

Myelosupresia ako nežiaduci účinok protinádorovej liečby nehematologických malignít

MUDr. Soňa Huľová, PhD.

Národný onkologický ústav, Bratislava

Myelosupresia u pacientov počas protinádorovej liečby má za následok nedostatočný počet cirkulujúcich krvných elementov – neutropéniu, anémiu alebo trombocytopéniu. Často postihne dva (bicytopénia) či všetky tri krvné rady (pancytopénia*) a môže významne ovplyvniť kvalitu života, kontinuitu a dávkovú intenzitu liečby a celkové prežívanie pacientov. Neutropénia vedie k recidivujúcim infekciám a zlému hojeniu rán, anémia sa prejavuje únavou, zníženou toleranciou námahy a môže negatívne ovplyvniť terapeutický efekt, a trombocytopénia vedie ku krvácaným komplikáciám. Cytopénia limituje pacientov v schopnosti podstúpiť intervenčné výkony. Liečba tejto častej komplikácie v onkológii spočíva v nahradení chýbajúceho radu krvnej zložky transfúziou alebo v stimulácii progenitorových krvných buniek v kostnej dreni prostredníctvom rastových faktorov krvotvorby; a v prevencii a skoréj liečbe infekcie, obzvlášť u vysokorizikových pacientov s febrilnou neutropéniou.

Kľúčové slová: anémia, febrilná neutropénia, rastové faktory, cytopénia, nežiaduce účinky

**Poznámka autora: Pancytopéniou v tomto prípade nazývame nedostatočnosť všetkých troch krvných radov z myeloidného prekursora. Lymfocyty v onkológii solídnych nádorov rutinne nehodnotíme, avšak pravá pancytopénia by mala zahŕňať aj nedostatok lymfocytov.*

Myelosuppression in patients undergoing anticancer treatment of nonhematologic malignancies

Myelosuppression in patients undergoing anticancer treatment results in insufficient counts of circulating blood cells – neutropenia, anemia, or thrombocytopenia. It often affects two (bicytopenia) or all three blood cell lines (pancytopenia*) and can significantly affect quality of life, treatment continuity and dose intensity, and overall patient survival. Neutropenia leads to recurrent infections and poor wound healing, anemia presents as fatigue, decreased physical activity, and may contribute to negative effects in therapy, and thrombocytopenia leads to bleeding complications. Cytopenia also limits patients' ability to undergo interventional procedures. Treatment of this common complication in oncology consists of replacing the missing blood component by transfusion or stimulating progenitor blood cells in the bone marrow through hematopoietic growth factors; and in the prevention and early treatment of infection, especially in high-risk patients with febrile neutropenia.

Key words: anemia, febrile neutropenia, growth factors, cytopenia, adverse effects

**Author's note: In this case, pancytopenia refers to the deficiency of all three blood cell lines from the myeloid precursor. Lymphocytes are not routinely evaluated in solid tumor oncology however true pancytopenia should also include lymphocyte deficiency.*

Via pract., 2025;22(4):158-163

Úvod

Široká škála onkologických liečebných postupov prispieva k myelosupresii prostredníctvom odlišných, ale často sa prekrývajúcich mechanizmov. Cytotoxická chemoterapia, jedna z najčastejšie používaných systémových liečebných metód, vykazuje antineoplastické účinky tým, že sa zameriava na rýchlo sa deliace bunky, čím neúmyselne ovplyvňuje proliferatívne hematopoetické progenitorové bunky v kostnej dreni. Podobne aj rádioterapia – najmä ak sa týka veľkých oblastí alebo kostí s aktívnou dreňou – môže spôsobiť lokalizovanú alebo systémovú supresiu hematopoézy. Molekulárne ciele liečba (inhibítory tyrozínkinázy, monoklonálne protilátky) a imunoterapia (inhibítory imunitných kontrolných bodov), hoci sa vo všeobecnosti považujú za menej myelotoxické ako tradičné chemoterapeutiká, tiež môžu narušiť normálne hematopoetické signálne

dráhy alebo viesť k imunitne sprostredkovanej cytopénii (1).

Zdanlivo najľahším riešením periférneho nedostatku krviniek je podanie transfúzie, čo však obzvlášť u dlhodobo liečených onkologických pacientov nesie významné riziká. Patria k nim potransfúzne reakcie (febrilné, hemolytické), možný prenos infekcií (hepatitída B, C, HIV, cytomegalovírus, bakteriálna kontaminácia), aloimunizácia (tvorba protilátok proti cudzím antigénom), objemové preťaženie (najmä starší, fragilní jedinci) či preťaženie železom (sekundárna hemochromatóza) ai (2).

Hematopoetické rastové faktory naproti tomu nespôsobujú okamžitú náhradu cirkulujúcich krvných elementov, ale stimulujú progenitorové bunky v kostnej dreni k proliferácii, čím napodobňujú účinky prirodzeného erytropoetínu (EPO), trombopoetínu (TPO) alebo rastových faktorov stimulujúcich proliferáciu granulocytov (G-CSF,

granulocyte-colony stimulating factors). Rizikom ich aplikácie sú systémové alergické reakcie, leukocytóza, trombembolické príhody, syndróm akútnej dychovej tiesne a ďalšie, zriedkavejšie závažné komplikácie. Najčastejším nežiaducim účinkom G-CSF je muskuloskeletálna bolesť s dobrou reakciou na nesteroidné antireumatiká (3, 4).

Praktický prehľad cytopénii vyvolaných protinádorovou liečbou a ich liečebného manažmentu vytvára priestor pre preventívne stratégie, správne využitie nástrojov na stratifikáciu rizika a aplikáciu podporných intervencií, nielen u onkológa, ale aj v ambulancii všeobecného lekára.

Nedostatočnosť červeného krvného radu – anémia

Anémia je častým prejavom zhubných nádorov (30 – 49 % pacientov) a pri pokročilých ochoreniach či vplyvom protinádorovej liečby sa môže manifestovať až

u 70 % onkologických pacientov. Anémia u pacientov so zhubnými nádormi znižuje kvalitu života, limituje dodržiavanie chemoterapeutického režimu, čím ovplyvňuje efekt liečby, redukuje účinnosť rádioterapie a má negatívny prognostický impakt (koreluje s vyššou mortalitou pri niektorých typoch nádorov) (5, 6).

Nádorovo asociovaná anémia vzniká následkom akútneho či chronického krvácania, hemolýzy, izolovaného nutričného deficitu (železo, vitamín B12, folát) alebo celkového zlého nutričného stavu pacienta, podiel môžu mať chronické ochorenia obličiek či gastrointestinálneho traktu. Vo väčšine prípadov je mechanizmom zníženia cirkulujúcich erytrocytov u pacientov počas protinádorovej liečby narušenie erytropoézy, a to z viacerých dôvodov:

1. infiltrácia kostnej drene nádorovými bunkami,
2. priama toxicita protinádorovej liečby na funkciu kostnej drene,
3. absolútny deficit esenciálnych mikro-nutrientov, najmä železa,
4. funkčný deficit železa,
5. slabá odpoveď kostnej drene na erytropoetín (nádorovo asociovaná zápalová odpoveď) (7).

V diferenciálnej diagnostike anémie u onkologického pacienta je potrebné vyšetriť krvný obraz s diferenciálnym rozpočtom leukocytov, retikulocyty, vitamín B12, folát a sérovú koncentráciu železa, feritín, väzbovú kapacitu železa, transferín, konjugovaný a nekonjugovaný bilirubín, laktátdehydrogenázu (LDH), celkové bielkoviny, albumín, kreatinín, klírens kreatinínu. Medzinárodné onkologické metodické usmernenia odporúčajú aj Coombsov test (8).

Hodnotiaci systém nežiaducich účinkov CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Effects v5.0) delí anémiu podľa závažnosti do štyroch stupňov.

- Grade 1 (G1) – mierna anémia Hb $\geq$ 100 g/l
- Grade 2 (G2) – stredne ťažká anémia Hb 80 – 99 g/l
- Grade 3 (G3) – ťažká anémia Hb < 80 g/l
- Grade 4 (G4) – život ohrozujúca anémia (9)

Z pohľadu mikronutrientov, ktoré majú úlohu v erytropoéze, je najbežnejším diagnostickým nálezom znížená sérová koncentrácia železa. Pri súčasne zvýšenom

feritíne < 100 mg/l a solubilných transferínových receptoroch a/alebo pri saturácii transferínu nad 20 % je nutná suplementácia preparátmi železa. Perorálne podávanie železa nedosahuje rovnakú účinnosť ako intravenózne, pretože z čreva sa vstrebe len približne 15 % užitej dávky. Určité zlepšenie poskytuje užívanie na lačný žalúdok a v kombinácii s kyselinou askorbovou (citronovou, jablčnou). Na druhú stranu, intravenózna aplikácia železa nesie vyššie riziko nežiaducich reakcií vrátane alergických, preto je rezervovaná pre prípad nutnosti rýchlej saturácie alebo po zlyhaní perorálnej liečby. Pre parenterálnu aplikáciu je potrebný výpočet deficitu železa: potrebná dávka Fe v mg = $(150 - \text{pacientov Hb v g/l}) \times \text{telesná hmotnosť v kg} \times 3$.

Rutinná suplementácia v prípade zriedkavejších deficitov – B12 vitamínu a folátu – nemá dostatočnú oporu v odbornej literatúre (10). Existujú klinické situácie, keď je ich nahradzovanie plne indikované vzhľadom na riziká protinádorovej liečby, ako je to pri liečbe pemetrexedom pri nádoroch pľúc a pleury alebo u pacientov po gastrektómii, u ktorých sú na ich monitorovanie indikované periodické laboratórne kontroly (11).

U pacienta, ktorý má ľahkú a stredne ťažkú anémiu spôsobenú nemyeloidným nádorovým ochorením alebo protinádorovou liečbou a ktorý je indikovaný na protinádorovú liečbu, môže byť krvný obraz korigovaný podaním krvnej transfúzie, najmä pokiaľ je symptomatický. U asymptomatického pacienta a pacienta, ktorý nevyžaduje okamžitú korekciu, je možná observácia alebo použitie erytropoézu stimulujúcich proteínov (erytropoetínov). Aj keď metaanalýza klinických štúdií s erytropoetínmi nepreukázala štatisticky významný vplyv na progresiu nádoru a zvýšenie mortality, indikačné kritériá aplikácie erytropoetínov sa v posledných rokoch významne zúžili (12). Pravidlá podania erytropoetínov u onkologických pacientov sú zhrnuté v tabuľke 1.

Nedostatočnosť bieleho krvného radu – leukopénia

Pacienti so zhubnými nádormi majú zvýšené riziko infekcie, v dôsledku čoho sú ohrození vyššou chorobnosťou a úmrtnosťou. Dôvodom v niektorých prípadoch je rozsah a lokalizácia samotnej malignity, vo väčšine prípadov je však hlavným nezávislým rizikovým

Tabuľka 1. Pravidlá podania erytropoetínov u onkologických pacientov (12)

Podanie je indikované s cieľom redukcie počtu krvných transfúzií a zlepšenia kvality života
Zvažujeme u pacientov s nemyeloidnými zhubnými nádormi v paliatívnej liečbe
Podanie EPO je sprevádzané suplementáciou železa za kontroly saturácie transferínu a solubilných transferínových receptorov
Koncentrácia erytropoetínu v sére má byť nižšia ako 500 IU; najlepší efekt u pacientov 200 < IU
Liečba prebieha za podania čo najnižšej účinnej dávky (účinnosť odráža nevyhnutnosť podania transfúzneho preparátu)
Liečebná odpoveď sa kontroluje v intervale 4 – 6 týždňov
Cieľová koncentrácia hemoglobínu by nemala presahovať 120 g/l
Indikujúci lekár má na zreteľ zvýšené riziko trombembolickej choroby
U pacientov bez jednoznačnej liečebnej odpovede liečbu po 6 týždňoch ukončiť
EPO – erytropoetín

faktorom infekčných komplikácií neutropénia. Chemoterapia a rádioterapia môžu znížiť počet cirkulujúcich neutrofilov, ktoré sú kľúčové na zabezpečenie obranyschopnosti hostiteľa proti infekcii, najmä bakteriálnej a plesňovej. Na zlepšenie liečebných výsledkov infekčných komplikácií u onkologických pacientov je potrebné infekčné komplikácie predvídať, predchádzať im a poznať ich optimálny liečebný postup (13).

Faktory predisponujúce na infekciu zo strany pacienta

Imunodeficit súvisiaci s primárnym ochorením sa týka najmä hematologických malignít (chronické a akútne leukémie, non-Hodgkinov lymfóm, myelodysplastický syndróm). Infiltrácia kostnej drene malignými bunkami, jej dysfunkcia či hypogamaglobulinémia (chronická lymfocytová leukémia, mnohopočetný myelóm) majú za následok nadmernú vnímavosť organizmu k mikróbo. Vyššie riziko infekčných komplikácií majú pacienti s pokročilou alebo refraktérnou malignitou a pacienti nadliečení viacerými líniami protinádorovej liečby sú viac ohrození aj rizikom zlyhania kostnej drene.

Solidné tumory môžu predisponovať pacientov na infekcie taktiež anatomickými faktormi. Ak prerastú svoje cievne zásobenie, môžu ich časti nekrotizovať a vytvárať tak nidus pre infekciu. Endobronchiálne nádory zas môžu spôsobiť recidivujúce postobštrukčné pneumónie. Abdominálne nádory môžu obturovať močové a pohlavné

Tabuľka 2. Rizikové faktory infekčných komplikácií u pacientov so solídnymi zhubnými nádormi (13)

Rizikový faktor	Poznámky
Neutropénia	chemoterapia, rádioterapia, infiltrácia kostnej drene nádorom, lieky
Narušenie anatomických bariér (kože, sliznic)	chemoterapia (mukozitída), rádioterapia, katétre cievneho prístupu, močové katétre, perkutánne endoskopické gastrostomické rúrky a iné zdravotnícke pomôcky, chirurgické/diagnostické postupy
Obštrukcia spôsobená nádorom	dýchacie cesty: postobštrukčná pneumónia, pľúcny absces, empyém, tvorba fistúl (napr. broncho-pleurálna alebo tracheo-ezofágová) žľožové cesty: ascendentná cholangitída, absces pečene a pankreasu črevo: obštrukcia čreva, nekróza, perforácia, peritonitída, krvácanie močové cesty: infekcia močových ciest, obličkový absces, prostatitída alebo absces prostaty
Intervencie, zákroky	infekcie v mieste operácie, dehiscencia rany, tvorba abscesu shuntu: diseminovaná infekcia (bakteriémia), infekcie súvisiace s shuntom, ako je meningitída/ventrikulitída, hepatobiliárne infekcie, komplikované infekcie močových ciest protetické pomôcky: infikovaná protéza, osteomyelitída a/alebo septická artritída, tvorba abscesov, diseminovaná infekcia
Rôzne faktory	vek, stav výživy, predchádzajúca expozícia antibiotikám, strata dávivého reflexu

cesty alebo hepatobiliárny systém, čo môže u pacientov spôsobovať pyelonefritídu či cholangitídu. Invázia sliznice hrubého čreva môže byť asociovaná s tvorbou lokálnych abscesov až sepsou.

Ďalšími rizikovými faktormi infekcií u onkologických pacientov sú: onkochirurgický výkon, znížený výkonnostný stav, malnutricia, anamnéza predchádzajúcich operácií, chemoterapie či rádioterapie. U pacienta so solídnym nádorom sa môže naraz vyskytovať viacero rizikových faktorov infekčných komplikácií (tabuľka 2) (13).

Neutropénia

Neutropénia vzniká najčastejšie týždeň až 10 dní po aplikácii chemoterapie a približne za rovnaký čas ustúpi. U väčšiny pacientov sa vyskytne počas prvých dvoch cyklov chemoterapie. Počas neutropénie sa jedinec stáva náchylnejší na infekčné ochorenia a nedostatočne fungujúci imunitný systém dovoľuje rozvoj infekcie aj oportúnnym mikroorganizmom, ktoré sa v tele pacienta bežne nachádzajú. Zdrojom infekcie pri poklese neutrofilov môže byť teda sám pacient, iní chorí ľudia alebo choré zvieratá (14).

Hodnotiaca škála závažnosti neutropénie ako nežiaduceho účinku podľa stupnice, ktorú v onkológii využívame najčastejšie – CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events), rozlišuje neutropéniu:

1. stupňa s hodnotami $< 2,0 - 1,5 \times 10^9/l$,
2. stupňa $1,5 - 1,0 \times 10^9/l$,
3. stupňa $1,0 - 0,5 \times 10^9/l$,
4. stupňa $< 0,5 \times 10^9/l$ (9).

Febrilná neutropénia

Febrilná neutropénia a infekcia sú jednými z najčastejších onkologických emergencií u pacientov podstupujúcich protinádorovú liečbu.

Febrilná neutropénia (FN) je charakterizovaná horúčkou a/alebo mikrobiologicky dokázanou infekciou u neutropenického pacienta. Horúčku pritom definujeme ako jednorazový vzostup telesnej teploty (TT) nad $38,5^\circ\text{C}$ alebo aspoň hodinu trvajúca TT nad 38°C , resp. dva vzostupy nad 38°C s odstupom 12 hodín.

Za neutropéniu v tejto nozologickej jednotke považujeme absolútny počet neutrofilov (APN) $< 0,5 \times 10^9/l$ alebo pod $1,0 \times 10^9/l$, ak existuje predpoklad ďalšieho poklesu.

Každý pacient s príznakmi infekcie, ktorý je v riziku rozvoja neutropénie a nemá k dispozícii vyšetrenie krvného obrazu, má byť považovaný za pacienta s možnou febrilnou neutropéniou (14).

Vyšetrenie pacienta s podozrením na FN má zahŕňať meranie vitálnych funkcií, fyzikálne vyšetrenie zamerané na infekčné a krvácavé prejavy, mukozitídy, otvorené rany, katétre a drény, stav hydratácie a výživy, edémy a bolestivé miesta a laboratórne vyšetrenie vrátane zápalovej aktivity, laktátdehydrogenázy, bielkovín, hemokoagulácie a moč + sediment.

Vstupné mikrobiologické hodnotenie (kultivácia + citlivosť + plesne) má obsahovať hemokultúry, stery z kožných defektov, z okolí stómii, drénov a žilových vstupov, kultiváciu moču a ďalej na základe klinických príznakov výter z rekta, odber stolice

či spúta a výter z dutiny ústnej/tonzil (z nosa sa paušálne nerobi).

Sérologické a molekulárne vyšetrenia sa realizujú iba v indikovaných prípadoch (Epsteinov-Barrovej vírus, HSV, HHV6, *Pneumocystis jiroveci*, respiračný panel, chlamýdie, mykoplazmy...).

Zo zobrazovacích vyšetrení vždy indikujeme RTG hrudníka, podľa symptomatiky RTG, USG brucha, transtorakálnu echokardiografiu, BAL, CT ai. (15).

Stratifikácia pacientov podľa rizika vzniku komplikácií

Manažment FN sa riadi stratifikáciou pacientov podľa rizikovosti na nízko- a vysokorizikových, najčastejšie na základe tzv. MASCC kritérií uvedených v tabuľke 3.

Stratifikácia pacientov s FN má za cieľ identifikovať chorých s nízkym rizikom závažných komplikácií, ktorí môžu byť liečení v ambulantnom prostredí, keďže hospitalizácia je spojená s viacerými nevýhodami vrátane iatrogénnych chýb a vystavenia multirezistentnej mikroflóre.

Skóre ≥ 21 pacienta hodnotí ako nízkorizikového (low risk) a kvalifikuje ho na ambulantný manažment, avšak za predpokladu, že má dobrú dostupnosť zdravotníckeho zariadenia v prípade zhoršenia klinického stavu, že dodržiava odporúčaný liečebný režim a má vyhovujúce domáce prostredie (16).

Pacienti s vysokým rizikom majú 34 % riziko závažných komplikácií (low risk 5 %) a 21 – 37 % riziko mortality (low risk do 4 %), preto sa odporúča, aby ich liečba prebiehala počas hospitalizácie (17).

MASCC skóre, aj keď je v onkológii zaužívané, nemá nahradiť alebo prevýšiť klinický úsudok lekára vyplývajúci z fyzikálneho vyšetrenia, komorbidít a laboratórnych nálezov. Metodický pokyn Masarykovho onkologického ústavu v Brne určuje riziko vzniku komplikácií na základe parametrov vstupného vyšetrenia, ako uvádza tabuľka 4 (15).

Pacient s nízkym rizikom

Podávanie rastových faktorov myelopoézy nie je v tejto podskupine pacientov štandardom. Indikovaná je ATB monoterapia co-amoxicilín alebo co-ampicilín alebo kombinácia jedného z nich s ciprofloxacínom, resp. levofloxacínom perorálne. Pacient je poučený o prejavoch infekcie,

Tabuľka 3. MASCC skórovací index rizika (16)

Febrilná neutropénia – žiadne alebo mierne symptómy	5 b
Febrilná neutropénia – stredne závažné symptómy	3 b
Febrilná neutropénia – závažné symptómy	0 b
Neprítomnosť hypotenzie – sTK < 90 mmHg	5 b
Solídny nádor/hematologická malignita bez predchádzajúcej mykotickej infekcie	4 b
Neprítomnosť chronickej obštrukčnej choroby pľúc	4 b
Neprítomnosť dehydratácie vyžadujúcej i.v. tekutiny	3 b
Ambulantný pacient	3 b
Vek < 60 rokov	2 b
sTK – systolický tlak krvi	

Tabuľka 5. Režimové opatrenia u pacientov s febrilnou neutropéniou (15)

Pacienta je potrebné poučiť o možných zdrojoch nákaz a nevyhnutnosti hygienických opatrení. Umývanie rúk je jedným z najefektívnejších preventívnych prostriedkov na zabránenie nákazy, vždy mydlom (pred jedlom, pri príprave jedla, po použití WC, po kontakte s inými ľuďmi alebo zvieratami, po práci na záhrade...), pokiaľ nie je možné použiť mydlo (v exteriéri), možno ho nahradiť dezinfekčným prípravkom na báze alkoholu
Starostlivosť o pokožku má byť opatrná, počas neutropénie sa odporúča vyhnúť manikúre, pedikúre, ohryzaniu nechťov a vzniku drobných raniek, ktoré by mohli byť vstupnou bránou infekcie do organizmu
Hygiena dutiny ústnej (dôkladné a šetrné umývanie zubov, protézy, nepoužívať bieliace, abrazívne prípravky) sa môže doplniť o použitie dezinfekčných roztokov (pozor nie akékoľvek, vhodné sú napr. Tantum Verde, Corsodyl, Meridol...)
Dôrazne sa odporúča vyhnúť sa kontaktu s chorými jedincami a zvieratami, ako aj miestam s vysokou koncentráciou ľudí (kultúrne podujatia, veľké oslavy, nákupné centrá ai). V prípade, že nie je možné sa takýmto miestam vyhnúť, mal by pacient používať rúško na prekrytie nosa a úst
Strava jedinca s FN má byť buď čerstvá, alebo dostatočne tepelne spracovaná. Tekutiny vo forme čajov, balených minerálnych vôd, prípadne ošetrované UHT (vysokou teplotou) – mlieko, pivo. Otvorené potraviny neskladovať, ale urýchlene spotrebovať. Neprijímať potraviny s neznámym pôvodom, rýchlo podliehajúce skaze, so šupkou, ktorá sa nedá dôkladne očistiť, či potraviny s obsahom živých bakteriálnych kultúr a plesní (plesňové syry, orechy)

kontrolách telesnej teploty a potrebe dostatočnej hydratácie a izolačného režimu. Režimové opatrenia pre pacientov s FN sú zhrnuté v tabuľke 5.

U pacienta z nevyhovujúceho domáceho prostredia, s anamnézou liekových alergických reakcií, ktorý nemá dobrú dostupnosť zdravotníckeho zariadenia, prebieha liečba počas hospitalizácie a v ATB monoterapii môže byť indikovaný piperacilín/tazobaktam, cefoperazon/sulbaktam alebo cefalosporín vyššej generácie, prípadne kombinovaná intravenózna ATB liečba v zložení potencovaný aminopenicilín + chinolón/gentamicín.

Effekt liečby sa prehodnocuje po troch dňoch, pri zhoršení klinického stavu skôr (18).

Pacient s vysokým rizikom – hemodynamicky stabilný

Liečba pacienta prebieha počas hospitalizácie a je indikovaná aplikácia rastových faktorov. Empirická ATB liečba má pokryť G+ flóru (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans*/ *pneumoniae*) aj G- flóru (pseudomonády, klebsielly).

U pacientov bez prejavov závažnej infekcie alebo toxicity chemoterapie začíname i.v. kombináciou potencovaný aminope-

nicilín + ciprofloxacín, resp. gentamicín, alebo monoterapiou piperacilín/tazobaktam, cefoperazon/sulbaktam či cefalosporín 4. generácie.

Pri prejavoch závažnej infekcie alebo toxicity protinádorovej liečby volíme úvodom cefalosporín 3. alebo 4. generácie alebo piperacilín/tazobaktam, alebo karbapeném (hlavne pri podozrení na ESBL+ (širokospektrálne betalaktamázy, enzýmy spôsobujúce hydrolýzu penicilínov) kmene, meropeném na závažné stavy, ertapeném na klebsielly). Do kombinácie je vhodný aminoglykozid (amikacín, gentamicín, isepamicín) alebo ciprofloxacín (atypické patogény, G- rezist flóra) +/- vankomycín (katérové infekcie, G+ bakteriémie, ťažká mukozitída, metilín rezistentný *Staphylococcus aureus*) (19).

Monitorujeme vitálne funkcie, tektutinovú bilanciu, pacienta dostatočne hydratujeme a jeho a príbuzných poučíme o režimových opatreniach. Effekt liečby sa prehodnocuje po troch dňoch, pri zhoršení klinického stavu skôr. Je nevyhnutný skorý manažment nežiaducich účinkov liečby a druhotných infekcií.

U pacienta, ktorý je aj po piatich dňoch febrilný, najmä ak má prejavy slizničnej toxicity alebo infekcie, pridávame

Tabuľka 4. Riziko vzniku komplikácií na základe parametrov vstupného vyšetrenia (podľa Metodického pokynu Masarykovho onkologického ústavu v Brne)

APN > 0,5 x 10 ⁹ /l
Lymfocyty > 0,4 x 10 ⁹ /l
Maximálna TT do 39 °C
Vek do 60 rokov
Výkonnostný stav PS ECOG 0-1
Základné ochorenie je solídny tumor, bez lokálnej deštrukcie, bez obštrukcie či masívnej diseminácie
Bez akútneho neurologického deficitu či mentálnej alterácie
Bez symptómov závažnej infekcie, sepsy, narušenia integrity kože a slizníc (bez katétrov)
Laboratórne testy okrem krvného obrazu sú v norme alebo len mierne alterované
Neprítomnosť závažných komorbidít, recentnej závažnej infekcie, FN, kortikoterapie
Bez anamnézy RT v posledných 30 dňoch
APN – absolútny počet neutrofilov, FN – febrilná neutropénia, RT – rádioterapia, PS ECOG – výkonnostný stav pacienta podľa Eastern Cooperative Oncology Group, TT – telesná teplota

empirickú antimykotickú liečbu – flukonazol, vorikonazol, itraconazol, amfotericín B.

ATB liečba by mala trvať aspoň sedem dní alebo do vymiznutia symptómov, alebo do eradikácie patogénu. Môže byť ukončená 4 – 5 dní po dosiahnutí hodnoty neutrofilov > 0,5 x 10⁹/l (aspoň dva po sebe nasledujúce dni), pokiaľ pacient nejavi známky infekcie alebo nebola zistená bakteriálna infekcia. Antimykotickú liečbu u pacienta bez prejavov mykotickej infekcie ukončíme ≥ 14 dňoch (15).

Pacient s vysokým rizikom – s prejavmi závažnej sepsy/SIRS

Kritériá závažnej sepsy/SIRS u pacienta s febrilnou neutropéniou:

- systolický tlak krvi < 90 mmHg alebo pokles o 40 mmHg oproti norme pacienta,
- tachykardia > 90/min,
- tachypnoe > 20/min,
- oligúria < 25 ml/h alebo sérový kreatinín > 170 μmol/l,
- laktacidóza,
- akútna mentálna alterácia.

Vstupné vyšetrenie má zahŕňať RTG hrudníka, prínosových dutín, USG brucha, podľa klinického stavu CT, v prípade pľúcnych infiltrátov sa odporúča realizovať BAL (broncho-alveolárna laváž). ATB liečba sa riadi rovnakými pokynmi ako pri hemodynamicky (HD) stabilnom pacientovi vo vysokom riziku, obzvlášť opatrní sme pri pacientoch po liečbe nefrotoxickou che-

Tabuľka 6. Režimové opatrenia u pacientov s vysokým rizikom (15)

1. Izolačný režim
2. Zavedenie centrálneho venózneho katétra
3. Monitorovanie vitálnych funkcií, tekutinová bilancia, arteriálny astup, CVT, TT á 4 hod
4. Monitorovanie laboratórnych parametrov
5. Hemokultúry opakovane, extrahovaný cudzí materiál (katétre) na kultiváciu
CVT – centrálny venózy tlak, TT – telesná teplota

moterapiou (deriváty platiny) liečených aminoglyozidmi a glykopeptidmi (20). Režimové opatrenia sú zhrnuté v tabuľke 6 (15).

Supportívna liečba pozostáva z intravenózne hydratacie (kryštaloidy v kombinácii s koloidnými roztokmi), oxygenoterapie, nízkomolekulárneho heparínu, kortikosteroidov, vazopresorickej podpory (pri pretrvávajúcej hypotenzii aj po hydratacii), hradenia erytrocytovej a trombocytovej zložky, prípadne parenterálnej výživy.

Mortalita komplikovaných prípadov febrilnej neutropénie sa pohybuje medzi 5 – 20 %, v prípade ťažkej sepsy až septického šoku môže siahnuť k 50 % prípadov (21).

Riziko infekcie sa zvyšuje s hĺbkou a trvaním neutropénie, pričom najvyšším rizikom sú ohrození pacienti, u ktorých sa po chemoterapii vyskytne hlboká dlhotrvajúca neutropénia. Horúčka môže byť jediným príznakom infekcie, avšak je potrebné mať na pamäti, že pacienti so závažnou alebo hlbokou neutropéniou sa môžu napriek prítomnosti infektu prezentovať ako afebrilní alebo dokonca v hypotermii. Okrem závažnosti a trvania neutropénie patria medzi ďalšie faktory, ktoré prispievajú k imunosupresii a/alebo riziku infekcie u tejto populácie pacientov: narušená integrita mukokutánných bariér, recentné chirurgické intervencie alebo rádioterapia, prítomnosť katétrov, typ a intenzita liečebného režimu, komorbidity, metabolické poruchy (diabetes, urémia), malnutricia, prítomnosť imunomodulačných vírusov, prítomnosť reakcie štetu proti hostiteľovi (GVHD) a porucha mikrobiómu (13).

V posledných rokoch sa epidemiológia väčšiny infekcií zmenila v súvislosti s výskytom rezistentných organizmov. V dôsledku toho je potrebné vyvinúť novšie terapeutické prístupy na základe miestnych epidemiologických údajov a údajov o citlivosti/rezistencii.

Tabuľka 7. Príklady chemoterapeutických režimov s vysokým rizikom rozvoja FN (> 20 %) (modifikované podľa 22)

Zhubný nádor prsníka ddAC-T (doxorubicín, cyklofosfamid, paclitaxel) TAC (docetaxel, doxorubicín, cyklofosfamid) TCH (docetaxel, karboplatina, trastuzumab)	Zhubný nádor mäkkých tkanív MAID (mesna, doxorubicín, ifosfamid, dakarbazín) Doxorubicín Ifosfamid/doxorubicín
Zhubný nádor kosti VAIA, VDC-IE, VDC, VIDE (rôzne štvorkombinácie vinkristínu, doxorubicínu, ifosfamid, cyklofosfamid, etopozidu, daktinomycínu)	Zhubný nádor semenníkov VelP (vinblastín, ifosfamid, cisplatina) VIP (etopozid, ifosfamid, cisplatina) TIP (paclitaxel, ifosfamid, cisplatina)
Zhubný nádor močového mechúra ddMVAC (metotrexát, vinblastín, doxorubicín, cisplatina)	Zhubný nádor ovárií Topotekan, docetaxel Karboplatina, docetaxel
Zhubný nádor hlavy a krku TPF (docetaxel, cisplatina, 5-fluorouracil)	Zhubný nádor pľúc Topotekan

Tabuľka 8. Príklady chemoterapeutických režimov s intermediárnym rizikom rozvoja FN (10 – 20 %) (modifikované podľa 22)

Zhubný nádor krčka maternice Cisplatina, topotekan Cisplatina, paclitaxel	Zhubný nádor semenníkov Etopozid, cisplatina BEP (bleomycín, etopozid, cisplatina)
Zhubný nádor prsníka AC (doxorubicín, cyklofosfamid) Palitaxel/docetaxel Sacituzumab govitecan	Zhubný nádor pľúc Cisplatina + paclitaxel/vinorelbin/docetaxel/etopozid Karboplatina + paclitaxel/etopozid
Zhubný nádor kolorektu FOLFIRINOX (fluorouracil, leukovorín, irinotekan, oxaliplatina)	Zhubný nádor pankreasu FOLFIRINOX
Neznáme origo Gemcitabín, docetaxel	Zhubný nádor prostaty Kabazitaxel

Prevenia febrilnej neutropénie

Metaanalýza randomizovaných štúdií preukázala, že profylaktická aplikácia rastových faktorov myelopoézy významne znižuje riziko FN, výskyt infekcií u onkologických pacientov počas liečby a prispieva k zachovaniu dávkovej intenzity chemoterapie.

Pred aplikáciou prvého cyklu chemoterapie hodnotíme riziko vzniku FN u pacienta na základe typu ochorenia a režimu liečby (vysokodávková, dávkovo denzá liečba, štandardné dávkovanie), rizikových faktorov zo strany pacienta a liečebného zámeru (kuratívny verus paliatívny). Pacient s vysokým rizikom vzniku FN (> 20 %) je indikovaný na primárnu profylaxiu rastovými faktormi (filgrastim, pegfilgrastim), u pacienta s intermediárnym rizikom (10 – 20 %) zvažujeme podanie G-CSF individuálne. Pred druhým a každým ďalším cyklom chemoterapie aplikáciu rastových faktorov prehodnocujeme (22).

Redukcia dávky chemoterapie znižuje riziko výskytu závažnej neutropénie (3. a 4. stupňa) a FN. Zníženie relatívnej dávky chemoterapie pod 85 % však môže zhoršiť liečebné výsledky, preto tento prístup zvažujeme u paliatívnych pacientov, ale

pri kuratívnej liečbe máme snahu dávkovú intenzitu dodržať (15).

Kľúčové body (na zapamätanie) k febrilnej neutropénii

- Febrilná neutropénia je častou onkologickou emergenciou s vysokou morbiditou a mortalitou v prípade výskytu a kumulácie rizikových faktorov.
- Myelosupresia môže byť spôsobená primárnou malignitou, metastatickou infiltráciou kostnej drene alebo cytotoxickou terapiou.
- Pacienta s febrilnou neutropéniou po protinádorovej liečbe je potrebné prekryť antibiotickou liečbou, aby sa znížilo riziko bakteriémie a sepsy.
- Pacient s febrilnou neutropéniou s MASCC skóre 21 a viac môže byť liečený ambulantne.
- Cieľom liečby je afebrilný pacient, bez známok infekcie či toxicity liečby, a reštitúcia krvotvorby ($APN > 0,5 \times 10^9/l$) (23).

Nedostatočnosť krvných doštičiek – trombocytopenia

Chemoterapiou indukovaná trombocytopenia (CIT) sa môže vyskytnúť približne u tretiny pacientov so solídnymi

tumormi a až u polovice hematoonkologických pacientov. Komplikuje režim liečby, vedie k terapeutickým odkladom a redukciiám liečebných dávok (24). Podľa CTCAE má trombocytopenia štyri úrovne závažnosti.

- Grade 1: $< 75 \times 10^9/l$
- Grade 2: $50 - 75 \times 10^9/l$
- Grade 3: $25 - 50 \times 10^9/l$
- Grade 4: $< 25 \times 10^9/l$ (9)

CIT môže byť spôsobená samotným nádorovým ochorením (infiltrácia kostnej drene nádorovými bunkami) alebo inhibíciou krvotvorby vplyvom antineoplastickej liečby. Závažná trombocytopenia môže viesť k život ohrozujúcemu krvácaniu. V súčasnosti nemáme k dispozícii štandardizované usmernenia na prevenciu trombocytopenie vyvolanej protinádorovou liečbou. Pacientom s rozvinutou CIT onkológ na základe odporúčania z terapeutických protokolov zvyčajne znižuje dávku chemoterapie na redukciiu rizika krvácania alebo zhoršenia CIT s následnou potrebou transfúzie krvných doštičiek, alebo predlžuje intervaly medzi liečebnými režimami, čo môže mať negatívny vplyv na terapeutický efekt. Transfúziami krvných doštičiek môžeme krátkodobo účinne kontrolovať ťažkú trombocytopeniu, je však potrebné brať do úvahy alogénnu imunitu, riziko prenosu infekčných patogénov a transfúzných reakcií. Trombopoetín, rastový faktor krvných doštičiek, má veľmi limitované indikácie a na liečbu CIT sa u nás nepoužíva. Aby sa zlepšila kvalita života pacientov, znížila alebo eliminovala ich závislosť od transfúzie krvných doštičiek a mohli byť dodržané dávky a intervaly liečob, je vyvíjaný tlak na vývoj nových trombocyty stimulujúcich faktorov (25, 26, 27).

U pacientov so zhubnými nádormi často pozorujeme aj zvýšenie trombocytov – trombocytózu. Paraneoplastická trombocytóza môže byť skorým markerom malignity alebo indikovať progresiu ochorenia. Je spôsobená primárne zápalovou reakciou tela na malignitu a uvoľňovaním zápalových cytokínov, ako sú interleukín-6 (IL-6), interleukín-1 (IL-1) a tumor nekrotizujúci faktor alfa (TNF- α), ktoré stimulujú produkciu trombopoetínu v pečeni, a tým zvyšujú produkciu krvných doštičiek v kostnej dreni. Trombocytóza eskaluje riziko trombotických príhod a aplikácia chemoterapie, hormonálnej liečby či molekulárne cielenej liečby toto riziko ešte

navyšuje. U pacientov s vysokým rizikom trombotických komplikácií sa môže zväziť antiagregačná alebo antikoagulačná liečba (28, 29).

Záver

Myelosupresia je častou a potenciálne závažnou komplikáciou protinádorovej liečby, ktorá má významný vplyv na výsledky liečby a kvalitu života pacientov. Lekári prvého kontaktu môžu zohrávať zásadnú úlohu vo včasnej detekcii a počiatočnej liečbe hematologickej toxicity, najmä v situácii, keď pacienti nie sú v bezprostrednom dosahu ošetrojúceho onkológa. Poznaním klinických prejavov, stratifikácie rizikovosti pacientov a princípov liečby myelosupresie môžu všeobecní lekári prispieť k včasnej intervencii, správnej podpornej liečbe a koordinácii urgentnej starostlivosti, aby sa zabránilo závažným komplikáciám, znížil počet hospitalizácií a zlepšila kvalita života a kontinuita liečby onkologických pacientov. Posilnenie spolupráce medzi primárnym kontaktom a onkologickou starostlivosťou spolu s cieľným vzdelávaním môže všeobecným lekárom pomôcť prijímať informované rozhodnutia, ktoré priamo zvyšujú bezpečnosť pacientov a výsledky onkologickej starostlivosti.

Konflikt záujmov: Autorka nemá potenciálny konflikt záujmov.

Literatúra

1. Barreto JN, McCullough KB, Ice LL, Smith JA. Antineoplastic Agents and the Associated Myelosuppressive Effects: A Review. *Journal of Pharmacy Practice*. 2014;27(5):440-446.
2. Crawford J, Herndon D, Gmitter K, Weiss J. The impact of myelosuppression on quality of life of patients treated with chemotherapy. *Future Oncol*. 2024;20(21):1515-1530.
3. Lalami Y, Klastersky J. Impact of chemotherapy-induced neutropenia (CIN) and febrile neutropenia (FN) on cancer treatment outcomes: An overview about well-established and recently emerging clinical data. *Crit. Rev. Oncol. Hematol*. 2017;120:163-179.
4. Weycker D, Hatfield M, Grossman A, et al. Risk and consequences of chemotherapy-induced thrombocytopenia in US clinical practice. *BMC Cancer*. 2019;19:151.
5. Gilreath JA, Rodgers GM. How I treat cancer-associated anemia. *Blood*. 2020;36:801-13.
6. Maccio A, Madeddu C, Gramignano G, et al. The role of inflammation, iron, and nutritional status in cancer-related anemia: results of a large, prospective, observational study. *Haematologica*. 2015;100:124-32.
7. Bozzini C, Busti F, Marchi G, et al. Anemia in patients receiving anticancer treatments: focus on novel therapeutic approaches. *Front Oncol*. 2024 Apr 2;14:1380358.
8. Camaschella C, Girelli D. The changing landscape of iron deficiency. *Mol Aspects Med*. 2020;75:100861.
9. Available from: <https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf>.

10. Radziwon P, et al. Anemia in cancer patients – Expert Group recommendations. Revision 2020. *Oncology in Clinical Practice*. 2020;16(5):261-269.
11. Thabet RH, Alessa REM, Al-Smadi ZKK, Alshatnawi BSG, Amayreh BMI, Al-Dwaagreh RBA, Salah SKA. Folic acid: friend or foe in cancer therapy. *J Int Med Res*. 2024 Jan;52(1):3000605231223064.
12. Li X, Yan Z, Kong D, et al. Erythropoiesis-stimulating agents in the management of cancer patients with anemia: a meta-analysis. *Chin J Cancer Res*. 2014 Jun;26(3):268-76.
13. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Prevention And Treatment of Cancer-Related Infections. Version 1.2025. Available from: <https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdf>.
14. Rolston KV. Infections in Cancer Patients with Solid Tumors: A Review. *Infect Dis Ther*. 2017 Mar;6(1):69-83. doi: 10.1007/s40121-017-0146-1. Epub 2017 Feb 3. PMID: 28160269; PMCID: PMC5336421.
15. Svoboda, M. Manuál léčby febrilné neutropenie v Masarykově onkologickém ústavu [online]. Aktualizace 1.1.2021. Dostupné na: <<https://static.mou.cz/d/mou.cz/files/4399.pdf/s-eee-49f88690a2.ts=1621593515>>.
16. Klastersky J, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic patients. *J Clin Oncol*. 2000;18(16):3038-51.
17. Klastersky J. Therapy of Infections in Cancer Patients, In: *Handbook of Supportive Care in Cancer*. NY: Marcel Dekker, Inc.; 1995: pp 1-44.
18. Pherwani N, Ghayad JM, Holle LM. Outpatient management of febrile neutropenia associated with cancer chemotherapy: risk stratification and treatment review. *Am J Health Syst Pharm*. 2015;72:619-631.
19. Montassier E, Batard E, Gastinne T. Recent changes in bacteremia in patients with cancer: a systematic review of epidemiology and antibiotic resistance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013;32:841-850.
20. Kern WV. Risk assessment and risk-based therapeutic strategies in febrile neutropenia. *Curr Opin Inf Disease* 2001;14:415-422.
21. Gould Rothberg BE, Quest TE, Yeung S-CJ, et al. Oncologic emergencies and urgencies: a comprehensive review. *CA Cancer J Clin*. 2022;72(6):570-593.
22. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Hematopoietic Growth Factors. Version 1.2025. Available from: <https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/growthfactors.pdf>.
23. Cossey J, Cote MC. Evaluation and management of febrile neutropenia in patients with cancer. *JAAPA*. 2024;37(8):16-20.
24. Kilpatrick K, et al. Occurrence and management of thrombocytopenia in metastatic colorectal cancer patients receiving chemotherapy: secondary analysis of data from prospective clinical trials. *Clin Colorectal Cancer*. 2021;20:170-176.
25. Hitron A, et al. Incidence and risk factors of clinically significant chemotherapy-induced thrombocytopenia in patients with solid tumors. *J Oncol Pharm Pract*. 2011;17(4):312-319.
26. Humbrecht C, Kientz D, Gachet C. Platelet transfusion: current challenges. *Transfus Clin Biol*. 2018;25(3):151-164.
27. Al-Samkari H, Soff GA. Clinical challenges and promising therapies for chemotherapy-induced thrombocytopenia. *Expert Rev Hematol*. 2021;14(5):437-448.
28. Falanga A, Schieppati F, Russo L. Pathophysiology 1. Mechanisms of Thrombosis in Cancer Patients. *Cancer Treat Res*. 2019;179:11-36.
29. Jiang D, Lee AI. Thrombotic Risk from Chemotherapy and Other Cancer Therapies. *Cancer Treat Res*. 2019;179:87-101.

MUDr. Soňa Huřová, PhD.
Národný onkologický ústav
Klenová 1, 833 10 Bratislava
sonahulova@gmail.com

