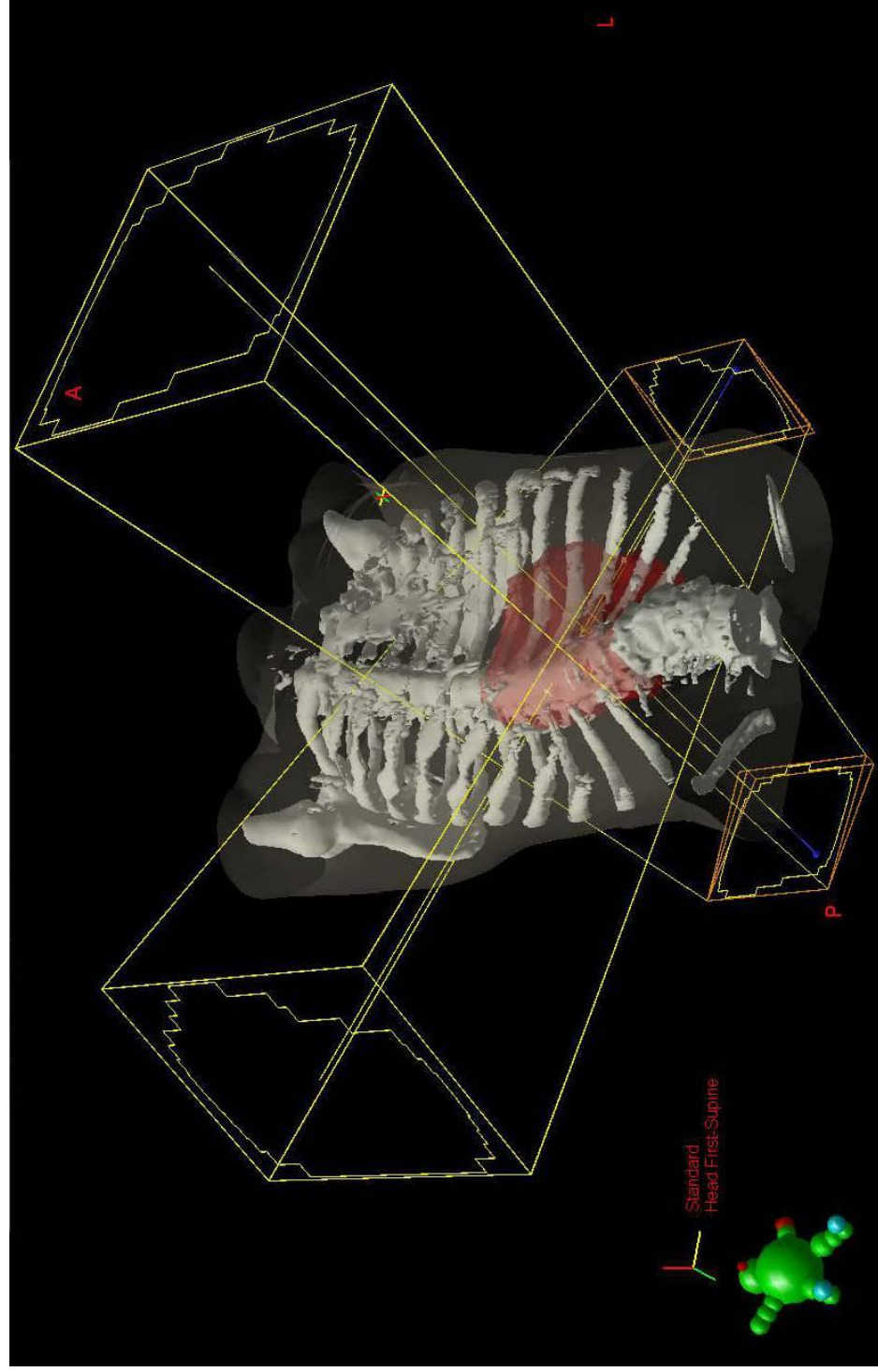
Plánování - transverzální řez

Obrazová příloha číslo 3



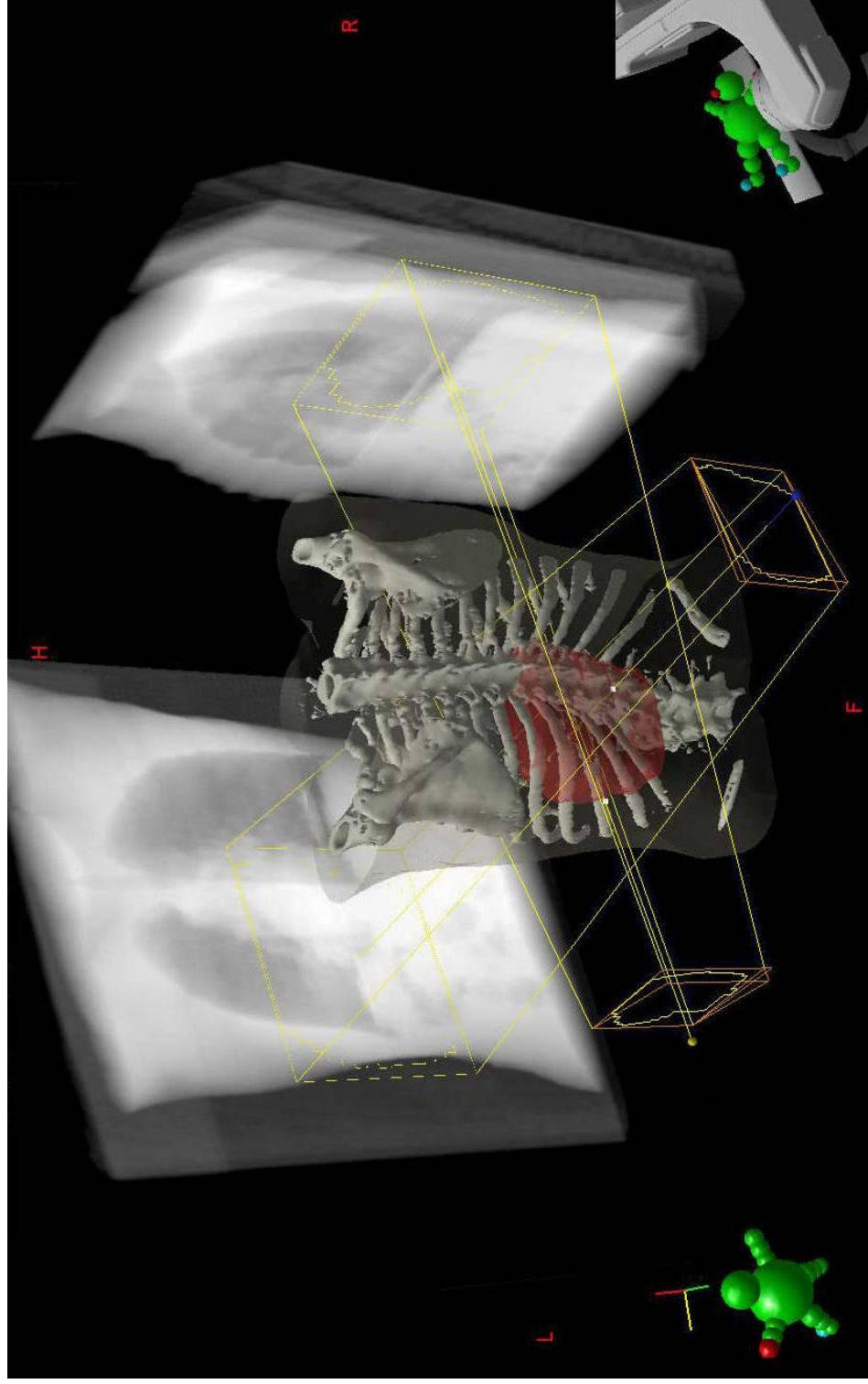
Plánování – bočný snímek

Obrazová příloha číslo 4



3D Plánování ozáření plic

Obrazová příloha číslo 5



3D Plánování ozáření plic

Příloha číslo 6

CAV	CAVE
<p>Cyklofosfamid 1000mg/m² d.1 Adriamycin 50 mg/m² d.1 Vinkristin 1,4 mg/m² d.1 Cykly opakovat každé 3 týdny</p> <p>Cyklofosfamid 1000mg/m² d.1 Adriamycin 45 mg/m² d.1 Vinkristin 2 mg/m² d.1 Cykly opakovat každé 3 týdny</p> <p>Cyklofosfamid 800mg/m² d.1 Adriamycin 50 mg/m² d.1 Vinkristin 1,4 mg/m² d.1 Cykly opakovat každé 3-4 týdny</p>	<p>Cyklofosfamid 1000mg/m² d.1 Adriamycin 50 mg/m² d.1 Vinkristin 1,5 mg/m² d.1 Etopozid 60 mg/m² d.1 1-5 Cykly opakovat každé 3 týdny</p>
CDE (CAE)	
<p>Cyklofosfamid 1000mg/m² d.1 Adriamycin 50 mg/m² d.1 Etopozid 100mg/m² d.1 1,3,5 Cykly opakovat každé 3 týdny</p>	<p>Cyklofosfamid 1000mg/m² d.1 Adriamycin 50 mg/m² d.1 Etopozid 50mg/m² d.1 1-5 Cykly opakovat každé 3 týdny</p>

PE	
<p>Cisplatina 80mg/m² d.1 Etopozid 100 mg/m² d. 3,5 Cykly opakovat každé 3 týdny</p> <p>Cisplatina 20mg/m² d. 1-5 Etopozid 75mg/m² d. 1-5 Cykly opakovat každé 3 týdny</p> <p>Cisplatina 25mg/m² d. 1-3 Etopozid 100 mg/m² d. 1-3 Cykly opakovat každé 3 týdny</p>	<p>Cisplatina 80mg/m² d.1 Etopozid 100 mg/m² d. 1,3,5 Cykly opakovat každé 3 týdny</p> <p>Karboplatina 350mg/m² d.1 Etopozid 100 mg/m² d. 1-3 Cykly opakovat každé 3 týdny</p>
VIP	
<p>Cisplatina 20mg/m² d. 1-4 Etopozid 75 mg/m² d. 1-4 Ifosfamid 1,2 g /m² d.1-4 Mesna 300 mg/m² před první dávkou ifosfamidu Mesna 1200 mg/m² kontinuální infuze d. 1-4 Cykly opakovat každé 3 týdny</p>	

Chemoterapeutické režimy, užívané k léčbě SCLC