

Akutní stavy v onkologii

Jiří Vyskočil

JIP/ARO

Interní ambulance

Přehled

- Nádorem podmíněné
- Léčbou podmíněné

- Interní komplikace
- Chirurgické komplikace

- Nezávislé na onkologickém onemocnění, ale s vysokou incidencí u onkologických pacientů

Nádorem podmíněné

- **Mechanické působení nádoru**
 - Syndrom horní duté žíly
 - Intrakraniální hypertenze
 - Útlak perikardu, dýchacích cest
 - Výpotky – perikardiální, pohrudniční, ascites
 - Transverzální míšňí léze
- **Metabolické**
 - SIADH, hyperkalcémie, hyperviskózní syndrom, re-feeding syndrom, dekompenzace diabetu vlivem léčby, spontánní tumor lysis syndrom, karcinoidová krize
- **TEN** (trombembolie)

Léčbou podmíněné a interní

- **Febrilní neutropenie a neutropenická sepse**
- Trombocytopenie
- **Tumor lysis syndrom**
- **Chemotherapy associated diarrhea – kolitidy**
- AKI (acute kidney injury)
 - cisplatina, TLS, posternální, dehydratace, intersticiální nefritida)
- Jaterní selhání
- **Srdeční selhání** (akutní, progresivní chronického)
 - tachyarytmie jako NUL terapie / poruchy homeostázy
- Akutní koronární syndrom (5-FU, cDDP)
- Alergické až anafylaktické reakce
- **Zvýšené riziko TEN**
- Dekompensace interních komorbidit

Chirurgické

- Obstrukce GIT (ileus)
- Obstrukce urotraktu (postrenální AKI)
- Pneumothorax – iatrogenní (žilní vstupy, evakuace výpotku)
- Krvácení z tumoru – MM, GIT, plíce...
- Klasické NPB
- Transverzální míšní léze

Neutropenická sepse

(febrilní neutropenie)

Úvod

- **FN definice:** orální teplota **>38.5°C*** nebo **2 epizody >38.0°C po dobu 2h**** a absolutní počet neutrofilů **<0.5 × 10⁹/l** nebo předpokládaný pokles pod **0.5 × 10⁹/l**
 - potenciálně život ohrožující komplikace onkologické léčby
- * **nebo 38,3 °C** dle literatury
- ** **nebo 1 hod** dle literatury

Rizikové faktory

- **MASCC** (příznaky zákl. onemocnění, COPD, věk, hematol. malignity, mykotická infekce, dehydratace, TKsyst<90, rozvoj za hospitalizace)
- https://www.qxmd.com/calculate/calculator_134/mascc-febrile-neutropenia-risk
- Protrahovaná neutropenie
- GIT toxicita/neutropenická kolitida
- Komorbidity (CHSS, ICHS, DM, CKD, COM)
- Známá kolonizace MRSA/VRE/ESBL kmeny
- Rozvoj u profylaktické aplikace G-CSF

Temperature $>38.5^{\circ}\text{C}$ and ANC $<0.5 \times 10^9/\text{l}$
Prompt assessment and vigorous
resuscitation if needed

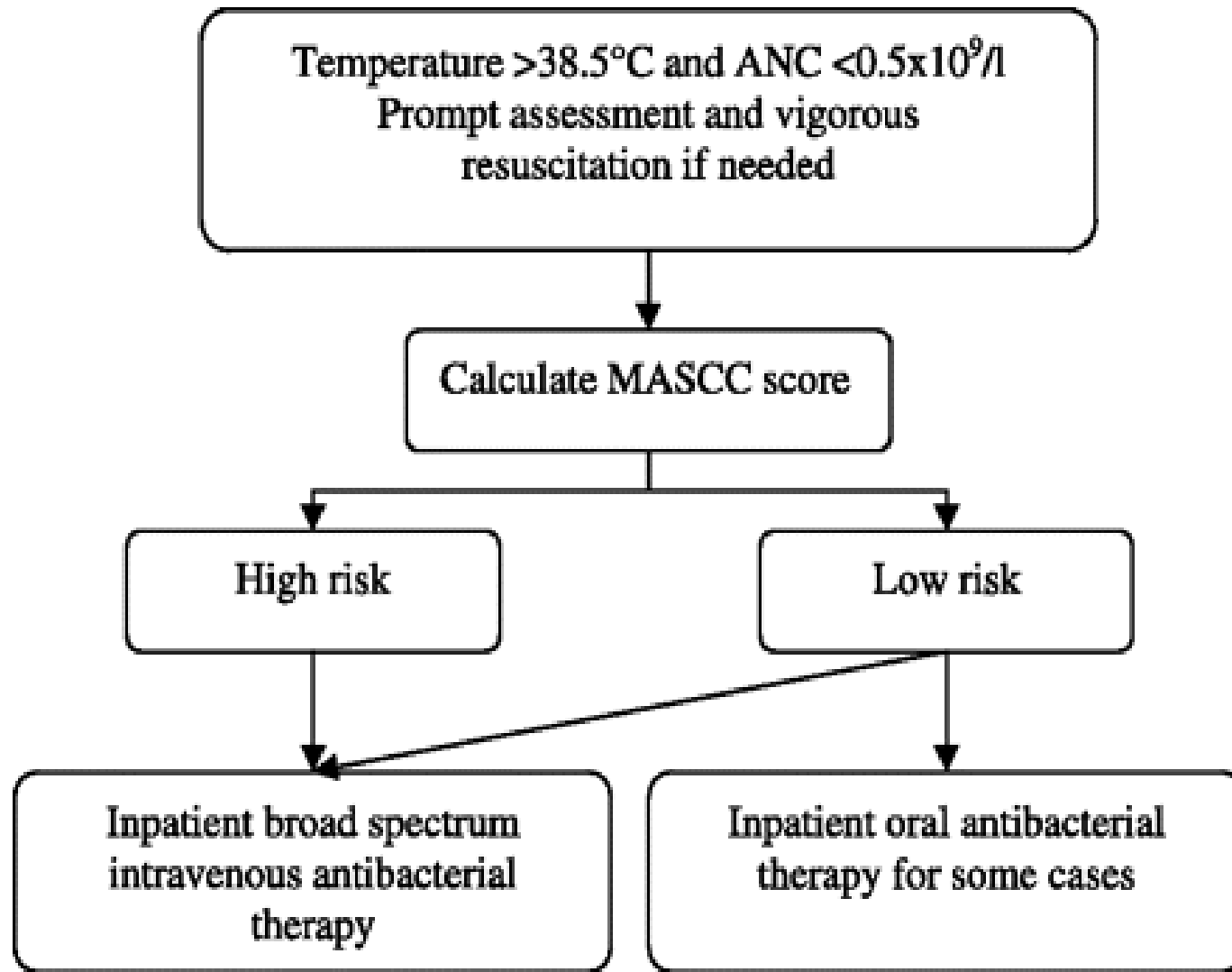
Calculate MASCC score

High risk

Low risk

Inpatient broad spectrum
intravenous antibacterial
therapy

Inpatient oral antibacterial
therapy for some cases



Vyšetření

- Klinické včetně per rectum
- EKG
- RTG plic +/- břicha dle GIT toxicity
- KO+koagulace, biochemie včetně Ca, CRP, prokalcitonin
- Kultivace: **hemokultury** (CVK + periferie nebo 2x periferie), moč, dále dle dalších příznaků (Cl. diff, kultivace stolice, stěr z krku, z nosu ...)

Terapie obecně

- Baktericidní antibiotika
- Anamnéza MRSA/VRE/ESBL?
- Kombinace by měla obsahovat **ATB s protipseudomonádovou aktivitou**
- G-CSF up front nejsou doporučovány (i když zkracují dobu neutropenie)
- Antimykotika dle rizika mykotické infekce (klinika, soor, druh chemoterapie, anamnéza)

Terapie v praxi I.

- **Tazocin** 4,5g i.v. á 6 hodin do neu >1,0, poté á 8 hodin (samozřejmě záleží na hmotnosti)
- **Gentamycin** 240mg u septických pacientů, třeba jen na 3 dny/**Ciphin** u KI gentamycinu
- **Antimykotikum** dle rizika mykotické infekce
- **Metronidazol** při známkách kolitidy
- G-CSF up front u pacientů s pneumonií, GIT toxicitou, komorbidity (CHSS, ICHS, DM, CKD) – tedy v podstatě u všech...

Terapie v praxi II.

- + **Vankomycin**, pokud nebude během 48 hod efekt Tazo+Gen
- U šokových pacientů **Meronom+Vankomycin** up front
- Deeskalace – např. přes p.o. augmentin na standardním oddělení
- Samozřejmě je symptomatická terapie septického pacienta

Kazuistika

- Mladý muž, student, 21let
- Bez komorbidit
- Diagnostikován syndrom HDŽ
- podzim 2016

Příznaky syndromu HDŽ

- Otok obličeje a paží
- Vznik kolaterálních žilních spojek na hrudi
- Dušnost, kašel
- Potíže s polykáním,
- Bolesti hlavy, stridor, epiglotitis, udáván i otok mozku

Syndrom horní duté žíly



Diagnóza

- metastatický high grade adenokarcinom plic
- molekulární analýza - **ALK pozitivita**
(3-5%, častěji u mladých pac, nekuřáků)

Etiologie

- Blokáda odtoku krve horní dutou žilou
- Obstrukce:
 - trombozou
 - lymfatickými uzlinami
 - nádorem
- Průběh závisí na rychlosti rozvoje uzávěru
- Bronchogenní karcinomy, maligní lymfomy, thymom a další nádory invadující mediastinum

Kazuistika- komplexní podpůrná léčba

- Syndrom HDŽ - LMWH, **kortikoidy, radioterapie**
- **antidepresiva**
- Jewettova ortéza
- Hyperkalcemie- **bisfosfonáty**
- Bolest - **analgetika** (fentanyl, NSAID)



Terapie- obecně

- **Glukokortikoidy** – antiedematózní účinek
- **Chemoterapie** z vitální indikace dle předpokládané účinnosti
- **Radioterapie** jako varianta CHT
- Transluminální angioplastika – stent
- Prevence TEN ve vyšších dávkách

Syndrom nádorového rozpadu

Etiologie

- Rychlá dezintegrace nádorové masy protinádorovou léčbou
- Chemosenzitivní nádory
- Uvolnění buněčných produktů do cirkulace

Výskyt

- **Vysoké riziko:** hematologické malignity - **high grade non-Hodgkinské lymfomy, akutní leukémie**
- **Střední a nízké riziko:** další hematologické malignity, solidní nádory - **testikulární nádory, malobuněčný bronchogenní karcinom,** neuroblastom, karcinom prsu, choriokarcinom, meduloblastom a jiné rychle rostoucí nádory

Hlavní rizikové faktory

- snížená diuréza a **dehydratace**
- **renální insuficience** nebo močová obstrukce
- zvýšená hladina **kyseliny močové** již před léčbou
- zvýšená hladina **laktátdehydrogenázy**
- břišní „bulky disease“ nebo jiné známky velkého nádoru

Patogeneze I

- **Fosfáty** uvolněné do cirkulace precipitují s kalciumem a ukládají se ve formě komplexů v měkkých tkáních
- vyvázáním **kalcia** dochází k hypokalcémii s rizikem tetanie
- depozita krystalů kalcium-fosfátů a hlavně **kyseliny močové** vedou k **poškození ledvin** a mohou být příčinou až **renálního selhání**
- **Hyperkalémie** ohrožuje pacienta arytmiemi až náhlou srdeční smrtí.

Patogeneze II

- TLS nejčastěji vzniká **1 – 3 dny po zahájení léčby**. Vzácně se objeví před začátkem terapie nebo krátce (do 5 dní) po jejím ukončení
- Nejčastěji vzniká při/po **chemoterapii**, **radioterapii**, po cílené léčbě nebo po chemoembolizaci.
- vzácně i při **kortikoterapii**, hormonoterapii a velmi vzácně může být i spontánní

Hyperurikémie

- Zvýšený zánik buněk - vysoký obrat nukleových kyselin - zvýšená hladina kyseliny močové
- V případě fyziologicky kyselého pH moči - precipitace krystalků KM v tubulech, dřeni a sběrných kanálcích - ***akutní ledvinné selhání (většinou oligurického typu)***

Klinický náález

- letargie, nausea, zvracení
- hypertenze, **poruchy vědomí**
- gangrenózní změny na kůži, iriditis, artritida při ukládání deposit kalciumfosfátu
- karmo-pedální spasmy, křeče, **poruchy srdečního rytmu** (bradykardie až zástava) při hypokalcémii a hyperfosfatémii

Laboratorní vyšetření

- KO+diff, urea, kreatinin, KM, Na, K, Cl, Ca, Ca²⁺, P, Mg, AST, ALT, GMT, ALP, LD, bilirubin přímý a nepřímý, celková bílkovina a albumin, glukóza
- analýza moči: základní biochemie, vyšetření sedimentu, pH
- (v případě patologických hodnot renálních funkcí doplnit UZ nebo CT retroperitonea)

Terapie

- **Nejdůležitější je prevence. Základem terapie je **hydratace !!!****
- Alkalizace moči je kontroverzní (dostupná jsou pouze experimentální data, alkalizace může podporovat ukládání depozit kalciumfosfátů do měkkých tkání, není doporučena současně s rasburikázou).
- Asymptomatickou **hypokalcémií neléčíme, dokud nedojde ke korekci hyperfosfatémie** – hrozí riziko vzniku precipitátů kalciumfosfátů ve tkáních.

Prevence vzniku TLS I.

1. určit riziko vzniku TLS u pacienta
2. zvážit umístění pacienta na JIP
3. zajistit žilní vstup
4. v případě, že je to možné, odložit zahájení terapie do normalizace vstupních sledovaných parametrů
5. monitorovat kardiopulmonální funkce po 4 – 6 hodinách
6. pravidelně kontrolovat laboratorní hodnoty před zahájením i v průběhu terapie
7. **prehydratace** pacienta 24 – 48 hod před počátkem chemoterapie roztoky krystaloidů v dávce 3000ml/m²/den

Prevence vzniku TLS II.

8. **allopurinol**: 2-3 dny před zahájením terapie, po 4 dnech užívání **rasburikáza**: v případech, kdy dávky allopurinolu nejsou dostačující
 9. podpora diurézy – **mannitol, furosemid**, event. dopamin s cílem **udržení diurézy na 150ml/hod**, monitorovat bilanci tekutin
 10. každodenní vážení (retence tekutin)
 11. alkalizace moči (pH =7): *kontroverzní!*
 - a. NaHCO₃
 - b. Acetazolamid 150 – 500 mg/m²
- *CAVE – alkalizace je skutečně účinná jen tehdy, když je pH moči kontinuálně udržováno v rozmezí pH 7 – 7,5. Příliš vysoké pH zvyšuje riziko precipitace fosfátů!*

Léky

- **Allopurinol** (Milurit) – inhibitor xantin oxidázy, blokuje vznik KM z lépe rozpustného xantinu a hypoxantinu. Nenarušuje syntézu důležitých purinů.

X

- **Rasburikáza** (Fasturtec) – rekombinantní forma urát oxidázy oxidující kyselinu močovou na allantoin, který je rozpustný a snadno vyloučitelný ledvinami.

Trombembolická nemoc **(plicní hypertenze, cor pulmonale)**

- TEN předchází nebo komplikuje maligní onemocnění
- **plicní embolie** bývá často **sukcesivní** s rozvojem **chronické postembolizační plicní hypertenze a cor pulmonale** s pravostranným srdečním selháváním
- 20% nově zjištěných TEN je u pacientů s malignitami
- **riziko TEN** u onkologických pacientů je **6-7x vyšší** proti normální populaci, **50% výskyt TEN při pitvě u pacientů s malignitou**
- Vyšetření: UZ duplex (Doppler), angioCT
- vhodné došetření u indikovaných pacientů

Rizikové faktory TEN

- přímý prokoagulační efekt: exprese tkáňového faktoru (TF), uvolňování TF bearing microparticles tumorem, přítomnost tzv cancer procoagulant (aktivuje f.X)
- nepřímý prokoagulační efekt: zvýšená produkce NETS (neutrophil extracelullar traps), obecně prozánětlivé ladění organismu
- běžné rizikové faktory na straně pacienta + operace, sepse, přítomnost CVK, lymfedémy
- rizikové malignity: **karcinom pankreatu (19,2%), žaludku (15,8%), plic (13,9%)**, lymfomy, mnohočetný myelom, gynekologické malignity, karcinom prostaty (chronický DIC)
- systémová chemoterapie, G-CSF, EPO, převody trombokoncentrátů, tamoxifen, kortikoidy

Profylaxe

- LMWH doporučena u všech hospitalizovaných pacientů se známou malignitou (NCCN, ESMO, pokud nejsou KI)
- pokud jsou kontraindikace k LMWH: intermitentní pneumatická komprese +/- kompresní punčochy
- perioperačně 7-10 dní, u pacientů po rozsáhlých břišních/pánevních zákrocích minimálně 28 dní (LMWH)

Terapie

- akutně **LMWH** (dalteparin, enoxaparin, fondaparinux) v terapeutické dávce
- chronická:
 - u katérové trombózy 3 měsíce po odstranění vyvolávající příčiny
 - u nekatérové trombózy doživotně u pacientů s aktivním onemocněním, nebo po dobu onkol. terapie, nebo pokud přetrvávají rizikové faktory, 75% terap. dávky (ESMO)
 - u stabilních pacientů lze použít warfarin,
 - tzv NOACs zatím nejsou u onkologických pacientů doporučovány

Hyperviskózní syndrom

- viskozita závisí na počtu krevních elementů, koncentraci bílkovin, hydrataci, teplotě...

Příznaky:

- poruchy prokrvení (cefalea, letargie, zmatenost), dušnost, kašel, selhávání srdce, ledvin, dále krvácivé projevy
- polyglobulie, syndrom leukostázy (AML, ALL, CML), monoklonální gamapathie (MM, Waldeström)

Terapie:

- Hydratace + aferézy (erythrocyto-, leukocyta-, plasma-)

Syndrom nitrolební hypertenze

- vzniká v důsledku otoku mozku při primárním tumoru nebo MTS postižení (včetně mening)

Klinika:

- hypertenze, bradykardie, cefalea, zvracení, meningismus, zmatenost, somnolence ...koma

Terapie:

- Manitol 1,5g/kg/den 3 dny, postupná detrakce
- Dexamethason 24mg/den

Hyperkalcémie

- 10% pacientů, 30-denní mortalita 50%
- produkce PTHrP tumorem, osteolytické MTS, hyperprodukce vit D tumorem, ektopická produkce PTH

Symptomy (rychlost rozvoje)

- nauzea, zvracení, letargie, slabost, deprese, zácpa, selhání ledvin, koma, zástava srdce v systole
- EKG: zkrácení QT, deprese ST

Labor.: elevace Ca i Ca^{2+} , vysoký PTHrP a nízký či normální PTH

Terapie:

- hydratace FR +/- furosemid
- kortikoidy
- bisfosfonáty
- hemodialýza
- suplementace fosforu

Ischemická choroba srdeční I.

- **chemoterapie**
 - 5-FU, kapecitabin, cisplatina, etoposid, taxany, vinca alkaloidy
- **radioterapie na hrudník**
- **cílená léčba**
 - bevacizumab, TKI
- **hormonální léčba**
 - inhibitory aromatáz (Ca prsu, prostaty)
- **celková změna životního stylu**
 - nárůst hmotnosti, omezení fyzické aktivity, ovlivnění funkce štítnice (TKI), někdy přehnaný důraz na udržení hmotnosti

Ischemická choroba srdeční II.

- **akutní**

- indukce vazospazmu, sekundární ischemie u CHT indukované tachykardie, anafylaxe
- typicky infuze **5-FU, kapecitabin, cisplatina**, taxany, cetuximab (riziko anafylaxe), vinca alkaloidy

- **pozdní (chronická)**

- endotelová dysfunkce (cisplatina, etoposid a jiná)
- radioterapie (vedoucí k fibrotizaci a stenóze, typicky stenotizace odstupů)

Ischemická choroba srdeční III.

- **terapie** akutní ICHS záleží na etiologii – SKG/PCI nebo konzervativní (ECHO nález, dynamika TNT, rizikové faktory, stenokardie)
- standardní léčba CHICHS
- rozvoj 5 až 20 let po ukončení léčby
- k rozvoji ICHS **ve výrazně mladším věku**
- včas došetřit
- pacienti po léčbě nádorů v dětství, karcinomy varlat, prsu, hematologické malignity (především m. Hodgkin)

24/12/17

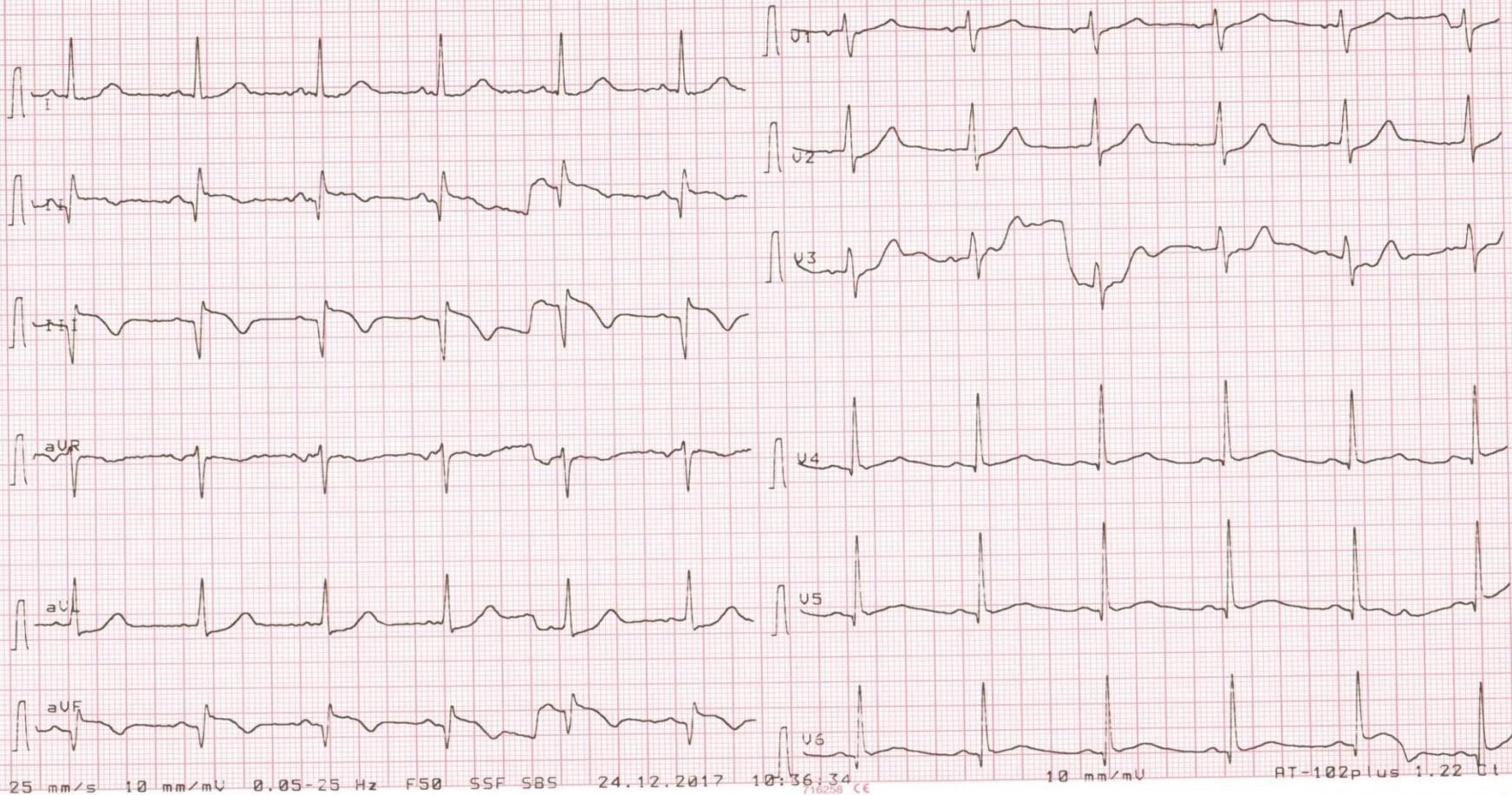
Age:
..... cm / kg

HR 71/min
Axis:
P 39 °
QRS 0 °
T -31 °
Intervals:
RR 848 ms
P 88 ms
PR 144 ms
QRS 86 ms
QT 420 ms
QTc 457 ms
(Bazett)
P (II) 0.15 mV
S (V1) -0.56 mV
R (V5) 1.91 mV
Sokol. 2.50 mV

SINUS RHYTHM
LEFTWARD AXIS
QRS(T) CONTOUR ABNORMALITY
CONSIDER ANTEROSEPTAL MYOCARDIAL DAMAGE
CONSISTENT WITH INFERIOR INFARCT
POSSIBLY RECENT

6.01

UNCONFIRMED REPORT



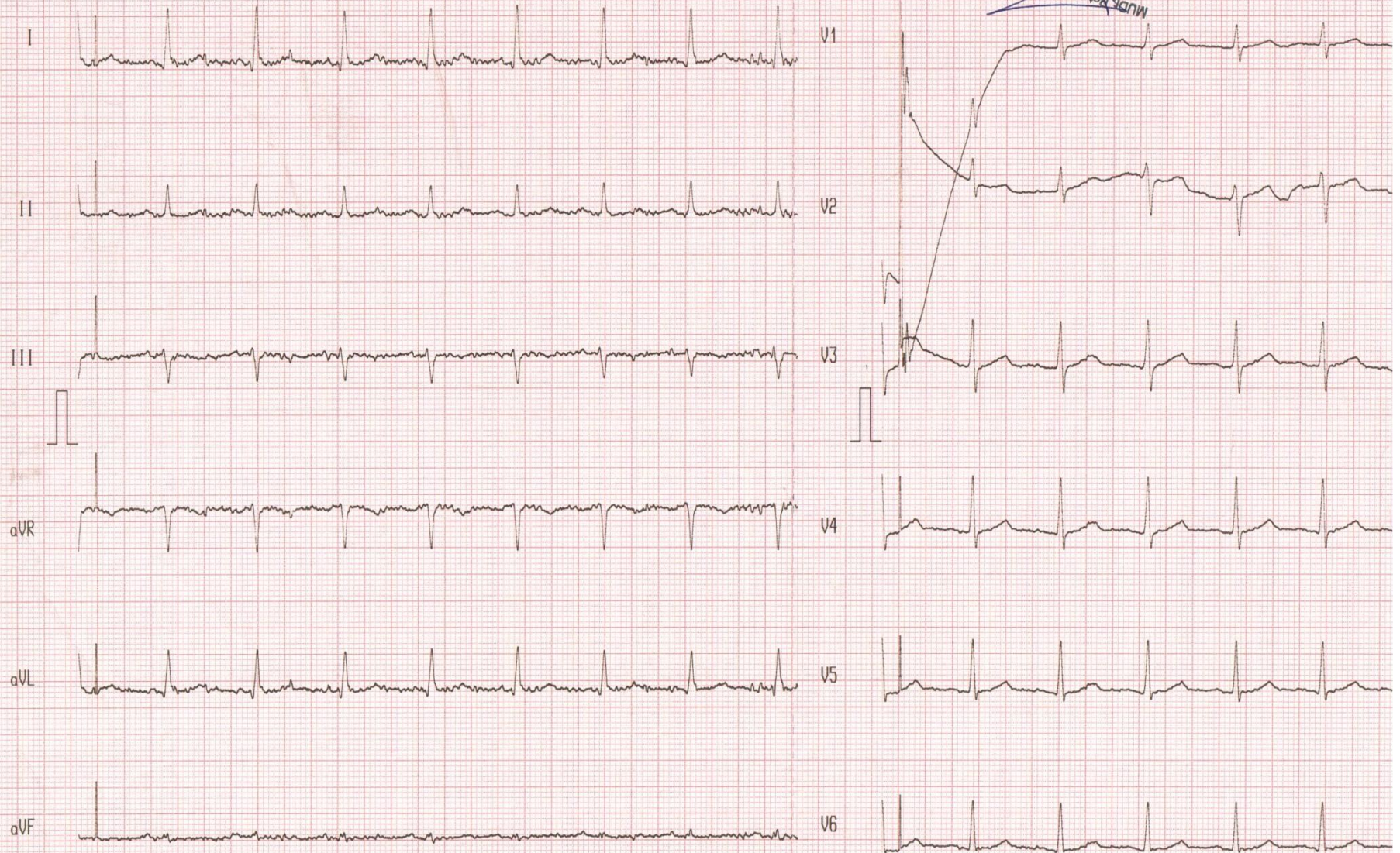
RZP převezen pro STEMI do FNBrno

1

EKG před zahájením 5-FU

Obsluha:

MUDr. Karel Gerál, Ph.D.



EKG při kontin. 5-FU - stenokardie

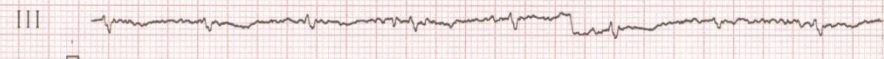
BIOSET 9000 UA 06



01 018 8 0 2 3
nar.: 03.08.1975

BIOSET 9000 UA 06
Udělení: KOD

018 08:31:30
Obsluha: LEVÁROVA



Auto P1 25mm/s 10mm/mV D S M 86/min

Auto P2 25mm/s 10mm/mV D S M

Srdeční selhání I.

- **chemoterapie**

- antracykliny, mitoxantron
- látky indukující ischemii – cisplatina, 5-FU
- arytmogenní cytostatika – taxany
- alkylační cytostatika – cyklofosfamid, ifosfamid, busulfan, mitomycinC

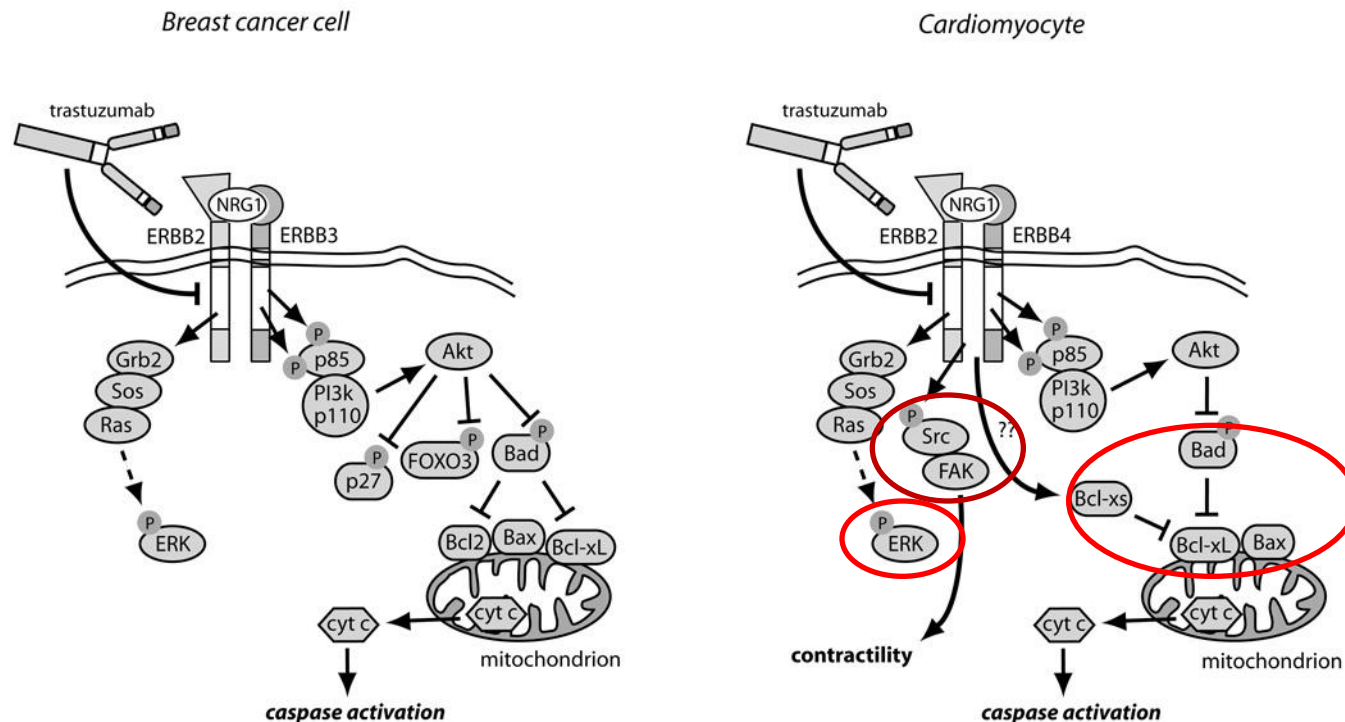
- **radioterapie**

- O₂ radikály - endotel. dysfce – ischemie – hypoperfuze – fibrotizace myokardu
- na oblast mediastina (m. Hodgkin, dříve seminomy, karcinomy čípku)
- na oblast levé poloviny hrudníku (hlavně karcinom prsu)

Srdeční selhání II.

- **Biologická a cílená léčba**

- trastuzumab (karcinom prsu)
- tyrozinkinázové inhibitory (karcinom ledvin, jater, CML, GIST)



Srdeční selhání III.

- rozvoj v řádu let (radioterapie, chemoterapie)
- subakutní postižení po podání antracyklinů do roka
- akutní kardiotoxicita v řádu dnů (antracykliny)
- týdny až měsíce – cílená biologická léčba
- prevence:
 - sledovat rizikové faktory (věk, DM, arteriální hypertenze, onemocnění ledvin, předchozí RT, lipidové spektrum)
 - sledování kumulativní dávky antracyklinů
 - ECHO hlavně před antracykliny, antiHER2 léčbou a v jejím průběhu a včasné vysazení při poklesu EFLK, poté za 4 a 10 let po ukončení léčby, vhodné i u TKI
 - po RT hrudníku za 5-10 let první ECHO, roční sledování lipidového spektra, glykémie, NTproBNP?

Srdeční selhání IV.

- **Pozdní** rozvoj srdečního selhání hrozí u:
 - hematologických malignit
 - nádorů v dětském věku
 - karcinomu prsu
 - karcinomů varlat, ledvin, jater, kolorekta, sarkomů

Terapie: standardní léčba srdečního selhání

GASTROINTESTINÁLNÍ TOXICITA

Mukositida

- **Chemoterapie** – antimetaboly, irinotekan, docetaxel, etoposid a další
- **TKI, inhibitory mTOR** (cytotoxické poškození epitelii)
- **imunoterapie** (antiCTLA4, antiPD1)
 - udržení aktivovaných T lymfocytů
 - charakter autoimunitního onemocnění
- lehká aftosní stomatitida až toxické megakolon

Klinické projevy

- **Dutina ústní** – ulcerózní stomatitida
- **Jícen** – ezofagitida
- **Žaludek a duodenum** – gastritida
- **Tenké střevo** – malabsorbce, exfoliace sliznice, hemorhagické průjmy
- **Tlusté střevo** – kolitida, obraz hemorhagického stadia ulcerózní kolitidy, toxické megakolon

Mukositida

- závažnost závisí na
 - četnosti průjmů (G3 7-9 stolic, G4 >9)
 - stupni **(de)hydratace** (hypotenze, AKI)
 - přítomnosti neutropenie
 - charakteru základního onemocnění
 - komorbiditách (CHSS, CHICHS, DM, CKD, CHOPN)
- Indikace k příjmu na JIP/ARO
 - toxicita G3,4
 - progresse na zavedené terapii
 - febrilní neutropenie

Mukositita - terapie

- Adekvátní hydratace
- Suplementace iontů
- Parenterální výživa
- **Loperamid** – u průjmů G 1-2
 - Max 8 tbl á 2mg denně
- **Octreotid** – u tox. G3,4, při RTG obrazu paralyt. ileu
 - 25-50 mcg/hod i.v. kontinuálně
- Kortikosteroidy u imunitně podmíněné kolitidy

Antibiotická terapie ???

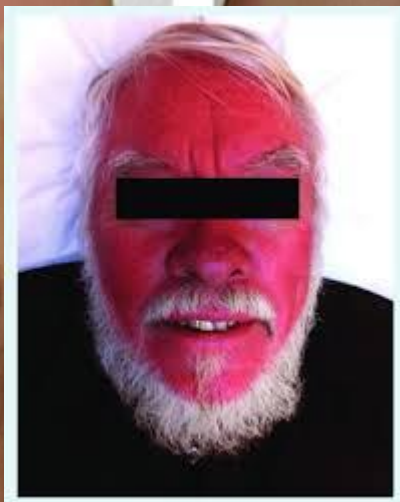
- Jednoznačné doporučení není - **každé širokospektré ATB může způsobit dysmikrobii**
- Dle některých zdrojů je vhodná kombinace s **metronidazolem** jako forma prevence klostridiové superinfekce GIT, není však standardem
- Není vhodné podávat – **klindamycin, oxacilin, ampicilin** – riziko clostridiové superinfekce
- Normix?

Komplikace NET (karcinoid)

- karcinoidy (neuroendokrinní nádory, sekreční GI, II) se vyskytují v 90% v oblasti GIT, většinou v oblasti terminálního ilea a appendixu
- nádory mohou produkovat serotonin, histamin, prostaglandiny, VIP a jiné
- **karcinoidový syndrom** je způsoben nadprodukcí serotoninu, vyskytuje se většinou u pacientů s jaterním MTS postižením
 - flush, sekreční průjem, bronchokonstrikce, hypotenze, respirační a oběhové selhání (**krize**)
- **50% pacientů s KS má postižení srdce**

Karcinoidová krize - terapie

- **Sandostatin 50-100 mcg** pomalu i.v.
 - následováno 50-100 mcg/hod
- **doplnění objemu** – krystaloidy
- korekce **hypokalemie**
- **bronchodilatancia + kortikoidy** při bronchospazmu
- terapie arytmie – nejčastěji betaloc i.v.



Karcinoidové srdce I.

- serotoninem nastartovaná kaskáda vedoucí k rozvoji **fibrozních depozit dominantně vpravo** (inaktivace serotoninu plicemi)
- postižení **trikuspidální, pulmonální chlopně, komory, HDŽ, koronárního sinu a a. pulmonalis**
- 3-leté přežití: 31% pacientů
- 97 % postižení trik. chlopně, z toho 90 % středně těžkou až těžkou regurgitaci
- 88 % postižení pulm.chlopně, z toho 81 % má regurgitaci a 51 % stenosu

Komplikace cílené (biologické) léčby vyžadující intenzivní péči

- **Úvod**
- **Kardiotoxicita cílené léčby**
- **Nekardiální toxicita cílené léčby**
 - **GIT, hepatotoxicita, plicní toxicita**
- **Moderní imunoterapie a její toxicita**

„Biologická“ (cílená) léčba solidních nádorů

- Hormonální léčba - ideální?
 - **tamoxifen**, anastrozol, letrozol, exemestan, fulvestrant, bicalutamid, LHRH, abirateron, enzalutamid
- Protilátky (chimerické, humanizované, humánní)
 - VEGF – **aflibercept**, **bevacizumab**, ramucirumab
 - HER2 – **trastuzumab**, pertuzumab
 - EGFR – **cetuximab**, panitumumab
- Tyrozinkinázové inhibitory
 - **sunitinib**, **sorafenib**, pazopanib, axitinib, vemurafenib, imatinib, erlotinib, gefitinib, lapatinib, kabozantinib
- mTOR inhibitory – **temsirolimus**, **everolimus**
- PARP inhibitory, CD4/6 inhibitory – **palbociclib**, **olaparib**
- Imunoterapie – **interleukiny**, **interferony**
- „checkpoint“ inhibice – **antiPD1 (nivolumab, atezolizumab, pembrolizumab)**, **anti CTLA4 - ipilimumab**
- Použití: **nádory prsu, hlavy/krku, GIT, plic, ledvin, GIST, cervixu, ovaria, melanom, štítnice, jater, prostaty...**

Kardiotoxicita klasické a cílené léčby

cytostatikum	Incidence %	Ne-cytostatikum	Incidence %
Doxorubicin 400mg/m ²	3-5	Trastuzumab	1.7-20
Epirubicin 900mg/m ²	1-11	Bevacizumab	1.6-4
Mitoxantron 120mg/m ²	2.6	Sunitinib	2.7-19
Cyklofosfamid HD	7-28	Pazopanib	7-11
Ifosfamid 10mg/m ²	0.5	Sorafenib	4-8
Docetaxel	2.3-13	Imatinib	0.2-2.7
Paclitaxel	<1	Bortezomib	2-5

Arteriální hypertenze/hypertenzní krize

- nečastější komorbidita u onkol. pacientů (37%)
- významný rizikový faktor pro kardiotoxicitu
- **trombotická mikronagiopatie v glomerulech**
- **inhibice syntézy NO**
- **relativní redukce kapilárního řečiště**
- **aktivace RAAS**
 - **bevacizumab, aflibercept, ramucirumab**
 - **multikinázové inhibitory** (sunitinib, sorafenib, pazopanib, axitinib, imatinib)

Hypertenzní krize

- **Emergentní** (poškození nastalo)
 - Vzácné
- **Urgentní** (poškození hrozí)
 - akcelerovaná HT u nově nastavené antiangiogenní terapie

Terapie:

- Tensiomin, Enap p.o. (i.v.) + nastavit na ACEI/ARB
- Metoprolol
- Anxiolytika
- Diuretika
- BKK – amlodipin
- Blokátory alfa 1 – urapidil

Fibrilace síní a jiné arytmie (AF)

- 1-2% v populaci, u onkol. pacientů je incidence až 3x vyšší
- **FISI:** IL2, interferony, rituximab, TKI, nivolumab, cetuximab, panitumumab
- **SVT:** inteferony
- **Komorové tachykardie/fibrilace:** interferony, IL-2, rituximab
- **Prodloužení QT (TdP):** lapatinib, crizotinib, pazopanib, vandetanib

Velmi důležitou roli hraje iontová dysbalance – NUTNO sledovat všechny ionty včetně Mg pro výrazný sklon k hypomagnesemii !!

Jaterní selhání

- **TKI, mTOR inhibitory, CD4/6 inhibitory, PARP inhibitory, imunoterapie**
- elevace bilirubinu (G3 1,5-3N, G4 >3xN)
- elevace AST/ALT/ALP/GGT (G3 5-20xN, G4 >20N)
- klinicky G4 hepatální koma

Terapie:

- standardní komplexní terapie jaterního selhání
- kortikoidy u imunopatologické etiologie

Plicní toxicita

- RTOG – G1-4 (analogie NYHA)
- intersticiální pneumonitida – TKI, mTOR inh., imunoterapie
- pleurální výpotky – TKI (dasatinib, imatinib)
- bronchospasmus – jako součást alergické reakce při aplikaci chimerických protilátek
- hemoptýza – bevacizumab

Terapie:

- symptomatická
- kortikoterapie u imunitně podmíněné toxicity

Cílená terapie a operace

- **Antiangiogenní terapie (anti VEGF, TKI)**
 - zhoršení hojení
 - riziko krvácení po výkonu
 - nutno vysadit před výkonem
 - sunitinib, sorafenib, pazopanib – 14 dní
 - bevacizumab 6 týdnů
- **Hormonální terapie – tamoxifen**
 - riziko EAP
 - vysazujeme 3 týdny před výkonem
- **Kardiotoxická cílená léčba (anti HER2, TKI)**
 - rizikovní pacienti (HTN, věk, DM, CKD) ECHO před výkonem

Moderní imunoterapie ,checkpoint' inhibice

- největší úspěch onkologie v posledních letech
- PL proti kontrolním bodům imunitní reakce (blokády inhibičních receptorů na buňkách imunitního systému /T-lymfo/ nebo nádoru)
 - **PL proti receptoru apoptózy** – antiPD1 (**nivolumab**, **pembrolizumab**), nebo ligandu anti PDL1 (**atezolizumab**)
 - brání inhibiční interakci PD1 a PDL -1/2 (PD1 – na T, B lymf, dendr bb, PDL-1/2 – produkován nádorem)
 - melanom, NSCLC, RCC, karcinom MM
 - **antiCTLA4** – cytotoxický T lymfocytární antigen – udržuje aktivaci T lymfocytů (**ipilimumab**)
 - maligní melanom

Imunoterapie II.

- prolomení imunotolerance proti nádoru
- prolomení imunotolerance proti normálním tkáním
 - imunitně podmíněné vedlejší účinky (irAEs)
 - incidence G3-4 toxicity 5-15%
 - nutná **okamžitá imunosupresní terapie** –
kortikoidy (u toxicity G2...0,5-1mg prednisonu/kg,
u G3-4... 1-2mg methylprednisolonu/kg)

Imunoterapie - irAES

Kolitida – sestupný tračník (po 5. týdnu i dříve)

- G2 (4-6 stolic), křeče bolesti břicha, hlen/krev ve stolici
 - symptomatická léčba, hydratace, loperamid
- G3,4 (7 a více stolic), trvalá bolest břicha, ileus, perit. Iritace
 - ? Sigmoidoskopie
 - **Solumedrol** 1-2mg/kg 1-2xdenně
 - Při progresi **infiximab** 5mg/kg event **mykofenolát mofetil** 0,5-1g i.v. 1-2xdenně

Imunoterapie - irAES

Hepatopatie - po 6 týdnech

- elevace AST/ALT, bill, teploty, nauzea, pruritus, hepatomegalie
- vyloučit inf. etiologii, anti ANA, SMA
- G3-4 (AST, ALT $>8^*$ ULN, bil >5 ULN)
 - ? biopsie
 - SoluMedrol 1-2mg/kg 1-2xdenně...
 - Mykofenolát 0,5-1g 1-2xdenně při progresi....TX

Imunoterapie - irAES

Endokrinopatie - 7-12 t. po zahájení, max 12-24 t

- Hypopituitarismus
- Hypofunkce nadledvin
- Hypo/hyper-funkce štítnice (až 40%)
 - fT3,4, TSH, antiTPO, ranní kortizol, ACTH, testosteron, FSH, LH, , MRI mozku
 - SoluMedrol 1-2mg/kg 1-2xdenně (event hydrocortison) + hormonální substituce

Poznámky na závěr:

- Výraz ‚biologická léčba‘ je zavádějící
- Spektrum nežádoucích účinků je jiné
 - na rozdíl od klasické CHT jsou NUL přetrvávající kontinuálně po dobu užívání
 - nástup toxicity s latencí až 6 měsíců
 - srovnatelně kardiovaskulárně toxické
 - nová toxicita ir-AES vyžadující multidisciplinární přístup

Děkuji za pozornost

