

KEMOTERAPIJA V HEMATOLOGIJI

Plazmocitom:

➤ Postavitev diagnoze:

- normocitna anemija
- povišana sedimentacija
- hiperkalcemija
- v elektroforezi proteinov prisotnost monoklonskega zobca
- povečan količnik prostih lahkih verig v serumu
- plazmocitomske osteolitične lezije po skeletu
- ledvična odpoved

➤ Bolniki, mlajši od 65 let in bolniki predvideni za transplantacijo (TX) kostnega mozga (KM):

❖ Terapija:

- bortezomib (velcade) – deksametazon – ciklofosfamid (endoxan)
- bortezomib (velcade) – deksametazon – talidomid

❖ Stranski učinki:

- razvoj **polinevropatije** (če bolnik navaja tovrstne znake, znižamo odmerke za 30%)
- **citopenije** so redke, če pride do nastanka le teh, ukinjamo zdravila oz. znižamo odmerke (odloči hematolog)
- v primeru **febrilnega stanja**:
 - zdravljenje s kemoterapijo (KT) se prekine in se zdravi okužba
 - nujno je odvzeti osnovne kužnine (hemokulture, Sanford, v primeru nevtropenije tudi 1,3-beta-D-glukan in galaktomananski test)
 - empirično antibiotično zdravljenje: širokospektralni antibiotik (1. levofloksacin (tavanic per os ali i.v); 2. cefepim (Maxipime), glive pokrijemo z antimikotikom (flukonazol – diflucan per os, če mukozitis i.v), če je vrednost nevtrofilnih granulocitov (NG) < 1.5

❖ Odmerki zdravil:

- bortezomib (velcade) 1.3 mg/m² i.v ali s.c na dan 1, 8, 15 in 22 (bolnik na terapiji z bortezomibom prejema do 1 mesec po zaključku zdravljenja valaciklovir (valtrex) 2x150 mg p.o.)
- deksametazon 40 mg p.o. ali i.v na dan 1, 8, 15 in 22
- ciklofosfamid (endoxan) 50 mg p.o. dnevno kontinuirano brez prekinitve,
- talidomid 50 ali 100 mg p.o. dnevno brez prekinitve (bolnik sočasno ob talidomidu prejema aspirin protect 100 mg; če je kadarkoli v življenju prebolel trombozo, ga zaščitimo s fragminom 5000 IE s.c.)

➤ Starejši bolniki, ki niso predvideni za TX KM:

❖ Terapija; različne sheme, ki se dajejo ambulantno v per os obliki:

- MPT: melfalan (alkeran) – deksametazon – talidomid
- VMP: bortezomib (velcade) – melfalan (alkeran) – deksametazon
- RDE: lenalidomid (revlimid) – deksametazon – ciklofosfamid (endoxan)

❖ Stranski učinki:

- citopenije vseh treh celičnih linij:
 - ukinitvev kemoterapije
 - odvzem osnovnih kužnin (hemokulture, Sanford, v primeru nevtropenije tudi 1,3-beta-D-glukan in galaktomananski test)

- uvedba širokospektralnega antibiotika (1 levofloksacin (tavanic per os ali i.v); 2. cefepim (maxipime) in antimikotika (flukonazol – diflucan per os, če mukozitis i.v), če je vrednost NG < 1.5)
- stimulacija KM z rastnimi faktorji za belo vrsto (G-CSF – granulocyte colony stimulating factor - neupogen, tevagastim, zarzio 300 mcg ali 480 mcg, če nevtrofilni granulociti pod 1.5)
- ev. uvedba agonista trombopoetinskega receptorja (TPA) (odloči hematolog)
- nadomestno zdravljenje s transfuzijo:
 - če je hemoglobin (Hb) < 80 g/l, kardialno dekompenzirani bolniki lahko prejmejo KEL ob Hb < 90 g/l (koncentrirani eritrociti z odstranjenimi levkociti)
 - zdravljenje s TFB (trombocitna plazma), če so trombociti < 20; v primeru kronične trombocitopenije brez krvavitve lahko hematolog zniža nivo za aplikacijo (glej izvid iz ambulate)
 - trombociti < 30: potrebna uvedba traneksamske kisline (cyklokapron) 4x500 mg dnevno
 - trombociti < 50: potrebno je ukiniti antiagregacijsko in antikoagulantno terapijo
- ❖ Odmerki zdravil:
 - MPT: *melfalan* (alkeran) 0.25 mg/kg telesne teže 1.-4. dan per os; *prednizolon* 1.6 mcg/kg telesne teže 1.-4. dan per os ; *talidomid* 50 ali 100 mg p.o. dnevno kontinuirano ob zaščiti z *aspirinom* (če je v anamnezi tromboza, fragmin 5000 IE s.c)
 - VMP: *bortezomib* (velcade) 1.3 mg/m²/dan 1, 8 , 15 , 22 i.v ali s.c; *melfalan* (alkeran) 9 mg/m² 1.-4. dan per os; *deksametazon* 20 mg p.o. ali i.v. na dan aplikacije melfalana (bolnik na terapiji z bortezomibom prejema do 1 mesec po zaključku zdravljenja *valciklovir* (valtrex) 2x150 mg p.o.)
 - RDE: *lenalidomid* (revlimid) (odmerki 5-25 mg per os – odmerek določi hematolog) 21 dni zapored; *deksametazon* 20 ali 40 mg per os ali i.v.1x tedensko; *ciklofosamid* (endoxan) 50 mg p.o. brez prekinitve. *Tromboprofilaksa* je obvezna ob terapiji z lenalidomidom.
- ❖ Kontrole v ambulantni:
 - odvisne so od kemoterapevtske sheme in jih poda lečeči hematolog
 - pri starejših bolnikih so kontrole predvidene na 14 dni, pri mlajših bolnikih predvidoma ob začetku vsakega ciklusa, v primeru pojava citopenije med KT pa planiramo pogostejše kontrole

Mielodisplastični sindrom:

- **Postavitev diagnoze:**
 - makrocitna anemija z nizkim deležem retikulocitov ob izključitvi:
 - pomanjkanja folatov
 - pomanjkanja vitamina B12
 - jetrne ciroze
 - disfunkcije ščitnice
- **Terapija:**
 - azacitidine (vidaza) s.c. (shema 5, ali 5+2)
 - granisetron 2 mg per os
- **Stranski učinki:**
 - rdečica s kolobarjem na vbodnem mestu (uporabljaš Svetinovo olje) dobavlja ga Celgene, ki ga dostavi v bolnišnico
 - citopenija (veljajo standardni ukrepi):

- ukinitvev kemoterapije
- odvzem osnovnih kužnin (hemokulture, Sanford, v primeru nevtropenije tudi 1,3-beta-D-glukan in galaktomananski test)
- uvedba širokospektralnega antibiotika (1. levofloksacin (tavanic per os ali i.v); 2. cefepim (maxipime) in antimikotika (flukonazol – diflucan p.o ali i.v v primeru mukozitisa), če je vrednost NG pod 1.5
- stimulacija KM z rastnimi faktorji za belo vrsto (G-CSF)
- ev. uvedba agonista trombopoetinskega receptorja (TPA) (odloči hematolog)

➤ **Odmerki zdravila:**

- azacitidin (vidaza) 75 mg/m² 5 dni ali 5+2 dni s.c., odloči hematolog s ponovitvijo na 4 tedne do izgube odgovora

➤ **Kontrole v ambulantni:**

- 7-14 dni glede na transfuzijsko odvisnost bolnika

Stimulacija KM z rastnimi faktorji za belo vrsto je prepovedana (pri bolnikih, ki imajo blaste v DKS ne smeš dati G-CSF):

- akutna levkemija
- MDS s presežkom blastov

Kronična limfatična levkemija:

➤ **Postavitev diagnoze:**

- levkocitoza z absolutno limfocitozo v DKS s prisotnostjo Gumprechtovih senc v DKS (poglej komentar krvne slike)

➤ **Terapija – različne sheme:**

- R-FC: rituksimab – fludarabin – ciklofosfamid (endoxan) (zelo toksična shema)
- rituksimab – bendamustin
- rituksimab – klorambucil (leukeran) (starejši bolniki)
- obinutuzumab (gazyvaro) – klorambucil (leukeran) (starejši bolniki)
- Monoklonska protitelesa se aplicirajo vsa intravenozno, standardni kemoterapevtiki pa glede na odločitev hematologa i.v ali per os.

Aplikacija monoklonskih protiteles (rituximab, obinutuzumab) zahteva premedikacijo in sicer:

- klemastin (tavegyl) 2 mg i.v.
- hidrokortizon (solu-cortef) 100 mg i.v.
- paracetamol 1000 mg p.o.

Če pri infuziji pride do infuzijske reakcije (vročina, mrzlica, padec krvnega tlaka), prekinemo aplikacijo zdravila, ponovimo premedikacijo s klemastinom, hidrokortizonom in paracetamolom ter počakamo, da reakcija mine in nato nadaljujemo z aplikacijo zdravila. Odmerka zdravila ne spreminjajš.

➤ **Stranski učinki;** sheme zdravljenja so agresivne, pričakovana je:

- citopenija (veljajo standardni ukrepi):
 - ukinitvev kemoterapije
 - odvzem bazičnih kužnin (hemokulture, Sanford, v primeru nevtropenije tudi 1,3-beta-D-glukan in galaktomananski test)
 - uvedba širokospektralnega antibiotika (1. levofloksacin (tavanic); 2. cefepim (maxipime) in antimikotika (flukonazol - diflucan), če je vrednost NG pod 1.5
 - stimulacija KM z rastnimi faktorji za belo vrsto (G-CSF)

- ev. uvedba agonista trombopoetinskega receptorja (TPA) (odloči hematolog)
- nadomestno zdravljenje s transfuzijo:
 - ob Hb < 80 g/l, kardialno dekompenzirani bolniki lahko prejmejo KEL ob Hb < 90 g/l
 - zdravljenje s TFB, če so trombociti < 20, v primeru kronične trombocitopenije brez krvavitve lahko hematolog zniža nivo za aplikacijo (glej izvid iz ambulate)
 - trombociti < 30: potrebna uvedba traneksamske kisline (cyklokapron) 4x500 mg dnevno
 - trombociti < 50: potrebno je ukiniti antiagregacijsko in antikoagulantno terapijo
- **Odmerki zdravil:**
 - rituksimab 375 mg/m² 1x/dan i.v, ponavlja se na 4 tedne (odmerki rituksimaba se ne spreminjajo v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki)
 - fludarabin 40 mg/m² p.o. 1.-5. dan (med terapijo s fludarabinom potrebuje profilakso s primotrenom 160/800 mg ob ponedeljkih, sredah in petkih ter valaciclovir (valtrex) 2x150 mg za čas KT in še mesec dni po zaključeni KT)
 - ciklofosfamid (endoxan) 150 mg/m² 1.-5. dan per os
 - bendamustin 90 mg/m² 2 dni zapored i.v
 - klorambucil (leukeran) 10 mg/m² 5 dni zapored per os
- **Kontrole v ambulantni:**
 - KLL v začetni fazi 1x letno,
 - KLL, ki jo zdravimo s kemoterapijo, na 14 dni do zaključka zdravljenja nato na 3 mesece

Mieloproliferativni sindromi:

- **Mieloproliferativni sindrom tipa PVR (policitemija rubra vera):**
 - ❖ Postavitev diagnoze:
 - povišan hemoglobin in hematokrit ob izključeni bolezni ledvic (UZ trebuha obvezno), respiracijski insuficienci (odvzem plinske analize krvi) in izključenem kompenzatornem mehanizmu (bivališče na višji nadmorski višini)
 - nivo eritropoetina je nizek pri mieloproliferativni bolezni
 - lahko hkraten atrium septum defekt (šum na srcu!)
 - ❖ Potrditev diagnoze:
 - odvzem JAK 2
 - ob negativnem izvidu še punkcija kostnega mozga
 - ❖ Zdravljenje:
 - venepunkcije, ki jih planira hematolog (ciljni hematokrit pod 0.45)
 - v primeru velike potrebe po venepunkcijah uvedba hidroksikarbamida (litalir) in ruksolitiniba (jakavi) – o tem odloči hematolog
 - ❖ Odmerki zdravil:
 - hidroksikarbamid (litalir) v povprečju 500-1000 mg dnevno, redko 1500 mg
 - ruksolitinib (jakavi) 10 mg dnevno
 - ❖ Kontrole v ambulantni: na 3 mesece.
- **Mieloproliferativni sindrom tipa esencialne trombocitoze:**
 - ❖ Postavitev diagnoze:

- absolutna trombocitoza ob negativnih vnetnih parametrih, izključenem pomanjkanju železa, izključeni maligni bolezni in uporabi trombopoetinskih receptor agonistov (Nplate, Revolade)
- ❖ Potrditev diagnoze:
 - odvzem JAK 2
 - ob negativnem izvidu še punkcija kostnega mozga
- ❖ Zdravljenje:
 - hidroksikarbamid (litalir)
 - anagrelid (thromboreductin)
 - aspirin
- ❖ Odmerki zdravil:
 - hidroksikarbamid (litalir) 500-1000 mg/dan,
 - anagrelid (thromboreductin) (največji odmerek 3x1 mg dnevno)
- ❖ Kontrole v ambulantni: na 3 mesece.
- ❖ Zapleti:
 - bolnik s potrjeno esencialno trombocitozo, ki mu porastejo trombociti nad 1000:
 - nemudoma ukiniti aspirin
 - če je prisotna krvavitev naj prejme trombocitno plazmo
 - potrebno je povišati odmerke citoreduktivne terapije – o tem odloči hematolog
- **Mieloproliferativni sindrom tipa kronične mieloične levkemije:**
 - ❖ Postavitev diagnoze:
 - levkocitoza s prisotnostjo vseh nezrelih oblik v diferencialni krvni sliki (mielociti, promielociti, metamielociti, nevtrofilni nesegmentiranci, lahko tudi blasti)
 - kot diferencialna diagnoza v pomoč v primerjavi z drugo levkemijo je pri tej obliki vedno prisotna tudi trombocitoza (povišani trombociti)
 - ❖ Potrditev diagnoze:
 - odvzem bcr-abl
 - punkcija kostnega mozga
 - ❖ Zdravljenje:
 - imatinib (glivec, imatinib teva, meaxin) 400 mg/dan per os
 - nilotinib (tasigna) 2x 300 mg/dan per os
 - ❖ Kontrole v ambulantni:
 - več mesecev
 - preverjanje hematološkega odgovora (hemogram in DKS)
 - preverjanje molekularnega odgovora (nivo bcr-abl)

Pozor pri tasigni:

- podaljšuje QTC dobo
- možen elektrolitski disbalans (poglej tudi magnezij in kalcij)
- možen porast lipidov v krvi

Ostala zdravila, razen citopenije, pomembnih stranskih učinkov nimajo.

- **Mielofibroza:**
 - ❖ bolnik s mieloproliferativno boleznijo, ki se mu v krvi sliki pojavi citopenija, povišan LDH in velika vranica, je prešel v zadnji stadij bolezni, mielofibrozo, ki nemalokrat preide v akutno levkemijo
 - ❖ Postavitev diagnoze:
 - biopsija kostnega mozga
 - ❖ Zdravljenje:

- ruxsolutinib (jakavi) 5-25 mg per os 2x dnevno – potentno zdravilo, ki zmanjša velikost vranice
- na začetku zdravljenja se poveča transfuzijska odvisnost bolnika – KEL
- če se poglobi citopenija:
 - znižamo odmerke zdravila
 - ob hujši citopeniji (trombociti < 30 , levkociti < 2) ukinemo zdravilo – o tem odloči hematolog
- ❖ Kontrole v ambulantni: odvisno od transfuzijske odvisnosti bolnika, predvidoma na 14 dni