

PRAKTYCZNE ASPEKTY W ONKOLOGII KLINICZNEJ

Sebastian Ochendusko
Katedra i Klinika Onkologii CMUJ

PROFILAKTYKA PIERWOTNA GORĄCZKI NEUTROPENICZNEJ

- Neutropenia indukowana chemioterapią jest głównym czynnikiem ryzyka schorzeń infekcyjnych w tym infekcji grzybiczych, posocznic Gram neg, zapaleń płuc, schorzeń naczyniowych OUN a także schorzeń wątroby i nerek
- Śmiertelność związana z FN wynosi od 2% do 21%
- Ryzyko zgonu zależy od wielu czynników w tym: stanu pacjenta, rodzaju nowotworu, obecności schorzeń współistniejących oraz rodzaju powikłań infekcyjnych

PROFILAKTYKA PIERWOTNA GORĄCZKI NEUTROPENICZNEJ

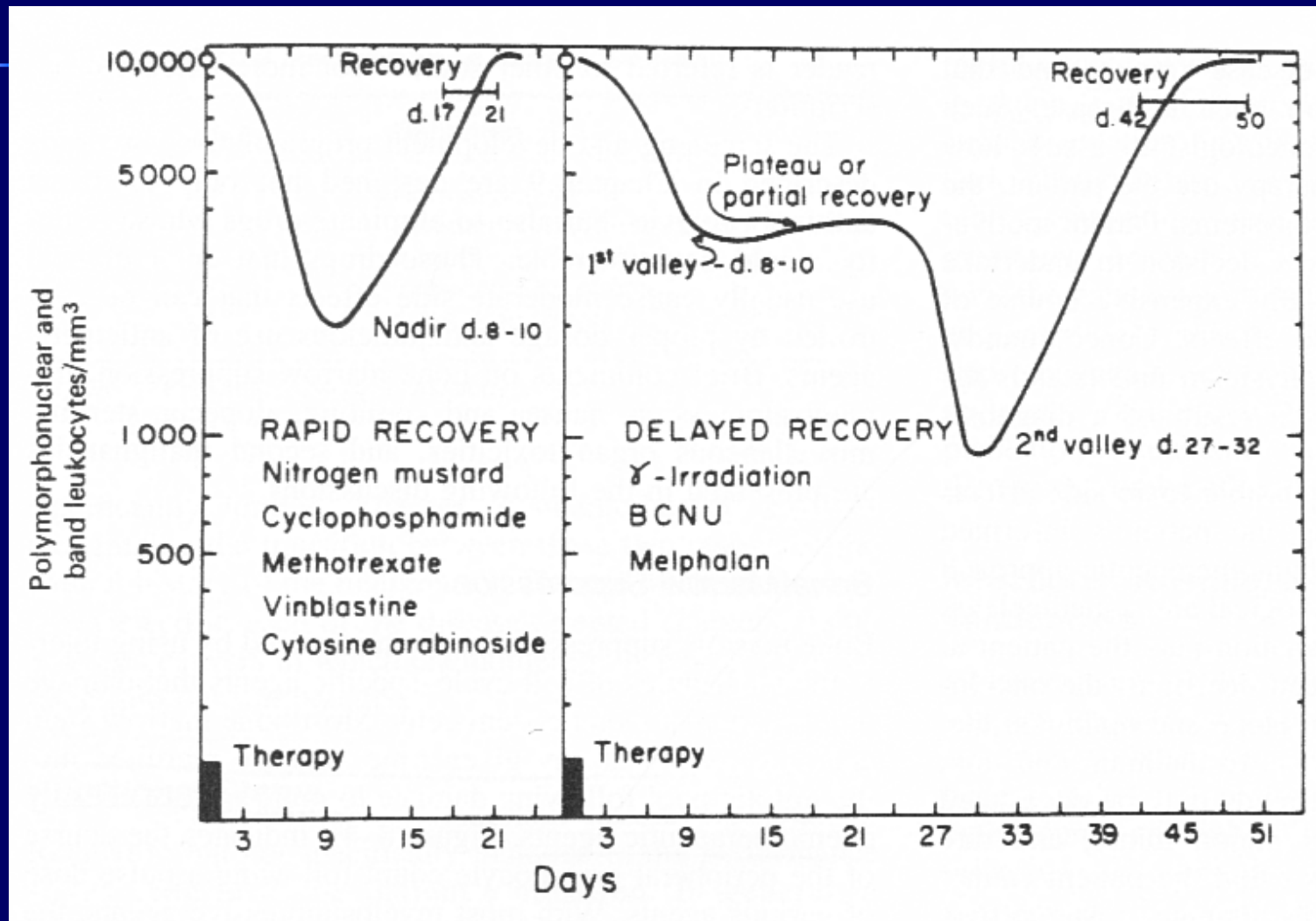
■ Neutropenia:

- chorzy z liczbą neutrofilów $\leq 500/uL$
- chorzy z liczbą neutrofilów 500-1000/uL, u których spodziewny jest dalszy spadek liczby neutrofilów

Grupy chorych z największym ryzykiemn infekcji:

1. Chorzy z liczbą neutrofilów $< 100/uL$
2. Chorzy z szybkim spadkiem liczby neutrofilów
3. Przedłużająca się neutropenia

PROFILAKTYKA PIERWOTNA GORĄCZKI NEUTROPENICZNEJ



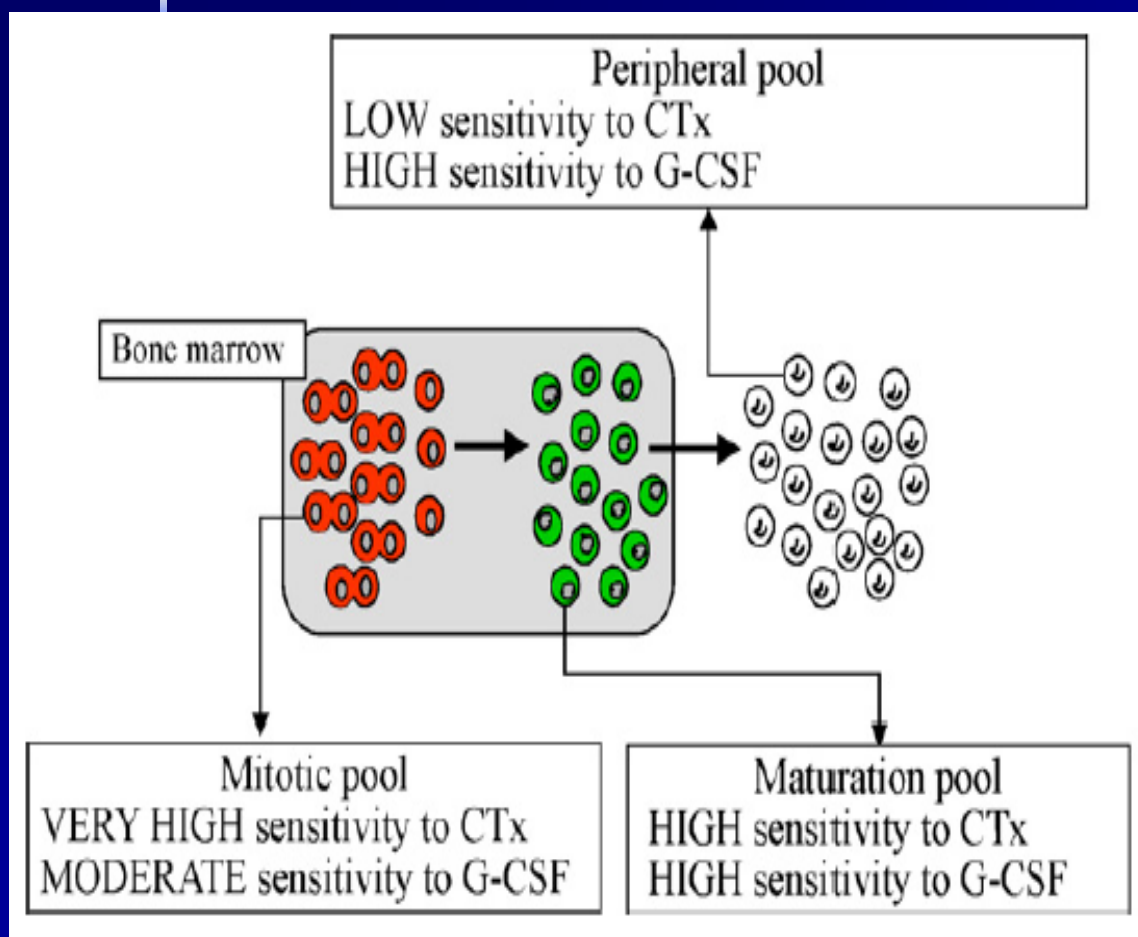
PROFILAKTYKA PIERWOTNA GORĄCZKI NEUTROPENICZNEJ

- Rozwój FN i posocznicy wiąże się nie tylko ze znacznym ryzykiem zachorowań i zgonów, ale przyczynia się także do zmniejszenia dawek cytostatyków lub opóźniania kolejnych cykli chemioterapii
- Wykazano, iż zmniejszenie intensywności dawki cytostatyków (ang. „dose intensity”) może wpłynąć negatywnie na wyniki leczenia

PROFILAKTYKA PIERWOTNA GORĄCZKI NEUTROPENICZNEJ

- Redukcja ryzyka wystąpienia FN:
 - A) stosowanie hematopoetycznych czynników wzrostu (G-CSF, GM-CSF)
 - B) stosowanie antybiotyków

PROFILAKTYKA PIERWOTNA GORĄCZKI NEUTROPENICZNEJ



- Hematopoetyczne czynniki wzrostowe (G-CSF) stymulują proliferację oraz przeżycie neutrofilów i ich prekursorów, a tym samym zmniejszają natężenie i czas trwania neutropenii i FN

PROFILAKTYKA PIERWOTNA GORĄCZKI NEUTROPENICZNEJ

G-CSF:

- Filgastrym – Neupogen, Zarzio
- Peg-filgastrym (pegylowany G-CSF) – Neulasta
- Lenogastrym – Granocyte 34

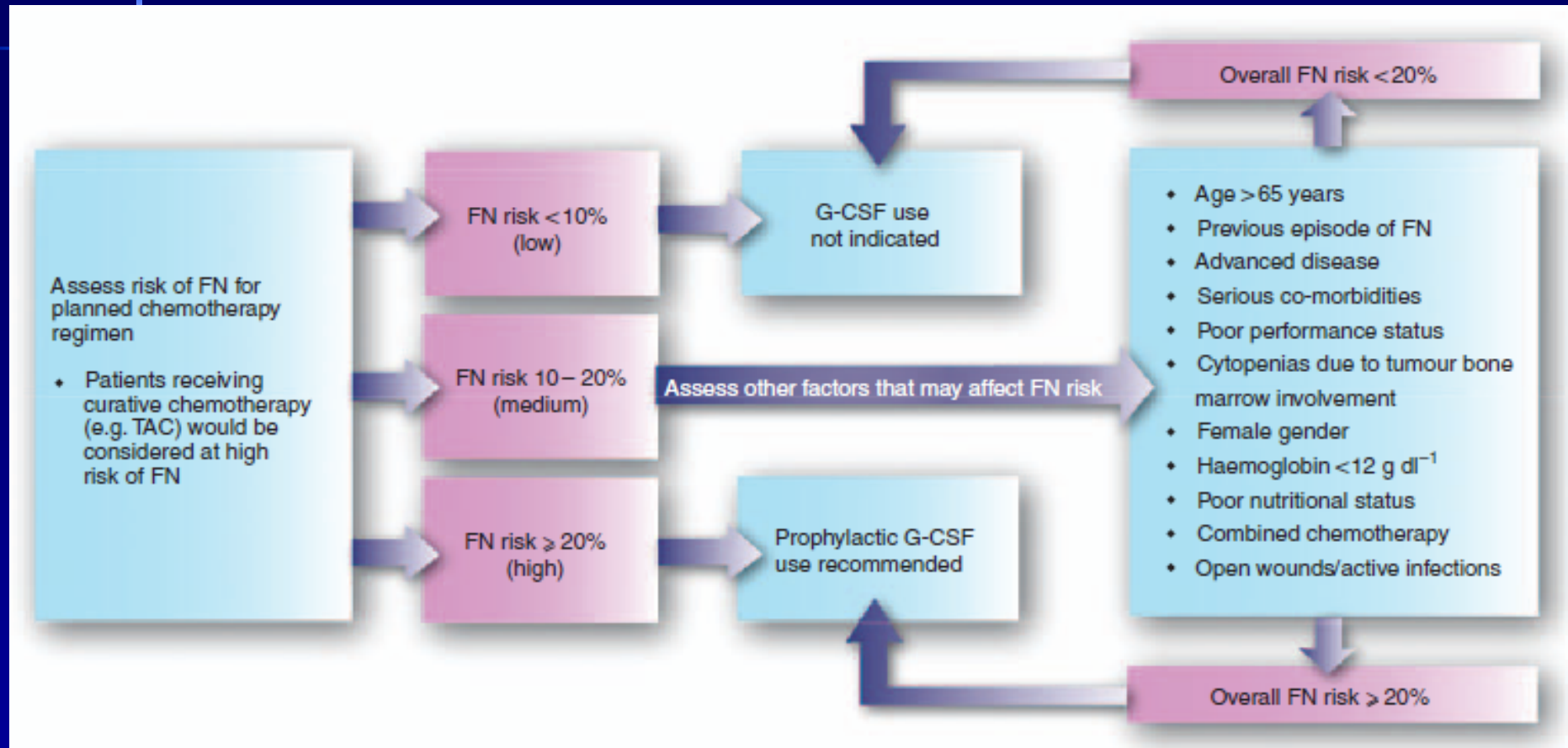
PROFILAKTYKA PIERWOTNA GORĄCZKI NEUTROPENICZNEJ

- G-CSF: podawanie co najmniej 24 godz przed chemioterapią, oraz 24-72 godz po chemioterapii
- G-CSF: podawać do momentu uzyskania bezwzględnej wartości neutrofilów 2tys. – 3tys./uL
- Pegylowany G-CSF powinien być podany raz, 24 godziny po zakończeniu chemioterapii

PROFILAKTYKA PIERWOTNA GORĄCZKI NEUTROPENICZNEJ

- Wytyczne odnośnie zastosowania G-CSF w profilaktyce pierwotnej FN zostały wydane przez:
 - the American Society of Clinical Oncology (*Smith et al, 2006*)
 - the European Organization for Research and Treatment of Cancer (*Aapro et al, 2006*)
 - the National Comprehensive Cancer Network (*Segal et al, 2008*)

PROFILAKTYKA PIERWOTNA GORĄCZKI NEUTROPENICZNEJ



Na podstawie wytycznych EORTC (2006) i ASCO (2006)

PROFILAKTYKA PIERWOTNA GORĄCZKI NEUTROPENICZNEJ STOSOWANIE ANTYBIOTYKÓW

- **Fluorochinolony** są najskuteczniejszymi antybiotykami w redukcji ryzyka wystąpienia FN, są dobrze tolerowane i są niedrogie
- Przy wyborze antybiotyku fluorochinolonowego lekarze powinni kierować się rodzajem patogenów u swoich chorych oraz ich opornością
- W porównaniu do **cyprofloksacyny, lewofloksacyna** jest skuteczna przeciwko bakteriom G+ ale ma mniejszą skuteczność przeciwko *P.aeruginosa*
- *Compliance*: lewofloksacyna 1x/d

PROFILAKTYKA PIERWOTNA GORĄCZKI NEUTROPENICZNEJ

STOSOWANIE ANTYBIOTYKÓW – wytyczne NCCN (2008)

- fluorochinolony u pacjentów wysokiego i pośredniego ryzyka, tj. pacjenci otrzymujący CTH wysokodawkową (guzy lite + chłoniaki) oraz pacjenci z nowotworem hematologicznym (ostra białaczka), u których spodziewana neutropenia może trwać > 7dni
- U pacjentów z guzami litymi otrzymujących standardową cykliczną CTH, u których spodziewana neutropenia będzie trwała < 7dni, profilaktyczne stosowanie fluorochinolonów nie jest zalecane ze względu na ryzyko rozwoju oporności

(można rozważyć fluorochinolony po 1-wszym cyklu, gdy spodziewana neutropenia G4; schematy z etopozydem w raku jądra i DRP, schematy z DTX, VNB i DOX)

PROFILAKTYKA PIERWOTNA GORĄCZKI NEUTROPENICZNEJ

NCCN®

Practice Guidelines
in Oncology – v.2.2009

Prevention and Treatment of
Cancer-Related Infections

[Prevention/Treatment Infection TOC](#)
[Discussion, References](#)

OVERALL INFECTION RISK IN CANCER PATIENTS ^a	DISEASE/THERAPY EXAMPLES	ANTIBACTERIAL PROPHYLAXIS ^d	DURATION
Low	<ul style="list-style-type: none"> • Standard chemotherapy regimens for most solid tumors • Anticipated neutropenia less than 7 d 	None ^g	
Intermediate	<ul style="list-style-type: none"> • Autologous HSCT • Lymphoma • CLL • Multiple myeloma • Purine analog therapy • Anticipated neutropenia 7 to 10 d 	Consider fluoroquinolone prophylaxis ^g or None	
High	<ul style="list-style-type: none"> • Allogeneic HSCT (neutropenic) • Acute leukemia (neutropenic) • MDS (neutropenic) • Anticipated neutropenia greater than 10 d 	Consider fluoroquinolone prophylaxis	
	GVHD	Penicillin and TMP/SMX	
	Alemtuzumab	TMP/SMX	For a minimum of 2 mo after alemtuzumab and until CD4 ≥ 200 cells/mcL

PROFILAKTYKA WTÓRNA GORĄCZKI NEUTROPENICZNEJ

- Stosowana u chorych, u których wystąpiły powikłania spowodowane neutropenią po poprzednim cyklu chemioterapii

LECZENIE CHORYCH Z NEUTROPENIĄ BEZ GORĄCZKI

- Nie powinno się stosować rutynowo G-CSF u chorych z neutropenią bez gorączki

LECZENIE CHORYCH Z NEUTROPENIĄ BEZ GORĄCZKI

- U chorych z neutropenią i gorączką, **nie należy rutynowo stosować G-CSF**
- Czynniki ryzyka zgonu u chorych z gorączką neutropeniczną:
 - wiek \geq 65 lat
 - typ npl (rak płuc, białaczka)
 - choroby współistniejące: PNS, choroby płuc, neerk, wątroby i CSN
 - obecne powikłania infekcji: zapalenie płuc, niskie CTK, bakteriemia, infekcja grzybicza

Ci chorzy powinni otrzymać G-CSF

STOSOWANIE G-CSF U CHORYCH W TRAKCIE RTH +/- RÓWNOLEGŁA CTH

- G-CSF **nie powinny** być stosowane u chorych w trakcie równoległej RTH-CTH, szczególnie jeśli jest ona skierowana na obszar śródpiersia
- Przy braku CTH, stosowanie G-CSF powinno być rozważone u chorych otrzymujących samą RTH, jeśli spodziewane są przerwy w leczeniu spowodowane neutropenią

Piśmiennictwo:

Aapro MS, Cameron DA, Pettengell R, i wsp. EORTC guidelines for the use of granulocyte colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. *Eur J Cancer* 2006; 42; 2433-2453.

Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, i wsp. 2006 Update of Recommendations for the Use of White Blood Cell Growth Factors: An Evidence-Based Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2006; 24; 3187-3205.

Segal BH, Freifeld AG, Baden LR, i wsp. (2008) Prevention and treatment of cancer-related infections. *J Natl Compr Canc Netw* 2008; 6; 122–174

Cullen M, Baijal S. Prevention of febrile neutropenia: use of prophylactic antibiotics. *Br J Cancer* 2009; 101; S11 – S14.

Kelly S, Wheatley D. Prevention of febrile neutropenia: use of granulocyte colony-stimulating factors. *Br J Cancer* 2009; 101; S11 – S14.

LECZENIE ANEMII

■ SKUTKI ANEMII:

- spadek jakości życia chorych nowotworowych: zmęczenie, spadek aktywności fizycznej, upośledzenie funkcji poznawczych
- skrócenie przeżycia u chorych nowotworowych (?)

LECZENIE ANEMII

Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomised trials *Lancet* 2009; 373: 1532–42

Wnioski

- Stosowanie czynników stymulujących erytropozę u chorych z nowotworem zwiększało śmiertelność w fazie aktywnej badania i pogarszało przeżycia całkowite chorych
- Należy rozważnie stosować czynniki stymulujące erytropozę mając na uwadze wszystkie korzyści oraz zwiększone ryzyko zgonu związane z ich stosowaniem

LECZENIE ANEMII

Czynniki stymulujące erytropoezę:

- Epoetyna beta: Neo-Recormon
30000 IU s.c. 1x/tydz
10000 IU s.c 3x/tydz
- 2. Darbepoetyna alfa: Aranesp
s.c co 3 tygodnie

LECZENIE ANEMII

- **Kiedy zacząć?** Hb \leq 10 g/dl
- **Docelowa Hb:** 12-13 g/dl
- **Zyski:** redukcja zapotrzebowania na KKCz (~ 20 %), poprawa jakości życia

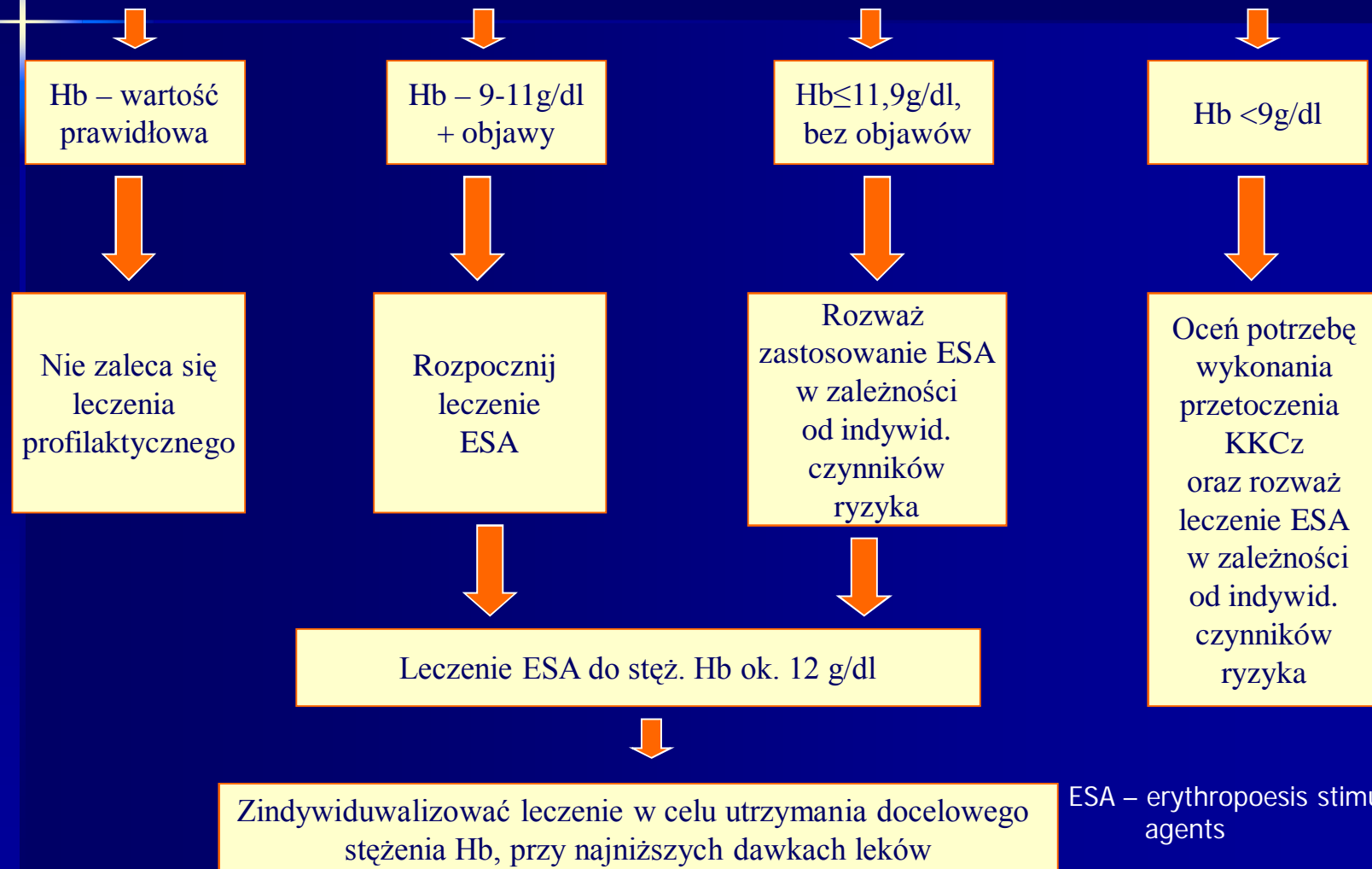
ANEMIA W CHOROBIE NOWOTWOROWEJ

Przyczyny męczliwości uwarunkowane chorobą nowotworową możliwe do leczenia



ANEMIA W CHOROBY NOWOTWOROWEJ

- SKORYGOWAĆ INNE NIŻ CHOROBA NOWOTWOROWA PRZYCZYNY NIEDOKRWISTOŚCI
- W PRZYPADKU NIEDOKRWISTOŚCI WYWOŁANEJ LECZENIEM CHOROBY NOWOTWOROWEJ STOSOWAĆ LECZENIE UWZGLĘDNIAJĄC STĘŻENIE Hb I OBJAWY KLINICZNE



ESA – erythropoiesis stimulating agents

LECZENIE ANEMII

- Kryteria odpowiedzi na leczenie: wzrost wartości Hb o 1,5-2,0g/dl(po 4-6 tygodniach leczenia), wzrost Ht o 6%

LECZENIE BÓLU NOWOTWOROWEGO

■ **OCENA NATĘŻENIA BÓLU:**

VAS : Visual Analogue Score

- 0 – bez bólu
- 10 – najgorszy możliwy do wyobrażenia ból
- 0-3: skuteczne leczenie p/bólowe
- > 7: bardzo silny ból wymagający natychmiastowej interwencji

LECZENIE BÓLU NOWOTWOROWEGO

- LEKI PODSTAWOWE – nieopioidy
 - Paracetamol
 - Ibuprofen
 - Diklofenak
 - Naproxen
 - Metamizol

LECZENIE BÓLU NOWOTWOROWEGO

■ SŁABE OPIOIDY:

- Kodeina
- Dihydrokodeina
- Tramadol

LECZENIE BÓLU NOWOTWOROWEGO

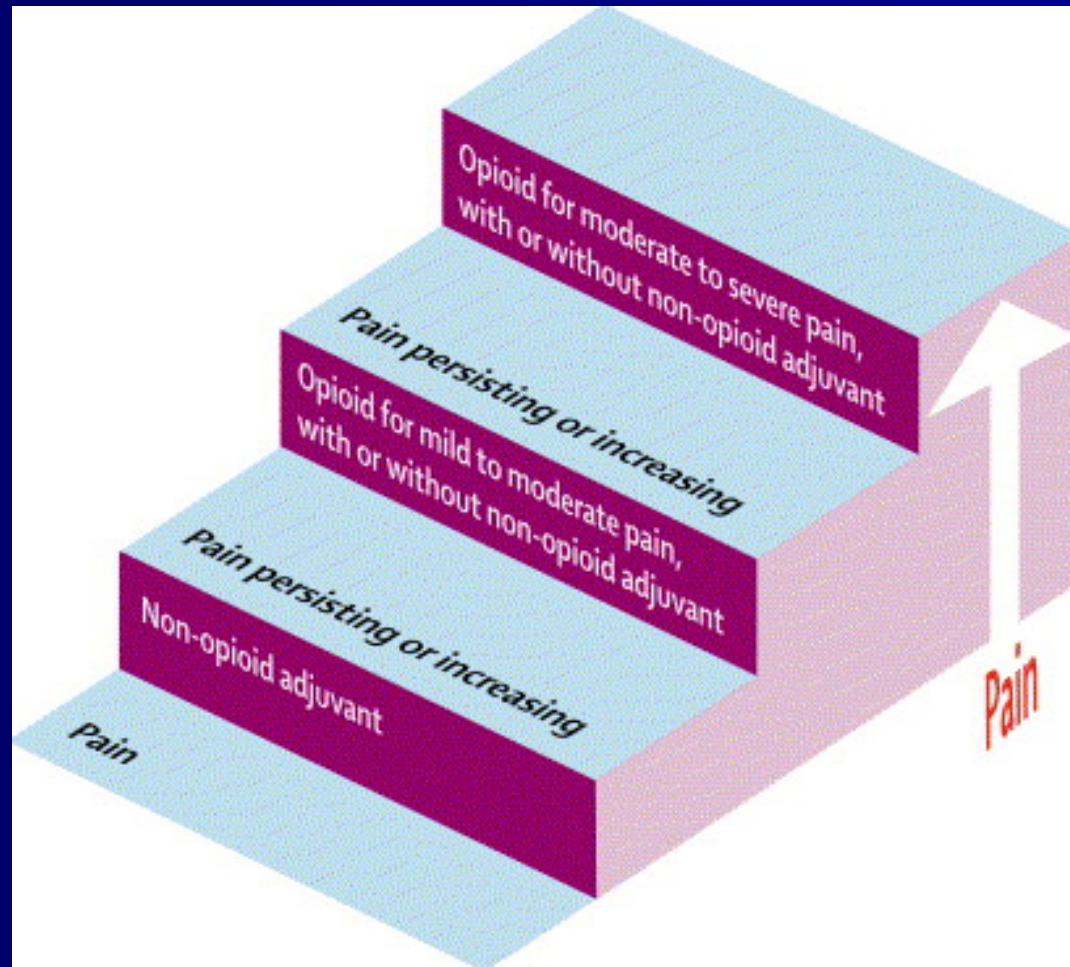
■ SILNE OPIOIDY:

- Morfina
- Fentanyl (Durogesic)
- Buprenorfina (Transtec)
- Metadon

LECZENIE BÓLU NOWOTWOROWEGO

- **LEKI ADJUWANTOWE - STOSOWANE W LECZENIU BÓLU NEUROPATYCZNEGO** (pieczenie, mrowienie)
 1. **Leki p/depresyjne:** amitryptylina, mianseryna, imipramina
 2. **Leki p/padaczkowe:** kwas walproinowy (Depakine), klonazepam, gabapentyna
 3. **Kortykosterydy:** deksametazon

LECZENIE BÓLU NOWOTWOROWEGO



LECZENIE BÓLU NOWOTWOROWEGO

■ „DRABINA ANALGETYCZNA”:

St.I: lek nieopiodowy

+/- lek adjuwantowy

St.II: słabe opioidy

+/- lek nieopiodowy

+/- lek adjuwantowy

St.III: silne opioidy

+/- lek nieopiodowy

+/- lek adjuwantowy

LECZENIE BÓLU NOWOTWOROWEGO

- **MORFINA** – postaciach tabletek:
 1. **Bezpośrednie uwalnianie:** początek działania po 20 min, czas działania ok. 4 godz
 2. **Powolne uwalnianie:** początek działania po 1-2 godz., czas działania ok. 12 godz.

ZAPARCIA!!!!

LECZENIE BÓLU NOWOTWOROWEGO

- **FENTANYL (DUROGESIC); BUPRENORFINA (TRANSTEC)**
 - podawanie: przezskórne (plaster)
 - zmiana plastra co 72 godz (96 godz Transtec)
 - początek działania po 12 godz. → inny opioid musi być podany aby przez ten czas zabezpieczyć chorego
 - mniej zapaść w stos. do morfiny
 - DAWKA:
 - FENTANYL ug/h: dawka dobową MF/3

LECZENIE BÓLU NOWOTWOROWEGO

- **LECZENIE BÓLU KOŚCI SPOWODOWANEGO PRZERZUTAMI:**
 - Radioterapia
 - Terapia systemowa radionuklidami: stront 89, samar 153
 - Bisfosfoniany: alendronian, pamidronian, zoledronian'
 - Deksametazon

LECZENIE BÓLU NOWOTWOROWEGO

BÓL PRZEBIJAJĄCY:

- 2 komponenty bólu nowotworowego: ból ciągły i ból czasowy
- Patomechanizm: przejściowe napady bólu nakładające się na przewlekły stabilny ból u chorych leczonych przewlekłe opioidami
- Ból przebijający występuje u 40-80% chorych z bólem przewlekłym, średnia liczba epizodów na dobę = 4, trwa ok. 30 min
- Dawka leku: słabo skorelowana z dawką dla bólu przewlekłego

Nowotowory i powikłania zakrzepowo-zatorowe

Czynniki ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych nowotworowych

- Unieruchomienie
- Operacje
- Chemioterapia, radioterapia, leczenie hormonalne
- Centralne cewniki żyłne

Nowotowory i powikłania zakrzepowo-zatorowe

- Częstość występowania powikłań zakrzepowo-zatorowych :10 -15%
- Najczęściej u chorych na:
 - gruczolakoraki przewodu pokarmowego produkujące śluz,
 - ostre białaczki(ostra białaczka promielocytowa),
 - szpiczak mnogi,choroba Waldenstroma,
 - zespoły mieloproliferacyjne
 - raki:jajnika ,jelita grubego,pęcherzyka żółciowego,płuca ,trzustki,

Nowotowory i powikłania zakrzepowo-zatorowe

- Mechanizmy aktywacji krzepnięcia w chorobie nowotworowej:
 1. Komórki nowotworowe wytwarzają cz. tkankowy (TF - tissue factor) → tworzy się kompleks TF-VIIa → aktywacja cz. IX i X.
 2. Prokoagulant nowotworowy (Cancer procoagulant - CP): bezpośrednio aktywuje cz. X niezależnie od cz. VII
 3. Komórki nowotworowe aktywują kaskadę krzepnięcia na drodze pośredniej przez sekrecję czynnika martwicy nowotworu (TNF alfa) i IL1.

Nowotowory i powikłania zakrzepowo-zatorowe


- Najczęstsze zespoły:
 - Zakrzepica żylna
 - Zatorowość płucna
 - Wędrujące zapalenie żył powierzchownych (thrombophlebitis migrans)-zespół Trousseau
 - Niebakteryjne zapalenie wsierdzia (endocarditis marantica)
 - Zakrzepica żył wątrobowych –zespół Budda i Chiarri 'ego
 - Zakrzepica drobnych tętnic mózgowych
 - Zakrzepica drobnych naczyń palców

Leczenie powikłań zakrzepowozatorowych u chorych nowotworowych

- Nieprzewidywalne efekty zastosowanych dawek doustnych antykoagulantów spowodowane: chemioterapią, leczeniem hormonalnym, słabym odżywieniem chorego, zażywaniem innych leków, upośledzoną funkcją wątroby
- Trudności w leczeniu doustnymi antykoagulantami wiążą się z ryzykiem nadmiernego krwawienia oraz z ryzykiem nawracającej zakrzepicy
- Większość powikłań krwotocznych oraz powikłań zakrzepowych występuje u chorych z dawkami doustnych koagulantów w zakresie terapeutycznym

Leczenie powikłań zakrzepowozatorowych u chorych nowotworowych

- **Klasyczne leczenie** powikłań zakrzepowych

HDCz  doustny antykoagulant

- **Postępowanie alternatywne:**

enoksaparyna w pełnej dawce terapeutycznej przez pierwszy miesiąc, a następnie $\frac{3}{4}$ dawki początkowej (wyższa efektywność w stos. do postępowania klasycznego, brak zwiększonego zamiennie ryzyka powikłań krwotocznych)

Leczenie powikłań zakrzepowozatorowych u chorych nowotworowych

- Akceptowane jest stosowanie antagonistów wit.K z INR 2-3 gdy heparyna drobnocząseczkowa jest niedostępna.
- W badaniu CLOT wykazano, iż dalteparyna zmniejsza ryzyko zakrzepicy o 49% w porównaniu z doustnymi antykoagulantami, bez zwiększania ryzyka krwawienia
- Filtry w żyłę głównej są zarezerwowane dla chorych z przeciwwskazaniami do leczenia przeciwzakrzepowego

Profilaktyka powikłań zakrzepowozatorowych u chorych nowotworowych

- **Chorzy hospitalizowani:** heparyna niefrakcjonowana, heparyna drobnocząsteczkowa, fondaparinux(chorzy bez krwawień i innych przeciwwskazań)
- **Chorzy ambulatoryjni, bez wywiadu choroby zakrzepowozatorowej, leczeni chemioterapią systemową:** bez rekomendacji do leczenia przeciwzakrzepowego **z wyjątkiem** chorych na szpiczaka leczonych thalidomidem lub lenalidomidem+chemioterapia lub dexamethason(heparyna drobnocząsteczkowa lub acenokumarol,warfarina-INR ~ 1,5)

Profilaktyka powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych nowotworowych

- **Chorzy leczeni chirurgicznie:** niskie dawki heparyny niefrakcjonowanej, heparyna drobnocząsteczkowa, fondaparinux,
- rozpoczynaczenie jak najwcześniej, stosować co najmniej 7-10 dni, jeśli nie ma przeciwwskazań.
- Heparyna drobnocząsteczkowa przez 4 tygodnie u chorych po dużych zabiegach chirurgicznych w obrębie jamy brzusznej/miednicy z pozostałością nowotworu, otyłością i wcześniejszym wywiadem choroby zakrzepowo-zatorowej

Profilaktyka powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych nowotworowych

NCCN®

Practice Guidelines
in Oncology – v.1.2010

Venous Thromboembolic Disease

[Guidelines Index](#)
[VTE Table of Contents](#)
[Discussion, References](#)

INPATIENT VENOUS THROMBOEMBOLISM PROPHYLAXIS

AT RISK
POPULATION

WORKUP

INITIAL PROPHYLAXIS

- Adult patient
- Diagnosis of cancer or clinical suspicion of cancer^a

- Initial Workup:
- History and physical
 - Complete blood count (CBC) with platelet count
 - Prothrombin time (PT)
 - Activated partial thromboplastin time (aPTT)
 - Serum creatinine

Contraindication to anticoagulation treatment^b

No

Yes

Prophylactic anticoagulation therapy^c
(category 1)
± Intermittent pneumatic venous compression device (IPC)
± Graduated compression stockings (GCS)^d

- Mechanical prophylaxis (options)^e
 - IPC ± GCS^d

[VTE Prophylaxis following discharge \(VTE-2\)](#)

Profilaktyka powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych nowotworowych

NCCN®

Practice Guidelines
in Oncology – v.1.2010

Venous Thromboembolic Disease

[Guidelines Index](#)
[VTE Table of Contents](#)
[Discussion, References](#)

VTE PROPHYLAXIS FOLLOWING DISCHARGE AND FOR AMBULATORY CANCER PATIENTS AT RISK

AT RISK POPULATION

- Adult patient
- Diagnosis of cancer
- Patient received VTE prophylaxis during hospitalization
- Cancer inpatient intended for discharge
- Ambulatory patients at risk

Cancer surgery patient

Medical oncology patient

Out of hospital primary VTE prophylaxis is recommended for up to four weeks post-operation (particularly for high-risk abdominal or pelvic cancer surgery patients^f)

[See Inpatient/Outpatient Prophylactic Anticoagulation Therapy \(VTE-C\)](#)

Recommend VTE prophylaxis in high risk settings^g
Consider VTE prophylaxis in other outpatients at risk^h

VTE RISK FACTORS IN CANCER PATIENTSGeneral patient risk factors

- Active cancer
- Advanced stage of cancer
- Cancer types at higher risk:
 - Bladder
 - Brain
 - Gynecologic
 - Lung
 - Lymphoma
 - Myeloproliferative neoplasms
 - Pancreas
 - Stomach
 - Testicular
- Regional bulky lymphadenopathy with extrinsic vascular compression
- Familial and/or acquired hypercoagulability (including pregnancy)
- Medical comorbidities: Infection, renal disease, pulmonary disease, congestive heart failure, arterial thromboembolism
- Poor performance status
- Older age

High risk outpatients on chemotherapy, based on combinations of following risk factors¹

- Active cancers associated with high incidence of VTE: Stomach, pancreas, lung, lymphoma, gynecologic, bladder, and testicular
- Prechemotherapy platelet count > 300,000/mcL
- Prechemotherapy WBC > 11,000/mcL
- Hemoglobin < 10 g/dL
- Use of erythropoietic stimulating agents
- Body mass index 35 kg/m² or greater
- Prior VTE

Treatment-related risk factors

- Major surgery
- Central venous catheter/ IV catheter
- Chemotherapy, especially use of:
 - Bevacizumab
 - Thalidomide/lenalidomide plus high-dose dexamethasone
- Exogenous estrogen compounds
 - Hormone replacement (HRT)
 - Contraceptives
 - Tamoxifen/raloxifene
 - Diethylstilbestrol

Modifiable risk factors

- Smoking, tobacco
- Obesity
- Activity level/exercise

Multiple Myeloma Risk Factors

- M spike > 1.6 g/dL
- Progressive disease
- Hyperviscosity

¹Prospective randomized data are required to assess the benefit and safety of routine VTE prophylaxis in these cancer outpatients. Listed risk factors are limited to cancer populations included in recent prospective, observational studies of cancer outpatients receiving chemotherapy (Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008;111(10):4902-4907, and Mandalà M, Prins M, Labianca C, et al. Acquired and inherited risk factors for developing venous thromboembolism in cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: a prospective trial. *Ann Oncol* 2009, epub August 27, and