

Febrilna stanja pri bolnikih z rakom

Bojana Pajk

Normalna telesna temperatura se med dnevom cirkadiano spreminja in niha od vrednosti 36° C v zgodnjih jutranjih urah do preko 37,5° C v popoldanskih. Nenormalen porast temperature preko omenjenih vrednosti označujemo kot vročino, ki je posledica motene termoregulacije. Povzročajo jo različni mikroorganizmi in njihovi toksini, hormoni in kemične snovi, ki povzročijo sproščanje pirogenih citokinov iz različnih celic, ti pa delujejo na toplotno občutljive nevrone v predelu hipotalamusa.

Pri bolnikih z rakom pogosto ugotovimo povišano telesno temperaturo, zlasti če jih zdravimo s citostatiki in/ali obsevanjem. Posledica specifičnega onkološkega zdravljenja je namreč zavrtlo delovanje kostnega mozga in s tem večja dovzetnost za okužbe, ki so pri bolniku z rakom najpomembnejši in najpogostejši vzrok zvišane telesne temperature. Drugi vzroki febrilnih stanj so še maligna bolezen sama ter alergične ali preobčutljivostne reakcije na določena zdravila, krvne derivate ali modulatorje biološkega odgovora. Kadar se pri bolniku z rakom pojavi temperatura, jo moramo obravnavati resno in čimprej ugotoviti njen vzrok, saj lahko ima nepravilno zdravljenje za posledico bolnikovo smrt. Seveda pa ne smemo pozabiti, da se povišana telesna temperatura pojavi tudi pri drugih bolezenskih stanjih, kot so trombembolična stanja, nevroleptični maligni sindrom, zavrnitvena reakcija po transplantaciji kostnega mozga ipd.

Vprašanja, ki si jih najpogosteje zastavimo pri bolniku z zvišano temperaturo, so: Kaj je vzrok zvišane temperature? Kako naj temperaturo zdravimo? Ali je temperatura za bolnika škodljiva? Kako ukrepati, da bo bolnik v času zvišane temperature čimmanj prizadet?

Namen pričujočega prispevka je prikazati najpogostejše vzroke zvišane temperature pri bolniku z rakom in njihovo zdravljenje.

FEBRILNA STANJA ZARADI OKUŽBE

Pri bolnikih z rakom so tako zaradi narave bolezni kot zaradi specifičnega zdravljenja okužbe pogostejše.

Zdravljenje s citostatiki, pogosto pa tudi zdravljenje z obsevanjem, ima za posledico zmanjšano tvorbo krvnih celic v kostnem mozgu – mielosupresijo. Krvne celice, ki nastajajo iz matičnih krvnih celic v kostnem mozgu, imajo sposobnost samoobnove, zato je mielotoksičnost reverzibilna. Trajanje mielosupresije je za različne citostatike različno dolgo, običajno je najbolj izražena med 7. in 14. dnevom po aplikaciji citostatikov (nadir) in izzveni po 21 do 28 dneh. Pri nekaterih citostatikih (mitomicin,

melfelan, karmustin, lomustin) in po obsevanju, ki zajame velik del kostnega mozga (npr. obsevanje medenice, obsevanje polovice telesa), je mielosupresija najbolj izražena med 28. in 35. dnevom po začetku zdravljenja (kasni nadir).

Zdravljenje s citostatiki sicer v večji ali manjši meri prizadene dozorevanje vseh vrst krvnih celic v kostnem mozgu, največkrat pa je najbolj in najprej izražena okvara v dozorevanju levkocitov, zlasti je pomembno zmanjšano dozorevanje nevtrofilnih granulocitov. Zmanjšanje števila levkocitov (granulocitov, limfocitov in monocitov) v krvi pod $4,0 \times 10^9/l$ označujemo z izrazom levkopenija. Nevtropenija pa pomeni zmanjšanje absolutnega števila nevtrofilnih granulocitov v krvi pod $2,0 \times 10^9/l$. Nevtropenija je pri bolniku z rakom dodatno tveganje za okužbo. Povzročitelji okužbe so ne le eksogene bakterije, ampak tudi endogene bakterije in glive, ki so sicer normalno navzoče v človeškem organizmu. Do hujših okužb lahko pride že po manjših kirurških in instrumentalnih posegih, zato jih, če niso nujno potrebni, v času nevtropenije odsvetujemo.

Febrilna nevtropenija

Tveganje za okužbo je še posebej veliko pri znižanju absolutnega števila nevtrofilnih granulocitov pod $0,5 \times 10^9/l$. Če pri takem bolniku enkrat izmerimo temperaturo nad 38,5° C ali dva- ali večkrat v 12 urah temperaturo nad 38° C, govorimo o febrilni nevtropeniji (FN). To je urgentno stanje zaradi možnih zapletov okužbe, kot sta septični šok ali sindrom dihalne stiske (ARDS), katerih smrtnost je še vedno, kljub zdravljenju, preko 50-odstotna. Pomembno je, da pri bolniku z rakom, zlasti če ga zdravimo s citostatiki ali z obsevanjem, kjer je v obsevalno polje vključen velik del kostnega mozga, na okužbo in nevtropenijo takoj pomislimo in ustrezno ukrepamo, saj le tako preprečimo pozne zaplete okužb, ki so lahko smrtni. Pri več kot 60 odstotkih bolnikov z nevtropenijo namreč ne ugotovimo običajnih kliničnih znakov okužbe. Po natančni anamnezi, kliničnem pregledu bolnika in odvzemu kužnin nevtropenične bolnike zdravimo izkustveno s širokospektralnimi baktericidnimi antibiotiki, usmerjenimi proti najverjetnejšim povzročiteljem okužbe pri teh bolnikih. O načinu zdravljenja febrilne nevtropenije se odločimo po pretehtanju rizičnih faktorjev, na podlagi katerih bolnike razdelimo v tri skupine (tabela 1).

Bolnike, pri katerih je pričakovano obdobje nevtropenije krajše od 7 dni in so brez vnetja ustne in drugih sluznic, brez diareje in brez spremljajočih bolezni ter so hemodinamsko stabilni, lahko zdravimo ambulantno s

Tabela 1. Rizične skupine bolnikov z febrilno nevtropenijo

visoko rizični	hematološka neoplazma nevtropenija > 10 dni alogeni transplantacija kostnega mozga spremljajoče bolezni kot KOPB, srčno popuščanje diareja vnetje sluznic hipotenzija dehidracija
srednje rizični	solidni raki, zdravljeni s kemoterapijo z visokimi odmerki citostatikov in transplantacijo s perifernimi matičnimi krvnimi celicami nevtropenija 7-10 dni
nizko rizični	solidni raki, zdravljeni s standardno kemoterapijo nevtropenija < 7 dni brez spremljajočih bolezni

peroralno dvotirno antibiotično terapijo. Trenutno priporočena kombinacija peroralnih antibiotikov za zdravljenje febrilne nevtropenije je ciprofloksacin in amoksicilin/klavulanska kislina.

Bolnike, pri katerih je pričakovano obdobje nevtropenije daljše od 7 dni in so hemodinamsko nestabilni ali pa imajo vnetje sluznic ali diarejo, zdravimo v bolnišnici s parenteralnimi antibiotiki v monoterapiji (npr. cefalosporin tretje generacije ali karbapenem) ali s kombinacijo antibiotikov, najpogosteje s kombinacijo cefalosporina tretje generacije in aminoglikozidnega antibiotika. Pomembno je seveda, da vsakega bolnika s febrilno nevtropenijo skrbno nadzorujemo in glede na potek bolezni in izsledke kužnin zamenjamo antibiotike in, v kolikor je potrebno, uvedemo antimikotik. Z antibiotično terapijo navadno nadaljujemo še 5-7 dni potem, ko absolutno število nevtrofilnih granulocitov poraste nad $0,5 \times 10^9/l$ in je bolnik brez povišane temperature in znakov okužbe.

Rastne dejavnike, ki pospešujejo nastanek granulocitov oziroma granulocitov in makrofagov (G-CSF, GM-CSF), uporabljamo pri zdravljenju FN le izjemoma pri zelo prizadetih bolnikih s prolongirano nevtropenijo, saj koristnost njihove uporabe ob že razviti FN ni dokazana. Smiselno pa jih je uporabiti preventivno za preprečitev FN ob naslednjih ciklih citostatskega zdravljenja. Preventivno jih uporabljamo tudi, da bi skrajšali obdobje nevtropenije pri bolnikih, zdravljenih z intenzivnejšim citostatskim zdravljenjem, in po zdravljenju z zelo visokimi odmerki citostatikov.

V obdobju nevtropenije je pomembno tudi preprečevanje okužb. Med t.i. splošne ukrepe za preprečevanje okužb sodijo higiena rok osebja in bolnika, ustna nega, osamitev bolnika, posebna prehrana. Pri bolnikih, ki so za okužbe bolj dovzetni zaradi prolongirane nevtropenije (bolniki z levkemijami, limfoproliferativnimi boleznimi, AIDS-om, po zdravljenju s transplantacijo kostnega mozga), pa poskušamo preprečiti okužbe tudi z antibakterijskimi,

antimikotičnimi in antivirusnimi zdravili v preventivnih odmerkih.

FEBRILNA STANJA ZARADI MALIGNNE BOLEZNI SAME

Vzrok zvišane telesne temperature ni vedno okužba. Kadar je vzrok febrilnega stanja maligna bolezen, govorimo o tumorski vročini. Najpogosteje je zvišana temperatura eden od simptomov raka pri Hodgkinovi bolezni, akutni levkemiji, Nehodgkinovih limfomih, hipernefromu, kostnih sarkomih, atrijskem miksomu, karcinomih nadledvične žleze, feokromocitomu, tumorjih hipotalamusa. Pri nekaterih rakih pojav zvišane telesne temperature kaže na ponovitev oziroma napredovanje maligne bolezni. Pri bolnikih s Hodgkinovo boleznijo in Nehodgkinovimi limfomi je temperatura lahko eden od znakov bolezni tudi v zgodnjih stadijih bolezni. Poleg zvišane temperature sta neredko prisotna še nočno znojenje in hujšanje. Govorimo o B-simptomih. Le-ti navadno med zdravljenjem izzvenijo in jih v času remisije ni, spet pa se pojavijo ob ponovitvi bolezni. Tumorska vročina je pri najpogostejših solidnih rakih, kot so rak dojke, pljučni rak in rak debelega črevesa, redka. Največkrat jo ugotovimo pri bolnikih z zasevki v jetrih. Katerikoli rak pa lahko s svojim razraščanjem povzroči zaporo organa, kot je npr. zapora sečil, žolčnih vodov ali črevesa, kar ima lahko za posledico tudi zvišano telesno temperaturo zaradi okužb, ki ob tem nastanejo.

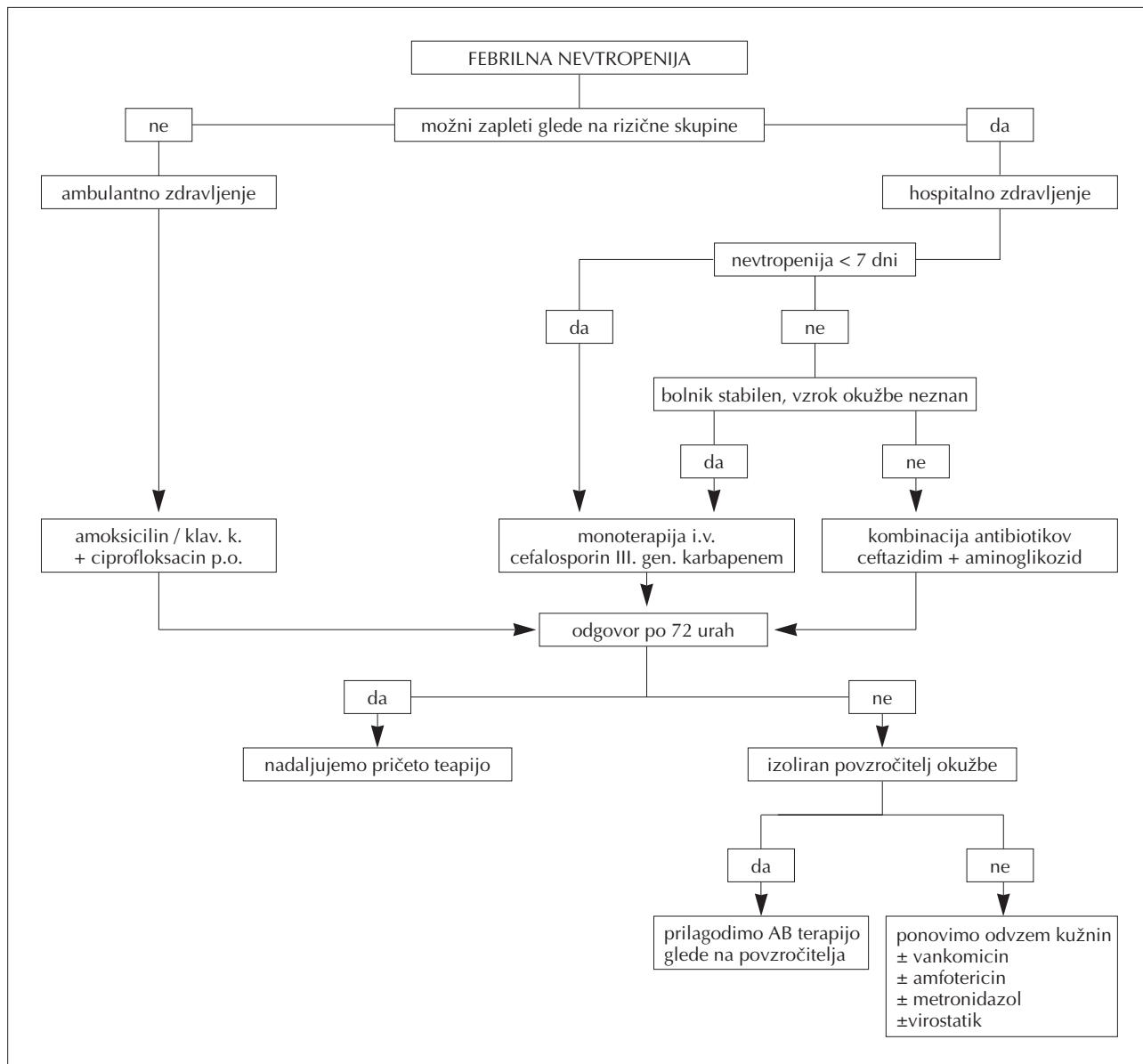
Razlage za nastanek tumorske vročine so različne, kot je večje sproščanje pirogenov iz tumorskih celic oziroma preobčutljivostna reakcija telesa na tumorske celice, kar sproži izločanje pirogenov iz drugih celic organizma. Taka temperatura se lahko pojavlja ciklično, ob določenem času dneva ali intermitentno.

Najboljše zdravljenje tumorske vročine je specifično onkološko zdravljenje raka, ki jo povzroča. Zvišano telesno temperaturo, ki je za bolnika zelo moteča, pa seveda znižujemo tudi s simptomatskimi zdravili, kot so paracetamol in nesteroidni antirevmatiki. Uspešno znižamo tumorsko vročino tudi z glukokortikoidi, ki se jih pogosto poslužujemo za zdravljenje tumorske vročine pri solidnih tumorjih z zasevki v jetrih, zlasti kadar so druge možnosti specifičnega zdravljenja izčrpane. Seveda pa moramo pred tem izključiti morebitno okužbo.

FEBRILNA STANJA ZARADI ZDRAVLJENJA Z DOLOČENIMI ZDRAVILI

Nekatera zdravila, ki jih uporabljamo za zdravljenje raka, lahko povzročijo zvišano telesno temperaturo, ki jo neredko spremlja mrzlica. Primera takih zdravil sta citostatik bleomicin in modulator imunskega odgovora interferon. Pomembno je, da na to pomislimo in že ob aplikaciji zdravila damo tudi zdravila za preprečitev omenjenih reakcij. Tako pri aplikaciji bleomicina največkrat sočasno damo bolniku glukokortikoid, če pa to febrilne reakcije ne prepreči, dodamo antihistaminik in antipiretik. Interferon bolniki v sklopu zdravljenja nekaterih rakov pogosto prejemajo večkrat tedensko. Po navodilih si ga aplicirajo sami ali pa ga prejemajo pri osebem zdravniku.

Algoritem zdravljenja bolnika s febrilno nevtropenijo



Pomembno je, da bolnik pozna možnost pojava zvišane temperature po interferonu in njeno preprečevanje s paracetamolom ali nesteroidnim antirevmatikom, npr. indometacinom, pred naslednjo aplikacijo zdravila.

Tudi novejša biološka zdravila, ki jih že uporabljamo za zdravljenje raka, kot sta monoklonski protitelesi rituksimab in trastuzumab, lahko zlasti ob prvi aplikaciji povzročijo hudo preobčutljivostno reakcijo. Nepravilno ukrepanje ob njej je lahko za bolnika usodno, zato je še kako pomembno, da takšno zdravljenje vodi ustrezno usposobljen zdravnik. Mrzlico s povišano telesno temperaturo lahko povzroči tudi zdravljenje z amfotericinom B. Da bi čimbolj omilili preobčutljivostno reakcijo ob infuziji amfotericina B, zdravilo uvajamo s

postopnim višanjem dnevnega odmerka in večurno infuzijo zdravila. Seveda pa se moramo zavedati, da praktično vsako zdravilo lahko povzroči preobčutljivostno reakcijo z mrzlico, zvišano temperaturo in včasih tudi drugimi znaki alergične reakcije. V takih primerih je pomembno, da ugotovimo, katero zdravilo je reakcijo povzročilo, in ga prenehamo uporabljati.

FEBRILNO STANJE OB TRANSFUZIJI KRVNIH DERIVATOV

Tudi ob transfuzijah krvnih derivatov lahko pride do preobčutljivostnih reakcij, ki se kažejo kot mrzlica in zvišana telesna temperatura. Vzrok zvišane telesne

temperature je običajno posledica učinka protiteles na antigene levkocitov v transfundirani krvi. Pogostejša je pri tistih, ki so transfuzijo že večkrat prejeli. Dvig telesne temperature se pojavi pol ure do dve uri po pričetku transfuzije in mine najkasneje v 24 urah. Zdravimo z antihistaminikom in glukokortikoidom, ki ju ob naslednji transfuziji damo profilaktično. Verjetnost pojava preobčutljivostne reakcije še dodatno zmanjšamo z uporabo obsevanih ali filtriranih krvnih pripravkov.

Poleg zdravljenja vzroka febrilnega stanja bolniku s simptomatskimi ukrepi, kot so hlajenje, hladni napitki in antipiretiki, poskušamo čimbolj izboljšati počutje. Pozorni smo zlasti na primerno hidracijo bolnika. Zavedati se moramo, da je moteno delovanje termoregulatornega sistema pri starejših bolnikih bolj izraženo, zato ti bolniki zvišano telesno temperaturo še posebno težko prenašajo. Neredko pride pri starejših ljudeh v času povišane telesne temperature do motenj srčnega ritma, srčnega popuščanja, dehidracije in metabolnih motenj.

SKLEP

Vsako febrilno stanje pri bolniku z rakom je za zdravnika alarm. Prepozno in nepravilno zdravljenje febrilna nevtropenija je lahko za bolnika smrtno nevarna. Zvišana temperatura lahko pomeni tudi napredovanje rakave bolezni ali preobčutljivostno reakcijo na zdravilo. Poleg vzročnega zdravljenja povišano telesno temperaturo vedno zdravimo tudi simptomatsko. Pri bolniku z rakom v terminalni fazi bolezni ob zvišani telesni temperaturi

ukrepamo le s simptomatskimi ukrepi, kot so hlajenje in antipiretiki.

Literatura:

1. Pizzo PA. Fever in immunocompromised patients. *N Engl J Med* 1999; 341:893-900.
2. Vovk M. Febrilna nevtropenija-definicija. V: Beović B, Černelč P, Čižman M, Čufer T eds. Febrilna nevtropenija. *Med Razgl* 1996; 35(suppl 7):1-6.
3. Young SD, Feld R. Approaches to the management of infections in cancer patients with neutropenia. V: Cavalli F, Hansen HH, Kaye SB eds. *Textbook of Medical Oncology*, 2nd ed. Martin Dunitz, 2000, 565-581.
4. Klastersky J. Treatment of infectious complications. 23rd ESMO Congress: Nov 1998; Athens, Greece. Educational Book. European Society for Medical Oncology, 1998: 121-4.
5. Freifeld A, Marchigiani D, Walsh T et al. A double blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1999; 341:305-11.
6. Lazarus HM, Creger RJ, Gerson SL. Infection emergencies in oncology patients. *Semin Oncol* 1989; 16:543-60.
7. Ozer H, Armitage J, Bennet CL, Crawford J et al. 2000 update recommendation for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: Evidence-based, clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 2000; 18:3558-85.

