

**„NAJCZĘŚCIEJ WYSTĘPUJĄCE
POWIKŁANIA U PACJENTÓW Z
CHOROBAŁĄ NOWOTWOROWĄ W
TRAKCIE LECZENIA SYSTEMOWEGO”.**
Dr n.med. Karolina Radomska

DEFINICJA I ETIOPATOGENEZA

Neutropenia to zmniejszenie bezwzględnej liczby neutrofilów (*absolute neutrophil count* - ANC) $<1000/\mu\text{l}$

- ciężka neutropenia to $\text{ANC} < 500/\mu\text{l}$
- głęboka neutropenia to $\text{ANC} < 100/\mu\text{l}$
- gorączka to temperatura $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ mierzona w jamie ustnej lub na błonie bębenkowej

NEUTROPENIA

DEFINICJA I ETIOPATOGENEZA

najczęstsze powikłanie hematologiczne
spowodowane:

- mielotoksycznym działaniem chemio- i radioterapii
- naciekaniem szpiku kostnego przez komórki nowotworowe

GORĄCZKA NEUTROPENICZNA

- temperatura w jamie ustnej $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ w pojedynczym pomiarze lub $\geq 38^{\circ}\text{C}$ utrzymująca się przez ≥ 1 h
- liczba neutrofilów $< 500/\mu\text{l}$ lub przewidywany spadek do $< 500/\mu\text{l}$ w ciągu 48 h

POSTĘPOWANIE

- ocena czynników ryzyka wystąpienia gorączki neutropenicznej
 - związanych ze stanem zdrowia pacjenta
 - typem nowotworu
 - zastosowanym leczeniem

POSTĘPOWANIE

- **Ocena ryzyka powikłań i zgonu za pomocą skali MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer)**
- **Co najmniej 2-krotne pobranie krwi do badania mikrobiologicznego (za każdym razem z cewnika naczyniowego i żyły obwodowej oraz z innych miejsc, w zależności od podejrzewanej etiologii)**
- **Zastosowanie antybiotykoterapii empirycznej o szerokim spektrum działania w ciągu 2 h od wystąpienia objawów**

CZYNNIKI ZWIĄZANE Z CHORYM

- ≥ 65 lat
- ECOG ≥ 2
- stężenie albumin < 35 g/l
- jeżeli w pierwszym cyklu wystąpiła gorączka neutropeniczna to ryzyko w cyklach 2-6 jest 4 razy większe
- ryzyko wystąpienia gorączki neutropenicznej zwiększa się o odpowiednio 27%, 67% i 125% dla 1, 2 lub 3 chorób współistniejących

CZYNNIKI ZWIĄZANE Z NOWOTWOREM

- rodzaj nowotworu:
 - ostra białaczka/MDS 85-95%
 - chłoniak nieziarniczny 26%
 - ziarnica złośliwa 15%
 - rak płuca 10%
 - rak jelita grubego 5,5%
- zaawansowanie nowotworu
 - w bardziej zaawansowanych nowotworach (≥ 2)
- obecność remisji
 - > u chorych niebędących w remisji
- odpowiedź na leczenie
 - najmniejsze u chorych z CR
 - z PR ryzyko jest większe w przypadku ostrej białaczki w porównaniu do guzów litych
 - ryzyko wystąpienia gorączki neutropenicznej > gdy nowotwór nie odpowiada na leczenie, bądź też gdy w trakcie leczenia dochodzi do progresji

CZYNNIKI ZWIĄZANE ZE STOSOWANYM LECZENIEM PRZECIWNOWOTWOROWYM

Ryzyko neutropenii	Schemat chemioterapii	Profilaktyka G-CSF
>20%	ACVBP, ABVD, BEACOPP, CEC, CHOP-21, DD/DDGc, DHAP, ESHAP, FC, FCR, Hyper CVAD + rytuksymab, ICE/R-ICE, IGEV, MOPPEB-VCAD, R-ESHAP po rytuksymabie, Stanford V	Rekomendowana
10-20%	ACOD, EPOCH, Fludarabina/mitoksantron, Mega CHOP-R-Ara-C cyklofosfamid (MCL), RGemOx, RGemP	Rekomendowana u chorych z grupy wysokiego ryzyka
<10%		Nierekomendowana

SKALA MULTINATIONAL ASSOCIATION FOR SUPPORTIVE CARE IN CANCER (MASCC)

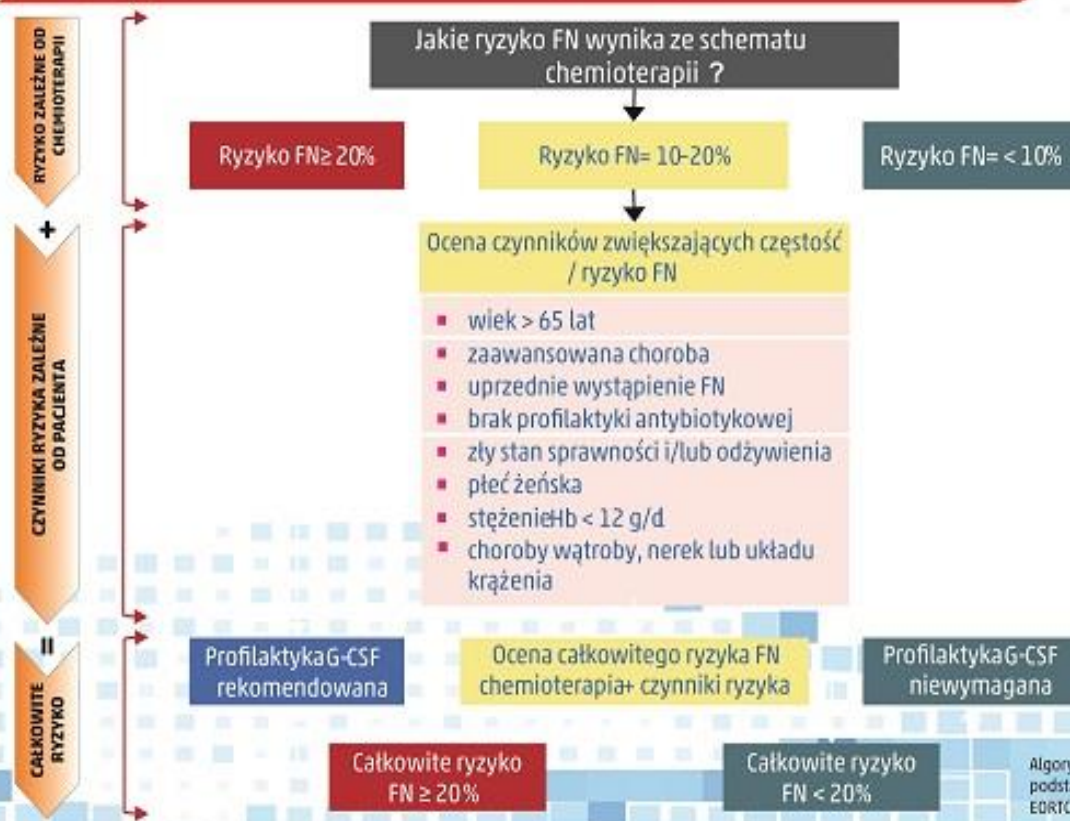
Cecha	Liczba punktów
• pogorszenie stanu klinicznego związane z gorączką neutropeniczną -niewielkie -brak	3 5
• skurczowe ciśnienie krwi >90 mm Hg	5
• bez POChP w wywiadzie	4
• nowotwór lity lub hematologiczny, bez zakażeń grzybiczych w dotychczasowym przebiegu	4
• niewystępowanie odwodnienia wymagającego dożylnej podaży płynów	3
• chory leczony ambulatoryjnie	3
• wiek <60 lat	2

Max liczba punktów to 26
 ≥21 punktów ryzyko powikłań jest niewielkie.

Międzynarodowe wytyczne rekomendują profilaktykę G-CSF u pacjentów z wysokim ryzykiem FN¹⁻⁴



Ocena ryzyka jest rekomendowana na początku każdego cyklu chemioterapii^{1,2}



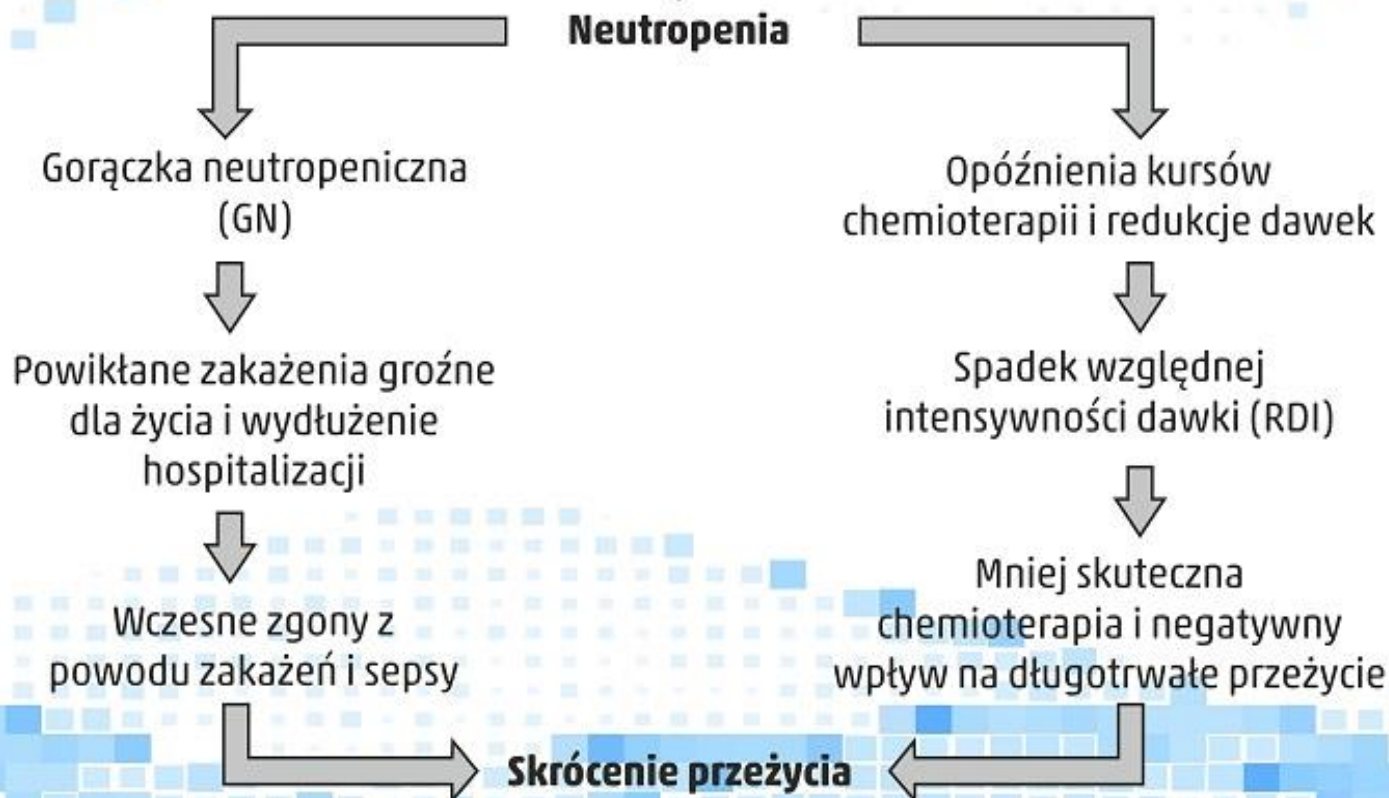
FN (ang. febrile neutropenia) - gorączka neutropeniczna; G-CSF (ang. granulocyte colony stimulating factor) - czynnik wzrostu kolonii granulocytów obojętnochłonnych 1. Aapro M i wsp. Eur J Cancer 2011; 47:8-32. 2. Crawford J i wsp. Ann Oncol 2010; 21:v248-v251. 3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Myeloid Growth Factors v1.2014 4. Smith T i wsp. J Clin Oncol 2006; 24:3187-3205.

Neutropenia po chemioterapii i jej powikłania krótko- i długoterminowe

Chemioterapia mielosupresyjna



Neutropenia

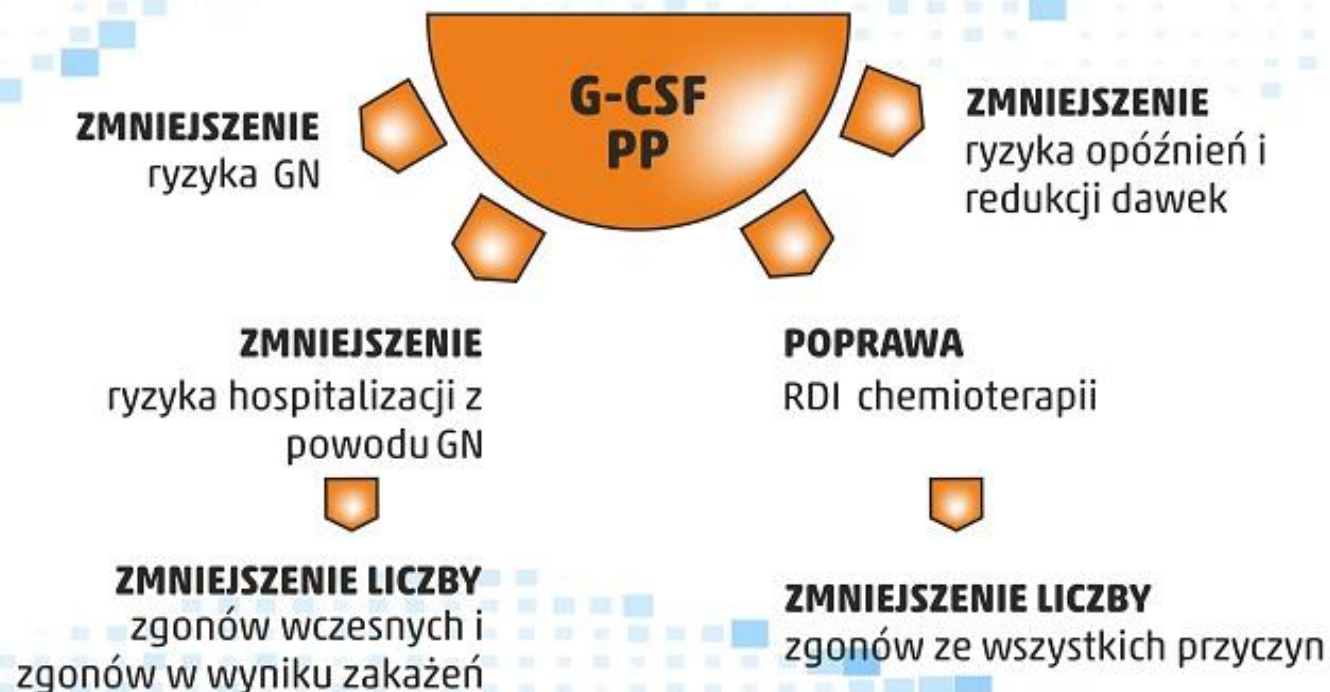


Kuderer NM i wsp. Cancer 2006;106:2258-66. Bosly A i wsp. Ann Hematol 2008;87:277-83. Lyman GH i wsp. J Natl Compr Canc Netw 2009;7:99-108. Chirivella I i wsp. Breast Cancer Res Treat 2009;114:479-84.

POSTĘPOWANIE PROFILAKTYCZNE U PACJENTÓW Z NEUTROPENIĄ BEZ GORĄCZKI

- reżim sanitarny (maseczki, izolacja pacjenta)
- fluorochinolon (ciprofloksacyna lub lewofloksacyna) – u chorych z grupy dużego ryzyka
- leki przeciwwgrzybicze i przeciwwirusowe – u chorych poddawanych allo-HCT lub chemioterapii indukującej remisję w ostrej białaczce szpikowej
- kotrimoksazol – u chorych z czynnikami ryzyka zakażenia *Pneumocystis jiroveci*
- G-CSF lub GM-CSF – w trakcie pierwszego cyklu chemioterapii, jeśli ryzyko gorączki neutropenicznej $\geq 20\%$, a także jeśli wystąpiły powikłania związane z neutropenią po pierwszym cyklu chemioterapii, a redukcja dawek cytostatyków lub opóźnienie ich podania może wpłynąć na przeżycie
- unikanie przedłużonego kontaktu ze środowiskiem z dużym stężeniem spor grzybów (np. duże prace remontowe)

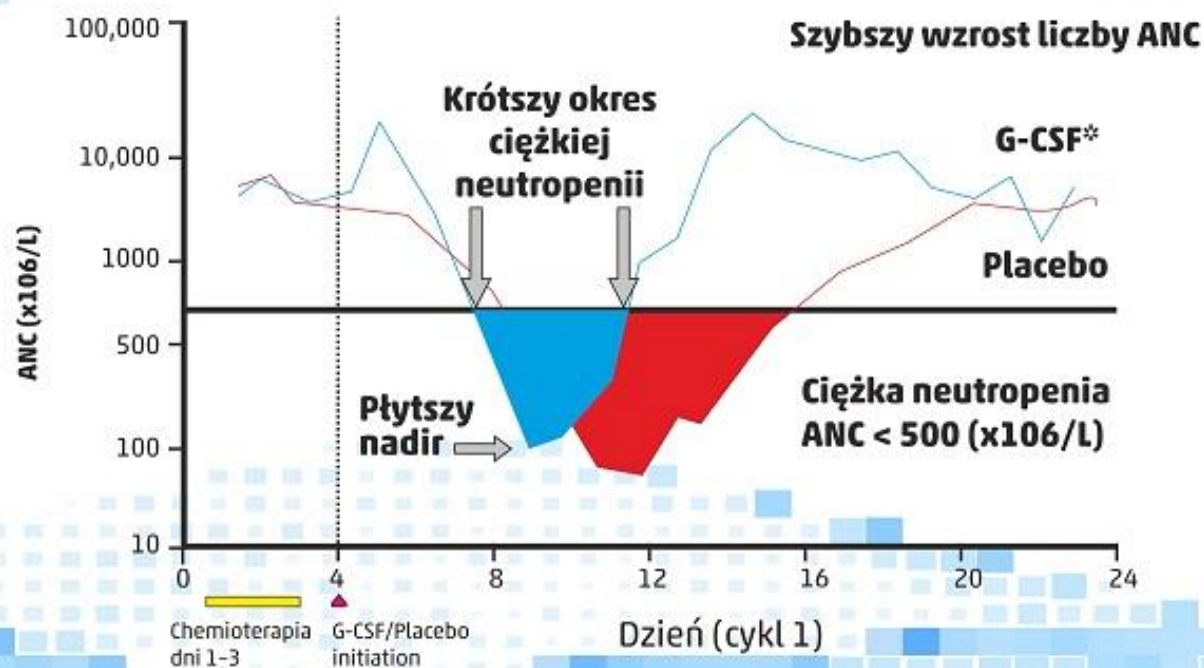
Korzyści kliniczne związane z pierwotną profilaktyką G-CSF



Kuderer NM i wsp. J Clin Oncol 2007;25:3158-67. Pinto L i wsp. Curr Med Res Opin 2007;23:2283-95. Von Minckwitz G i wsp. Ann Oncol 2008;19:292-8. Aapro M i wsp. Crit Rev Oncol Hematol 2010;74:203-10. Von Minckwitz G i wsp. The ASCO 2007 Breast Cancer Symposium, Sept 2007: Abstract 267. Lyman GH i wsp. J Clin Oncol 2010;28:2914-24. Lyman G i wsp. J Clin Oncol 2010;28:15s (suppl; abstr 9141).

G-CSF zmniejsza głębokość i skraca czas trwania neutropenii

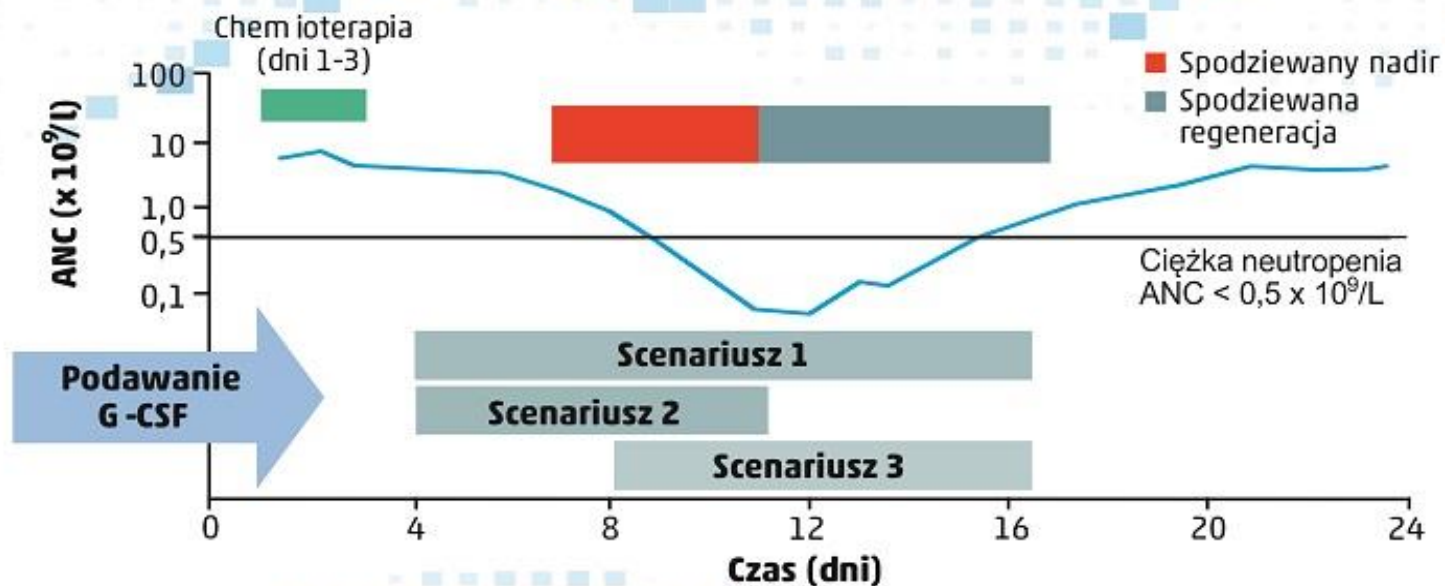
Prawidłowo zastosowany G-CSF skraca i „łagodzi” przebieg nadiru ANC



*Filgrastym

Zaadaptowane z Crawford J, et al. N Engl J Med. 1991;325:164-170

Codzienny G-CSF powinien być podawany przez okres nadiru po chemioterapii



- Scenariusz 1: codzienny G-CSF podawany po upływie 24 godzin od chemioterapii, a następnie raz na dobę aż do przeminięcia spodziewanego nadiru neutrofilów
- Scenariusz 2: codzienny G-CSF rozpoczęty na czas, lecz zbyt wcześnie wycofany; nie podawany w okresie nadiru
- Scenariusz 3: codzienny G-CSF rozpoczęty za późno dla rozwoju komórek prekursorowych granulocytów wystarczającego dla prawidłowej odnowy ANC

Koumakis G i wsp. Oncol 1999;56:28-35. Wykres zaadaptowany z: Crawford J i wsp. N Engl J Med 1991;325:164-70.

KRYTERIA LECZENIA AMBULATORYJNEGO PACJENTÓW Z GORĄCZKĄ NEUTROPENICZNĄ

- miejsce zamieszkania ≤ 1 godzina drogi lub ≤ 48 km od poradni lub szpitala
- lekarz prowadzący – onkolog/hematolog lub lekarz POZ - zgadza się na taką formę leczenia
- chory jest w stanie sprostać wymaganiom organizacyjnym
- pacjent przebywa pod opieką członka rodziny lub opiekuna przez całą dobę
- dostęp do telefonu i środków transportu 24h
- dobra współpraca z chorym na dotychczasowym etapie leczenia

KRYTERIA WYKLUCZAJĄCE LECZENIE AMBULATORYJNE CHORYCH Z FN I MASCC ≥ 21

- $PLT < 10\ 000/\mu l$
- $hgb < 7\ g/dl$ lub $HCT < 21\%$
- $ANC < 100/\mu l$
- zakrzepica żył głębokich lub zatorowość płucna
- udokumentowane omdlenie lub stan przedomdleniowy
- szybko narastające nadciśnienie tętnicze
- istotne klinicznie krwawienie
- płyn w osierdziu
- niepoddające się leczeniu nudności lub wymioty
- świeża lub nasilająca się klinicznie istotna biegunka
- smoliste stolce, świeża krew w stolcu
- stężenie bilirubiny $> 34,2\ \mu mol/l$ lub klinicznie istotne zwiększenie stężenia bilirubiny
- wodobrzusze

KRYTERIA WYKLUCZAJĄCE LECZENIE AMBULATORYJNE CHORYCH Z FN I MASCC ≥ 21

- obecność nie budzącego wątpliwości ogniska zakażenia
- objawy ciężkiej sepsy
- stosowanie antybiotyków ciągu 72 godzin poprzedzających wystąpienie gorączki neutropenicznej
- zakażenie związane z cewnikiem wewnątrznaczyniowym
- zaburzenia stanu świadomości/narządów zmysłów lub drgawki *tachypnoe* lub spływanie oddechu
- upośledzenie czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min)
- ciąża lub laktacja
- niemożność połknięcia leków

KRYTERIA DIAGNOSTYCZNE CIĘŻKIEJ SEPSY

- sepsa z towarzyszącą niewydolnością narządów lub hipoperfuzją tkanek

- zaburzenia krzepnięcia krwi (INR $>1,5$)
- liczba płytek krwi $<100\ 000/\mu\text{l}$
- diureza $<0,5\ \text{ml/kg/h}$ przez >2 godziny, pomimo odpowiedniego nawodnienia
- stężenie kreatyniny $>2,0\ \text{mg/dl}$ ($176,8\ \mu\text{mol/l}$)
- stężenie bilirubiny $>2\ \text{mg/dl}$ ($34,2\ \mu\text{mol/l}$)
- ostre uszkodzenie płuc z $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 <250$, jeśli źródłem zakażenia nie jest zapalenie płuc
- ostre uszkodzenie płuc z $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 <200$, jeśli źródłem zakażenia jest zapalenie płuc
- zwiększone stężenie mleczanu w surowicy
- hipotensja

POSTĘPOWANIE U PACJENTÓW LECZONYCH AMBULATORYJNIE

- codzienne kontrole temperatury
- monitorowania liczby neutrofilów i płytek krwi w celu potwierdzenia regeneracji szpiku kostnego
- wizyty kontrolne w POZ lub PH
- powtarzanie oceny klinicznej przez przynajmniej 3 dni

WSKAZANIA DO HOSPITALIZACJI U CHOREGO Z FN LECZONEGO AMBULATORYJNIE

- zespół przetrwałej gorączki neutropenicznej
- nawrót gorączki
- pojawienie się nowych objawów zakażenia
- brak możliwości zastosowania leczenia doustnego
- konieczność modyfikacji leczenia empirycznego wg wyników antybiogramu

WNIOSKI

- G-CSF powinien być stosowany w profilaktyce w celu:
- utrzymania intensywności dawki w stosowanych schematach chemioterapii
- konieczność zastosowania G-CSF powinna być oceniana indywidualnie przed każdym cyklem chemioterapii z uwzględnieniem ryzyka FN związanego z wybranym schematem leczenia oraz czynników ryzyka ze strony pacjenta
- wystąpienie FN uniemożliwia podanie planowanej dawki chemioterapii co może negatywnie wpłynąć na przeżycie, które ulega znacznej poprawie u pacjentów z NHL leczonych CHOP-21 i otrzymujących RDI>90%(Chivella i wsp. Breast Cancer Res Treat 2009; 114(3):479-484.2009)
- zalecany w przypadku kiedy zmniejszenie intensywności dawki wiąże się z gorszym rokowaniem, np. u pacjentów otrzymujących leczenie z intencją wyleczenia lub istotnego przedłużenia życia.

INNE POWIKŁANIA LECZENIA SYSTEMOWEGO

- Niedokrwistość
- Trombocytopenia
- Powikłania kardiologiczne
- Biegunki
- Nudności i wymioty
- Zaparcia
- Mucositis
- Kserostomia
- Polineuropatia
- Zaburzenia równowagi i/lub koordynacji
- Wysypki
- Zmiana smaku
- Utrata łaknienia
- Zmęczenie
- Utrata owłosienia

NUDNOŚCI I WYMIOTY

- najczęstsze powikłanie leczenia cytostatycznego, występujące u około 70–80% pacjentów
- Nudności i wymioty w zależności od czasu wystąpienia możemy podzielić na:
 - **przepowiadające** - występujące przed podaniem kolejnego cyklu chemioterapii
 - **ostre** - występujące w ciągu pierwszych 24 godzin po zastosowaniu chemioterapii, najczęściej po zastosowaniu cisplatyny, antracyklin, dakarbazyny
 - **późne** - występujące po upływie 24 godzin po zastosowaniu chemioterapii, najczęściej po zastosowaniu cisplatyny, karboplatyny, cyklofosfamidu, doksorubicyny i innych cytostatyków stosowanych w dużych dawkach lub przez kolejne 2 dni.

MUCOSITIS

- jest jednym z najczęściej występujących skutków ubocznych leczenia przeciwnowotworowego
- wiąże się z nasilonymi dolegliwościami bólowymi
- w wielu przypadkach uniemożliwia odpowiednie odżywianie oraz podaż płynów i leków
- często towarzyszą mu zakażenia grzybicze, bakteryjne i wirusowe

POLINEUROPATIA

- *chemotherapy-induced peripheral neuropathy* – CIPN dotyczy ok. 40% pacjentów leczonych chemioterapią
- substancje najczęściej indukujące: pochodne platyny, taksony, alkaloidy barwinka, ***bortezomib, cytarabina, interferon i talidomid***
- najczęściej występują zaburzenia czucia: drętwienia, mrowienia oraz ból
- zaburzenia motoryczne z osłabieniem siły mięśniowej

PIŚMIENNICTWO

1. American Society of Clinical Oncology: American Society of Clinical Oncology: Recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors - Evidencebased, clinical practice guidelines. J. Clin. Oncol., 1994; 12: 2471-2508
2. Freifeld A.G., Bow E.J., Sepkowitz K.A., Boeckh M.J., i wsp., Infectious Diseases Society of America: Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin. Infect. Dis., 2011; 52: e56-e93 doi:10.1093/cid/cir073
3. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein AB, Boyer M, Elting L, Feld R, Gallagher R, Herrsted J, Rapoport B, Rolston K, Talcott J. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: a multinational scoring for identifying low risk febrile neutropenic cancer patients. J Clin Oncol 2000; 18:3038-51
4. Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A., Annane D., i wsp.: Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. Crit. Care Med., 2013; 41: 580-637
5. www.asco.org.