

Efectele adverse consecutive tratamentului citostatic la animalele de companie

Side effects following cytostatic treatment in pets

Diana M. Alexandru (Albu)*, Maria Crivineanu, Răzvan Dobre

Universitatea de Științe Agronomice și Medicină Veterinară București, Facultatea de Medicină Veterinară

E-mail: *albu.dm@gmail.com

Cuvinte cheie: oncologie veterinară, cancer, chimioterapie, citostatice, efecte adverse

Key words: veterinary oncology, cancer, chemotherapy, cytostatics, side effects

Rezumat

Dezideratul tratamentului citostatic este acela de a distruge cât mai multe celule neoplazice, având cât mai puține efecte adverse asupra organismului. Acest obiectiv este dificil de atins datorită toxicității mărite și neselectivității agenților citostatici. Citotoxicitatea chimioterapicelor determină apariția efectelor adverse, ce sunt întâlnite la nivelul tuturor țesuturilor, aparatelor și sistemelor organismului. În prezent, complicațiile și efectele nedorite apărute în urma chimioterapiei sunt studiate, încercându-se o reducere a acestora. Scopul acestui referat este analiza informațiilor acumulate privind efectele adverse întâlnite consecutiv terapiei citostatice, fiind prezentate cauzele și factorii care duc la apariția lor, gradele de toxicitate asupra organismului precum și metode de reducere a acestora.

Abstract

The purpose of cytostatic treatment is to destroy as many neoplastic cells as possible with as few adverse effects on the body as possible. This goal is difficult to achieve due to the increased toxicity and non-selectivity of the cytotoxic agents. The cytotoxicity of chemotherapies results in adverse effects occurring in all body tissues, organs and systems. Nowadays, complications and unwanted effects resulting from chemotherapy are being studied trying to reduce them. The purpose of this review is to analyze the gathered information on the side effects following cytostatics therapy, presenting the causes and factors leading to their occurrence, the levels of toxicity to the organism as well as methods of reducing them.

1. Introducere

Boala canceroasă este una dintre cele mai răspândite patologii, ocupând locul 2 ca frecvență după afecțiunile cardiovasculare. Abordarea terapeutică în oncologie constituie o provocare datorită rezultatelor inconstante și efectelor secundare negative (4).

Atât în medicina umană, cât și în cea veterinară, efectele adverse datorate terapiei citostatice au dus la apariția unei percepții negative privind tratamentul și prognosticul în maladiile canceroase.

În prezent, proprietarii animalelor de companie diagnosticate cu cancer sunt reticenți sau chiar refuză instituirea chimioterapiei citostatice, fiind îngrijorați de efectele nedorite

consecutive terapiei. Cuantificarea și evaluarea efectelor adverse induse de citostatice, sunt necesare pentru a putea folosi doza maxim tolerată de organism în condițiile celei mai reduse citotoxicități (18).

Deși sunt numeroși factori care influențează reușita planului de tratament în oncologia veterinară, prevenirea, detectarea timpurie și gestionarea corectă a efectelor secundare reprezintă obiective de bază pentru orice clinician (10).

2. Clasificarea efectelor adverse

Efectele adverse consecutive administrării terapiei citostatice pot fi clasificate după mecanismul de acțiune în efecte de tip:

- *alergic;*
- *idiosincrazic;*
- *mutagen-teratogen;*
- *cancerigen;*
- *toxic.*

Reacțiile alergice pot fi imediate (în urma administrării L-asparginaza) sau tardive (hipersensibilizarea consecutiv administrării de doxorubicină).

Manifestările clinice variază în funcție de tipul reacției alergice (I, II, III, IV), întâlnindu-se pruritul, edemul capului, cianoza mucoaselor, decompensare acută cardiorespiratorie și colaps periferic; în orice situație se impune intervenția cu tratament specific de urgență.

Reacțiile de tip idiosincrazic sunt independente de doză, au determinism genetic și se referă la modificări ale sintezei unor proteine specifice.

Citostaticele sunt cunoscute ca având proprietăți mutagene, inducând o serie de efecte carcinogenetice și eredopatii.

Efectele teratogene sunt maxime în perioada de organogeneză (perioada embrionară), având ca rezultat fie avortul spontan, fie efecte embrio sau fetotoxice.

Efectele de tip toxic sunt dependente de doză și se manifestă prin tulburări funcționale la nivelul unor aparate și sisteme (4,6).

În funcție de țesutul afectat acestea pot fi clasificate în efecte:

- **neurotoxice** (ataxie, letargie, tulburări senzitive și motorii)
- **hematotoxice** (anemie, leucopenie, neutropenie, trombocitopenie)
- **dermatotoxice** (alopecie, erupții maculo papuloase, întârzierea cicatrizării plăgilor)
- **hepatotoxice** (icter, fibroză hepatică)
- **nefrotoxice** (necroză tubulară, insuficiență renală acută/cronică)
- **cardiotoxice** (tahicardie, extrasistole supraventriculare, insuficiență cardiacă)
- **toxicitate pulmonară** (dispnee, tahipnee, tuse)
- **toxicitate digestivă** (stomatită, vomă, diaree, constipație) (2, 7)

3. Relația doză – efecte adverse

Relația doză – efecte adverse este variabilă în chimioterapie, efectele farmacodinamice manifestându-se diferit în funcție de concentrație, repetabilitatea administrărilor, durata tratamentului, forma medicamentoasă, calea de administrare, asocierea cu alte substanțe medicamentoase și particularitățile pacientului tratat (6).

În ultimele două decenii, polichimioterapia a reprezentat strategia de bază în tratarea cancerului datorită avantajelor oferite comparativ cu monochimioterapia.

Citostaticele trebuie combinate astfel încât prin doză, intervalul dintre cicluri și calea de administrare să se obțină efectele terapeutice maxime și minimul efectelor adverse (5).

Totuși, eficacitatea polichimioterapiei este limitată de rezistența multidrug, remisiuni scurte urmate de recidiva tumorii. Creșterea dozei poate ajuta la depășirea rezistenței la medicament dobândită consecutiv expunerii prelungite, determinând o creștere consecventă a ratei de supraviețuire.

Toxicitatea mare împiedică totuși utilizarea unei doze crescute (14, 19).

Dozele de citostatic folosite pentru tratarea unui pacient sunt frecvent limitate de efectele secundare apărute datorită neselectivității agenților antineoplazici. În tratarea cancerului, clinicienii sunt nevoiți să ajusteze doza unui medicament sau chiar să îl înlocuiască cu un agent mai puțin toxic sau mai bine tolerat de organismul gazdă.

Astfel, oncologul utilizează răspunsul toxic la tratament pentru a defini doza optimă individuală. De exemplu, gradul de leucopenie este adesea evaluat pentru a facilita ajustarea dozajului (10, 13).

Dozele mari de citostatic nu sunt singurele care pot determina apariția efectelor secundare, ci și dozele mici dar frecvent administrate, prin efectul cumulativ, pot determina apariția toxicității severe.

Ciclofosfamida, foarte eficientă și frecvent utilizată în oncologia veterinară, poate provoca cistită hemoragică (efect advers grav) chiar dacă dozele administrate sunt reduse.

Pe lângă mielosupresie și simptomele afectării gastro-intestinale, cistita hemoragică este o complicație frecvent raportată atât la oameni (între 2-40%) cât și la câinii tratați cu ciclofosamidă (10%).

Toxicitatea întârziată rezultă din dozele cumulative, iar efectele urotoxice se datorează metabolitului acroleină, care provoacă edeme, ulcerare, hemoragie și necroză la nivelul uroteliului. În cazuri rare, atât la oameni cât și la câini, secundar terapiei cu ciclofosamidă au fost raportate cazuri de carcinom cu celule tranzitoriale al vezicii urinare.

Profilactic, pentru a reduce riscul apariției acestor efecte adverse, studiile de specialitate au demonstrat eficacitatea utilizării unui diuretic (furosemid) concomitant cu administrarea ciclofosamidei (1, 3, 8, 12).

Studiile de actualitate în managementul efectelor adverse ale chimioterapiei susțin combinarea unor substanțe medicamentoase pentru a reduce efectele secundare.

De exemplu, asocierea metotrexatului cu acid folinic permite mărirea dozei deoarece acidul folinic reduce toxicitatea metotrexatului. Prin urmare, cercetările științifice curente se concentrează pe maximizarea dozei pentru a obține cel mai mare răspuns curativ și efectele secundare minime (19).

4. Factorii de risc

Doza, calea și metoda de administrare pot determina în cea mai mare măsură gradul de deteriorare sau deces al celulelor.

În orice caz, există anumiți factori ce pot spori gradul toxicității, precum vârsta, starea fizică a pacientului, starea de întreținere, tipul și agresivitatea tumorii.

De exemplu, pacienții cahectici, geriatrici, cu multiple metastaze și sindroame paraneoplazice nu pot tolera o cură intensă de citostatic.

Tineretul are un metabolism mai intens, realizându-se astfel o descompunere mai rapidă a medicamentului administrat, prin urmare doza va fi mai mare.

În cazul metastazării extinse, în urma afectării masive a organelor și metabolismului, excreția medicamentului poate fi întârziată,

apărând fenomene de toxicitate severă prin prelungirea timpului de înjumătățire al citostaticului.

Chimioterapia modernă presupune adesea utilizarea unor combinații de citostatice pentru o rată mai mare de remisie, dar polichimioterapia presupune și intensificarea efectelor adverse.

De exemplu, pacientul tratat cu ciclofosamidă, doxorubicină și vincristină poate prezenta stomatită, ducând la incapacitatea ingerării hranei și adăpării, ceea ce va crește riscul de cistită hemoragică (efect secundar frecvent întâlnit consecutiv administrării ciclofosamidei).

Deoarece ciclofosamidă și doxorubicina provoacă mielosupresie, infecția bacteriană poate complica stomatita, formându-se un cerc vicios (6, 10).

5. Gradele de toxicitate

Gradele generale de toxicitate rezultate consecutiv chimioterapiei la animalele de companie se încadrează între 1 și 5, în funcție de simptomatologie și severitatea efectelor adverse.

- **Grad 1 – slabă toxicitate;** asimptomatic sau simptome ușoare, intervenția nu este indicată
- **Grad 2 – toxicitate moderată;** simptomatologie minimă care limitează activitățile zilnice, intervenția se realizează prin manevre terapeutice simple, neinvazive
- **Grad 3 – toxicitate severă;** semne clinice severe, care împiedică activitatea zilnică normală dar care nu pun viața pacientului în pericol; necesită intervenția terapeutică și spitalizare
- **Grad 4 – toxicitate ce amenința viața pacientului;** complicațiile pun viața pacientului în pericol, se impun intervenție și spitalizare obligatorie
- **Grad 5 – decesul datorat efectelor adverse** (17)

Chimioterapia afectează organismul în întregime, procentul celulelor afectate depinde

însă de numărul de celule aflate în diviziune. Deși pot fi afectate toate celulele aflate în orice stadiu, moartea celulară nu apare decât dacă celula se divide.

Astfel, populațiile celulare cu un grad ridicat de multiplicare, precum măduva osoasă și mucoasa gastro-intestinală sunt mai sensibile la terapia citostatică. Se anticipează un anumit grad de toxicitate consecutivă chimioterapiei datorită acțiunii agenților antineoplazici asupra celulelor sănătoase aflate în diviziune.

Efectele secundare cu gradele 1, 2 sau 3, frecvent întâlnite precum anorexia, greața, vomă nu justifică modificarea schemei de tratament.

Efectele neașteptate sau toxice, cu gradele 4 și 5, indică severitatea toxicității, periclitând viața pacientului.

În aceste situații se impune reducerea dozei, schimbarea medicației sau chiar încetarea tratamentului pentru o perioadă de recuperare a organismului.

Exemple de efecte adverse grave sunt granulocitopenia severă, insuficiența cardiacă datorată leziunilor musculare cardiace (apărute în urma administrării antraciclinelor), ulceratii hemoragice ce împiedică hidratarea adecvată (10).

Efecte secundare ușoare dar cel mai des întâlnite sunt la nivelul mucoasei gastro-intestinale. De cele mai multe ori, terapia citostatică este asociată cu o terapie profilactică cu scopul de a preveni vomituritia și vomitarea. Prevenirea emesisului se realizează prin utilizarea antivomitivelor (maropitant, metoclopramid) și corticosteroizi pentru efectele întârziate (11, 15).

Eficiența utilizării profilactice a unui antivomitiv reiese din studiul efectuat de Vail și col. în 2007, de unde dintr-un lot de 122 de câini, 94,9% nu au vomitat atunci când a fost administrat maropitant înainte de tratamentul cu cisplatină, comparativ cu doar 4,9% din câinii tratați cu placebo.

S-a demonstrat că maropitantul este sigur și eficient nu doar în reducerea ci chiar în prevenirea completă a emesisului indus de cisplatină (16).

6. Concluzii

Terapia animalelor de companie diagnosticate cu cancer este puternic influențată de frecvența și severitatea efectelor secundare și complicațiilor, astfel înțelegerea adecvată a întregului spectru de efecte adverse este o etapă esențială (9).

În prezent sunt cercetate diverse scheme de tratament ce reduc toxicitatea substanțelor antitumorale asupra organelor și țesuturilor sănătoase.

Alegerea protocolului terapeutic, dozei și medicației profilactice corespunzătoare contribuie la combaterea efectelor adverse consecutive chimioterapiei (19).

Complicațiile și efectele favorabile rezultate în urma terapiei trebuie evaluate astfel încât beneficiile să depășească riscurile asumate.

Pentru remisia rapidă și completă a tumorii este necesară utilizarea unor doze cât mai mari, însă acest obiectiv nu poate fi atins de fiecare dată datorită citotoxicității crescute (5).

Monitorizarea post-terapeutică, cunoașterea efectelor adverse și utilizarea medicației preventive pentru a le combate a dus la îmbunătățirea actului medical în domeniul oncologiei veterinare (10).

Bibliografie

1. **Best MP, Fry DR** (2013). Incidence of sterile hemorrhagic cystitis in dogs receiving cyclophosphamide orally for three days without concurrent furosemide as part of chemotherapeutic treatment for lymphoma. *JAVMA – Journal of the American Veterinary Medical Association*, 243 (7), 1025-1029.
2. **Calman KC, Smyth JF, Tattersall MHN** (1980). Basic principles of cancer chemotherapy. The Macmillan Press, London.
3. **Charney SC, Bergman PJ, Hohenhaus AE, McKnight JA** (2003). Risk factors for sterile hemorrhagic cystitis in dogs with lymphoma receiving cyclophosphamide with or without concurrent administration of furosemide. *JAVMA – Journal of the American Veterinary Medical Association*, 222 (10), 1388-1393.

4. **Crînganu D.** (2009). Patologia animalelor de companie. Oncologie generală. Ed. Printech, București.
5. **Crînganu D, Crivineanu M** (2009). Terapie oncologică veterinară. Ed. Printech, București.
6. **Crivineanu M, Nicorescu V.** (2012). Bazele farmacologiei veterinare. Ed. Printech, București.
7. **Crump K, Thamm DH** (2011). Cancer Chemotherapy for the Veterinary Health Team. Wiley – Blackwell.
8. **Dobson J** (2014). Reducing the side effects of cyclophosphamide chemotherapy in dogs. *Veterinary Record*, 174: 248-249.
9. **Giuffrida AM,** (2017). A systematic review of adverse event reporting in companion animal clinical trials evaluating cancer treatment, *JAVMA – Journal of the American Veterinary Medical Association*, 249:1079-1087.
10. **Goodman M** (1989). Managing the Side Effects of Chemotherapy, *Seminar in Oncology Nursing*, 5: 29-52.
11. **Havsteen H, Nielsen H, Kjaer M** (1986). Antiemetic Effect and Pharmacokinetics of High Dose Metoclopramide in Cancer Patients Treated with Cisplatin-Containing Chemotherapy Regimens. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 31:33-40.
12. **Laberke S, Zenker I, Hirschberger J,** (2014). Mesna and furosemide for prevention of cyclophosphamide – induced sterile haemorrhagic cystitis in dogs – a retrospective study. *Veterinary Record*, 174 (10) 250.
13. **Polton G** (2012). Chemotherapy protocols used in veterinary practice. *In practice*, 34:382-391.
14. **Powis G, Ames MM, Kovach JS** (1981). Dose-dependent Pharmacokinetics and Cancer Chemotherapy. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 6: 1-9.
15. **Schiff E, Ben-Arye E,** (2011). Complementary therapies for side effects of chemotherapy and radiotherapy in the upper gastrointestinal system, *European Journal of Integrative Medicine*, 3: 11-16.
16. **Vail DM, Rodabaugh HS, Conder GA, Boucher JF, Mathur S** (2007). Efficacy of injectable maropitant (Cerenia) in a randomized clinical trial for prevention and treatment of cisplatin-induced emesis in dogs presented as veterinary patients, *Veterinary and Comparative Oncology*, 5: 38-46.
17. **Veterinary Cooperative Oncology Group,** (2011). Common terminology criteria for adverse events (VCOG-CTCAE) following chemotherapy or biological antineoplastic therapy in dogs and cats v1.1. *Veterinary and Comparative Oncology*, 5:1–30.
18. **Vols KK, Heden AM, Kristensen TA, Sandoe P** (2017). Quality of life assessment in dogs and cats receiving chemotherapy – a review of current methods, *Veterinary and Comparative Oncology*, 15:684-691.
19. **Wujcik D** (1992). Current Research in Side Effects of High-Dose Chemotherapy, *Seminar in Oncology Nursing*, 8: 102-112.