



SZUPPORTÁCIÓS TERÁPIA TÜDŐRÁKBAN

Dr. Gálffy Gabriella P.h.D.

egyetemi docens

Tüdőgyógyintézet Törökbálint

SE. Mellkassebészeti Klinika, Budapest

Továbbképző tanfolyam, Budapest, 2019. január 26. .

Szupportációs lehetőségek

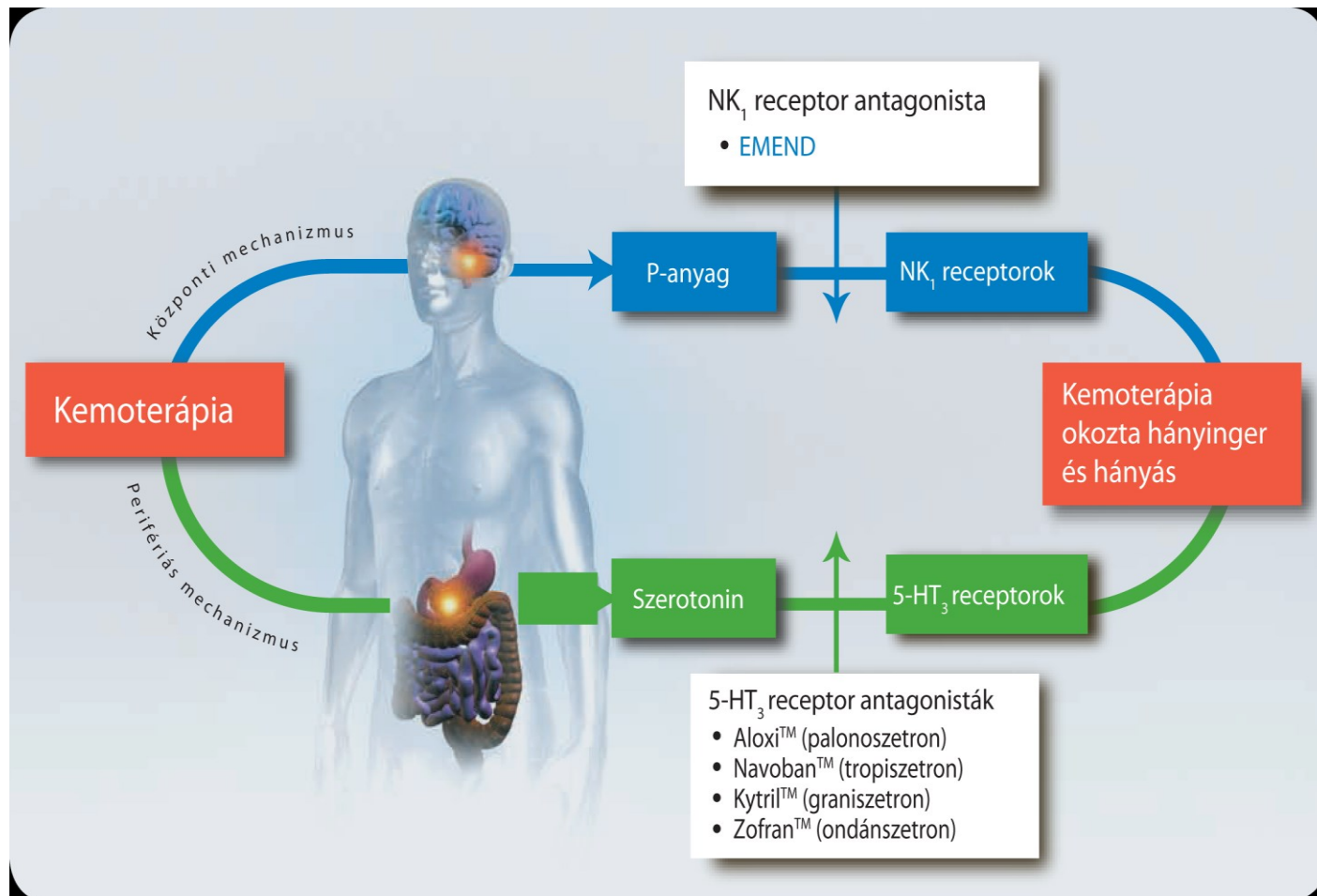
- Hányáscsillapítás (5-HT₃-ser receptor antagonisták, aprepitant)
- **Anemia kezelése**
- **Leukopenia kezelése**
- LMWH kezelés
- Fájdalomcsillapítás
- Cachexia, anorexia kezelése (tápszerek, megestron acetat)
- Csontmetasztázis kezelése

HÁNYÁSCSILLAPÍTÁS

A kemoterápia okozta hányinger/hányás (CINV) kialakulásának mechanizmusa

- Központi folyamat
 - A kemoterápiás szer aktiválja a kemoreceptor-triggerzónát (CTZ)
 - Az aktivált CTZ különféle neurotranszmittereket felszabadítva ingerli a hányásközpontot
- Perifériás folyamat
 - A kemoterápiás szer irritálja és károsítja a gastrointesztinális (GI) nyálkahártyát, ami neurotranszmitter-felszabadulást eredményez
 - Az így aktiválódott receptorok jelzéseket küldenek a hányásközpontnak a vagus afferensein keresztül

A kemoterápia okozta hányinger/hányás (CINV) feltételezett útvonalai



A P-anyag és a neurokinin₁ (NK₁)-receptor útvonal

- Az NK₁-receptorok nagy mennyiségben találhatóak az agy hányingerreflex (hányás)-központjában
- Ez az út főként centrálisan, a nyúltagyi NK₁-receptorok gátlásával kezelhető.
 - Hatása kiterjed mind a heveny, mind a késői szakaszra is
 - Felerősíti a szetronok és a szteroidok hányás- és hányingercsillapító hatását

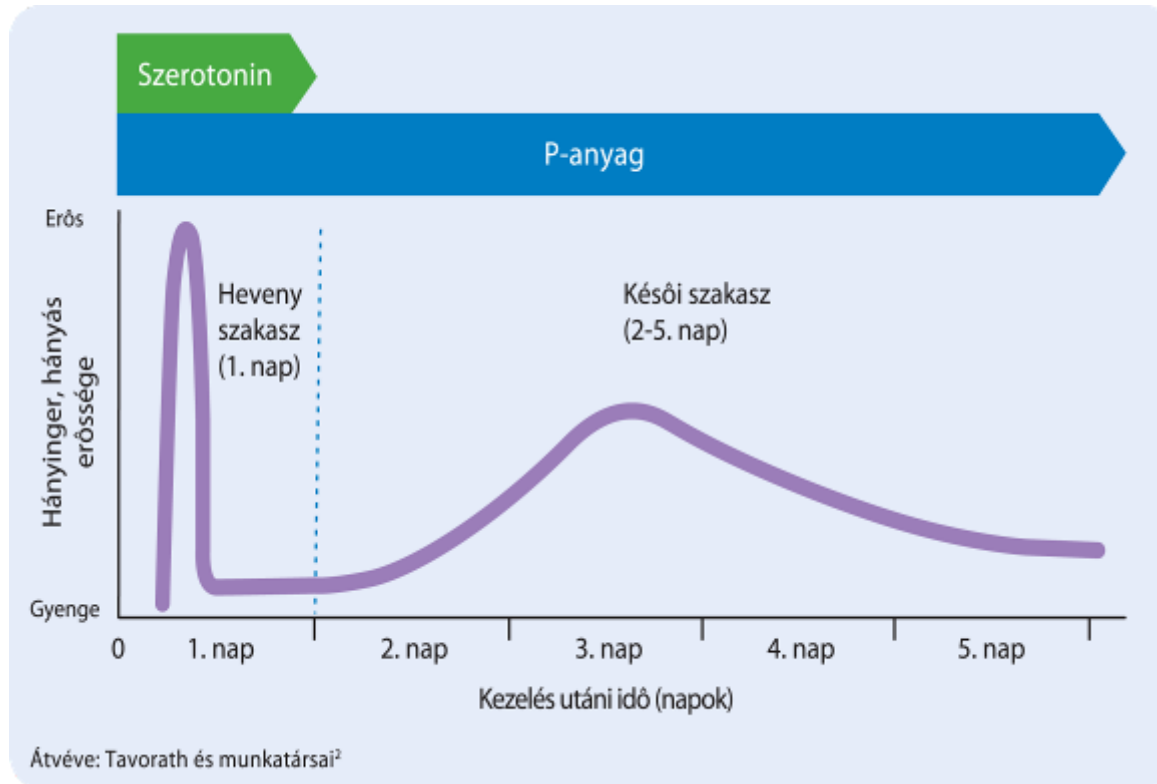
A szerotonin és az 5-HT₃- receptor útvonal

- A szerotonin a hányinger-hányás perifériás útvonalának fő mediátora.
- Ez az út főként a perifériáson felszabaduló szerotonin kötődésének gátlásával kezelhető.
- A szerotoninreceptor-antagonisták kifejlesztése nagy hatást gyakorolt a CINV kezelésére.
- Különösen hatásosak a heveny szakaszban, hatásuk gyenge a késői szakaszban
- Hatásukat főként szteroiddal kombinálva fejtik ki.
-

A kemoterápia okozta hányás és hányinger (CINV) típusai

Típus	Kialakulás, időtartam
Heveny hányás/ hányinger	A kemoterápiát követő első 24 órában
Késői hányás/ hányinger	Legalább 24 órával a kemoterápia után
Anticipátoros hányás/ hányinger	A második vagy egy közbülső kemoterápia előtt, de elkezdődhet bármely ciklus alatt vagy után

A cisplatin-okozta hányinger/hányás (CINV) intenzitása két csúcstól ér el



A hányinger a kemoterápia utáni első 24 órában a legintenzívebb
A második csúcs a 2.-5. nap között észlelhető

A kemoterápiák emetogén potenciálja

A monoterápiában adott kemoterápiák emetogén potenciálja²

Hányás valószínűsége ^a	Kemoterápiás szerek ^b
Magas >90%	<ul style="list-style-type: none">• Cispatin • Mechlorethamin • Streptozotocin • Cyclophosphamid ≥ 1500 mg/m² • Carmustin • Dacarbazin• Dactinomycin
Mérsékelt 30%–90%	<ul style="list-style-type: none">• Cyclophosphamid < 1500 mg/m² • Doxorubicin • Epirubicin • Oxaliplatin • Carboplatin • Cytarabin >1 g/m²• Ifosfamid • Daunorubicin • Idarubicin • Irinotecan
Alacsony 10%–30%	<ul style="list-style-type: none">• Docetaxel • Paclitaxel • Mitomycin • Gemcitabin • Mitoxantron • Fluorouracil • Topotecan• Cytarabin ≤ 1000 mg/m² • Bortezomib • Etoposid • Methotrexat • Cetuximab • Pemetrexed • Trastuzumab
Minimális <10%	<ul style="list-style-type: none">• Bleomycin • Busulfan • Fludarabine • Vinblastin • 2-Chlorodeoxyadenosin • Vincristin • Vinorelbin• Bevacizumab • Rituximab

^a Hányás gyakorisága antiemetikus terápia nélkül. ^b Intravénásan és monoterápiában adva.

Referenciák: Kris MG, et al. American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: update 2006. J Clin Oncol. 2006;24

Nemzetközi irányelvek a hányáscsillapításra, a hányási rizikó alapján³ (MASCC, ASCO, NCCN)

Csoport	Magas		Közepes		Alacsony		Minimális	
	akut CINV	késői CINV	akut CINV	késői CINV	akut CINV	késői CINV	akut CINV	késői CINV
MASCC	5-HT ₃ RA + dexametazon + EMEND	dexametazon + EMEND	1. AC (Antraciklin/Ciklofoszfamid) 5-HT ₃ RA + dexametazon + EMEND 2. Nem AC (Antraciklin/Ciklofoszfamid) 5-HT ₃ RA + dexametazon	EMEND vagy dexametazon dexametazon, 5-HT ₃ RA alternatívaként használható	dexametazon	a	a	a
ASCO	5-HT ₃ RA + dexametazon + EMEND	dexametazon + EMEND	1. AC (Antraciklin/Ciklofoszfamid) 5-HT ₃ RA + dexametazon + EMEND 2. Nem AC (Antraciklin/Ciklofoszfamid) 5-HT ₃ RA + dexametazon	EMEND dexametazon vagy 5-HT ₃ RA	dexametazon	a	a	a
NCCN	5-HT ₃ RA + dexametazon + EMEND +/- lorazepam	dexametazon + EMEND +/- lorazepam	1. AC (Antraciklin/Ciklofoszfamid) vagy válogatott betegeknel 5-HT ₃ RA + dexametazon + EMEND +/- lorazepam 2. Nem AC (Antraciklin/Ciklofoszfamid) 5-HT ₃ RA + dexametazon +/- lorazepam	EMEND +/- dexametazon +/- lorazepam dexametazon vagy 5-HT ₃ RA mindkettő +/- lorazepam	dexametazon +/- lorazepam vagy proklorperazin +/- lorazepam vagy metoklopramid +/- lorazepam	a	a	a

a = nincs rutin profilaxis

MASCC (Multinational Association of Supportive Care in Cancer)

ASCO (American Society of Clinical Oncology)

NCCN (National Comprehensive Cancer Network)

Referenciák: 3. Jordan K, et al. *The Oncologist* 2007;12:1143–1150 www.theoncologist.com

Összefoglalás

- A kemoterápia okozta hányinger/hányás (CINV) heveny és késői szakaszában eltérő kórélettani mechanizmusok játszanak szerepet
 - A heveny szakaszt főként a szerotonin okozza, ellenben a késői szakaszban a P-anyag a jelentős
- A különféle neurotranszmitterek szerepe miatt indokolt a kombinációs terápia alkalmazása
 - A neurokinin-1 (NK₁)-receptor gátlása – kombinációs terápiaiban – jelentős védelmet nyújt a hányinger/hányás kialakulásával szemben
- EMEND[®] (aprepitant)
 - Az NK1 receptor szelektív, nagy affinitású antagonistája.
 - Használatával javítható az antiemetikus terápia hatékonysága
 - jól tolerálható
 - Nagy dózisú ciszplatin mellett kiemelten támogatott.

FÁJDALOMCSILLAPÍTÁS

A tumoros fájdalom osztályozása

- Időtartam alapján
 - acut
 - chronicus (incidentális, áttöréses)
- Pathofiziológia alapján
 - nociceptiv: szomatikus, viszcerális
 - neuropáthiás: deafferentációs, szimpatikus
- Kóreredet alapján
 - tumor: 70 %
 - terápia: 20 %
 - egyéb betegség: 10 %

A hatékony fájdalomcsillapítás feltétele, hogy megtudjuk:

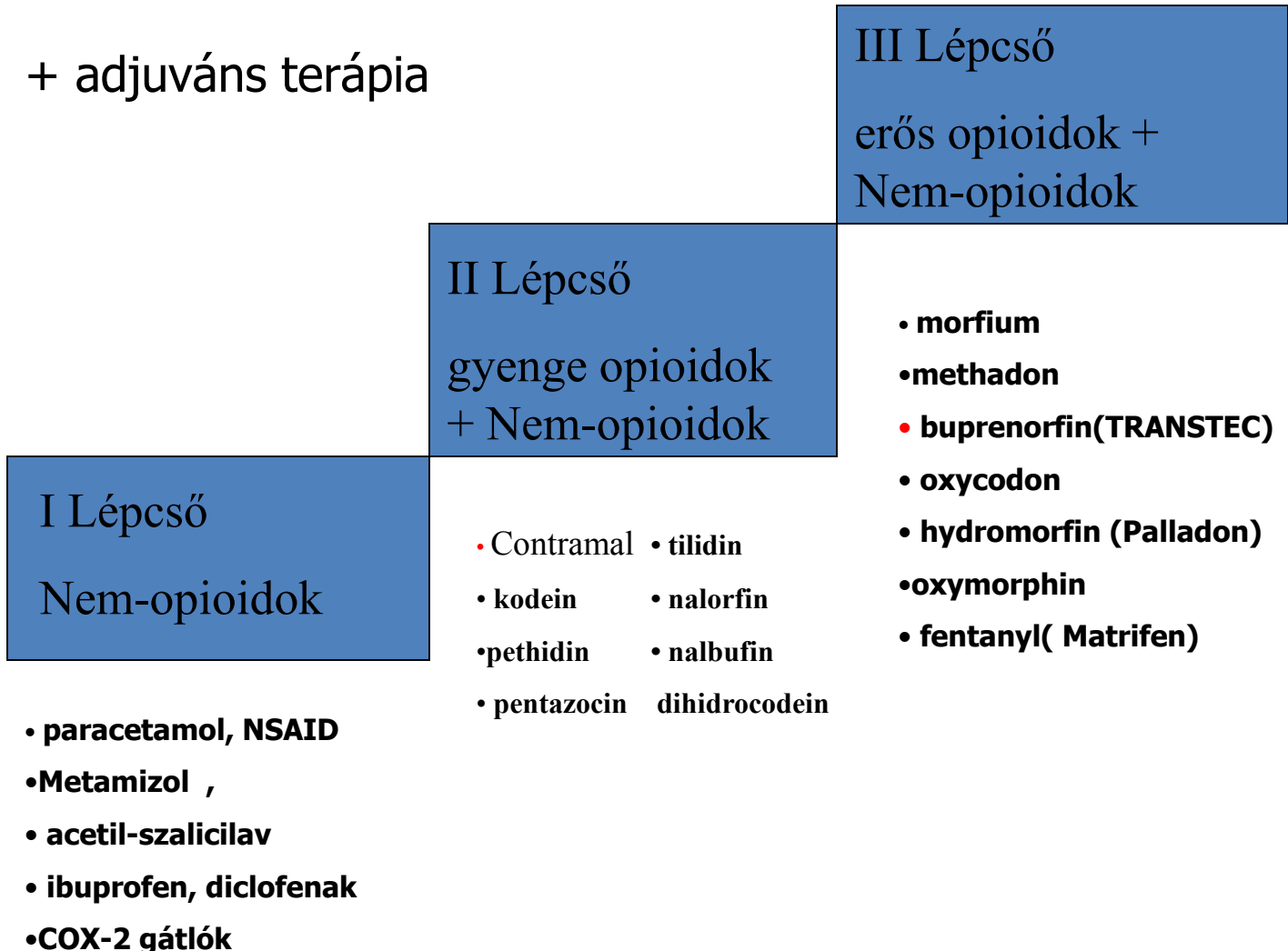
- milyen tényezők hatására csökken/fokozódik/kiváltódik a fájdalom,
- milyen jellegű a fájdalom pl. égő, hasító, görcsös, nyilalló, tompa stb
- lokális a fájdalom, vagy kisugároz
- mennyire heves a fájdalom (enyhe, közép erős, elviselhetetlen (0-10-ig terjedő fájdalomskála))
- állandósult vagy intermittáló a fájdalom, melyik napszakban jelentkezik

Daganat okozta fájdalom

- *csontfájdalom*
- *neuropátiás fájdalom*
- *viscerális fájdalom*
- *sebészeti beavatkozás után*
- *kemoterápia*
- *hormonterápia*
- *radioterápia*

WHO fájdalom-lépcső

+ adjuváns terápia



Opioidok

- **Gyenge:** codein, tramadol
- **Erős:** morphin, fentanyl, pethidin, methadon
- **Azonnal ható**
(morphin sulfat)
magisztrális
tramadol
- **Retard**
morphin sulfat
fentanyl TTS
dihydrocodein
oxycodon
hydromorphon
- **Alkalmazás**
titrálás, áttöréses fájdalom
- tartós kezelés

A gyógyszeres fájdalomcsillapítás alapszabályai

- **1. A per os vagy transdermális bevitel preferálandó.**
- 2. Opioid és non-opioid optimális kombinációja, a fájdalom típusa és a WHO ajánlás alapján.
- **3. Az adagolás idő szerint és nem szükség szerint történjen, figyelembe véve a farmakokinetikát.**
- 4. A beteg igényeihez illesztett individuális kezelés.
- 5. A lehető legkevesebb, de még hatásos gyógyszer (MEC) adandó, placebo soha.
- 6. A dozírozást folyamatosan a klinikumhoz kell igazítani.
- **7. Korán kell szupportív kezelést alkalmazni.**
- 8. Adjunk részletes információt a betegnek, családnak, kezelőorvosnak.
- 9. Kapjon a beteg írásos utasítást a kezelésről, beleértve a szövődmények kezelését is. Legyen hely a beteg feljegyzéseinek.

Az analgetikus lépcső kiválóan alkalmazható, **biztonságos** fájdalomcsillapítást biztosít, terápiás útmutatását követően a daganatos fájdalom **88%-ban** jól csillapítható.

VÉNÁS THROMBOEMBÓLIA PROFILAXIS

A VTE* kockázatát növelő klinikai állapotok

	Kockázat**
➤ Műtéti beavatkozást követően	➤ 3,7-21,7
➤ Nem sebészti hosp. vagy immobilizáció	➤ 5,7-11,1
➤ Pangásos szívelégtelenség	➤ 1,4-9,6
➤ Daganatos betegség + kemoterápia	➤ 6,5
➤ Tartós vénakanül	➤ 5,6-6,0
➤ Myocardialis infarctus	➤ 5,9
➤ Daganatos betegség	➤ 2,4-5,6
➤ Varicosus vénák	➤ 0,9-4,2
➤ Ischaemiás stroke	➤ 2,0-3,0

VTE: vénás tromboembólia

**A klinikai vizsgálatok többszemponos varianciaanalízise alapján

A VTE gyakorisága

a hematológiai, tüdő és gastrointestinalis daganatok esetén a legnagyobb

Daganat típusa

VTE kialakulásának kockázata*

- | | |
|-----------------------|-----------------|
| • Vérvképzőszervi | • 28,0 x |
| • Tüdő | • 22,2 x |
| • Gyomor-bélrendszeri | • 20,3 x |
| • Agy | • 6,7 x |
| • Vese | • 6,2 x |
| • Mell | • 4,9 x |
| • Bőr | • 3,8 x |
| • Petefészek | • 3,1 x |
| • Méhnyak | • 2,9 x |

*a nem tumoros betegekhez viszonyítva, a VTE diagnózisa után 5 éven belül

Daganatos betegek VTE kockázati tényezői

- Daganat típusa (mucinózus, prokoaguláns termelő, nagy viscositással járó stb.)
- Daganat stádiuma, mérete, metasztázis,
- Veleszületett és szerzett thrombophilia
- Daganatellenes kezelés
 - Kemoterápia
 - Célzott terápiák (pl. angiogenesis gátlók, monoclonalis antitestek)
 - Hormon készítmények
- Kiegészítő kezelések (glycocorticoidok, sejtképzést stimuláló faktorok),
- Műtéti beavatkozások
- VTE rizikóval járó súlyos kísérő betegségek
- Immobilitás, katéterek, vénás és egyéb kanülök (idegen felületek) önmagukban is thrombogen komorbid tényezők

Daganatos betegek kemoterápiájához kapcsolódó VTE előrejelzési modellje (Khorana)

Beteg-jellemzők

VTE kockázati pontérték

A tumor típusa

- Halmozottan nagy kockázat (gyomor, pancreas, agy, vese) 2
- **Nagy kockázat** (tüdő, lymphoma, nőgyógyászati, hólyag, here) 1
- A kezelés előtti thr-szám (≥ 350 G/l) 1
- Hgb < 100 g/l vagy az EPS használata 1
- Emelkedett fvs-szám (≥ 11 G/l) 1
- BMI ≥ 35 kg/m² 1

alacsony (pontérték: 0);
közepes (pontérték: 1-2);
nagy (pontérték ≥ 3).

Azon betegeket, akiknek kockázati pontértéke ≥ 3 , tekintet nélkül arra, hogy kórházi körülmények között vagy járóbetegként kezeltek, a kemoterápia idejére VTE profilaxisban kell részesíteni

AZ OSTEOLYTICUS CSONTBETEGSÉGEK KEZELÉSÉBEN

Biszfoszfonátok

Rank ligand gátló-denoszumab

A csontmetastasis gyakorisága

Elsődleges tumor	Csontmetastasis %-os előfordulása	
	átlag	range
Mamma	73	47-85
Prostata	68	33-85
Pajzsmirigy	42	28-60
Vese	35	33-40
Tüdő	36	30-55
Oesophagus	6	5-7
Gastrointestinalis	5	3-11
Rectum	11	8-13

Bisphosphonatok hatásmechanizmusa

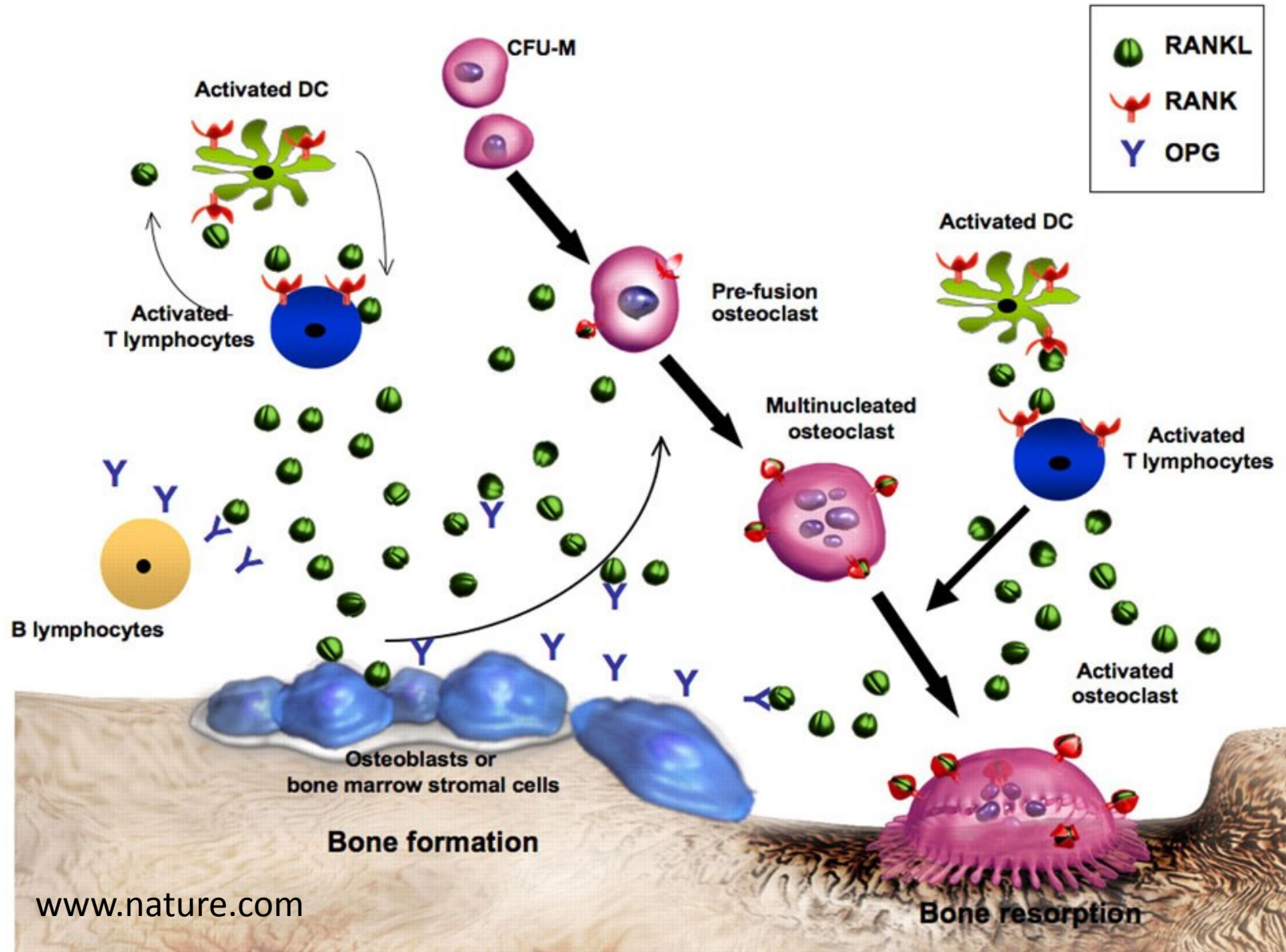
- A hatás molekuláris alapja különböző
 - **Nem amino-biszfoszfónatok(nincs nitrogén) :**
 - Clodronat, etidronat, tiludronat
 - Az ATP analógok sejten belüli lebontását befolyásolják
 - **Amino-biszfoszfónatok (nitrogént tartalmaznak) :**
 - Pamidronat, **zoledronat**, ibandronat, alendronat, risedronat
 - A mevalonát-anyagcserébe avatkoznak bele
- Az osteoclastra gyakorolt végső hatás **azonos**
- A mellékhatások jellege **eltérő**

Klinikai hatás

- Hatékonyan *gátolja* a csontvesztést
- *Megelőzi* a path. következményeket
- *Csökkenti* az új metastasisok számát (tumor burden)
 - a csontban
 - lágyrészekben (?)
- *Antitumor* hatás - myeloma multiplex
 - IL6 ↓
 - apoptosis

(Musto P. Leuk Lymph. 1998; Diel IJ. NEJM, 1998)

A **RANKL** az osteoclast képződésének, működésének és túlélésének fontos mediátora, és nemcsak a csontvelő stromalis sejtei és az osteoblastok, hanem a T-sejtek is termelik. **Denosumab** = RANKL gátló



CAHEXIA KEZELÉSE

Cachexia - Epidemiológia

- A daganatos megbetegedésekben szenvedők több, mint 50%-a már a diagnózis felállításakor alultáplált.^(1,2)
- Terminális állapotban a daganatos betegek 80%-ában kialakul az anorexia cachexia szindróma.⁽³⁾
- *A tumorcachexia előfordulása és súlyossága nincs egyenes összefüggésben a tumor kiterjedésével, sem annak nagyságával.⁽¹⁾*

Tumoros cachexia szindróma

- testsúlycsökkenés, anorexia, asthenia
- mértéke nem párhuzamos a progresszió mértékével
- nyugalmi energiafelhasználás fokozódik
- zsírsejtek metabolizmusa változik
- szénhidrátok metabolizmusa változik
- izomszövet fokozott lebomlása!

A cachexia következményei

- A malnutráció során kiürülnek a szervezet zsír- és fehérjeraktárai, a pótlás az izomtömeg bontásából történik, így csökken a testsúly.
- Ezek következtében:
 - Romlik az immunrendszer működése
 - Késik az antigén válasz
 - Csökken a lymphocyta szám
 - Lassabb lesz a sebgyógyulás
 - Csökken a kemoterápiás kezelés hatékonysága
 - Gyengül a szervezet teljesítőképessége
 - Romlik az életminőség
 - Lerövidül a túlélés

LÁZAS NEUTROPENIA

Neutropénia

- A kemoterápia következtében kialakuló csontvelő szupresszió egyik legveszélyesebb szövődménye a keringő neutrophil granulocytaszám csökkenése.
 - Lázás neutropénia: (febrile neutropenia, FN) egy órán át tartó 38 C vagy egyszer mért 38,5 C testhőmérséklettel együtt.
 - elhúzódó neutropénia: Bármilyen mértékű 6 héten át fennálló neutropénia

A kemoterápia indukált lázas neutropenia jelentősége

- Az esetek többségében **hospitalizációt** igényel
- A hospitalizációt igénylő FN **mortalitása** > 8%*
- Az általános és korai mortalitást 15%-kal emeli
- A további kemoterápiák **dózis limitáló** tényezője (dózis késés, dózis redukció)
- Rosszabb tumor kontroll, **rosszabb túlélés**
- **Költséges**

*[Support Care Cancer](#). 2012 Mar;20(3):647-52.

Pfreundschuh M et al. *Lancet Oncol* 2006;7:379–391;

Sehn LH et al. *J Clin Oncol* 2005;23:5027–5033;

Habermann TM et al.

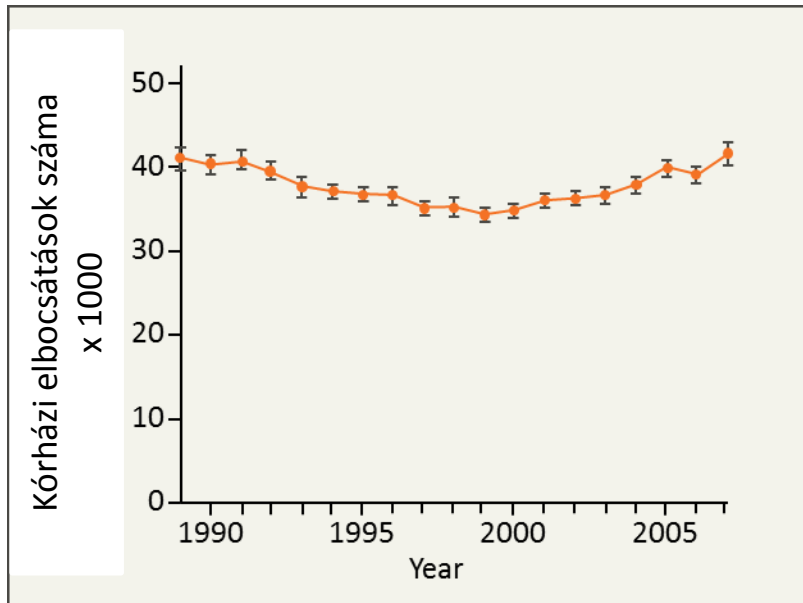
J Clin Oncol 2006;24:3121–3127;

Coiffer B et al. *N Engl J Med* 2002;346:235–242; 5. Pfreundschuh M et al. *Blood* 2005;106:9

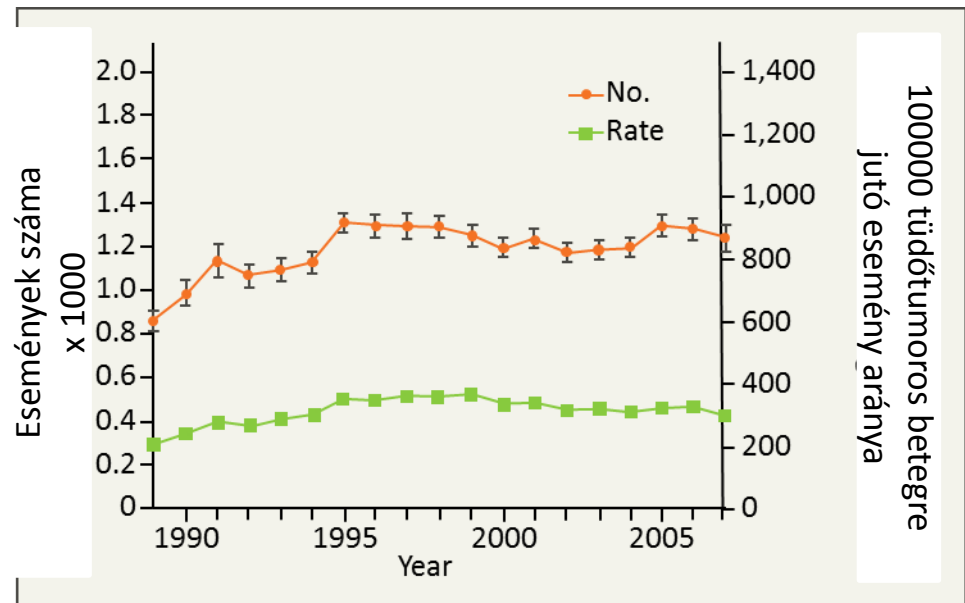
A neutropeniával összefüggő hospitalizáció változása az elmúlt évtizedben

- Míg a **tüdőrák** miatti kórházi elbocsátások száma 1995 óta viszonylag **stabil**, a **FN-val kapcsolatos komplikációk száma nőtt**.¹

Tüdő tumor miatti kórházi elbocsátások száma¹



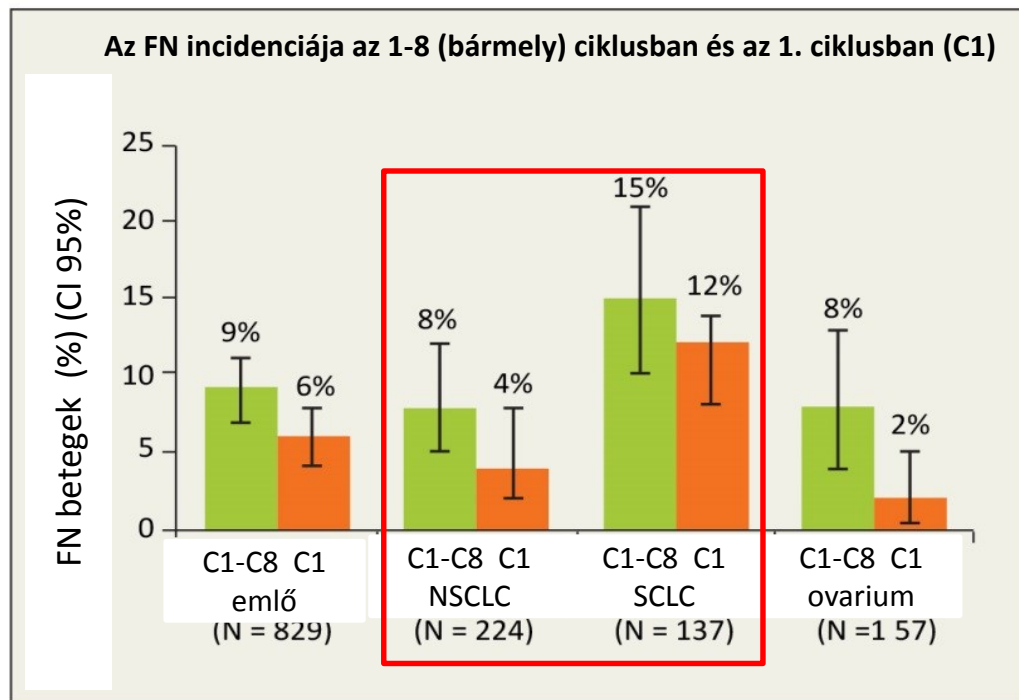
Neutropeniával összefüggő esemény száma és aránya 10,000 tüdő tumor miatti kórházi elbocsátásra vonatkoztatva¹



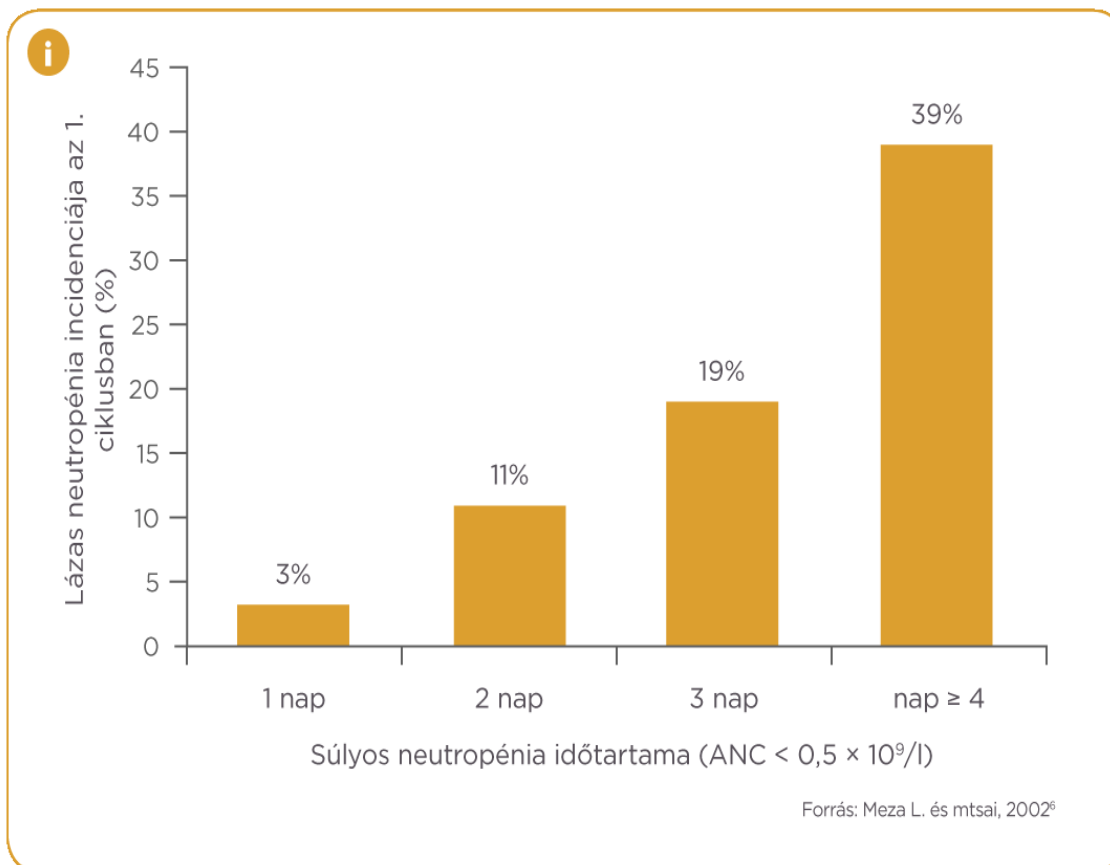
- A súlyos neutropeniás komplikációk prevalenciája a tüdő tumoros betegek esetében nő, ami megnövekedett egészségügyi erőforrás felhasználással jár.²

Az FN incidenciája tüdő tumor esetén

- 1347 nagy ($\geq 20\%$) FN kockázattal járó kemoterápiát kapó emlő-, tüdő- vagy petefészekrákos beteg multicentrikus, megfigyeléses vizsgálata
 - Az FN aránya 2-12% volt az 1. ciklusban, és a **betegek 8-15%-ánál legalább egyszer fordult elő FN a kezelés alatt**



A neutropénia hossza és mélysége a láz és



Az FN incidenciája a súlyos neutropenia hosszától függően növekedett
(OR: 2,28/ súlyos neutropeniás nap; p<0,001)

A tüdőrák különösen veszélyeztetett

A FN növeli a korai- és összhalálozás kockázatát – különösen tüdőrákban!

- Egy nagy amerikai egészségügyi adatbázis retrospektív kohort vizsgálata
- Kemoterápiában részesült szolid tumoros betegek (emlő, **tüdő**, colorectum és ovarium) vagy NHL (N = 11,980)

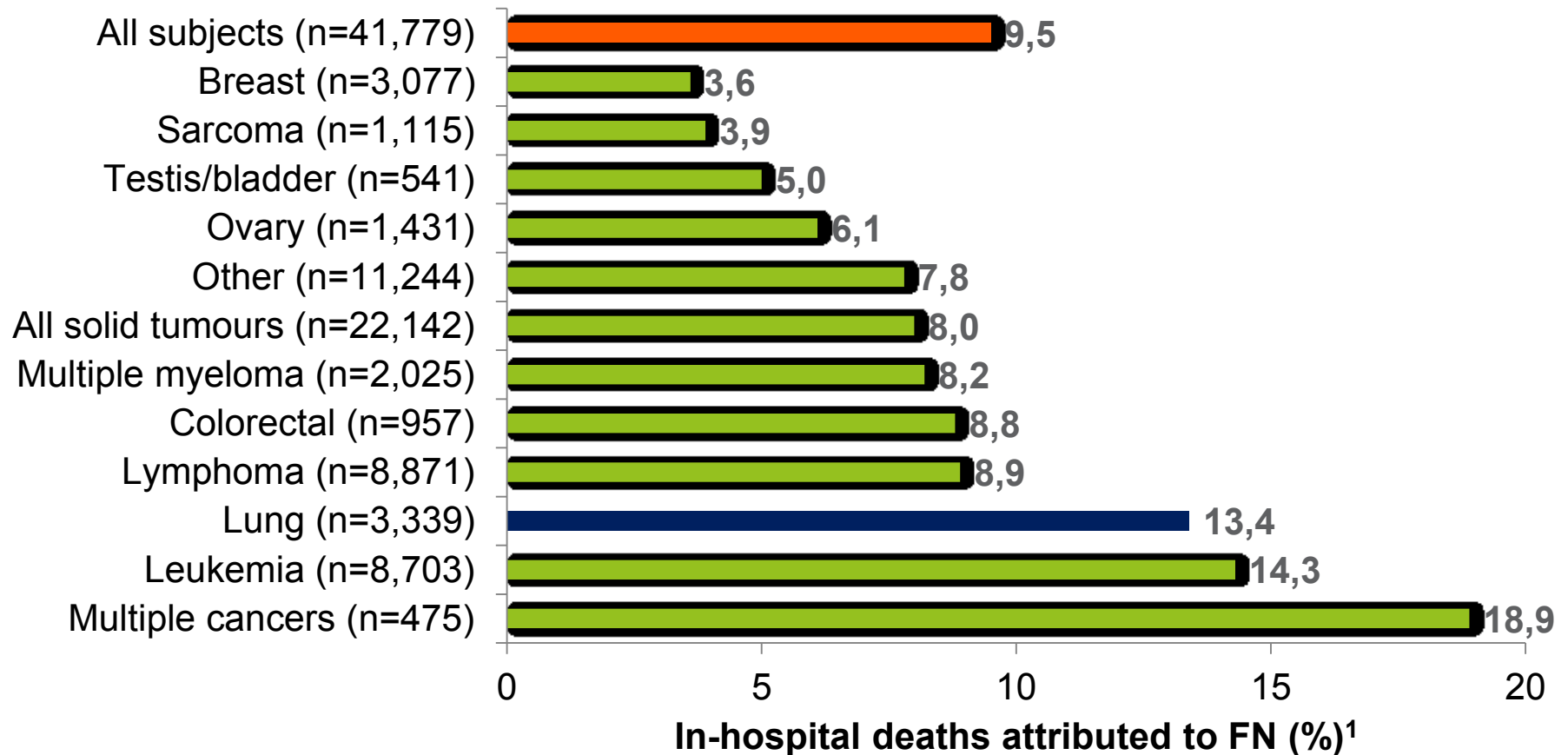
Cox regressziós elemzés

Daganat típusa	Hospitalizáció n = 11,941		Összhalálozás n = 11,980		Korai halálozás n = 11,980	
	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
emlő	Referencia		Referencia		Referencia	
tüdő	1.63 (1.44–1.84)	<.001	5.26 (4.42–6.26)	<.001	2.72 (1.96–3.78)	<.001
NHL	1.00 (0.85–1.18)	.999	2.68 (2.03–3.53)	<.001	1.24 (0.77–1.99)	.368
colorectalis	1.49 (1.32–1.69)	<.001	1.84 (1.50–2.25)	<.001	1.58 (1.10–2.29)	.014
ovarium	1.70 (1.49–1.94)	<.001	1.50 (1.16–1.93)	.002	1.08 (0.69–1.69)	.737

A tüdőrákos betegek esetében volt a legnagyobb a FN okozta korai halálozás kockázata (HR, 2.72; 95% CI, 1.96-3.78) és összhalálozási kockázat az emlőrákos betegekhez viszonyítva

Korai halálozás: : az első kemoterápiás ciklus megkezdésétől legkésőbb 12 hónappal a kezdete utánig
Lyman GH, et al. *Cancer*. 2010;116:5555-5563.

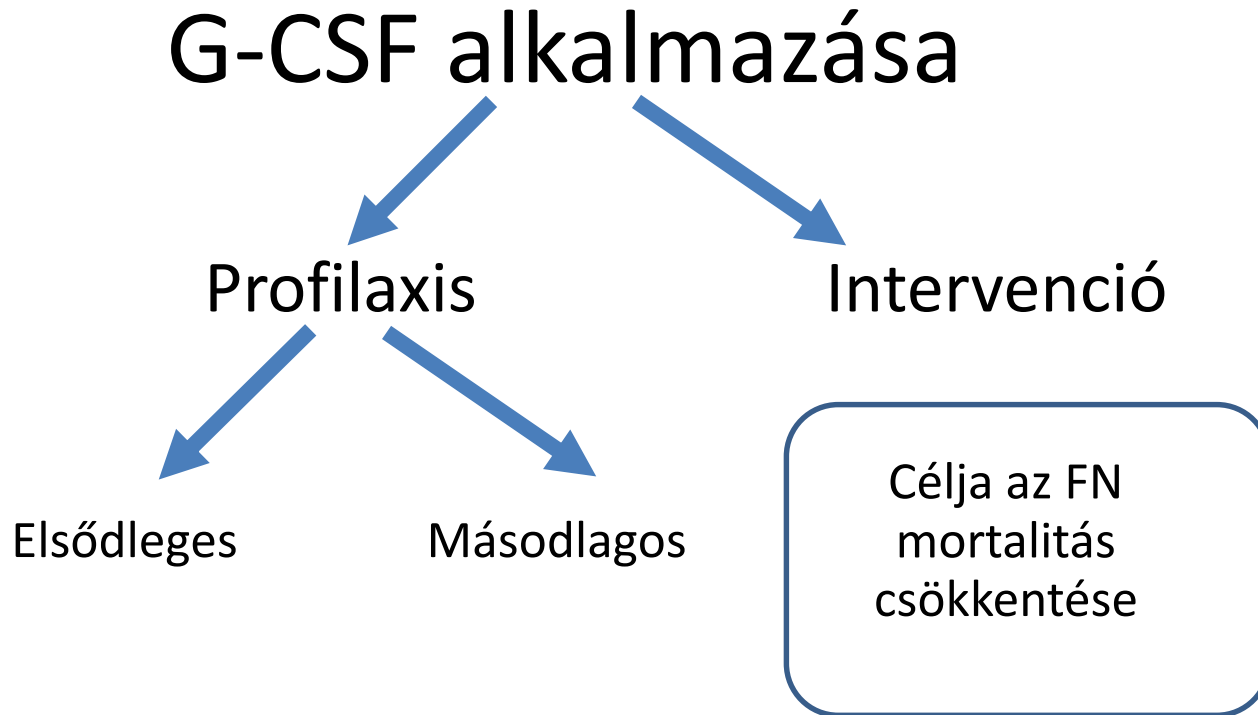
A lázas neutropenia (FN) az egyik leggyakoribb kemoterápia okozta szövődmény, amely halálhoz vezethet



*Retrospective analysis – data collected between 1995–2000
Solid and haematological cancer, n=41,779
US*

1. Kuderer NM *et al.* Cancer 2006;106(10):2258–66

Mikor van szükség G-CSF adására?



Lázás neutropénia kockázatbecslése MASCC* index alapján

MAGAS RIZIKÓT A 21 ALATTI PONTSZÁM JELENT

BETEGJELLEMZŐK	PONTSZÁM
Tünetmentes vagy enyhe tünetek	5
Súlyos tünetek	3
Nincs hypotensio	5
Nincs COPD társbetegsége	5
Szolid tumor az alapbetegsége	4
Megfelelő hidrálás	3
A láz kezdetén nincs a beteg kórházban	3
Életkor <60 év	2

* Multinational Association for Supportive Care in Cancer

FN kockázata tüdőrák protokollok szerint

1. Kissejtes tüdőrák

- a.) 20% felett: cisplatin/etoposid
topotecan
- b.) 10-20%: ECO/CAV; etoposid/carboplatin
- c.) < 10% : carpolatin/paclitaxel

2. Nem kissejtes tüdőrák

- a.) 20% felett: docetaxel/carboplatin
cisplatin/vinorelbin
- b.) 10-20%: paclitaxel/cisplatin
docetaxel/cisplatin (*carbo/pacli; docetaxel; cis/vinorelbin*)*
- c.) < 10%: paclitaxel/carboplatin
gemcitabin/cisplatin
bevacizumab/paclitaxel/carboplatin

*MGF version 2.2017.Crawford J et al. J of NCCN, 2017; 15 (12):1520-1541.

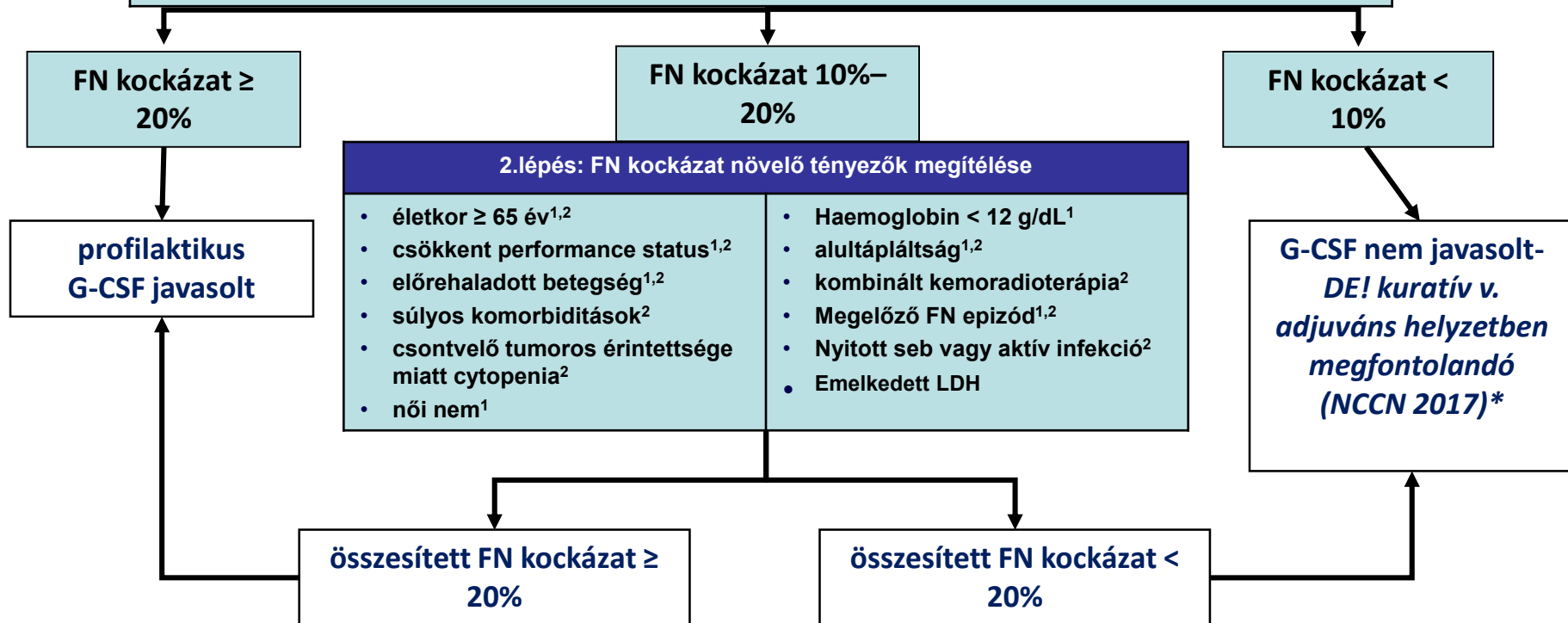
Megjegyzés: febrilis neutropenia halálozása 5-10%, de komplikált esetben elérheti az 50-70%-ot is! (Kuderer NM et al. JCO 2007; 25(21): 3158-3167).

AZ FN kockázatát individuálisan és minden ciklus előtt meg kell határozni!

EORTC és ASCO G-CSF irányelvek összefoglalása (minden KT-ás ciklus előtt értékelendő)

1. lépés: A tervezett kemoterápia FN kockázatának megítélése

- Minden kemoterápiás ciklus előtt rutinszerűen meg kell ítélni az FN kockázatát
- A dose-dense kemoterápiás rezsimet az FN szempontjából mindig magas kockázatúnak kell tartani (FN risk \geq 20%)¹
- >65 éves NHL betegek kuratív kemoterápia esetén magas FN kockázatúnak tekintendők²



FN= febrilis neutropénia

¹Aapro MS, et al. *Eur J Cancer*. 2006; 42: 2433-2453.

²Smith TJ, et al. *J Clin Oncol*. 2006;24:3187-3205

*MGF version 2.2017.Crawford J et al. *J of NCCN*, 2017; 15 (12):1520-1541.

A tüdőrákos betegek alulkezelték G-CSF vonatkozásában az EORTC irányelvekhez képest

- Az EORTC irányelvek betartását vizsgáló felmérés 213 német centrumban
 - A G-CSF irányelvekhez való adherencia különbözött a tüdőrákos és a szolid tumoros betegek esetén
 - **Következtetés: az orvosok alulbecsülik az FN kockázatát azon betegeknél, akiknek közepes FN kockázatuk van, és túlbecsülik az irányelvekhez való adherenciát.**

Az EORTC standardoknak megfelelően kezelt betegek aránya*

Kemoterápiás protokoll minden ciklusban	Tüdőrákos beteg (n = 666)
Nagy ($\geq 20\%$) FN-kockázatú	15.4 %
Közepes ($\geq 10\% - 20\%$) FN-kockázatú	38.8 %

*A nagy kockázat esetében: G-CSF prophylaxis vagy dózis csökkentés; közepes kockázat esetében: G-CSF prophylaxis vagy nincs egyéb kockázati tényező

Az elsődleges G-CSF profilaxis csökkenti a mortalitást

- 59 RCT szisztémás áttekintése és metaanalízise
- Az öszsmortalitás relatív kockázata (RR) G-CSF szupporáció mellett 0.93 volt (0.90–0.96; $P < .001$) tüdőrákban.

Az öszsmortalitás relatív kockázata (RR) és kockázatcsökkenés abszolút mértéke (ARD) G-CSF terápia mellett vagy nélkül

Daganat típusa	N	RR	95% CLs	ARD (%)	95% CLs (%)
Emlő	20	0.954	0.898, 1.013	-1.5*	-2.9, -0.2
Genitourinális	7	0.946	0.884, 1.013	-4.2*	-7.8, -0.7
Tüdő	16	0.930**	0.882, 0.980	-5.6***	-8.5, -2.7
Lymphoma	16	0.895***	0.841, 0.952	-4.8***	-7.1, -2.4
Egyéb	2	0.867	0.630, 1.193	-8.3	-18.0, 1.4

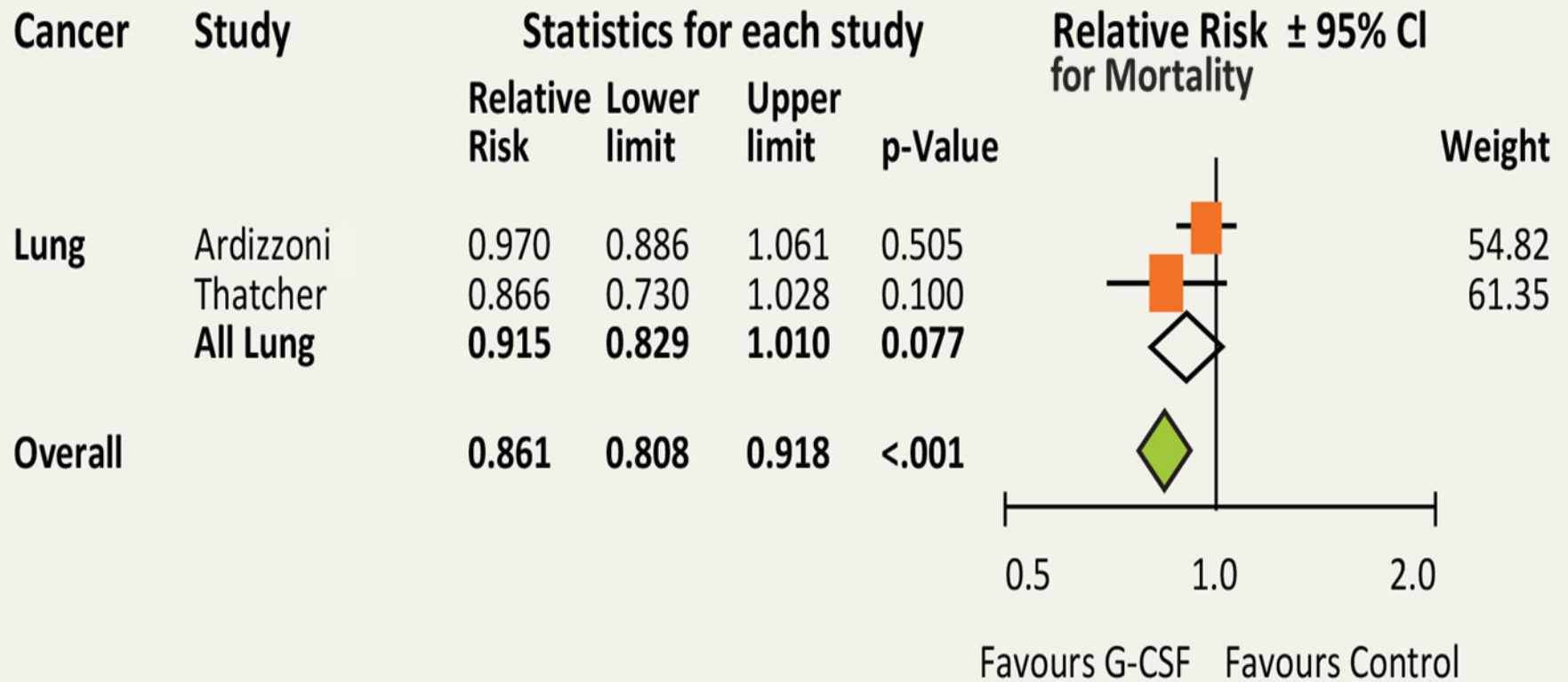
Tüdőrákban szignifikáns öszsmortalitás kockázat csökkenés igazolható G-CSF szupporáció mellett

CL: konfidencia határok; N: vizsgálatok száma; * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$.

Lyman GH, et al. *Ann Oncol.* 2013;24:2475-2484.

A megfelelő dózisintenzitás mellett alkalmazott G-CSF szupportáció javítja a rákos betegek túlélését

Dose-Dense kemoterápiás randomizált kontrollált vizsgálatok (RTC) elsődleges analízise
61 RCT, 4251 G-CSF alkalmazásra randomizált beteg





Filgrasztim profilaxis napok

	1-3	4-6	≥ 7
Mortalitás, % (95% CI)	8,4 (4,6-14,8) (n=119)	4,0 (1,4-11,1) (n=75)	0,0 (0,0-10,2) (n=34)
LOS (napok), átlag (95% CI)	7,4 (6,4-8,3) (n=243)	7,1 (5,7-8,5) (n=99)	6,5 (4,9-8,0) (n=40)

Forrás: Weycker D. és mtsai, 2014⁹

A rövidebb ideig tartó filgrasztim kezelés nagyobb kockázatot jelentett a neutropéniás szövődmények előfordulásában

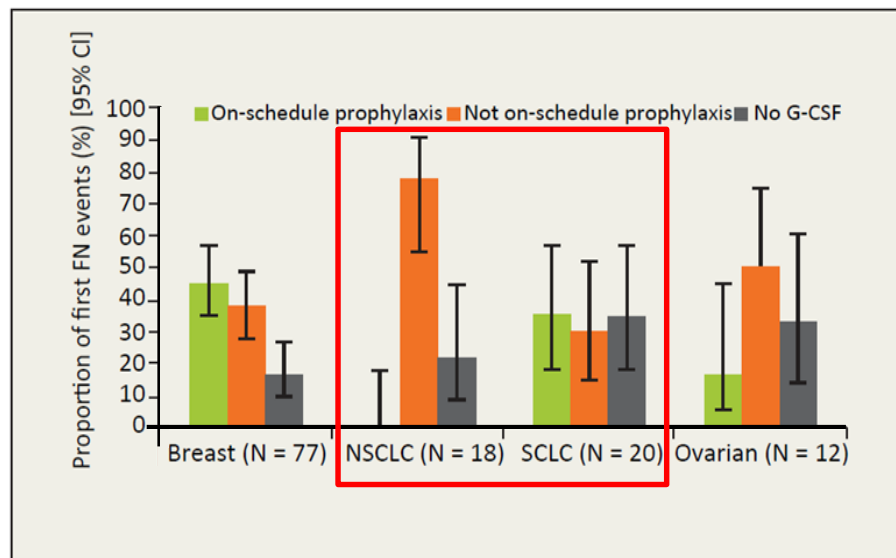
LOS: kórházi napok száma

Weycker et al. BMC Health Services Research 2014, 14:189

A G-CSF profilaxis nem megfelelő ideig / késve való alkalmazása növeli az FN kockázatát

- Emlőrákos, **NSCLC**, **SCLC**, vagy petefészekrákos kemoterápiában részesülő betegek, akiknél a vizsgáló által felmért összesített kockázat $\geq 20\%$ volt (összes beteg $n = 1,347$, SCLC: $n = 137$; NSCLC: $n = 224$)
- **Csak 11% és 19% kapott megfelelően PP G-CSF-et NSCLC illetve SCLC esetén***
- **Az első FN esemény analízise**
 - **NSCLC esetében** nem fordult elő FN a szabályszerűen alkalmazott prophylaxis mellett.
 - **SCLC esetén** az FN esetek harmada szabályszerűen alkalmazott prophylaxis mellett alakult ki.

G-CSF használata az első FN eseménykor



On-schedule prophylaxis: on-schedule G-CSF (within 1-3 after CT) in continuous cycles from the cycle in which it was first administered up to and including the cycle in which the first FN occurred

Krzemieniecki K, et al. *Support Care Cancer*. 2014;22(3):667-677.

PRIMER profilaxis

A kemoterápiás kombináció beadása után 24-72 órával kezdett G-CSF adagolás, ha a betegben még nem alakult ki lázas neutropénia (FN) vagy Grade 3-4 neutropénia. A primer profilaxis szükségességét a kemoterápiás protokoll és a beteggel kapcsolatos tényezők alapján kell értékelni a kemoterápiás kezelés előtt.

Az első és minden további ciklusban (a kemoterápia után 72 órán belül) alkalmazott G-CSF alkalmazás, ha a lázas neutropénia valószínűsége $\geq 20\%$

- Csak rövid hatású GCSF adható. (filgrastim) 24-72 órával a kemoterápiás kezelés befejezése után kell kezdeni.

Napi GCS-F adagolás

Adagolás

Szokásos citotoxikus kemoterápia

A filgrasztim javasolt dózisa 0,5 millió Egység (5 mikrogramm)/ttkg/nap. A filgrasztim első dózisát legkevesebb 24 órával a citotoxikus kemoterápia befejezése után lehet beadni.

A filgrasztim napokénti adását addig kell folytatni, amíg a várt legalacsonyabb neutrofilszámon túljutva a neutrofilszám normalizálódik. Szolid tumorok, lymphomák és lymphoid leukaemiák szokásos kemoterápiáját követően várható, hogy az ezeknek a feltételeknek megfelelő kezelési időtartam akár 14 napig is eltarthat.

Citotoxikus kemoterápiában részesülő betegeknél tipikus jelenség, hogy a filgrasztim-terápia megkezdése után 1-2 nappal a neutrofilszám átmenetileg emelkedik. A tartós terápiás válasz érdekében azonban a filgrasztim adagolását mindaddig nem szabad abbahagyni, amíg a neutrofilszám a várható legalacsonyabb számról emelkedni nem kezd, és el nem éri a normál értéket. Nem ajánlott a filgrasztim-terápiát idő előtt, a várható legalacsonyabb neutrofilszám elérését megelőzően abbahagyni.

Szekunder profilaxis

A megelőző kemoterápiás ciklusban (amelyben nem kapott primer profilaxist) észlelt neutropéniás komplikáció:

- grade 3-4. neutropénia,
- neutropénia miatti antibiotikus, antimikotikus kezelés,
- neutropénia miatti hospitalizáció,
- neutropénia miatti dózishalasztás, dóziscsökkentés
- febrilis neutropénia

után **a rákövetkező összes ciklusban** G-CSF alkalmazandó.

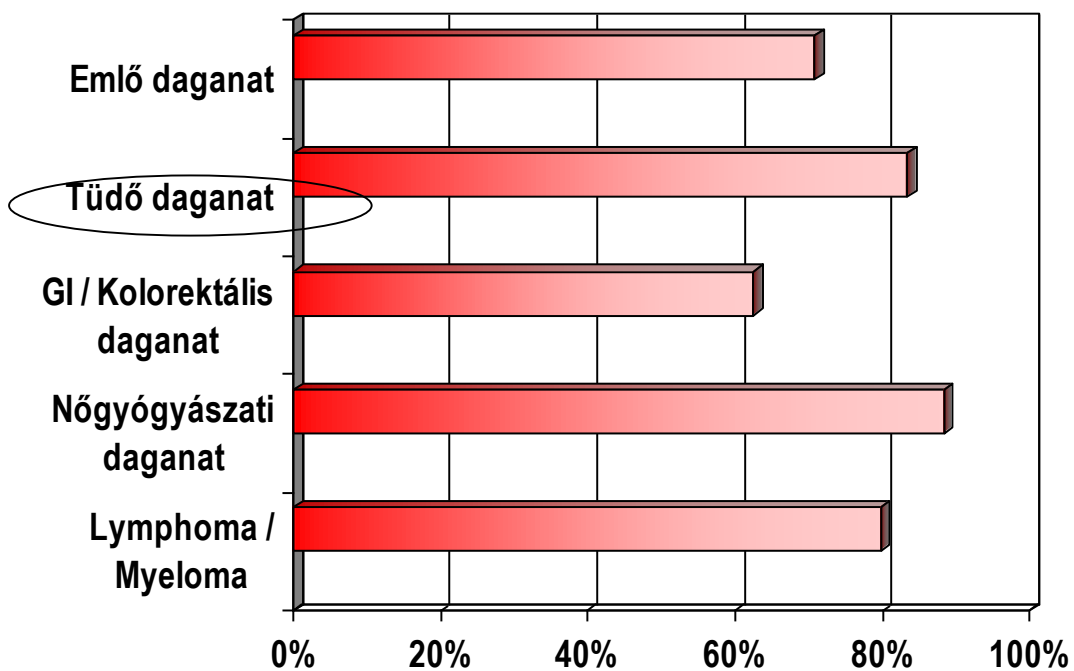
Rövid és hosszú hatású GCSF is adható: (pegfilgratim, lipegfilgratim) a kezelés után 24 órával.

A lázas neutropeniás betegek antibiotikus terápia javaslat –NCCN-2017

- **Magas kockázat hiánya, p.o. gyógyszert be tud venni:**
 - P.o. ciprofloxacín és amoxicillin-klavulánsav kombinálva
 - Moxifloxacín monoterápia
 - Levofloxacín monoterápia
- **Magas kockázat vagy p.o. gyógyszert nem tud bevenni:**
 - piperacillin/tazobactam vagy
 - imipenem/cilastatin vagy
 - ceftazidim vagy
 - cefepim vagy
 - meropenem
- **Glikopeptid (vancomycin vagy teicoplanin) hozzáadás:**
 - smert MRSA
 - Bőr- és légútrészfertőzés
 - Szeptikus shock
 - Pneumonia
 - Hemokulturából izolált gram-pozitív baktérium még azonosítás előtt



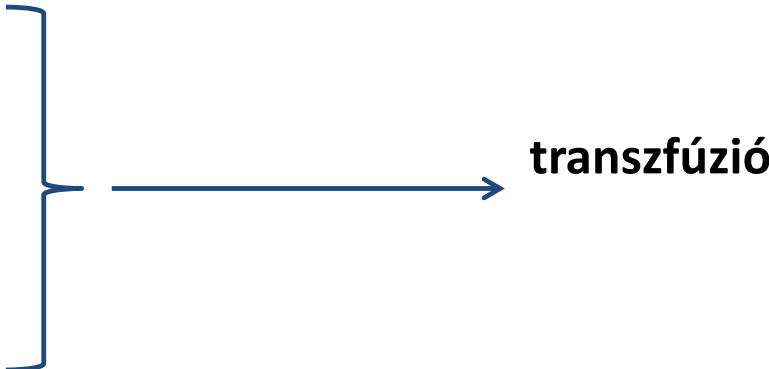
ANAEMIA KEZELÉSE

Anémia előfordulása kemoterápiával kezelt betegeknél



(N= 7237)

Anaemia kezelése a stádiumnak megfelelően

- **Grade I.**  **Vas/ B₁₂- folsav pótlás**
Hb: 100-120 g/L
 - **Grade II.**  **EPO + iv. Vas**
Hb: 80-100 g/L
 - **Grade III.**
Hb: 65-80 g/L
 - **Grade IV.**
Hb < 65 g/L
-  **transzfúzió**

Az anémia rontja a tumoros betegek életminőségét

- A kemoterápia anaemiát okozhat*:
 - egyrésztől myelo-szupresszív hatásával,
 - másrészt a vesetubulusokon érvényesülő direkt szövetkárosító hatásával, az eritropoetint szecernáló sejtek pusztításán keresztül.
 - Régen ismert daganatos betegekben, hogy az anaemia súlyosságához képest aránytalanul alacsony a keringő eritropoetin mennyisége.

Az anaemia negatív prognosztikai faktor daganatos betegekben*

- **A hypoxia a daganat progressiójához vezethet:**
 - Genetikai instabilitást okozhat szerzett mutációk kialakulása révén
 - Angiogenezist indukálhat a hypoxia indukálta fokozott VEGF termelés által
 - Fokozhatja a metasztatikus potenciált az extracellularis matrix lebontása következtében
 - Gátolja az apoptózist a p53 mutáció okozta csökkent működése által
 - Csökken egyes kemoterápiás szerek transzportja
 - Anaemiában romlik a kezelések hatékonysága a romló dózis-intenzitás miatt

*Auclerc G et al. Bull Cancer 2003;90:128-132. Waters JS et al. J Clin Oncol 2002;20:601-603. Brahimi-Horn C et al. Bull Cancer. 2006 Aug 1;93(8):E73-80.

A tumoros anémia kezelési lehetőségei

- **Vaspótlás**
 - orálisan
 - intravénásan
- **Transzfúzió**
- **Humán rekombináns eritropoetin készítmények**

A transzfúzió szignifikáns kockázati tényezőt jelenthet a beteg számára

A transzfúzió kockázatai:¹⁻⁴

Vírus és
bakteriális
infekciók

Tüdőödéma

Haemolítikus
reakciók



Allergiás reakciók

Immunszupresszió

Hypervolaemia,
szívelégtelenség

References: 1. Beguin Y. *Haematologica*. 2002;87:1209-1221. 2. Georgopoulos D, Matamis D, Routsis C, et al. *Crit Care*. 2005;9:R508-R515. 3. Estrin JT, Schocket L, Kregenow R, Henry DH. *Oncologist*. 1999;4:318-324. 4. Blajchman MA. *Am J Ther*. 2002;9:389-395.

Mi várható az ESA kezeléstől CIA-ban?

- *Összesített meta-analízis valamennyi randomizált, kettős vak, placebo kontrollos ESA vizsgálatról kemoterápia indukálta anaemiában.*
- **Eredmények összefoglalása:**
 - **Nem növekszik a tumor progresszió kockázata**
 - **Nem romlik a teljes túlélés**
 - **Szignifikánsan csökken a transfúzió gyakorisága**
 - **Javítható a beteg életminősége.**

A változatlan biztonságosság érdekében EORTC módosítás

Az ESA-k alkalmazási előírata módosult

- Kemoterápia okozta anaemiában indikált
- Az ESA terápia kizárólag **nem kuratív céllal** alkalmazott kemoterápia mellett adható
- Induló **Hb \leq 10g/dL**
- Terápiás céltartomány: **10-12g/dL**
- Terápiás cél elérésekor 25-50%-os dóziscsökkentés
- Terápia felfüggesztése: Hb \geq 12g/dl
- Dózisredukcióval a terápia újraindítása, ha a Hb \leq 12g/dL

ESA kezelésre reagál-nem reagál

- **Reagál**: a Szérum Hgb szint változás **nagyobb, mint 1 g/dl** vagy a retikulocitaszám nagyobb, mint 40.000 sejt/ μ l **4-6 hetes** ESA terápiát követően. A 4 hét az epoetin alfa, a 6 hét a darbepoetin alfa készítményekre vonatkozik. A dózistitrálás alapja a Hgb célérték fenntartása, vagyis a lehető legalacsonyabb dózissal kell a beteget beállítani, amivel még a célérték fenntartható.
- **Nem reagál**: a fenti paraméterek nem teljesülnek 4-6 hét kezelést követően.
- Ebben az esetben **dózisemelés/dózisismétlés lehetséges** a gyógyszerek alkalmazási leíratai szerint, majd a hematológiai paraméterek **újraértékelése következik a 8-9 héten**:

Adagmódosítás a hemoglobin érték 10-12 g/dl -es tartományában.

- Ha a hemoglobin érték meghaladja a 12 g/dl-t az epoetin adását szüneteltetni kell.
- Ha a hemoglobin érték 12 g/dl alá csökken, az epoetin alfa kezelés újraindítható a korábbi adag 75%-ával.

ESA befejezése

- Az ESA kezelés befejezése: a kemoterápiás kezelést követő maximum 4. hétig;
- a célérték elérésekor (célérték tartása) illetve az anémia oldódásakor.

ESA kezelés feltételei:

- Rosszindulatú daganatos megbetegedés kemoterápiája
- Nem kuratív célú
- Parenterális vaspótlás
- Hb szint ≤ 10 g/dl alatt kezdhető
- Hb szint céltartománya 10-12 g/dl
- Utolsó kemo után még 4 hétig adható



ESA szignifikánsan javítja a betegek életminőségét, emeli a hemoglobin szintet, jól tolerálható nem befolyásolja a túlélést és a tumor progresszióját





Köszönöm a figyelmet!