

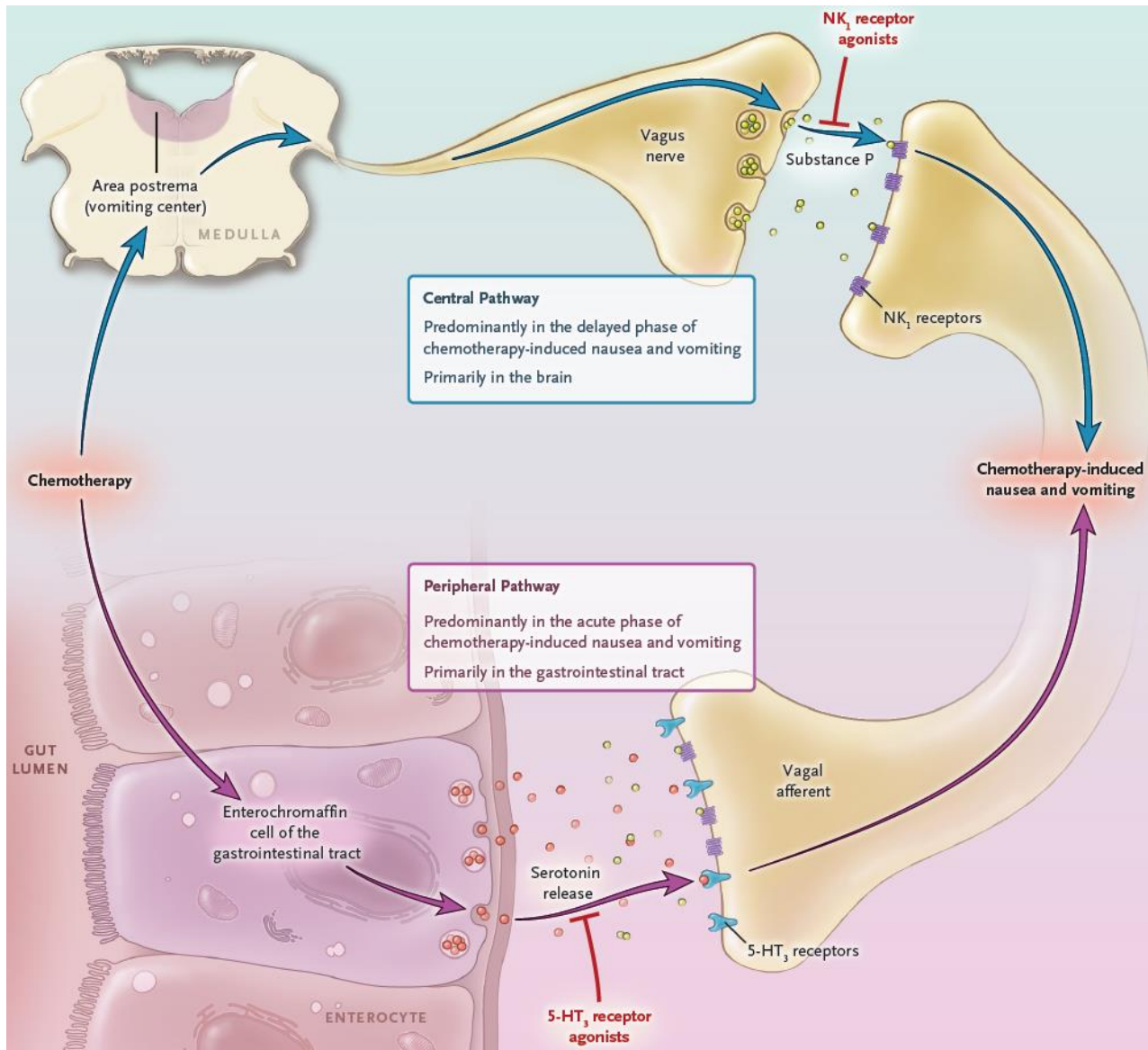
Leczenie wspomagające w onkologii

Łukasz Kwinta



Nudności i wymioty indukowane chemioterapią

- 70-80% chorych leczonych chth
- Wysokoemetogenna chth > 90%
- W zależności od czasu trwania/wystąpienia:
 - Ostre – 24 h
 - Późne – po upływie 24 h (zwykle do 3-6 dni)
 - Opóźnione
 - Przedłużone
 - Wyprzedzające



Emetogenność cytostatyków

Stopień ryzyka	Częstość	Lek/dawka
Wysoki	> 90%	Cisplatyna ≥ 50 mg/m ² , cyklofosfamid > 1500 mg/m ² , dakarbazy-na, doksorubicyna > 60 mg/m ² , epirubicyna > 90 mg/m ² , ifosfamid > 10 g/m ² , karmustyna > 250 mg/m ² , chlormetyna, streptozoty-cyna, prokarbazyna <small>*Wszystkie schematy złożone z doksorubicyny lub epirubicyny oraz cyklofosfamidu (np. AC, EC, FAC, FEC, TAC i inne) należą obecnie do kategorii wysokiego ryzyka</small>
Średni	30–90%	Aldesleukina, altretamina, amifostyna > 300 mg/m ² , azacytydina, bendamustyna, busulfan > 4 mg/d., cisplatyna < 50 mg/m ² , cyklo-fosfamid ≤ 1500 mg/m ² , cytarabina > 200 mg/m ² , daktynomycyna, daunorubicyna, doksorubicyna ≤ 60 mg/m ² , epirubicyna ≤ 90 mg/m ² , estramustyna, heksametylmelamina, idarubicyna, imatynib, ifosfamid ≤ 10 g/m ² , interferon alfa ≥ 10 mln jm./m ² , interleukina-2 > 12–15 mln j./m ² , irynotekan, karboplatyna, karmustyna ≤ 250 mg/m ² , klofarabina, lomustyna, melfalan, metotreksat ≥ 250 mg/m ² , oksaliplatyna, temozolomid
Niski	10–30%	Amifostyna < 300 mg/m ² , cytarabina 100–200 mg/m ² , docetaksel, doksorubicyna liposomalna, erybulina, etopozyd, floksurydina, fluorouracyl, gemcytabina, iksabepilon, interferon alfa 5–10 mln jm./m ² , kabazytaksel, kapecytabina, metotreksat > 50 mg/m ² oraz < 250 mg/m ² , mitomycyna, mitoksantron, paklitaksel, pemetreksed, pentostatyna, tiotepa, topotekan
Minimalny	< 10%	Alemtuzumab, asparginaza, bewacyzumab, bleomycyna, bortezomib, busulfan < 4 mg/d., cetuksymab, chlorambucil (doustnie), dasa-tytib, deksrazoksan, erlotynib, ewerolimus, fludarabina, gefitytib, hydroksymocznik (doustnie), interferon alfa < 5 mln jm./m ² , kladry-bina, melfalan (doustnie), lapatynib, lenalidomid, merkaptopuryna, metotreksat < 50 mg/m ² , nelarabina, nilotynib, ofatumumab, panitu-mumab, pazopanib, pentostatyna, rytuksymab, sorafenib, sunitynib, talidomid, temsyrolimus, tioguanina (doustnie), trastuzumab, wande-tanib, winblastyna, windezyna, winkrystyna, winorelbina, worinostat



Czynniki ryzyka

- Płeć (kobiety)
- Młodszy wiek (< 50 r.ż.)
- Niskie spożycie alkoholu oraz brak używania wyrobów tytoniowych
- Choroba lokomocyjna
- Lęk
- Wcześniejsze nudności/wymioty związane z chemioterapią
- Nudności/wymioty w trakcie ciąży
- Upośledzony stan sprawności
- Wcześniejsza chemioterapia
- < 7 godz. snu (przed podaniem chemioterapii)
- Polipragmazja
- Choroby współistniejące

Leki przeciwwymiotne

Lek	Najczęstsze dawkowanie	Schemat podawania
Antagoniści 5-HT3		
Dolasetron	100 mg <i>p.o.</i>	1 godzina przed CTH
Granisetron	1 mg lub 0,01 mg/kg <i>i.v.</i>	1 godzina przed CTH
	2 mg <i>p.o.</i>	1 godzina przed CTH
Ondansetron	8 mg lub 0,15 mg/kg <i>i.v.</i>	1 godzina przed CTH
	8 mg <i>p.o.</i>	Co 12 godzin
Tropisetron	5 mg <i>i.v.</i>	1 godzina przed CTH
	5 mg <i>p.o.</i>	1 godzina przed CTH
Palonosetron	0,25 mg <i>i.v.</i>	1 godzina przed CTH
Antagoniści NK-1		
Aprepitant	125 mg <i>p.o.</i> w dniu 1.	1 godzina przed CTH
	80 mg <i>p.o.</i> w dniach 2. i 3. po CTH	
Kortykosteroidy		
Deksametazon	8–12 mg <i>i.v.</i>	0,5–1 godziny przed CTH w dniu 1.
		8 mg <i>p.o.</i> w dniach 2.–4.*
Metyloprednizolon	40–125 mg <i>i.v.</i>	1 godzina przed CTH



Profilaktyka przeciwwymiotna

Ryzyko nudności i wymiotów	Postępowanie
Wysokie	Antagonista 5-HT3 (dzień 1.) + Deksametazon 12 mg (dzień 1.) i 8 mg (dni 2.–4.) + Antagonista NK-1 125 mg – 80 mg – 80 mg (dni 1.–3.)
Średnie	Antagonista 5-HT3 (dzień 1.) + Deksametazon 12 mg (dni 1.–4.)
Niskie	Deksametazon (dzień 1.)
Minimalne	Jedynie w przypadku wystąpienia dolegliwości

Zalecenia MASCC/ESMO

2016 V.1.2

ANTIEMETIC GUIDELINES: MASCC/ESMO

11

ACUTE Nausea and Vomiting: SUMMARY

EMETIC RISK GROUP	ANTIEMETICS
High Non-AC	5-HT ₃ + DEX + NK ₁
High AC	5-HT ₃ + DEX + NK ₁
Carboplatin	5-HT ₃ + DEX + NK ₁
Moderate (other than carboplatin)	5-HT ₃ + DEX
Low	5-HT ₃ or DEX or DOP
Minimal	No routine prophylaxis

5-HT₃ = serotonin₃ receptor antagonist

DEX = DEXAMETHASONE

NK₁ = neurokinin₁ receptor antagonist such as APREPITANT or FOSAPREPITANT or ROLAPITANT or NEPA (combination of netupitant and palonosetron)

DOP = dopamine receptor antagonist

NOTE: If the NK₁ receptor antagonist is not available for AC chemotherapy, palonosetron is the preferred 5-HT₃ receptor antagonist.

Leki uzupełniające

Lek	Najczęstsze dawkowanie	Sposób podawania
Metoklopramid	1–2 mg/kg <i>i.v.</i>	Przed CTH i po 2 godzinach
Prochlorperazyna	10–30 mg <i>i.v.</i>	Co 6–8 godzin w czasie CTH
	10–20 mg <i>p.o.</i>	Co 6–8 godzin w czasie CTH
Chlorpromazyna	12,5–50 mg <i>i.v.</i>	Co 6–8 godzin w czasie CTH
	10–25 mg <i>p.o.</i>	Co 6–8 godzin w czasie CTH
Klonazepam	0,5–2 mg <i>i.v.</i>	Co 4–6 godzin w czasie CTH
	0,5–1 mg <i>p.o.</i>	Wieczorem i rano przed CTH — NiW przepowiadające
Droperidol	1 mg <i>i.v.</i>	15 minut przed CTH i następnie w razie potrzeby co 6 godzin
Olanzapina	10 mg <i>p.o.</i>	1 × dziennie w dniu CTH i przez 3 dni po jej zakończeniu (zapobieganie) 1 × dziennie przez 3 dni (leczenie)
Tietylperazyna	6,5 mg <i>p.o.</i> lub <i>p.r.</i>	Co 4–6 godzin w czasie CTH i po jej zakończeniu
	6,5 mg <i>i.v.</i>	Co 8–24 godzin — ciężkie NiW



Percepcja pacjentów

	1983 ¹	1993 ²	1995 ³	1999 ⁴	2004 ⁵
1	Vomiting	Loss of hair	Nausea	Nausea	Fatigue
2	Nausea	Nausea	Loss of hair	Loss of hair	Nausea
3	Loss of hair	Constantly tired	Vomiting	Constantly tired	Sleep Disturbances
4	Thought of coming for treatment	Vomiting	Constantly tired	Vomiting	Weight loss
5	Length of time treatment takes	Increased urination	Having to have an injection	Changes in the way things taste	Loss of hair

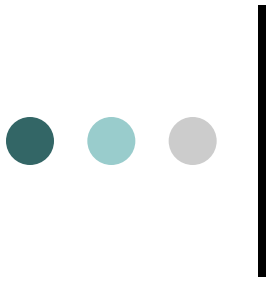
* In order of patients' relevance

1. Coates A, et al. Eur J Cancer Clin Oncol. 1983;19:203-208
2. Griffin AM, et al. Ann Oncol. 1996;7:189-195
3. De Boer-Dennert M, et al. Br J Cancer. 1997;76:1055-1061
4. Lindley C, et al. Cancer Pract. 1999;7:59-65
5. Hofman et al, Cancer. 2004 Aug 15;101(4):851-7.



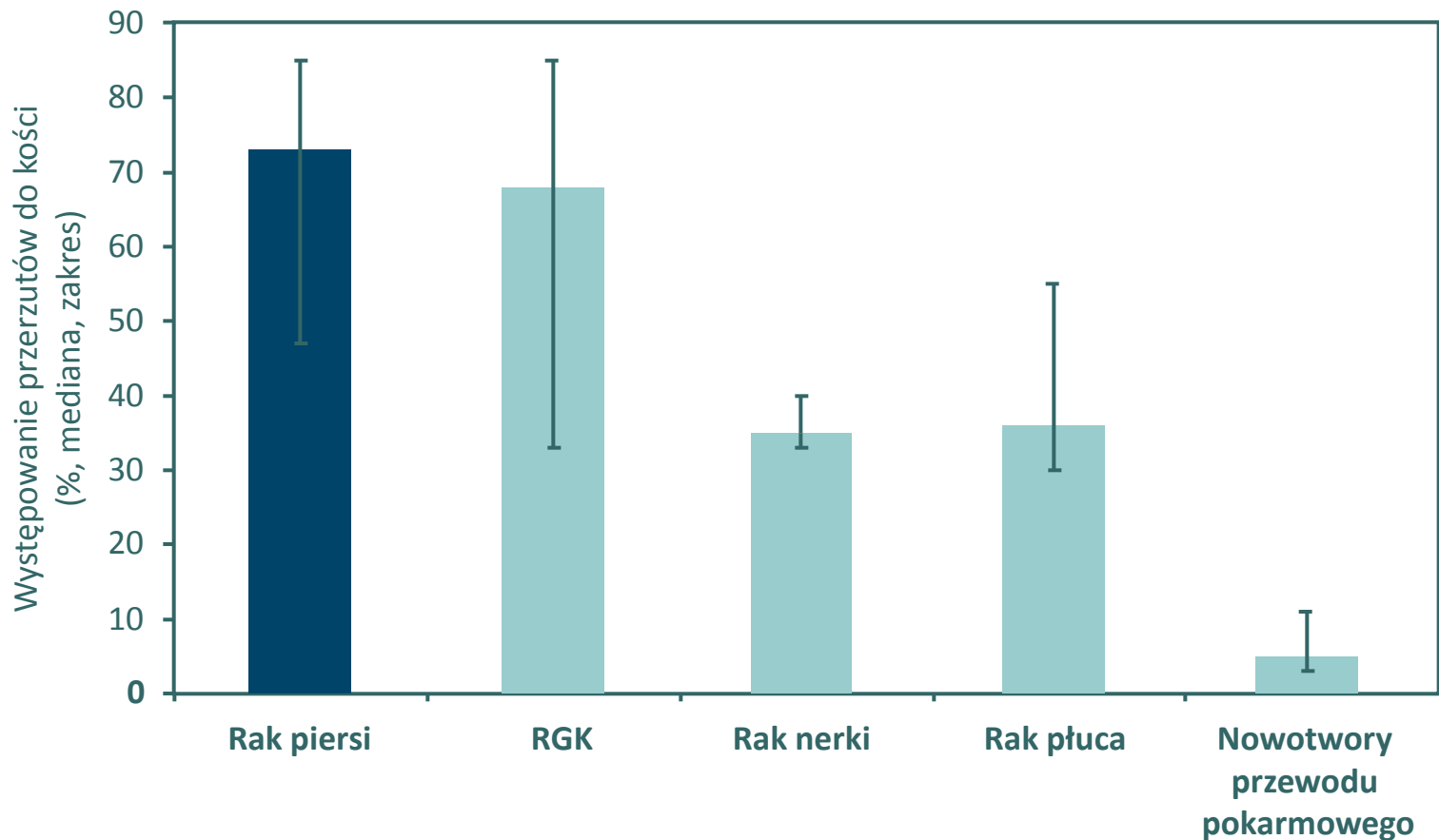
Olanzapina

- Lek przeciwpsychotyczny
- Zarejestrowany w 1996 r.
- Antagonista receptorów D_2 i $5-HT_2$
- 10 mg
- Skuteczny w profilaktyce pierwotnej oraz jako lek ratunkowy
- Sedacja - istotne działanie niepożądane



Leki wpływające na mineralizację kości

PRZERZUTY DO KOŚCI W PRZEBIEGU CHORÓB NOWOTWOROWYCH



POWIKŁANIA KOSTNE (SKELETAL-RELATED EVENTS - SRE)

Do SRE zalicza się^{1,2}:



**Konieczność
napromieniania
kości**



**Złamania
patologiczne**



**Kompresja
rdzenia
kręgowego**

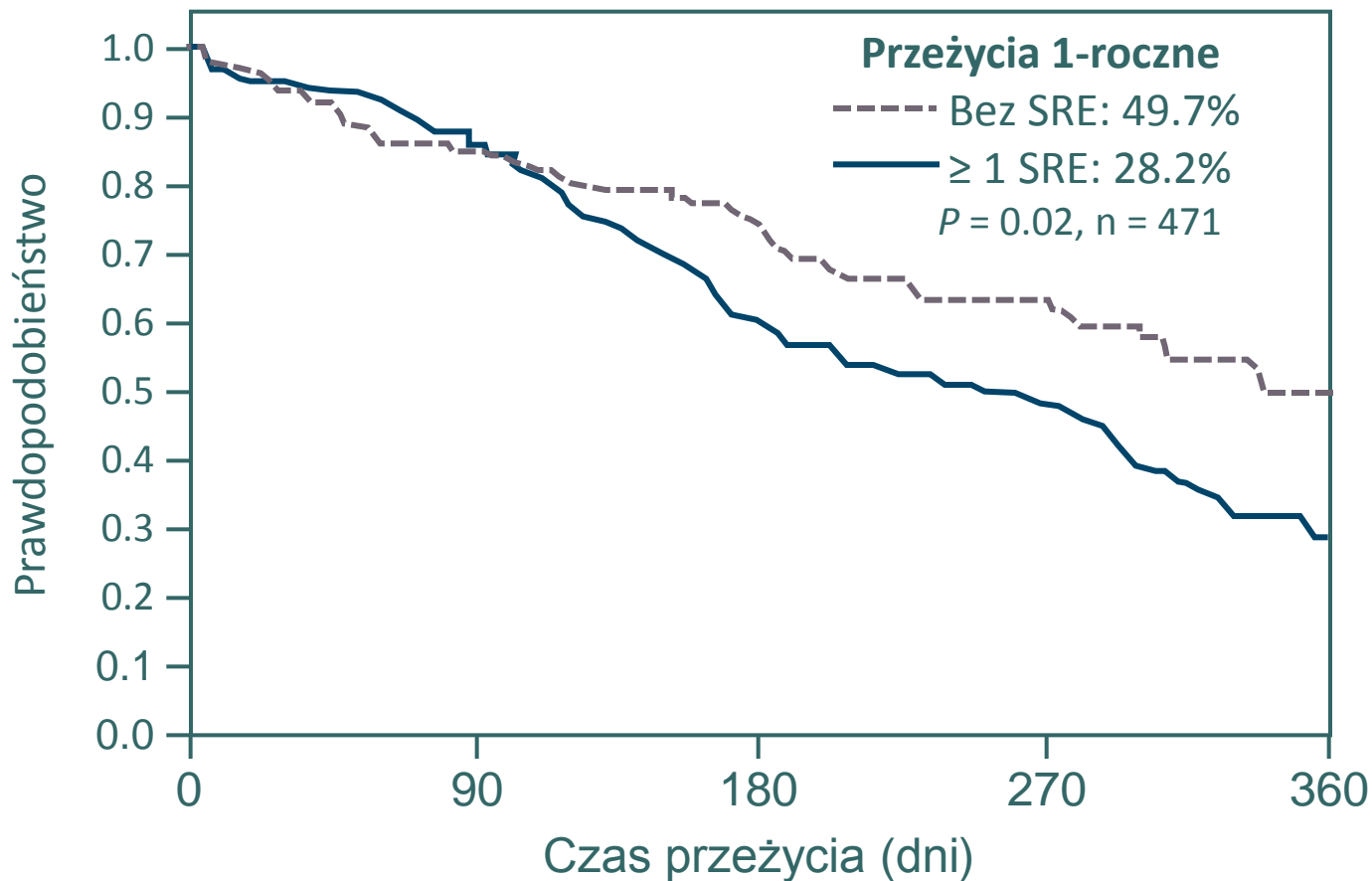


**Konieczność
przeprowadzenia
zabiegu
operacyjnego**

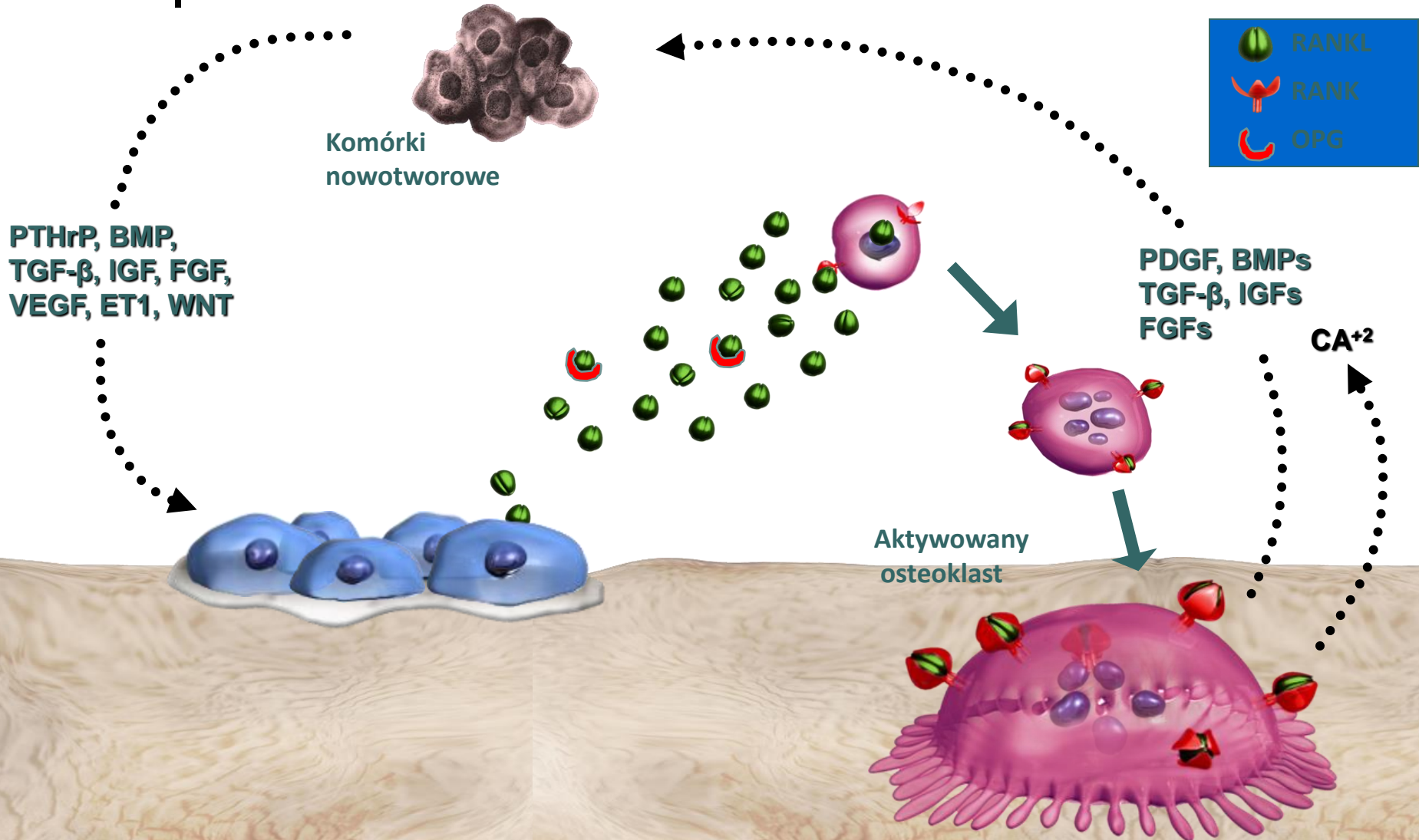
1. Saad F, et al. J Natl Cancer Inst 2004;96:879–82;

2. Ibrahim A, et al. Clin Cancer Res 2003;9:2394–9.

WYSTĄPIENIE SRE ZWIĘKSZA RYZYKO ZGONU – RAK GRUCZOŁU KROKOWEGO



HIPOTEZA „BŁĘDNEGO KOŁA” USZKODZENIA KOŚCI W PRZERZUTACH NOWOTWOROWYCH



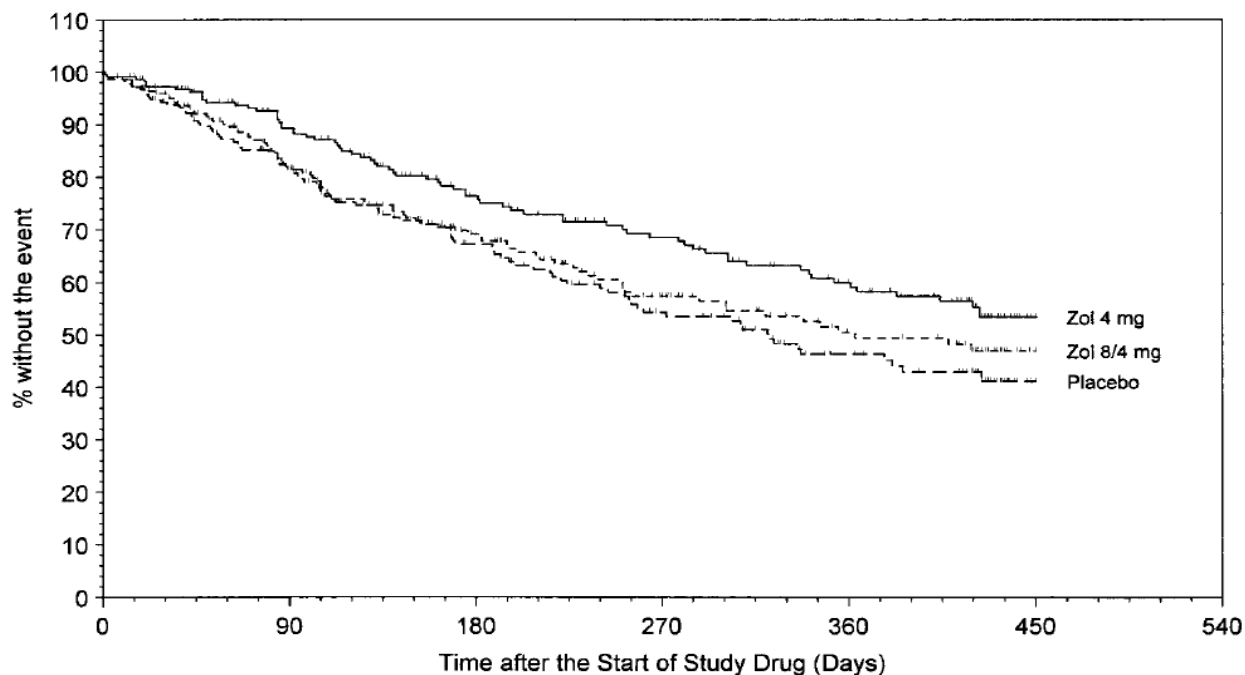


Modulatory obrotu kostnego

- Bisfosfoniany
 - Zoledronian
 - Pamidronian
 - Klodronian
 - Ibandronian
 - ...
- Inhibitor RANKL
 - Denosumab

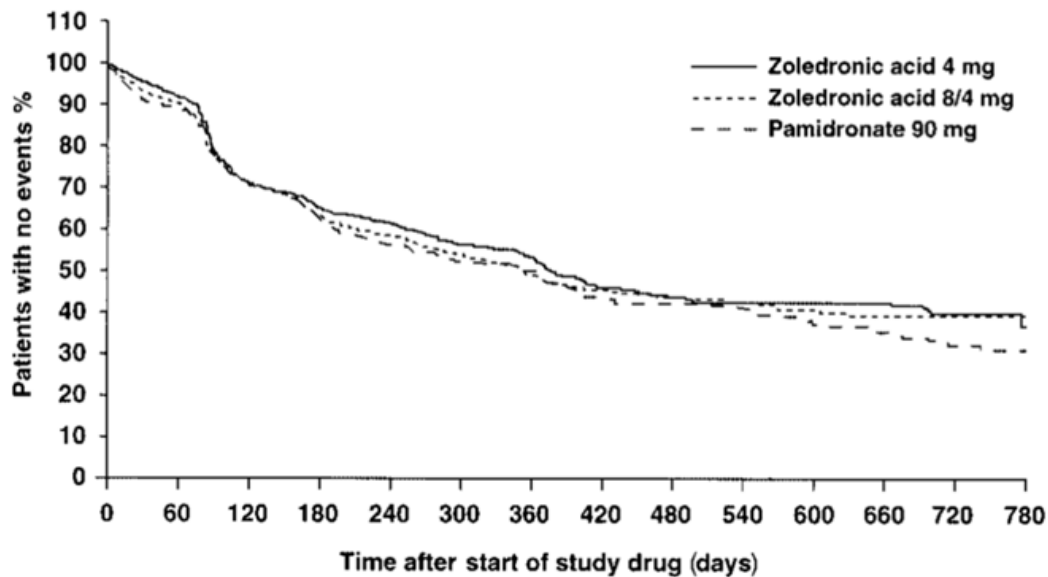
Kwas zoledronowy vs. placebo

- Pacjenci bez zdarzeń kostnych (4mg vs. placebo): 44,2% vs. 33,2% (różnica 11,0%, 95% CI 20,3% - 1,8%), $p=0,021$
- Mediana czasu bez zdarzeń kostnych:
 - 321 dni w grupie placebo
 - W grupie kwasu zoledronowego mediany nie osiągnięto
 - $p=0,011$

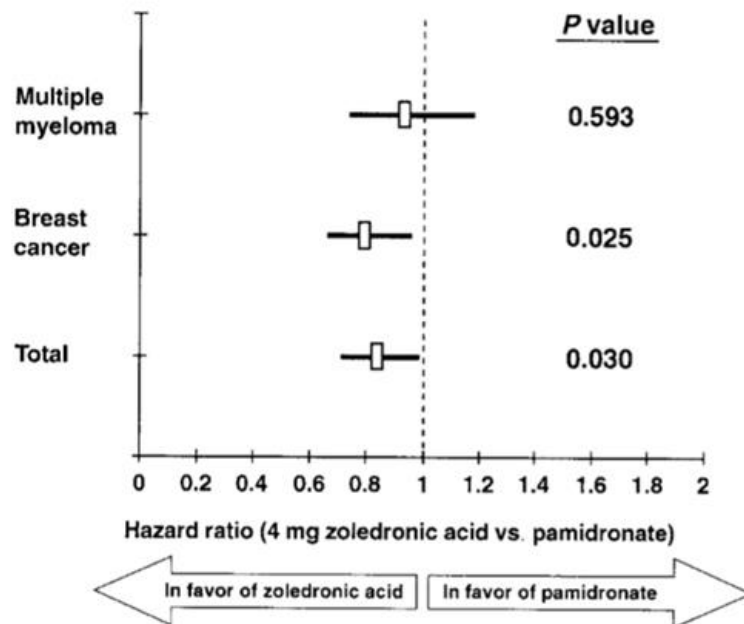


Kwas zoledronowy vs. pamidronian

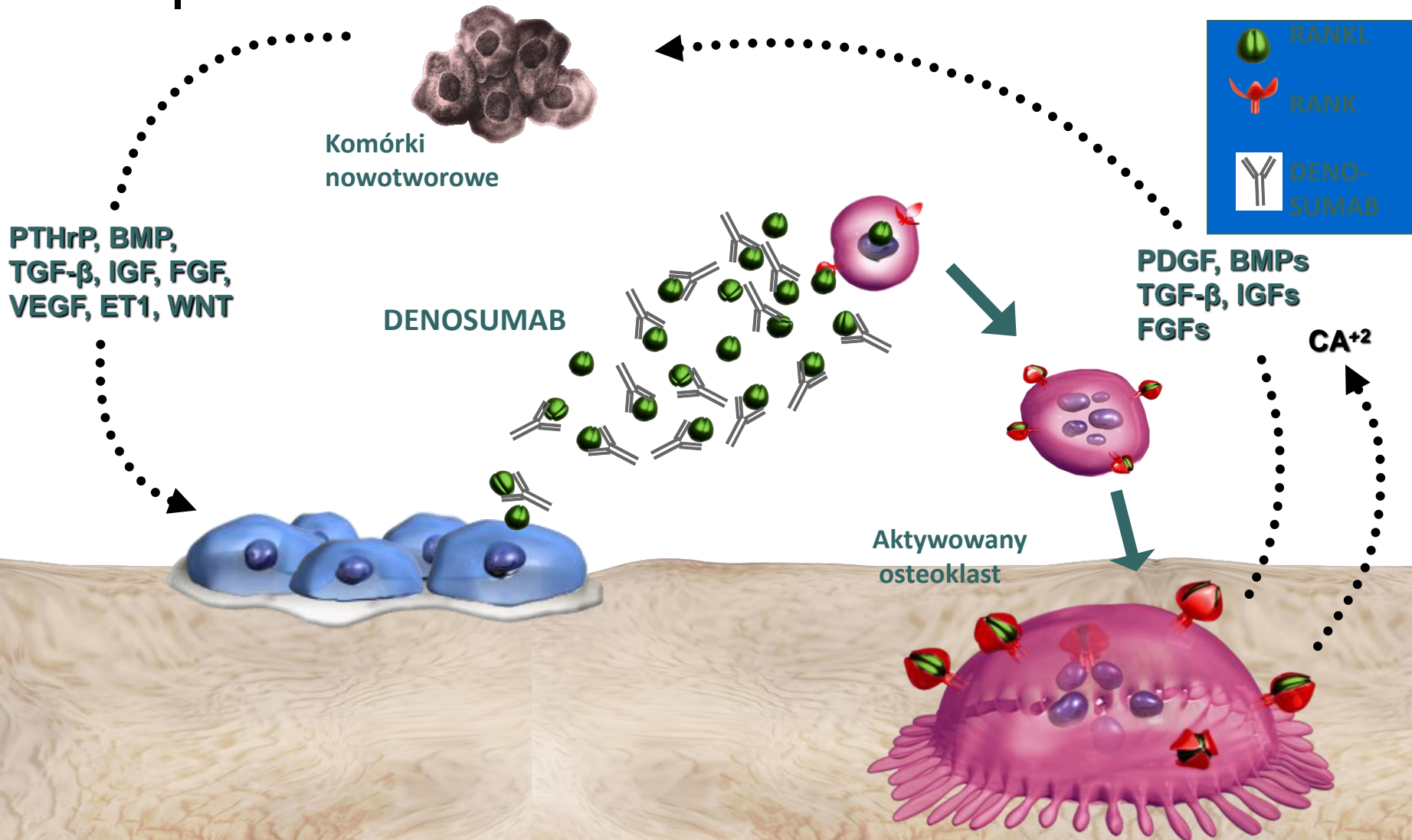
- 1648 chorych (rak piersi IV st. i szpiczak mnogi III st.)



Czas do SRE



DENOSUMAB – inhibitor RANKL



BADANIA KLINICZNE NAD DENOSUMABEM U CHORYCH Z PRZERZUTAMI DO KOŚCI

N = 5723

Rak piersi
(N = 2046)

Rak prostaty
(N = 1901)

**Inne nowotwory lite + szpiczak
mnogi**

Kluczowe kryterium włączenia:

- ≥ 1 ognisko przerzutowe

Pierwszorzędowy punkt końcowy:

- Czas do pierwszego SRE (w trakcie badania) – wykazanie równorzędności

Drugorzędowe punkty końcowe:

- Czas do pierwszego SRE (w trakcie badania) – wykazanie wyższości
- Czas do pierwszego i kolejnych SRE – wykazanie wyższości
- OS, PFS, efekt przeciwbólowy

R
A
N
D
O
M
I
Z
A
C
J
A

Denosumab
120 mg SC Q4W

+

Placebo

IV Q4W*

(n = 2861)

Codzienna suplementacja wapnia (≥ 500 mg)
i witaminy D (≥ 400 IU)

Kwas zoledronowy

4 mg IV Q4W*

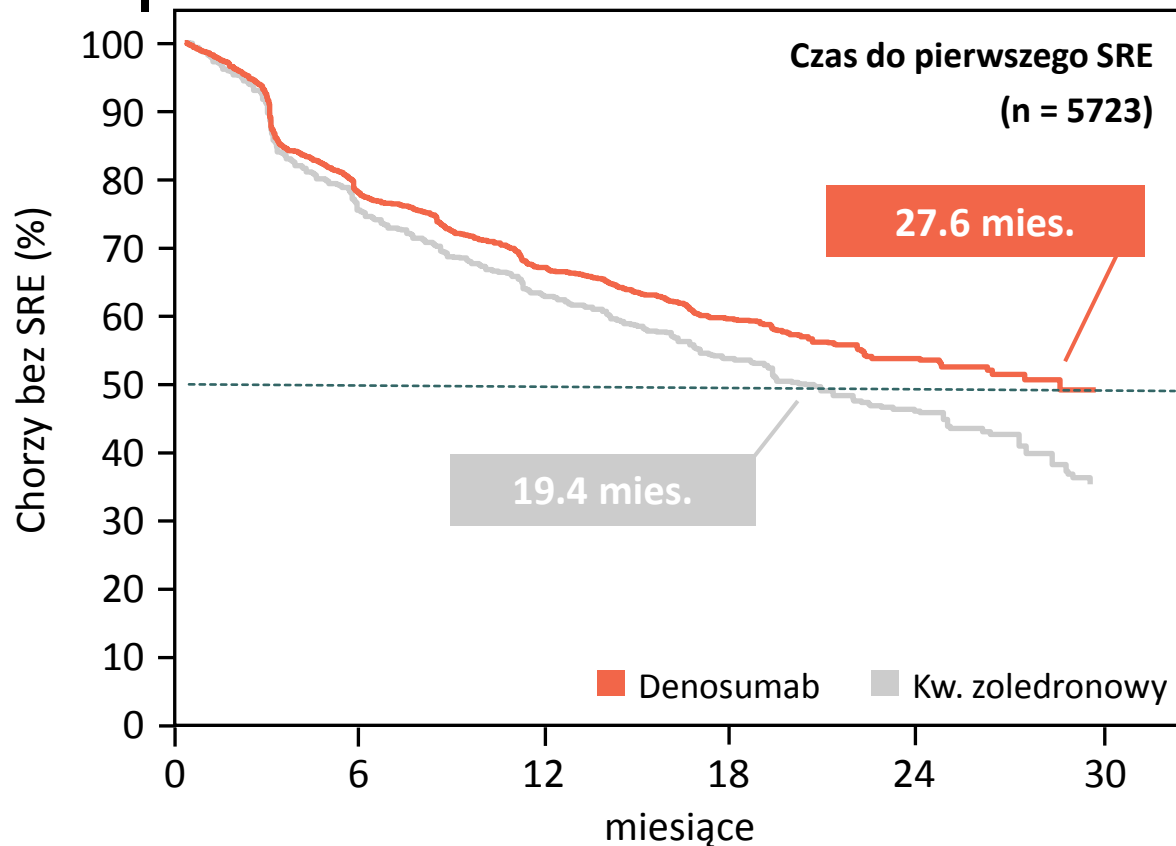
+

Placebo

SC Q4W

(n = 2862)

ŁĄCZNA ANALIZA – CZAS PRZEŻYCIA BEZ SRE



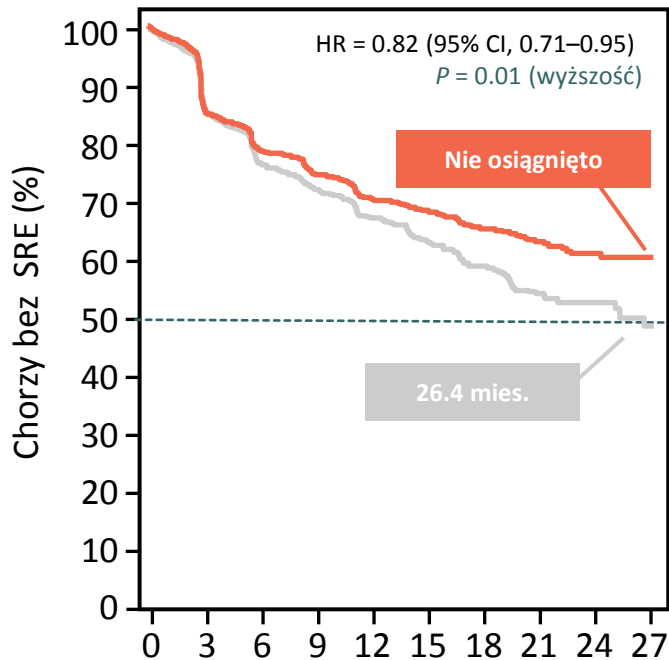
HR = 0.83
(95% CI, 0.76–0.90)
 $P < 0.0001$ (wyższość)

17% Redukcja
ryzyka

CZAS DO WYSTĄPIENIA PIERWSZEGO SRE W POSZCZEGÓLNYCH BADANIACH

Badanie w
raku piersi¹
(n = 2046)

18%
Redukcja
ryzyka



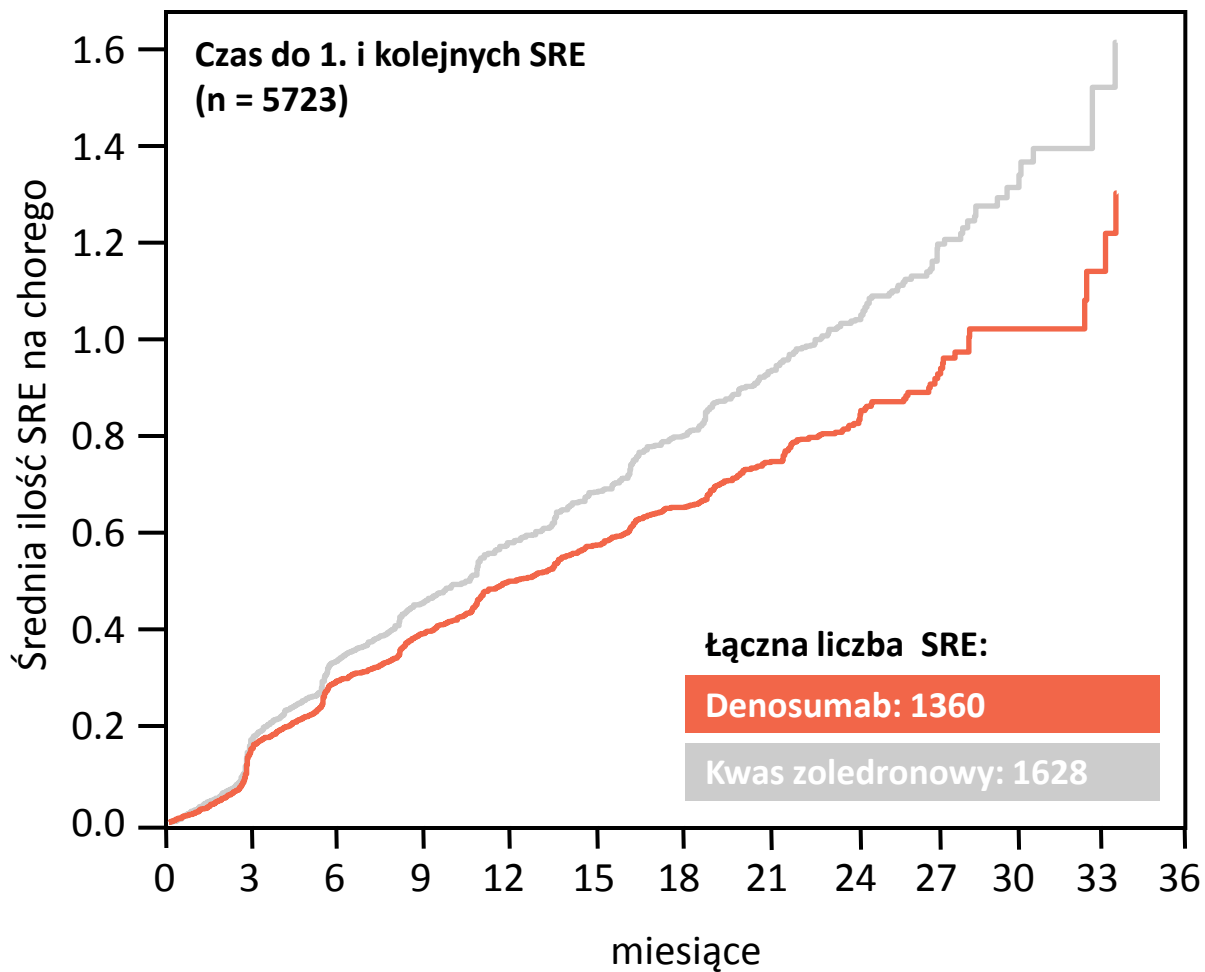
■ Kwas zoledronowy
■ Denosumab

1. Stopeck AT et al. J Clin Oncol 2010;28:5132–9;

2. Fizazi K et al. Lancet 2011;377:813–22;

3. Henry DH et al. J Clin Oncol 2011;29:1125–32.

ŁĄCZNA ANALIZA - ILOŚĆ SRE U CHORYCH



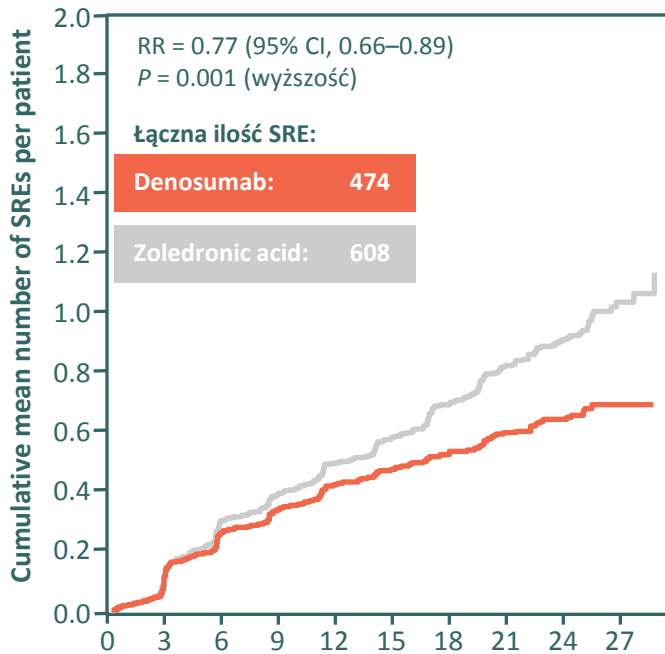
RR = 0.82
(95% CI, 0.75–0.89)
 $P < 0.001$ (wyższość)

18%
Redukcja
ryzyka

LICZBA SRE W POSZCZEGÓLNYCH BADANIACH KLINICZNYCH

Rak piersi¹
(n = 2046)

23%
Redukcja
ryzyka





Modulatory obrotu kostnego

- Hipokalcemia
- Nefrotoksyczność
- Martwica kości szczęki (ONJ – osteonecrosis of the jaw)
- Atypowe złamania kości udowych
- Bóle kostno-mięśniowe
- Gorączka

Wyniszczenie nowotworowe

- Wieloczynnikowy zespół objawów charakteryzujący się postępującą utratą masy mięśniowej (niezależnie od utraty tk. tłuszczowej), która nie może zostać odwrócona za pomocą konwencjonalnego wsparcia żywieniowego i prowadzi do postępującego upośledzenia funkcjonowania.



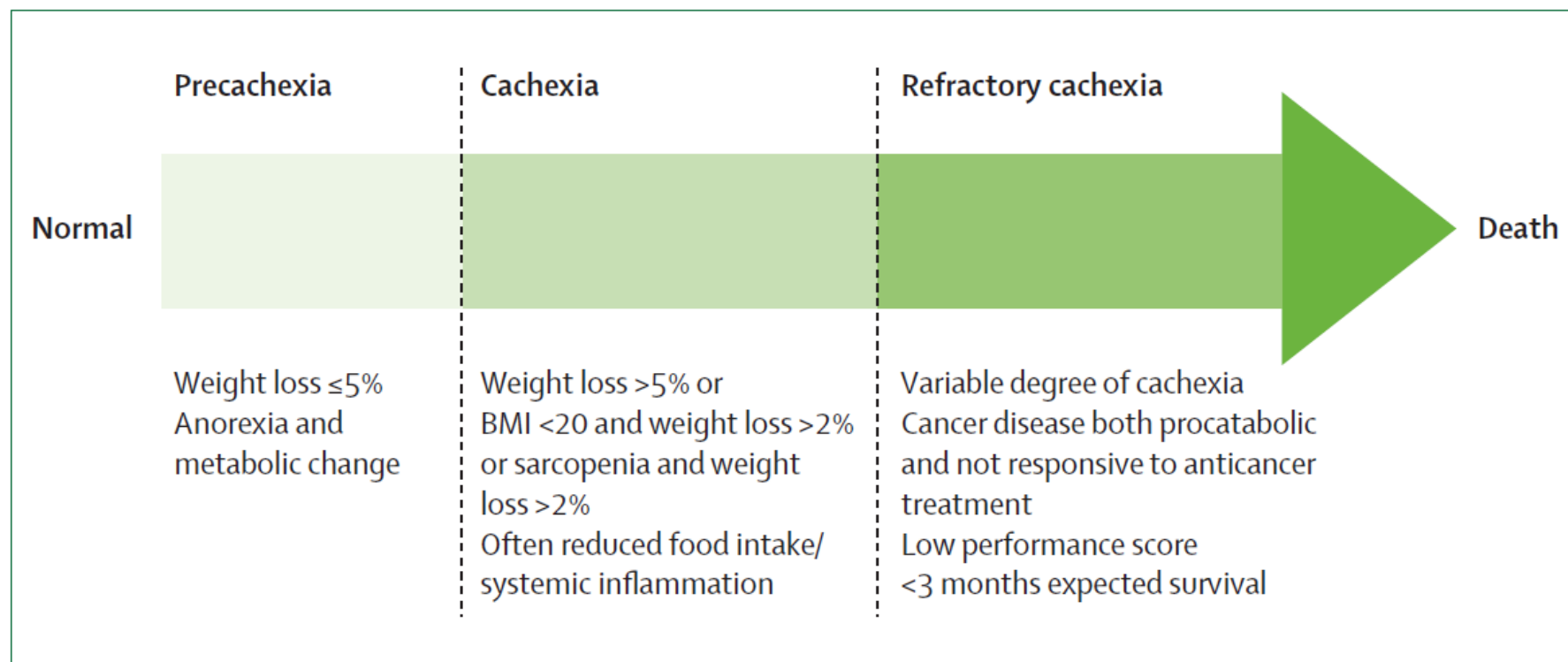


Kryteria diagnostyczne

- Utrata masy ciała $>5\%$ w ciągu 6 miesięcy
lub
- BMI <20 i utrata masy ciała $>2\%$
lub
- Sarcopenia (ASMI: mężczyźni $<7,26$ kg/m²,
kobiety $<5,45$ kg/m²) i utrata masy ciała $>2\%$.

- ASMI (Appendicular skeletal muscle index) –
oceniana w badaniu DEXA (dual-energy X-ray
absorptiometry – absorpcjometria dwóch
wiązek promieni rentgenowskich o różnych
energiach)

Stopnie zaawansowania

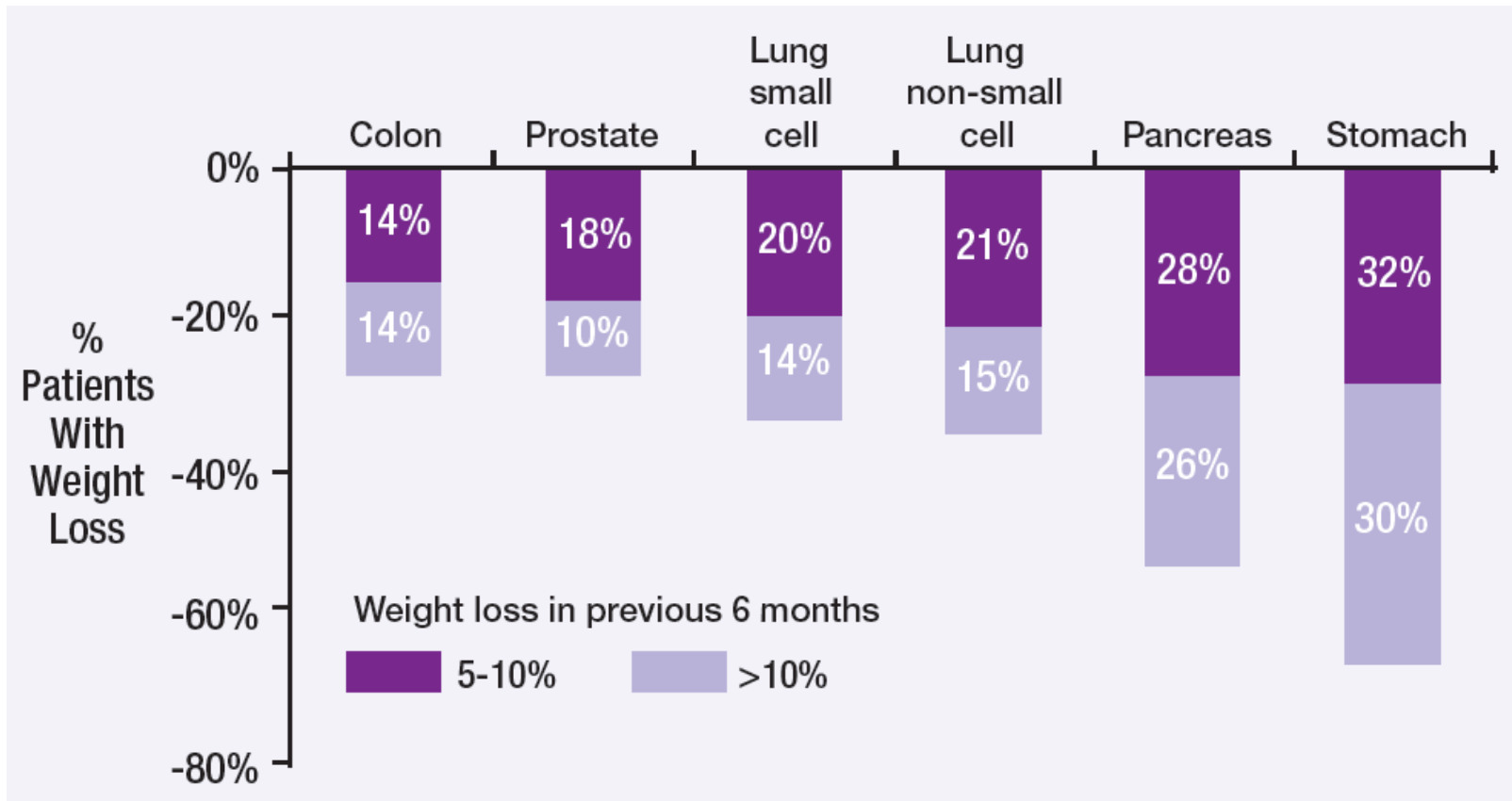




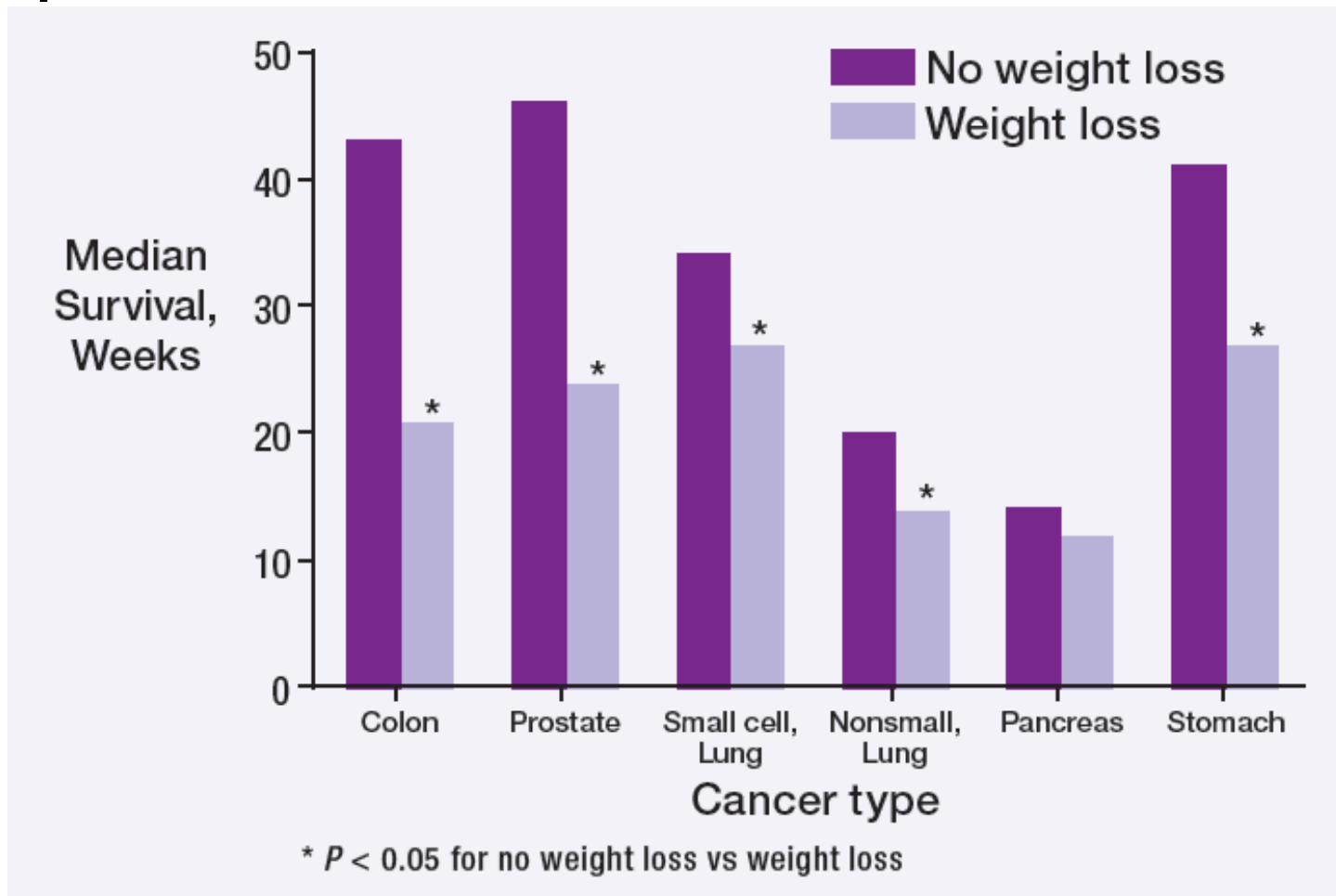
Wyniszczenie nowotworowe

- 50% - 70% chorych na nowotwory
- 20% - przyczyna zgonu
- Współistniejący jadłowstręt (zespół kacheksja-anoreksja)
- Niekontrolowany uogólniony stan zapalny (cytokiny IL-6, IL-1 β , TNF- α , IFN- γ ...)
- Złożone zaburzenia metaboliczne (wzmożony katabolizm, ujemny bilans energetyczny, insulinooporność, proteoliza, lipoliza...)

Wyhiszczenie nowotworowe

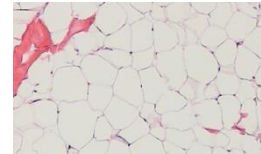


Wpływ na przeżycie

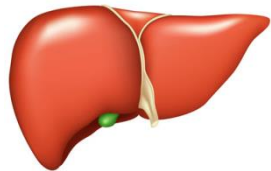


Kacheksja – zaburzenia wielonarządowe

Zab. dot. mediatorów podwzgórza
Utrata apetytu
Bezsenna
Zaburzenia smaku



Niewydolność procesów energetycznych
Nasilenie lipolizy
Uwalnianie mediatorów st. zapalnego



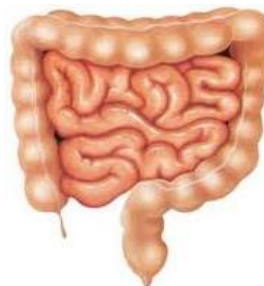
Uwalnianie białek ostrej fazy
Spadek produkcji albumin
Uwalnianie mediatorów st. zapalnego ?



Sarcopenia



Atrofia
Zab. dot. unerwienia wegetatywnego
Wzrost zapotrzebowania energetycznego
Uwalnianie mediatorów st. zapalnego ?



Zaburzenia bariery jelitowej
Zaburz. wydzielania greliny
Uwalnianie mediatorów st. zapalnego

Wyniszczenie nowotworowe

Lek/grupa leków	Mechanizm działania	Efekt leczenia	Działania niepożądane	Preparaty	Wskazania
Działanie anaboliczne					
Kortykosteroidy	Modulacja odpowiedzi immunologicznej (hamowanie uwalniania cytokin prozapalnych)	Poprawa łaknienia Wzrost masy ciała (masa tłuszczowa i zatrzymanie płynów) Poprawa samopoczucia Działanie przeciwwymiotne	Powikłania zakrzepowozatorowe Cukrzyca Osteoporoza Choroba wrzodowa	Deksametazon 2–8 mg/d. Działanie krótkotrwałe, zmniejsza się po 4 tyg.	Chorzy w stanie terminalnym
Progestageny	Hamowanie aktywności cytokin prozapalnych (IL-1, IL-6 i TNF α) Pobudzenie uwalniania neuropeptydu	Wzrost łaknienia Poprawa samopoczucia Nie wpływają na beztłuszczową masę ciała	Powikłania zakrzepowozatorowe	Octan megestrolu i octan medroksyprogesteronu 1 \times dz. <i>p.o.</i> Dawka: początkowo 400 mg <i>p.o.</i> 1 \times dz. do dawki 800 mg/d. Ocena efektu leczenia po 6 tyg. Dawka > 800 mg/d. nie zwiększa działania anabolicznego — oporność na leczenie. Kontrowersyjny optymalny moment rozpoczęcia leczenia oraz czas jego prowadzenia	Anoreksja
Kwas eikozapentaenowy	Zmniejszenie aktywności LMF i PIF Modulacja odpowiedzi zapalnej	Wzrost beztłuszczowej masy ciała w niektórych badaniach klinicznych	Nudności Bóle żołądka		Niepowodzenie leczenia progestagenami lub przeciwwskazania do ich podawania
Leki prokinetyczne	Poprawa motoryki przewodu pokarmowego	Poprawa łaknienia u chorych z zaburzeniami motoryki przewodu pokarmowego	Reakcje dystoniczne, akatyja, pobudzenie, depresja	Metoklopramid (30–60 mg/d. przed jedzeniem) Cisapryd (30 mg/d.) Domperidon (20–40 mg/d.)	Zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego związane z chorobą lub działaniem np. opioidów

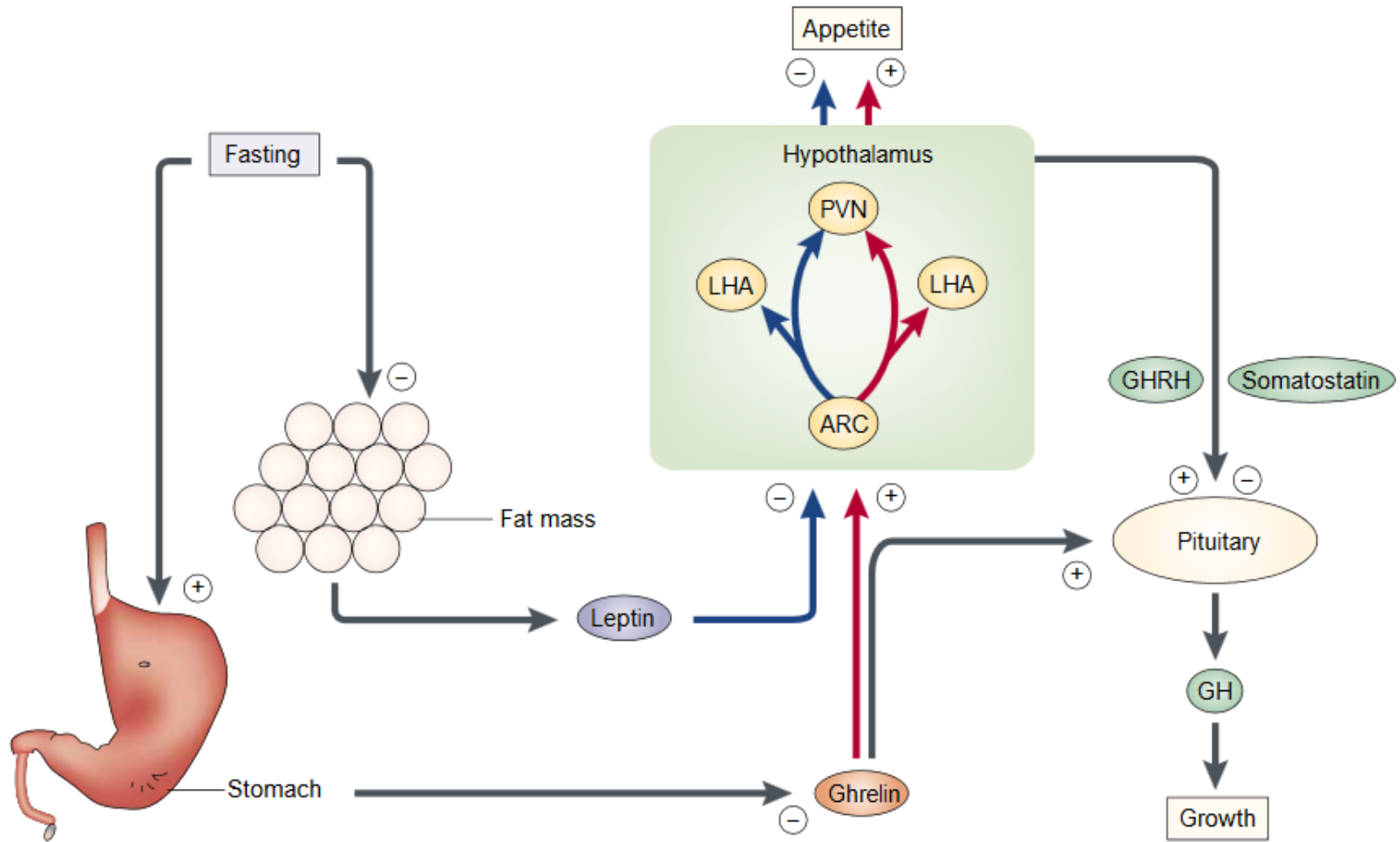


Badania kliniczne

- Antagoniści greliny
- Anty-IL-1
- Anty-IL-6
- Anty-TNF- α
- Antagoniści receptora miostatyny
- Modulatory receptora androgenowego
- Kanabinoidy
- Talidomid
- β -blokery
- Inhibitory cyklooksygenazy
- Sildenafil
- Leki hipoglikemizujące

...

Grelina



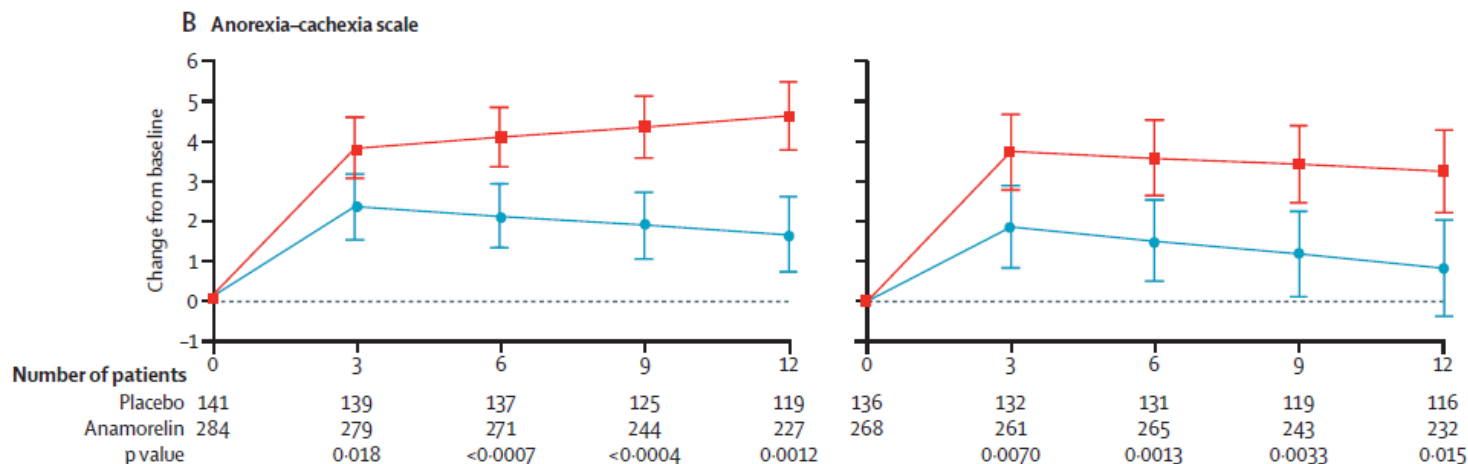


ROMANA-1 i ROMANA-2

- Anamorelina – agonista receptora greliny
- 484 + 495 chorych na NDRP w st. III i IV w stadium kacheksji
- Anamorelina 100 mg p.o. vs. placebo – 12 tyg.
- Pierwszorzędowe punkty końcowe: wzrost beztłuszczowej masy ciała (LBM) oraz wzrost siły mięśniowej (mierzonej siłą uścisku dłoni)
- Drugorzędowe punkty końcowe: wzrost średniej masy ciała, zmniejszenie objawów zespołu kacheksja-anoreksja (skala FAACT), zmniejszenie objawów zmęczenia

ROMANA-1 i ROMANA-2

- Mediana wzrostu LBM: 0,99 kg (0,61–1,36) oraz 0,65 kg (0,38–0,91) wobec spadku w grupie placebo – $p < 0,0001$
- Nieznamiennej statystycznie wzrost siły mięśniowej



Utrata włosów

