



# RAK PIERSI

od diagnozy  
do leczenia

**Poradnik dla pacjentek**  
leczonych z powodu raka piersi

**CZĘŚĆ II**

Terapia systemowa może być wskazana na każdym etapie leczenia raka piersi. Lekarz onkolog decyduje o wskazaniach do wdrożenia danego leczenia, w zależności od indywidualnej oceny stanu zdrowia pacjentki. Po zabiegu operacyjnym, na podstawie wyników badania mikroskopowego guza i węzłów chłonnych oraz na podstawie m.in. wieku pacjentki, jej stanu sprawności i chorób współistniejących określa się dalsze postępowanie.

Biorąc pod uwagę łączne dane uzyskane po zabiegu operacyjnym (wielkość guza, stan węzłów chłonnych, złośliwość komórek nowotworowych oraz pewne ich indywidualne cechy), można przewidzieć, jakie jest ryzyko nawrotu raka oraz optymalnie zaplanować rodzaj i czas trwania uzupełniającego leczenia systemowego (adjuwantowego), którego celem jest zmniejszenie ryzyka nawrotu i w konsekwencji wyleczenie. Jednym z istotnych elementów oceny indywidualnych cech komórek nowotworowych jest określenie obecności tzw. czynników predykcyjnych, pozwalających przewidzieć odpowiedź organizmu na poszczególne rodzaje leczenia systemowego (chemioterapię, hormonoterapię czy terapię celowaną). U niektórych chorych istnieje możliwość zastosowania w ramach leczenia uzupełniającego wszystkich trzech metod, u niektórych dwóch, a u części chorych istnieją wskazania do zastosowania tylko jednej formy terapii (hormonoterapii lub chemioterapii). Ostateczne wskazania co do zastosowania danej metody leczenia ustalone są zawsze indywidualnie.

W leczeniu przedoperacyjnym, kiedy guz jest zbyt duży, by zastosować pierwotne leczenie chirurgiczne, zwykle zaczyna się od chemioterapii, jednak u chorych po menopauzie, z potencjalnie hormonowrażliwym nowotworem istnieje możliwość zastosowania samodzielnej hormonoterapii przedoperacyjnej. Podobnie sytuacja wygląda w chorobie rozsianej, czyli przerzutowej, gdzie mówimy o leczeniu paliatywnym (długotrwała terapia nieuleczalnej choroby przewlekłej). Tu również o wyborze metody leczenia decydują cechy kliniczne choroby nowotworowej (lokalizacja i liczba

przerzutów, dynamika procesu i szybkość rozprzestrzeniania się nowotworu, przebyte dotychczas leczenie systemowe, reakcja na to leczenie oraz jego tolerancja) i cechy biologiczne raka stanowiące czynniki predykcyjne (najczęściej poziom receptorów dla estrogenów i progesteronu w komórkach raka oraz stan receptora HER2).

W każdym przypadku bierze się także pod uwagę stan sprawności ogólnej pacjentki, choroby współistniejące i przebyte oraz przyjmowane na stałe leki. Istnieją bowiem schorzenia, które mogą być przeciwwskazaniem do leczenia wybranymi grupami leków przeciwnowotworowych ze względu na zbyt duże, nieadekwatne do efektu leczniczego, ryzyko toksyczności. Dzieje się tak na przykład w przypadku powszechnie stosowanych cytostatyków z grupy antracyklin, które mogą być potencjalnie kardiotoksyczne (uszkodzające serce) i stanowić przeciwwskazanie w poważnych schorzeniach serca i układu krążenia.

## CHEMIOTERAPIA

Chemioterapia działa przez niszczenie intensywnie dzielących się komórek nowotworowych na różnych etapach ich podziałów. Polega na podawaniu dożylnie lub doustnie leków – cytostatyków, które docierają z krwią do wszystkich komórek ciała. Działają w ten sposób na wszystkie dzielące się komórki organizmu, niszcząc nie tylko komórki rakowe, ale i komórki zdrowe. Stąd objawy uboczne chemioterapii. Jednak komórki organizmu potrafią się regenerować i naprawiać uszkodzenia, dzięki czemu możliwe jest wykorzystanie działania niszczącego nowotwór.

W zależności od cytostatyku, różne mogą być mechanizmy działania. Niejednokrotnie, w celu spotęgowania efektu przeciwnowotworowego kojarzy się ze sobą kilka cytostatyków. Mówimy wtedy o schematach leczenia (schematach chemioterapii).

Skład leków w schemacie jest tak dobrany, aby zapewnić jak największą skuteczność przy przewidywalnej i akceptowalnej toksyczności. Zwykle nazwy schematów konstruowane są z pierwszych liter nazw cytostatyków wchodzących w ich skład. Schematy chemioterapii stosowane w leczeniu raka piersi podawane są najczęściej co 3 tygodnie, chociaż coraz częściej stosuje się modyfikacje polegające na podawaniu jednego cytostatyku (tzw. monoterapia) w krótszych odstępach czasu (np. co tydzień).

Większość leków chemioterapeutycznych podawana jest dożylnie, w postaci kroplówek, ale istnieje także kilka leków w postaci tabletek i kapsułek w formie DOUSTNEJ, do przyjmowania również w domu. Dawkę cytostatyku wylicza się biorąc pod uwagę powierzchnię ciała, skalkulowaną za pomocą specjalnych wzorów i tabel, po uwzględnieniu masy ciała i wzrostu. Znaczące wahania masy ciała (powyżej 10% w stosunku do wartości wyjściowej) mogą mieć wpływ na zmianę dawkowania leku, dlatego trzeba o nich informować lekarza prowadzącego.

Coraz lepsze doświadczenia z chemioterapeutykami dostępnymi w formie doustnej powodują popularyzację nowej strategii leczenia systemowego – tzw. chemioterapii metronomicznej. Jest to strategia stosowana w ramach leczenia paliatywnego i polega ona na podawaniu leku lub kilku leków doustnych w bardzo krótkich odstępach czasu, np. codziennie. Takie postępowanie wiąże się z utrzymywaniem stałego stężenia leków chemioterapeutycznych we krwi pacjentki, korzystnym efektem terapeutycznym przy minimalnej toksyczności.

Czas trwania chemioterapii, podawanej wg określonych schematów może być różny, w zależności od wskazań i etapu choroby. W przypadku leczenia przed lub pooperacyjnego zwykle trwa ok. 5 miesięcy. W przypadku leczenia paliatywnego uważa się, że chemioterapię powinno się stosować bez przerw, tak długo jak jest skuteczna (powstrzymuje postęp choroby) oraz dobrze tolerowana.

## Uwaga!

Zapytaj swojego lekarza onkologa o planowany schemat, rytm i czas leczenia.

Rak piersi zaliczany jest do nowotworów o dużej wrażliwości na chemioterapię, stąd też do jego leczenia wykorzystywanych jest wiele cytostatyków. Do najaktywniejszych i najczęściej stosowanych należą: antracykliny, taksoidy, kapecytabina, winorelbina, pochodne platyny, gemcytabina.

## Uwaga!

Dobrze jest zanotować nazwy stosowanych u Ciebie leków. Należy też dokładnie zapytać się lekarza o przewidywane objawy uboczne, które zależą od przyjmowanego leku. U każdej pacjentki mogą przebiegać nieco odmiennie i z różnym nasileniem. Pomimo długiej listy możliwych działań ubocznych nie należy się obawiać, że wystąpią u nas wszystkie objawy. Zwykle tak się nie dzieje! Poza tym bardzo ważne jest, żeby umieć rozpoznawać i łagodzić objawy lub przeciwdziałać ich stopniowemu nasileniu.

## Uwaga!

W momencie rozpoczęcia chemioterapii powinnaś otrzymać wskazówki na co zwracać uwagę i jak postępować w razie wystąpienia powikłań. Upewnij się, że wszystko dobrze zrozumiałaś, w razie potrzeby zapisz. Zapytaj o to, w jaki sposób możesz kontaktować się z lekarzem lub pielęgniarką w razie zaistnienia takiej potrzeby.

Należy też informować personel o wszystkich objawach ubocznych. W tym celu pomocne może być prowadzenie dzienniczka.

## Pamiętaj!

**U części chorych mogą w ogóle nie wystąpić żadne objawy niepożądane lub ich nasilenie może być bardzo niewielkie. Nie oznacza to, że chemioterapia nie działa.**

Wśród objawów niepożądanych chemioterapii wymienia się tzw. objawy wczesne oraz odległe. Większość cytostatyków może podrażniać naczynia krwionośne, przez które podawany jest wlew. Szczególnie antracykliny charakteryzują się miejscowo silnie drażniącym działaniem na tkanki, dlatego nie powinno się dopuszczać do wynaczynienia (wydostania się leku poza naczynie).

Jeśli w trakcie wlewu cytostatyku w miejscu wkłucia pojawia się bąbel/obrzęk, zaczerwienienie, zbielenie skóry albo inne niepokojące objawy lub odczuwalny jest silny ból, pieczenie, szczypanie, to należy niezwłocznie powiadomić o tym fakcie pielęgniarkę (personel medyczny). Mogą to być objawy wynaczynienia leku.

Pielęgniarka prawdopodobnie przerwie wlew cytostatyku i wykona niezbędne czynności, aby zminimalizować skutki drażniącego działania (przepłukanie naczynia, odessanie resztki leku, okłady, itp.).

## Nudności i wymioty

Cytostatyki i schematy stosowane podczas leczenia raka piersi należą do programów o tzw. niskim i średnim potencjale wymiotnym (wyjątek stanowią schematy AC\* i EC\*\*, które mogą wywoływać silne, wczesne i opóźnione w czasie wymioty). W przypadku stosowania tych schematów konieczne jest dobre przygotowanie chorej, polegające na podaniu kombinacji leków przeciwwymiotnych w formie dożyłnej i doustnej.

\*AC: dokсорubicyna+cyklofosfamid

\*\*EC: epirubicyna+cyklofosfamid

Szczegółowe informacje o zasadach przyjmowania środków przeciwwymiotnych przekazuje lekarz, niemniej jednak zaleca się profilaktyczne ich przyjmowanie – aby nie dopuścić do wystąpienia objawów. W przypadku wystąpienia wymiotów należy ograniczyć przyjmowanie potraw ostrych, gorących oraz drażniących przewod pokarmowy. Trzeba także pamiętać, że długotrwałe przyjmowanie niektórych leków przeciwwymiotnych, jak również przyjmowanie ich w dużych dawkach, może powodować zaparcia! Trzeba wówczas dodatkowo zadbać o środki przeciw zaparciom i leki regulujące pracę jelit. Ponadto może pojawić się wrażenie zmiany odczuwanego smaku, zapachu, czy też niechęć do niektórych potraw.

## Uwaga!

O ile lekarz ze względów medycznych nie zaleci inaczej, nie ma żadnej specjalnej diety dla chorych leczonych chemioterapią!

Nie istnieją zakazane czy zalecane potrawy, płyny czy produkty. W razie nieco gorszego apetytu można bez szkody dla zdrowia na kilka dni po chemioterapii ograniczyć ilość spożywanych posiłków lub zmienić dietę, np. na lekkostrawną. Ważne jest, aby wypijać przynajmniej 2 litry płynów na dobę.

Chemioterapia może spowodować zmiany zapalne błon śluzowych, w tym przewodu pokarmowego i jamy ustnej. Wówczas najlepiej jest zaopatrzyć się w łagodne środki do płukania jamy ustnej, takie jak szalwia i płukać profilaktycznie jamę ustną kilka razy dziennie. W razie wysuszenia śluzówek można zastosować kapsułki witaminowe A+E lub podobne, np. kapsułki z wiesiołka, czy z tranem – do rozgryzania i połykania 2–3 razy na dobę po kapsułce.

Drobne zmiany, takie jak afty czy niewielkie nadżerki, można leczyć miejscowo preparatami dostępnymi powszechnie w aptece. Należy też unikać gorących i drażniących płynów oraz pokarmów kwaśnych czy pikantnych. W razie masywnych zmian utrudniających połykanie, przyjmowanie płynów lub pokarmów, znacznej bolesności, białego nalotu (grzybiczego), należy zgłosić się do lekarza, który zaleci leczenie specjalistyczne.

W razie podrażnienia śluzówki przewodu pokarmowego (zgaga, pieczenie), należy zmienić dietę na lekkostrawną, można zastosować domowe środki osłaniające błonę śluzową, jak np. siemię lniane, a w razie potrzeby zgłosić objawy lekarzowi, który może zastosować specjalne leki łagodzące i osłaniające śluzówkę.

## Włosy, skóra, paznokcie

Zwykle już po pierwszym lub drugim podaniu cytostatyków rozpoczyna się wypadanie włosów, które w przypadku niektórych schematów może być nasilone. Dotyczy ono owłosienia na całym ciele. Po zakończonej chemioterapii (a czasami jeszcze w trakcie leczenia) włosy zaczynają odrastać. Często jednak mają inny kolor lub strukturę.

### Uwaga!

Paniom, które mają długie włosy, zaleca się zmianę fryzury na krótką. Możliwe jest także uzyskanie całkowitej lub częściowej refundacji na zakup peruki.

Podczas chemioterapii wystąpić mogą różnego rodzaju zacerwienia, wysypki, suchość skóry, świąd. Paznokcie stają się bardziej kruche i łamliwe, a podczas leczenia taksoidami ciemnieją. Zwykle objawy te nie są groźne.

Zaleca się wówczas stosowanie łagodnych środków do mycia ciała, nawilżających i natłuszczających balsamów i kremów. W razie wystąpienia nasilonej reakcji alergicznej należy skontaktować się z lekarzem.

### Uwaga!

Podczas stosowania niektórych cytostatyków mogą wystąpić typowe dla tego leku objawy zespołu ręka - stopa. Wymaga on specjalnego postępowania. Jeśli planowane jest u Ciebie leczenie kapecytabiną zapytaj lekarza o zasady rozpoznawania tego zespołu i dokładne wskazówki co do postępowania w razie jego wystąpienia.

## Biegunka i zaparcie

Różne cytostatyki z różną częstością mogą wywoływać biegunkę. W razie jej wystąpienia zaleca się spożywanie dużej ilości wody lub napojów izotonicznych (8 - 10 szklanek dziennie), uzupełniając w ten sposób ewentualnie utracone w trakcie biegunki płyny i sole mineralne. Powinno się także spożywać pokarmy o niskiej zawartości tłuszczów i wysokiej zawartości białka, takie jak chude mięso czy ryby. Pomaga to nie tylko w trakcie leczenia biegunki, ale i ogranicza w pewien sposób jej wystąpienie i nasilenie. W razie wystąpienia biegunki należy unikać spożywania mleka i pokarmów mlecznych, w tym lodów. Poza tym powinno się jeść warzywa gotowane zamiast surowych oraz unikać preparatów ziołowych, które mogą wywoływać

lub nasilać biegunkę. Posiłki powinny być małe i częste. W przypadku biegunki o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu, do 4 – 6 stolców na dobę, można przyjąć dostępne w aptekach bez recepty preparaty węgla drzewnego lub loperamid (początkowa dawka 4 mg, następnie 2 mg co 4 godziny lub po każdym luźnym stolcu).

Leczenie to, powinno się prowadzić jeszcze do 12 godzin po ustąpieniu biegunki. Jeśli w ciągu 24 godzin biegunka się utrzymuje, można zwiększyć dawkę loperamidu do 2 mg co 2 godziny i skontaktować się z lekarzem prowadzącym, który prawdopodobnie zaleci dodatkowe badania i włączenie antybiotyków.

Jeżeli objawy biegunki nie zmniejszają się wyraźnie lub nie ustępują w ciągu 2 – 3 dni, należy niezwłocznie zgłosić się do lekarza prowadzącego. Zaparcia podczas leczenia cytostatycznego raka piersi zdarzają się dość rzadko, zwykle mogą nasilać się podczas przyjmowania dużych ilości niektórych leków przeciwwymiotnych oraz innych leków, np. przeciwbólowych, albo przedawkowania leków przeciw biegunce. Zaparciom sprzyja brak wysiłku fizycznego podczas chemioterapii, a przeciwdziała spożywanie pokarmów zawierających błonnik, głównie warzyw i owoców.

## Wpływ na szpik kostny i morfologię krwi. Zakażenia

Istotnym z punktu widzenia medycznego powikłaniem jest wpływ chemioterapii na komórki szpiku kostnego, produkujące krwinki białe, czerwone i płytki krwi. Zwykle między 7. a 14. dniem po każdym cyklu chemioterapii występuje największe nasilenie tego działania, co objawia się przede wszystkim spadkiem liczby białych krwinek. W większości przypadków pogorszenie parametrów morfologii jest bezobjawowe i nie wymaga żadnej interwencji lekarskiej ani wykonywania badań laboratoryjnych w tym czasie. Ze zmniejszonym poziomem białych krwinek we krwi

może być związane także większe ryzyko wystąpienia infekcji.

W takim przypadku zaleca się, w miarę możliwości, unikać kontaktu z dużymi skupiskami ludzkimi oraz osobami zainfekowanymi, kichającymi, kaszlącymi. W razie wystąpienia infekcji należy każdorazowo skontaktować się z lekarzem, gdyż zwykle wymaga ona leczenia antybiotykiem. Znaczący spadek liczby białych krwinek może powodować konieczność odroczenia podania kolejnego zaplanowanego kursu, co z kolei może niekorzystnie wpływać na rokowanie. Dlatego też u chorych, u których przed kolejnymi kursami chemioterapii obserwuje się zmniejszającą się wyraźnie liczbę białych krwinek, można podawać tzw. czynniki wzrostu dla granulocytów, które stymulując szpik kostny, wspomagają i przyspieszają odnowę układu białokrwinkowego.

### Uwaga!

Wystąpienie u chorych poddawanych chemioterapii gorączki powyżej 38°C, nawet bez towarzyszącej infekcji, musi być niezwłocznie zgłoszone lekarzowi lub personelowi medycznemu, którzy mogą zalecić zgłoszenie się na badania kontrolne morfologii krwi z rozmazem.

W niektórych, rzadkich przypadkach tzw. gorączki neutropenicznej, lekarz może zalecić specjalne leczenie lub postępowanie. Wystąpienie nagłej gorączki i dreszczy może być objawem gorączki neutropenicznej i/lub zakażenia związanego z niskim poziomem białych krwinek. Powikłanie to, niepoddane intensywnemu leczeniu, może doprowadzić do ciężkiego zakażenia i zagrażać życiu. W każdym przypadku wystąpienia powyższych objawów, należy skontaktować się



z lekarzem, personelem medycznym, np. pielęgniarką! Niektóre schematy chemioterapii stosowane w leczeniu raka piersi, szczególnie zawierające antracykliny i taksoidy, są uważane za schematy o wysokim prawdopodobieństwie wystąpienia tego powikłania. Lekarz onkolog może zlecić tzw. profilaktyczne podawanie czynników wzrostu w postaci zastrzyków podskórnych, które mają zapobiegać znaczącemu spadkowi poziomu białych krwinek po chemioterapii.

Innym powikłaniem hematologicznym może być niedokrwistość (anemia), której najczęstszymi objawami są: osłabienie, męczliwość, szybkie bicie serca. Jeśli lekarz stwierdzi, że niedokrwistość związana jest z chemioterapią, a poziomy spadek hemoglobiny są znaczne i niepożądane, może zalecić tzw. przetoczenie krwi (koncentratu krwinek czerwonych). W przypadku paliatywnej chemioterapii z towarzyszącą niedokrwistością, zamiast przetoczenia krwi można podawać chorym czynniki wzrostu krwinek czerwonych. Spadek wartości płytek krwi występuje rzadko i zwykle jest nieznaczny oraz przejściowy. Groźny dla życia znaczny spadek poziomu płytek obserwowany jest bardzo rzadko, częściej u pacjentów z niewydolnością szpiku kostnego, długotrwanie poddawanych chemioterapii.

Objawem świadczącym pośrednio o spadku poziomu płytek mogą być sińce, sinawe drobne plamki na skórze ciała, krwawienie z dziąseł, krew w moczu itp. W razie wystąpienia tego objawu należy niezwłocznie skontaktować się z najbliższą placówką medyczną.

## **Bóle kostno-mięśniowe i polineuropatie**

Częstym objawem ubocznym związanym ze stosowaniem taksoidów (docetaksel, paklitaksel) jest polineuropatia czuciowo-ruchowa, która objawia się uczuciem mrowienia, drętwienia opuszek palców, dłoni i stóp. W rzadkich przypadkach objawy mogą charakteryzować się dużym nasileniem, wywołując ból, trudności w wykonywaniu precyzyjnych czynności, np.

zapięcia małych guzików, haftek, itp., a w wyjątkowych przypadkach – trudności z chodzeniem, zawroty głowy czy zaburzenia równowagi itp. Dolegliwości o mniejszym nasileniu mogą być łagodzone przez przyjmowanie preparatów zawierających magnez i witaminę B6, kąpiele wodne dłoni i stóp. W razie nasilonych dolegliwości lekarz może zdecydować o zmniejszeniu dawki cytostatyku, a w wyjątkowych sytuacjach – także o jego odstawieniu. Od kilku lat dostępne są również leki zmniejszające nasilenie objawów neuropatii. Ważne jest dokładne informowanie lekarza o wystąpieniu powyższych dolegliwości.

Typowym objawem ubocznym stosowania taksanów są bóle kostno-mięśniowe, które pojawiają się zwykle między 7. a 14. dniem po podaniu leku. Należy wówczas przyjmować typowe, dostępne bez recepty leki przeciwbólowe, jak np. ibuprofen, a w razie znacznego nasilenia bólu, również leki o silniejszym działaniu, po które należy się zwrócić do lekarza.

## **Kardiotoksyczność**

Schematy chemioterapii zawierające antracykliny mogą być potencjalnie kardiotoksyczne, tzn. mogą wywierać negatywny wpływ na mięsień serca i układ krążenia. Toksyczność kardiologiczna może wystąpić nawet po pierwszej dawce leku, choć zdarza się to niezmiernie rzadko. Występuje wówczas zwykle pod postacią zaburzeń rytmu, ale może przybrać również formę groźnej dla życia niewydolności mięśnia sercowego. Ryzyko uszkodzenia serca rośnie wraz z łączną dawką podanych antracyklin, szczególnie jeżeli jednocześnie stosowano napromienianie z objęciem serca oraz u osób starszych ze współistniejącymi schorzeniami układu krążenia. Powikłania ze strony układu krążenia, choć dużo rzadziej, mogą jednak również wystąpić u osób uprzednio nieleczonych i bez obciążeń internistycznych. Uszkodzenie mięśnia sercowego po antracyklinach przybiera zwykle postać niewydolności serca i raczej jest nieodwracalne. Leki

stosowane w leczeniu niewydolności krążenia mogą poprawić czynność mięśnia serca w pewnym stopniu.

W związku z powyższym lekarz zaleca przed leczeniem lub na początku leczenia antracyklinami stosowne badania, takie jak EKG i ECHO serca (badanie echokardiografii), aby ocenić wydolność układu krążenia. Istotne jest poinformowanie lekarza o ewentualnych współistniejących chorobach układu krążenia, takich jak nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca, przebyte zawały, zaburzenia rytmu itp. oraz o przyjmowanych z tego powodu lekach. Jeśli przyjmowane są jakieś leki kardiologiczne lub regulujące ciśnienie krwi, nie należy ich odstawiać w trakcie chemioterapii i trzeba dbać o ich regularne przyjmowanie. Lekarz onkolog, po ocenie stanu układu krążenia może uznać, że zastosowanie pewnej grupy leków cytotoksycznych, szczególnie antracyklin, jest zbyt ryzykowne ze względu na istotne duże prawdopodobieństwo wystąpienia kardiotoksyczności.

W niektórych sytuacjach, zamiast konwencjonalnych, stosowanych powszechnie antracyklin, lekarz może zdecydować o zastosowaniu doksorubicyny liposomalnej, gdzie cząsteczka leku otoczona jest lipidową (tłuszczową) otoczką. Taka budowa leku nie utrudnia transportu leku do guza nowotworowego, natomiast utrudnia dostęp leku do zdrowych tkanek. W efekcie otoczka liposomalna ogranicza ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w stosunku do niektórych narządów, w tym toksycznego działania na komórki mięśnia sercowego.

## Oslabienie, zmęczenie

W trakcie chemioterapii może pojawić się uczucie przemijającego osłabienia, zmęczenia. Osłabienie może się utrzymywać nawet do 3 – 6 miesięcy po ukończonej chemioterapii. Umiarkowany wysiłek fizyczny, spacer mogą wtedy zmniejszyć to odczucie. Paradokalnie, w przypadku zmęczenia towarzyszącego chorobie i chemioterapii ograniczenie wysiłku fizycznego nasila to odczucie.

## Zaburzenia miesiączkowania Wpływ na rozrodczość

Podczas chemioterapii u kobiet przed menopauzą dochodzi zwykle do zaburzeń miesiączkowania.

Szacuje się, że problem ten może dotyczyć 2/3 kobiet. Najczęściej dochodzi do wywołania przedwczesnej menopauzy. U niektórych kobiet, miesiączki mogą powrócić nawet do 2 lat po zakończonym leczeniu chemioterapią. Wywołanie menopauzy wiąże się z występowaniem objawów związanych z okresem przekwitania, takich jak wzmożona potliwość, uderzenia gorąca, zmiany nastroju, przyrost masy ciała.

Cytostatyki mogą mieć również negatywny wpływ na rozrodczość, poprzez uszkodzenie komórek jajowych. Jeśli zatem planowana jest u Ciebie chemioterapia, a jesteś w wieku przedmenopauzalnym i chciałybyś w przyszłości mieć dzieci, możesz poprosić swojego lekarza o kontakt z poradnią zajmującą się zachowaniem płodności.

Inne objawy uboczne związane z chemioterapią, takie jak: bóle głowy, zmiany nastroju, pogorszenie koncentracji, są niespecyficzne i nie wymagają specjalnego postępowania. Jeśli jednak są uciążliwe i zaburzają znacząco codzienną aktywność, przydatny może stać się kontakt z psychologiem.

## Chemioterapia doustna

Niektóre cytostatyki mogą być stosowane w postaci tabletek czy kapsułek do przyjmowania w domu.

Pozostają jednak nadal cytostatykami i mogą, chociaż rzadziej, wywoływać objawy uboczne typowe dla chemioterapii dożylniej. Mogą też dawać objawy typowe dla danego cytostatyku, niespotykane w innych sytuacjach.



## Zapytaj o to swojego lekarza onkologa!

Podczas przyjmowania cytostatyków doustnych w domu, bardzo ważne jest ściśle stosowanie się do zaleceń lekarza i przestrzeganie zalecanej dawki leku, pory dnia oraz korelacji z posiłkami i innymi lekami. Koniecznie zatem upewnij się, czy dobrze zrozumiałaś zalecenia swojego lekarza.

W takich przypadkach niezmiernie ważna jest wiedza na temat objawów ubocznych, umiejętność ich rozpoznawania i postępowania w razie wystąpienia powikłań. Szczególnie ważna jest możliwość stałego kontaktu z lekarzem i/lub personelem medycznym. Pomocne mogą się okazać także dzienniczki dla pacjenta, pozwalające odnotowywać i kontrolować właściwe dawkowanie, jak również materiały informacyjne, które możesz zabrać do domu i sięgnąć do nich w razie potrzeby.

**Jeśli planowane jest u Ciebie leczenie chemioterapią doustną, upewnij się, że wszystko dobrze zrozumiałaś, otrzymałaś odpowiednie materiały oraz masz zapewniony w razie potrzeby odpowiedni kontakt z personelem, który gwarantuje Ci poczucie bezpieczeństwa. Chemioterapia doustna może być skuteczna i bezpieczna pod warunkiem prawidłowej i pełnej współpracy pacjenta i lekarza.**

## HORMONOTERAPIA

Leki hormonalne stosowane są w przypadku hormonozależnych raków piersi. Celem ich zastosowania jest uniemożliwienie pobudzania komórek nowotworowych przez estrogen produkowany w organizmie pacjentki. Warunkiem skuteczności leczenia hormonalnego jest obecność receptorów dla estrogenów w komórkach raka.

Hormonoterapia może być stosowana zarówno w leczeniu przedoperacyjnym, pooperacyjnym jak i w leczeniu choroby przerzutowej.

W leczeniu pooperacyjnym zwykle stosuje się ją przez 5-10 lat. W leczeniu choroby przerzutowej można stosować jeden lek nawet kilka lat, dopóki nie nastąpi progresja choroby lub nie pojawią się nieakceptowalne objawy uboczne. Na efekt leczenia hormonalnego zwykle trzeba poczekać dłużej niż na efekt chemioterapii, trwa to przynajmniej 6 – 8 tygodni. Leki hormonalne nie wywierają jednak tak ostrych i uciążliwych działań niepożądanych jak chemioterapia, chociaż nie są ich pozbawione.

Wszystkie leki hormonalne mogą powodować: uderzenia gorąca, suchość pochwy, osłabienie popędu płciowego.

Grupy leków hormonalnych jakie mogą być zastosowane, różnią się w zależności od tego, czy kobieta jest przed czy po menopauzie.

## Tamoksyfen

Jest lekiem antyestrogenowym, którego działanie polega na zahamowaniu łączenia się estrogenów z receptorami w komórce nowotworowej.

Stosowany jest w formie tabletek w dawce 20 mg, przyjmuje się 1 tabletkę na dobę o stałej porze dnia. Tamoksyfen jest aktywny u kobiet zarówno przed, jak i po menopauzie, w leczeniu pooperacyjnym oraz w leczeniu choroby rozsianej. Poza typowymi objawami każdej hormonoterapii, leczenie tamoksyfenem może powodować przerost błony śluzowej macicy (co w skrajnych przypadkach może prowadzić nawet do raka endometrium), oraz powikłania zakrzepowozatorowe. Mając te działania uboczne na uwadze, w każdym przypadku obrzęku i bólu kończyny, nasilonego stanu zapalnego żyłaków, duszności czy bólu w klatce piersiowej, nieregularnych krwawień z dróg rodnych, należy bezwzględnie skontaktować się z lekarzem.

Podczas leczenia tamoksyfenem zalecana jest raz w roku wizyta u ginekologa z wykonaniem USG przezpochwowego i oceną grubości błony śluzowej macicy.

## Zahamowanie funkcji jajników

Ta forma terapii dotyczy jedynie kobiet przed menopauzą, u których produkcja estrogenów odbywa się w jajnikach. Zahamowanie czynności jajników może być wykonane za pomocą farmakoterapii, tzw. supresja farmakologiczna lub chirurgicznie na drodze usunięcia jajników.

Obie metody są równie skuteczne, jednak supresja farmakologiczna jest odwracalna: po odstawieniu leku może nastąpić powrót czynności jajników. Supresję farmakologiczną wybiera się przeważnie do leczenia pooperacyjnego, czyli uzupełniającego. Stosuje się ją wtedy zwykle przez 5 lat, najczęściej łącznie z tamoksyfenem lub eksemestaniem, a następnie odstawia. Takie postępowanie ma zapewnić optymalną skuteczność hormonoterapii u młodych kobiet przed menopauzą. Największą jej skuteczność wykazano u chorych w wieku do 35 lat oraz u chorych starszych, miesiączkujących po chemioterapii.

W chorobie przerzutowej, gdzie leczenie najczęściej jest przewlekłe i długotrwałe, lekarze chętniej proponują usunięcie jajników. Daje to bowiem efekt trwałej menopauzy i pozwala, w miarę wskazań medycznych, zastosować sekwencję różnych metod hormonoterapii, skutecznych jedynie u kobiet po menopauzie. Zwiększa to różnorodność dostępnych opcji terapeutycznych.

**Jeżeli jesteś kobietą przed menopauzą, u której planuje się hormonoterapię, a chciałabyś w przyszłości mieć dziecko, skontaktuj się przed wdrożeniem leczenia z właściwą poradnią, specjalizującą się w zachowaniu płodności. Przedyskutuj ten aspekt ze swoim onkologiem.**

Najczęstszymi objawami ubocznymi wyłączenia czynności jajników są objawy menopauzy, które u kobiet młodych, dotychczas regularnie miesiączkujących, mogą być szczególnie nasilone i uciążliwe. Przy długotrwałej blokadzie jajników można zaobserwować efekt obniżonej gęstości kości. Farmakologiczna blokada jajników wiąże się z cyklicznym, zwykle raz w miesiącu, podawaniem podskórnym leku. Czasami obserwuje się odczyn w miejscu wkłucia.

## Inhibitory aromatazy

Są to leki blokujące enzym aromatazę, przekształcający androgeny w estrogeny głównie w tkance tłuszczowej i guzie nowotworowym, aktywne jedynie u kobiet po menopauzie. Należą do nich anastrozol, letrozol i eksemestan. Budowa chemiczna i mechanizm działania anastrozolu i letrozolu wobec eksemestanu są nieco odmienne, pozwalające na zastosowanie tego ostatniego po niepowodzeniu terapii anastrozolem i/lub letrozolem. Stosowane są w pooperacyjnym leczeniu uzupełniającym i leczeniu choroby przerzutowej. Są lekami w postaci tabletek o różnej gramaturze, w zależności od preparatu. Stosuje się jedną tabletkę na dobę, o stałej porze dnia, niezależnie od posiłku.

Najczęstszymi objawami ubocznymi związanymi z przyjmowaniem inhibitorów aromatazy są: bóle kostno-mięśniowe, szczególnie drobnych stawów dłoni, stóp, kolan, oraz sztywność poranna stawów. W trakcie leczenia można też zaobserwować obniżenie gęstości kości, które czasami może być znaczne i prowadzić do osteoporozy lub ją nasilać.

**Podczas leczenia inhibitorem aromatazy zaleca się wykonanie raz w roku badania gęstości kości – densytometrii.**

Zalecane jest również codzienne uzupełnianie diety preparatami wapnia i witaminy D3. Zapytaj o to swojego onkologa!

Wśród innych, rzadszych objawów niepożądanych leczenia inhibitorem aromatazy można zaobserwować: zmęczenie, osłabienie, niegroźne, przemijające wysypki, nudności, bóle brzucha.

## Fulwestrant

Jest unikatowym preparatem antyestrogenowym, nieodwracalnie blokującym receptor estrogenowy i wpływającym na zmniejszenie ilości tego receptora. Stosowany jest raz w miesiącu, w postaci domięśniowej. Skuteczność fulwestrantu udowodniono w leczeniu choroby przerzutowej u kobiet po menopauzie, po niepowodzeniu leczenia tamoksyfenem lub tamoksyfenem i inhibitorem aromatazy. Najczęstsze objawy uboczne to: ból i odczyn miejscowy w miejscu iniekcji, ból brzucha, osłabienie.

## Bisfosfoniary

Bisfosfoniary to leki wpływające na odbudowę tkanki kostnej (tzw. obrót kostny), które są rutynowo stosowane w leczeniu osteoporozy, oraz (w zdecydowanie większych dawkach) w leczeniu chorych z przerzutami do kości. U chorych na raka piersi, które są po menopauzie wykazano zmniejszenie ryzyka zgonu z powodu raka piersi oraz ryzyka wystąpienia przerzutów do kości. Z tego powodu u chorych po menopauzie w ramach leczenia uzupełniającego można rozważyć stosowanie bisfosfoniarów w dawkach typowych dla leczenia osteoporozy.

## LECZENIE CELOWANE - TERAPIA CELOWANA

Jest to nowoczesna terapia przeciwnowotworowa, wykorzystująca jeden z dobrze poznanych celów (stąd nazwa) molekularnych (np. białko HER2) – będące jednym z kluczowych mechanizmów w przekazywaniu komórkom nowotworowym sygnału do namnażania się. Zablockowanie w komórkach raka piersi białka HER2, poprzez zastosowanie takich leków jak trastuzumab, pertuzumab, lapatynib, zwiększa skuteczność chemioterapii i/lub hormonoterapii oraz zmienia przebieg choroby nowotworowej. Inne terapie celowane w raku piersi obejmują zastosowanie inhibitorów białka mTOR lub białek CDK4/6, przez co przywracana jest wrażliwość komórek nowotworowych na hormonoterapię.

Terapia anti-HER2, najczęstsza terapia celowana stosowana w raku piersi, jest rozważana w przypadku wykazania nadmiernej ilości (nadekspresji) receptora HER2, na powierzchni komórek nowotworowych. Obecność nadekspresji wykrywa się dzięki specjalnemu barwieniu komórek nowotworowych w materiale histopatologicznym (uzyskanym w procedurze biopsji gruboigłowej lub po leczeniu chirurgicznym). Wynik oznaczony jako 3+ potwierdza nadmierną ekspresję receptora HER2. W niektórych uzasadnionych medycznie przypadkach, lekarz prowadzący może zlecić dodatkowe badanie, które wykrywa zwiększoną ilość genów HER2 „produkujących” receptor HER2. Jeśli wynik jest pozytywny, potwierdza to nadmierną ekspresję receptora (tzw. pozytywny wynik FISH/CISH – od ang. Fluorescent lub Chromogenic in situ hybridization). Nadmierna ekspresja HER2 wiąże

się z większą aktywnością nowotworu i tendencją do szybszego tworzenia przerzutów.

Dlatego lekarz w takich przypadkach, w ramach leczenia uzupełniającego, proponuje zastosowanie trastuzumabu, blokującego działanie receptora HER2. Aktywność i skuteczność trastuzumabu jest największa, gdy podawany jest w skojarzeniu z chemioterapią lub hormonoterapią. W ramach leczenia uzupełniającego trastuzumab jest stosowany przez 12 miesięcy.

W przypadku konieczności zastosowania leczenia przedoperacyjnego, chore na HER2-dodatniego raka piersi, otrzymują chemioterapię w skojarzeniu z trastuzumabem. Takie postępowanie istotnie zwiększa prawdopodobieństwo całkowitego zniszczenia guza przed leczeniem chirurgicznym (tzw. całkowita odpowiedź patologiczna).

Trastuzumab jest stosowany w formie dożylniej lub podskórnej. W przypadku formy podskórnej stosuje się jedną, standardową dawkę. W przypadku formy dożylniej konieczne jest dostosowanie dawki do wagi pacjentki.

Trastuzumab jest preparatem białkowym i dlatego objawy uboczne związane z jego podawaniem, mogą być typowe dla podania „obcego” białka i odmienne od objawów charakterystycznych dla chemioterapii. Najczęstsze objawy uboczne związane z pierwszą dawką trastuzumabu to: dreszcze, gorączka, wysypka, przyspieszone bicie serca, nudności, wymioty, a w skrajnych rzadkich przypadkach – spadek ciśnienia tętniczego ze wstrząsem włącznie. Jeśli objawy te wystąpią w trakcie wlewu leku, wlew najprawdopodobniej zostanie przerwany i podane zostaną dodatkowe leki odczulające, takie jak np. sterydy, leki antyalergiczne. O ile stan medyczny pacjentki na to pozwoli, wlew zostanie wznowiony. Przy kolejnych podaniach objawy te zazwyczaj nie występują.

Trastuzumab jest potencjalnie kardi toksyczny, tzn. może wywierać negatywny wpływ na mięsień serca i układ krążenia. Ryzyko to rośnie wraz z łączną dawką podanych wcześniej antracyklin i wcześniejszym napromienianiem obejmującym serce, oraz u osób ze współistniejącymi schorzeniami układu krążenia. Powikłania ze strony układu krążenia, choć dużo rzadziej, mogą wystąpić u osób uprzednio nieleczonych i bez obciążeń internistycznych. Dlatego lekarz zleca przed leczeniem lub na początku leczenia stosowne badania, takie jak EKG i ECHO serca, aby ocenić wydolność układu krążenia. Kontrolne ECHO serca jest wykonywane kilkakrotnie w ciągu leczenia oraz po zakończonym leczeniu. W razie bezobjawowego spadku parametrów kurczliwości mięśnia serca (frakcja wrzutu lewej komory – LVEF/EF), lekarz może podjąć decyzję o czasowym wstrzymaniu leczenia trastuzumabem i zastosowaniu specjalnego leczenia poprawiającego kurczliwość mięśnia sercowego. Jeśli po kilku tygodniach parametry ocenione w kontrolnym ECHO serca dostatecznie się poprawią, leczenie może być wznowione.

W niektórych przypadkach znacznego spadku frakcji wyrzutowej i upośledzenia kurczliwości, a także przy współistniejących objawach niewydolności krążenia, mogą istnieć wskazania do całkowitego zaprzestania terapii.

Kardiotoksyczność związana z leczeniem trastuzumabem jest czynnościowa i najczęściej odwracalna, a w jej przebiegu zwykle nie dochodzi do trwałego uszkodzenia mięśnia serca.

W przypadku choroby przerzutowej (leczenie paliatywne) HER2-dodatniego raka piersi stosuje się na pierwszym etapie leczenia dożylnie dwa leki anti-HER2 – trastuzumab i pertuzumab, skojarzone na początku przez 4 miesiące z chemioterapią. Takie postępowanie pozwala znacząco wydłużyć przeżycie

chorych w porównaniu do samego trastuzumabu i jest światowym standardem leczenia paliatywnego HER2-dodatniego raka piersi. W przypadku progresji (dalszy postęp choroby) po zastosowaniu ww. leczenia opartego na 2 lekach anti-HER2, można rozważyć zastosowanie lapatynibu skojarzonego z kapecytabiną lub inhibitorem aromatazy.

Lapatynib hamuje wzrost komórek raka poprzez inny, wewnątrzkomórkowy mechanizm oddziaływania na receptor HER2. Stosowany jest zwykle w skojarzeniu z chemioterapią – cytostatykiem kapecytabiną, lub hormonoterapią. Lapatynib jest lekiem w postaci doustnej. Powinien być przyjmowany jednorazowo w ciągu dnia (cała dawka, tj. 5 tabletek, na raz), codziennie, co najmniej 1 godzinę przed posiłkiem lub 1 godzinę po posiłku, popijany szklanką wody. Tabletki powinny być przyjmowane w całości.

W przypadku pominięcia dawki leku o ustalonej porze dnia, należy przyjąć lek jak najszybciej będzie to możliwe, w tym samym dniu. W przypadku gdy pominięty został jeden dzień, należy opuścić ten dzień terapii, a w następnym dniu przyjąć o stałej porze tę samą dawkę preparatu co dotychczas – bez zwiększania dawki – i dalej kontynuować regularne przyjmowanie leku. Jeśli przerwa w przyjmowaniu preparatu jest dłuższa lub zdarza się częściej, należy poinformować o tym swojego lekarza, który podejmie decyzję co do dalszego postępowania.

## Uwaga!

Przy terapii preparatem lapatynib przeciwwskazane jest jedzenie owoców granatu, papai, grejpfrutów, picie soku grejpfrutowego, które mogą wchodzić w niekorzystne interakcje z lekiem!

Istnieją również grupy leków przeciwwskazanych w trakcie terapii, które należy odstawić na kilka, kilkanaście dni przed włączeniem terapii lapatynibem. Należy także poinformować lekarza o wszystkich lekach, substancjach, ziołach, które są przyjmowane oraz każdorazowo konsultować ich zażywanie z onkologiem. Do tych substancji należą m.in.: żeńszeń, echinacea, ziele dziurawca, niektóre antybiotyki, niektóre leki antyarytmiczne i nasercowe, przeciwdrgawkowe, przeciwwirusowe, przeciwgrzybicze, przeciwkwasowe i inne. Lekarz onkolog prowadzący leczenie powinien dysponować listą leków i substancji przeciwwskazanych, którą w razie potrzeby może udostępnić pacjentce jak i lekarzowi pierwszego kontaktu.

W trakcie terapii lapatynibem częstym objawem ubocznym jest biegunka (około 2/3 chorych).

W razie jej wystąpienia należy przyjąć takie same zasady jak przy biegunce związanej z chemioterapią. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia biegunki i jej nasilenia należy przestrzegać następujących zasad związanych z dietą:

- wykluczyć z diety preparaty zawierające laktozę, tj. mleko i pokarmy mleczne, potrawy bardzo pikantne, bardzo słodkie i tłuste, alkohol, kawę, mocną herbatę, warzywa kapustne, produkty bogato resztkowe zawierające ziarna, orzechy, itp.
- pokarmy należy przyjmować małymi porcjami, kilka razy na dobę, podczas biegunki najbardziej wskazane są: banany, mus jabłkowy, ryż, tosty.

Lekarz onkolog może, w zależności od nasilenia objawu, zdecydować o zmniejszeniu dawki preparatu w kolejnych cyklach leczenia. Kilkakrotne powtarzanie się tego samego objawu ubocznego, mimo redukcji dawki, może być wskazaniem do zaprzestania terapii.

Leczenie lapatynibem wiąże się często z występowaniem wysypki (u około 1/3 chorych). Jest to najczęściej wysypka o typie grudkowo – krostkowym, swędząca, dotyczy najczęściej górnej połowy ciała, w tym twarzy i skóry owłosionej głowy. Wysypka jest podobna do trądziku, zapalenia mieszków włosowych, łojotokowego zapalenia skóry. Większość przypadków wysypki ustępuje samoistnie, nie ma specjalnych zaleceń czy wytycznych medycznych co do postępowania w przypadku jej wystąpienia. Wydaje się wskazane używanie łagodnych, hipoalergicznych, nieperfumowanych kosmetyków, w tym preparatów do twarzy niezawierających mydła oraz stosowanie kremu z filtrem przeciwsłonecznym, co najmniej SPF 30.

W razie bardzo nasilonych zmian, mogą istnieć wskazania do przerwania leczenia lapatynibem, ewentualnie do redukcji dawki, a w uzasadnionych przypadkach można zalecić antybiotyki stosowane ogólnie lub miejscowo, względnie maści sterydowe stosowane miejscowo.

Decyzję co do takiego postępowania musi podjąć lekarz prowadzący lub lekarz dermatolog, którego należy poinformować o rodzaju przyjmowanego preparatu.

Podczas terapii lapatynibem mogą występować zaburzenia stanu paznokci i zanokcica. Lekarz prowadzący może wtedy zalecić stosowanie antybiotyków oraz aplikowanych miejscowo płynów odkażających i maści sterydowych.

W rzadkich przypadkach, leczeniu lapatynibem mogą towarzyszyć nudności i wymioty; lek może także wywierać niekorzystny wpływ na mięsień serca, podobnie jak trastuzumab. Postępowanie w przypadku objawów z przewodu pokarmowego jest takie jak przy objawach towarzyszących chemioterapii, a w przypadku zaburzeń funkcjonowania układu krążenia – jak dla trastuzumabu.

## PODSUMOWANIE

Leczenie systemowe jest bardzo ważnym elementem terapii raka piersi. Istnieje wiele metod, które mogą być wykorzystane, w zależności od cech biologicznych guza i stanu klinicznego chorej.

Mimo tak dużej liczby opisanych działań niepożądanych, nie należy się przerażać i trzeba pamiętać o tym, że nie wszystkie objawy występują u każdego chorego oraz nie zawsze mają znaczące nasilenie. Przestrzeganie zaleceń i wskazówek lekarskich niejednokrotnie istotnie je łagodzi lub nie dopuszcza do wystąpienia części z nich.

### Pamiętaj!

**Leczenie systemowe może być bardzo skuteczne i może doprowadzić do wyleczenia lub spowolnienia procesu nowotworowego.**





# KONSULTACJA MERYTORYCZNA

**prof. dr hab. n. med. Piotr Wysocki**

Katedra i Klinika Onkologii,

Uniwersytet Jagielloński – Collegium Medicum

w Krakowie