

# **Nádorové onemocnění a jeho léčba**



---

**přednáška pro magisterské studium výživy  
Výživa v onkologii, 5.ročník, nutriční specialista**

**Miroslav Tomáška  
IHOK FN Brno**

# Základní vědomosti o nádoru a jeho léčbě

jsou nezbytnou podmínkou pro efektivní nutriční intervenci

## ■ Fáze nádorového onemocnění

- v době zjištění nádoru
- při úspěšné/neúspěšné léčbě
- při pokročilém onemocnění a v terminální fázi

## ■ Probíhající a plánovaná léčba

- před/po operaci, chemoterapie, ozařování, cílená biologická léčba, transplantace krvetvorných buněk

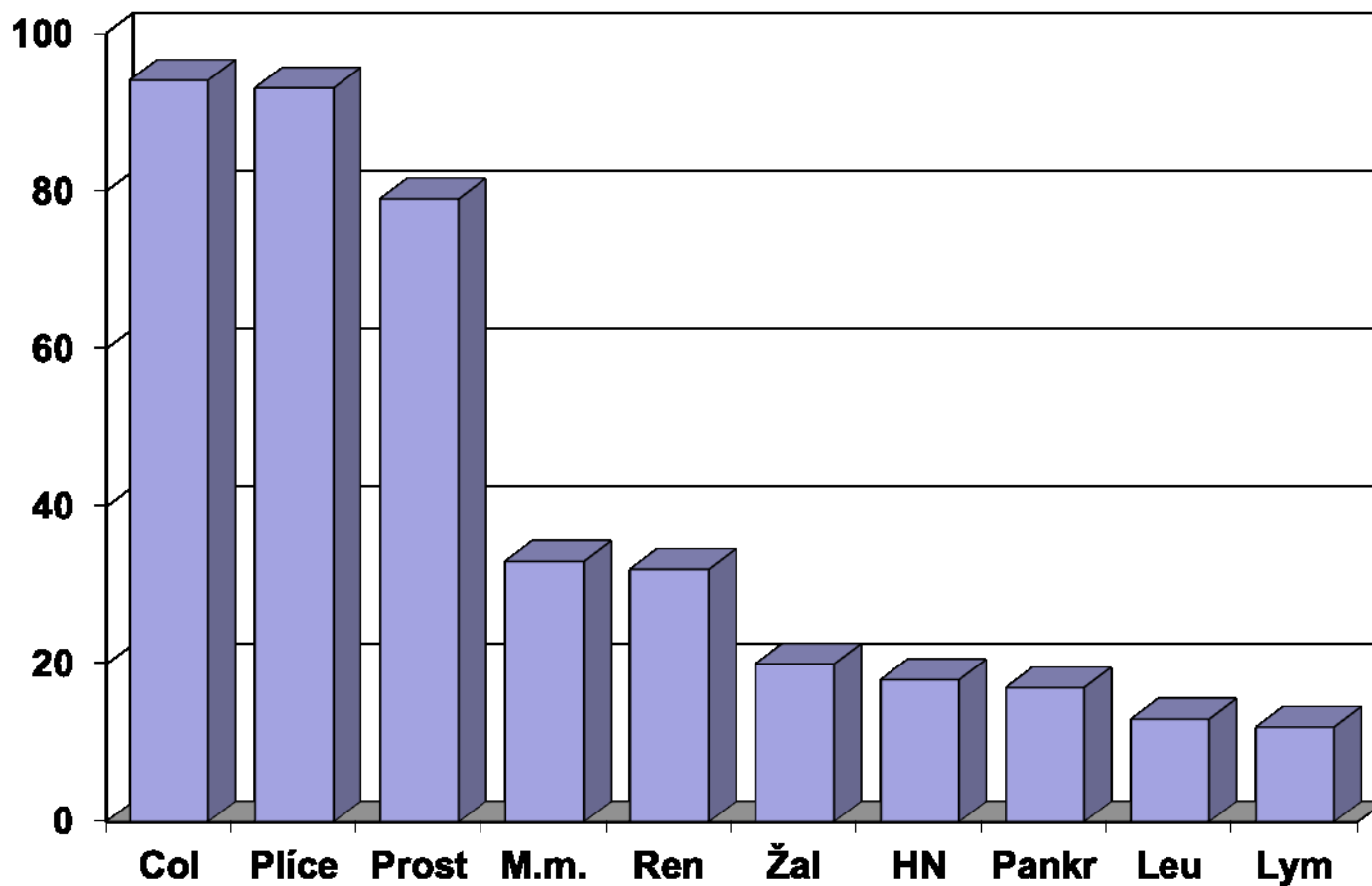
## ■ Psychologické problémy pacienta s nádorem

- spolupráce pacienta je nutnou podmínkou pro účinnou nutriční podporu
- pacient často nechápe výživu jako součást léčby nádoru



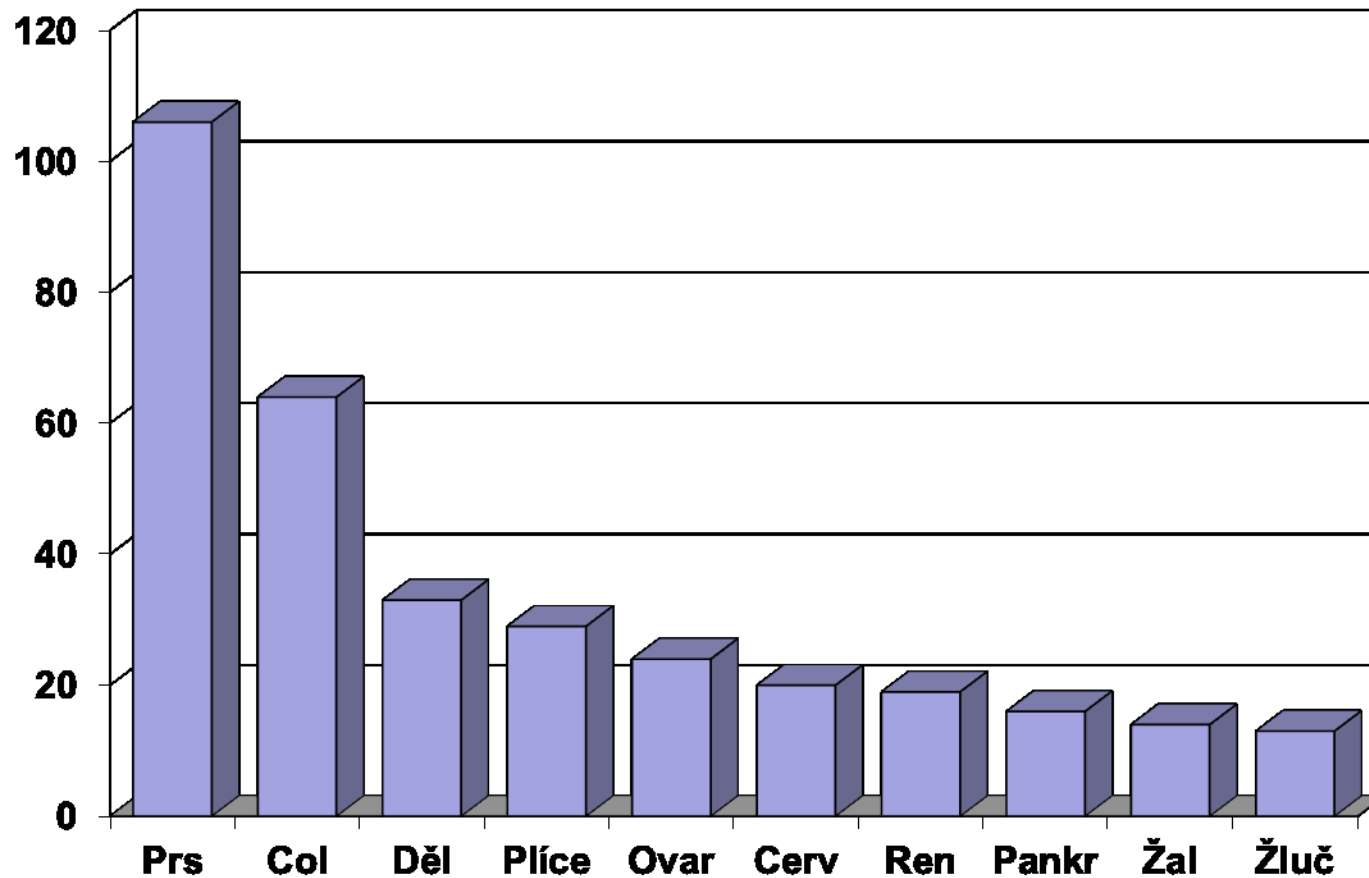
# Incidence nádorů v ČR 2001-05

muži, počet nových případů na 100 tis. za rok



# Incidence nádorů v ČR 2001-05

ženy, počet nových případů na 100 tis. za rok



# Diagnóza nádorového onemocnění

- **Mikroskopický průkaz nádorových buněk**
  - histologie: odběr vzorku tkáně (biopsie)  
samostatný odběr nebo odběr při operaci
  - cytologie s odběrem tekuté suspenze volných buněk  
u leukémie a myelomu odběr pomocí punkce kostní dřeně
- **Stanovení rozsahu onemocnění**
  - TNM klasifikace u solidních nádorů (tumor-nodi-meta)
  - staging u maligních lymfomů
- **Zjištění prognostických faktorů**
  - klinické, laboratorní, molekulárně-biologické

**Teprve pak rozhodnutí o způsobu léčby**



# Vyšetření potřebná k rozhodnutí o léčbě nádoru

- **Biopsie tkáně nádoru**
  - někdy i biopsie ložiska jiného postiženého orgánu
- **Zobrazovací metody**
  - rtg, UZ (sonografie), CT, MRI
  - radioizotopové: scitnigrafie, PET, PET/CT, PET/MR
- **Laboratorní vyšetření**
  - základní laboratorní vyšetření
  - speciální, často vč. molekulárně-biologických metod
- **Zhodnocení funkce životně důležitých orgánů před zahájením léčby**
  - srdce, plíce, játra, ledviny



# Zásady TNM klasifikace

Tumor - Nodi (lymfatické uzliny) – Metastázy  
ukazuje na rozsah nádorového onemocnění

## ■ T1-4 Rozsah primárního nádoru

- T1 malý nádor (velikost v *cm* podle typu nádoru)
- T2 větší nádor, ale stále lokalizovaný
- T3 již lokálně pokročilejší
- T4 šířící se do okolí, lokálně pokročilý
- Tis nádor „in situ“
- TX primární nádor nezjištěn

## ■ N1-3 podle rozsahu postižení lymfatických uzlin

- okolní – regionální – vzdálené

## ■ M0-1 vzdálené metastázy

- M0 metastázy nepřítomny, M1 přítomny



# Využití informací z TNM klasifikace

nutričním specialistou

## ■ Lokalizovaný nádor

- T1-2 N0 M0
- léčba je často operační, může být radioterapie

## ■ Lokálně pokročilý nádor

- T3-4 N1-2 M0
- před případnou operací je třeba zmenšit nádor
  - neoadjuvantní léčba (chemo-, radioterapie)
- po operaci adjuvantní chemo-, radioterapie

## ■ Metastazující generalizované onemocnění

- jakékoliv TN, M1
- chemoterapie a nebo cílená biologická léčba





# Klinické stádium I - IV

se určuje pomocí TNM klasifikace,  
stádium je různě definováno podle typu nádoru

**Stanovení KS má zásadní význam pro volbu léčby  
a posouzení prognózy**

## ■ KS I-II

- lokalizovaný nádor, často je primárně operabilní

## ■ KS III lokálně pokročilý nádor

- IIIA, operabilním se může stát až po chemoterapii
- IIIB, většinou inoperabilní, a to i po chemoterapii

## ■ KS IV

- jakékoliv T, jakékoliv N + vzdálené metastázy M1



# Prognostické faktory

nepříznivé faktory v době zjištění diagnózy nádoru,  
zvyšující pravděpodobnost méně příznivého průběhu

## ■ Klinické parametry

- velký nádor, lokálně pokročilý
- přítomny celkové symptomy (horečky, hubnutí, pocení)
- fyzická slabost, snížená fyzická výkonnost  
výkonnostní stav - PS (performance status)

## ■ Laboratorní vyšetření základní

- zvýšené hodnoty FW, CRP, LD
- snížené hodnoty albuminu, hemoglobinu

## ■ Specializovaná laboratorní vyšetření

- cytogenetické a molekulárně biologické faktory
- beta-2-mikroglobulin, nádorové markery



# Zhodnocení celkového stavu pacienta

nutné k rozhodnutí o schopnosti k onkologické terapii

## ■ Biologický věk

- může mít větší význam, než kalendářní věk

## ■ Komorbidita

- přidružené choroby (DM, ICHS, CHOPN, hepatopatie) zejména při špatné kompenzaci choroby
- proteino-energetická malnutrice je dnes již většinou akceptována jako významný faktor schopnosti absolvovat onkologickou léčbu

## ■ Fyzický stav, fyzická výkonnost

- onkology uznávané testy výkonnostního stavu (viz.dále)
- zahrnuje v sobě vliv malnutrice



# Výkonnostní stav (*Performance Status*)

podle ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group

## PS ECOG

- 0 bez omezení fungování organismu
- 1 jsou obtíže, snižující výkonnost, ale pacient je plně ambulantní
- 2 fyzická slabost, značná únavnost, nuceně odpočívá < 1/2 denní doby
- 3 není soběstačný, potřebuje pomoc, nuceně odpočívá > 1/2 denní doby
- 4 ležící pacient, neschopen sám opustit lůžko



# Karnofsky index 100 - 10 bodů

hodnocení funkčního stavu v onkologii (vlastní modifikace)

<b>KPSI</b>		<b>PS ECOG</b>
<b>100</b>	bez omezení fyzické výkonnosti	0
<b>90</b>	mírné obtíže, již snižující výkonnost	1
<b>80</b>	schopen lehčí práce s vyšším úsilím	1
<b>70</b>	neschopen pravidelného pracovního zatížení, ale je plně soběstačný, schopen chůze venku	2
<b>60</b>	potřebuje občasnou pomoc, schopen vyjít alespoň jedno poschodí	2
<b>50</b>	chůze jen po místnosti, dojde na WC, potřebuje pomoc, častou léčebnou péči	3
<b>40</b>	nemohoucí, na WC dojde jen s pomocí	3
<b>30</b>	sám neschopen opustit lůžko	4
<b>20</b>	těžký stav, sám se na lůžku neposadí	4



# Fáze nádorového onemocnění / léčby

nutriční podpora velmi závisí na stavu choroby

- **Nově diagnostikované nádorové onemocnění**
- **Iniciální protinádorová léčba** (léčba 1.linie)
- **Remise** (vymizení nádoru)
- **Sledování (*Follow-Up*)** nebo **udržovací léčba**
- **Relaps** (návrat nádoru po předchozí remisi)
  - časný relaps (do 1 roku od zahájení léčby)
  - pozdní relaps
- **Léčba relapsu**
  - léčba 2.linie
  - záchranná léčba, *salvage* chemoterapie
- **Progrese nádoru**



# Modality protinádorové léčby

onkologická terapie zaměřená k eliminaci nádoru nebo k potlačení jeho růstu

- **Operace**
- **Protinádorová chemoterapie**
- **Radioterapie nádoru (ozařování)**
- **Cílená biologická léčba**
  - *targeted therapy* (cílená proti nádorovým buňkám)
- **Imunoterapie** se dnes značně rozvíjí
- **Hormonální léčba**
  - u hormonálně závislých (dependentních) nádorů
- **Iniciální sledování bez léčby**
  - strategie *watch and wait* (pomalu rostoucí nádory)



# Typy protinádorové léčby

podle možností a cíle léčby

## ■ Kurativní léčba

- radikální léčba s reálným potenciálem vyléčení

## ■ Adjuvantní léčba (většinou CHT, RT, ale i jiná)

- s cílem doléčit předpokládané/možné mikrometastázy

## ■ Neoadjuvantní léčba

- před operací s cílem zmenšit nádor a následně umožnit jeho operační odstranění (resekci)

## ■ Paliativní protinádorová léčba

- s cílem zlepšit kvalitu života nemocného

## ■ Paliativně-symptomatická léčba

- cílí na kvalitu života, ale růst nádoru již nepotlačuje





# Operační léčba nádorů

## ■ Diagnostické výkony

- operační odběr pouze vzorku tkáně
- šetrnější laparoskopický / thorakoskopický výkon
- diagnostický odběr může být i při resekci nádoru

## ■ Radikální resekce nádoru

- s požadavkem čisté resekční linie (R0)

## ■ Parciální resekce nádoru (*debulking*)

## ■ Operace s nálezem inoperabilního nádoru

- celý nádor zůstává na místě, není-li možná resekce

## ■ Paliativní operační výkony



# Paliativní operační výkony na střevě

pokud není možné odstranit nádor

- **Spojkové operace na střevě k udržení průchodnosti střeva**
  - gastro-enteroanastomóza (GEA)
  - ileo-transverzoanastomóza
- **Terminální ileostomie** (odvodná, protektivní)
  - vyřazuje tlusté střevo a umožňuje jeho zhojení
  - odvod tekutého střevního obsahu do sáčku  
často velké ztráty tekutin, zvláště v časně fázi
- **Kolostomie**
  - u nádorů konečníku, pokud není možná resekce
  - odvod zahuštěného obsahu tlustého střeva do sáčku



# Endoskopické a radiologické výkony

příklady šetrnější neoperační intervence

- **Zavedení drénů k zajištění průchodnosti**
  - PTD, perkutánní transhepatální drenáž
  - DBD, duodenobiliární drén
- **Zavedení stentu k udržení průchodnosti**
  - jícnový stent, biliární stent, ureterální stent
- **Radiologická ablace malého nádoru**
  - radiofrekvenční ablace nádoru ledvin (RFA)
  - kryoablace nádoru ledvin, jater
- **Transarteriální intervence**
  - transarteriální chemo-embolizace jater (TACE)



# Chemoterapie nádorů

cytotoxická léčba (dříve cytostatická léčba)

- **Představuje necílenou cytotoxickou léčbu**
  - výhodou je destrukce nádoru i velkého objemu způsobuje rozpad nádorových buněk
  - postihuje nejen nádorové, ale i jiné dělicí se buňky kostní dřeň, sliznice, kůže, imunitní systém
  - v plné dávce je často značně toxická
- **Většinou je podávána nárazově v cyklech**
  - v odstupech 4 týdny, 3 týdny, 2 nebo 1 týden (*weekly*)
- **Složení dle definovaných protokolů / režimů**
  - většinou kombinace několika léků (zkratky z poč.písmen)
  - pokud je nutné dávku redukovat, je účinek často nižší



# Chemoterapie nádorů

cytotoxická léčba (dříve cytostatická léčba)

- **Může být podávána různými cestami**
  - většinou intravenózně nebo v i.v. krátkých infuzích
  - méně často i.v. kontinuálně přenosnou pumpou (48 h)
  - podkožní s.c. podání je výjimečné (systémový účinek)
  - intrathekální aplikace do mozkomíšního moku (CNS)
  - intraarteriální aplikace má regionální účinek (játra)
  - některé cytotoxické léky jsou i v tabletách
- **Stále častěji je podávána ambulantně**
  - infuze na stacionářích
- **Stále častěji je CHT kombinována**
  - s moderní cílenou biologickou léčbou



# Chemoterapie nádorů

cytotoxická léčba (dříve cytostatická léčba)

- **Indukční CHT (cílem je indukovat remisi)**
  - iniciální, léčba 1.linie
- **Chemoterapie 2.linie a dalších linií (3.,4. i 5.)**
  - záchranná (*salvage*) po selhání léčby 1.linie
- **Transplantační léčba**
  - po předchozím zničení kostní dřeně chemoterapií/RT, cíleně, nebo jako vedlejší účinek vysoké dávky CHT
- **Paliativní chemoterapie**
  - často podávána po řadu týdnů i měsíců až do ztráty účinnosti (progrese nádoru)



# Transplantace krvetvorných buněk

transplantační léčba obsahuje i CHT a často i RT  
dřívější termín transplantace kostní dřeně

## ■ Alogenní Tx

- dárce je jiný člověk (příbuzný, nebo z registru dárců)
- převod buněk (štěpu, *graft*) infúzí do žíly po předchozím záměrném zničení kostní dřeně léčbou chemoterapií/RT přípravný režim před Tx (conditioning)
- příznivý imunitní efekt štěpu proti nádoru

## ■ Autologní Tx

- dárce je sám pacient (po dřívějším odběru a zamražení krvetvorných buněk)
- umožňuje podat vysokou dávku (HD) chemoterapie a pak překonat její myelotoxicitu (obnovit poškozenou kostní dřeň)



# Radioterapie nádorů

lokální účinek na ozařovanou oblast

## ■ Kurativní radioterapie nádorů

- plná dávka 60-70 Gy (jednotka Gray)
- 2 Gy/den, tj. 10 Gy/týden

trvání radioterapie u solidních nádorů často 6-7 týdnů

## ■ Celotělové ozáření 10 Gy (2-15 Gy)

- jen při transplantaci krevetvorných buněk

## ■ Paliativní radioterapie

- cílem je zmenšení nádoru, zpomalení růstu
- analgetická RT (analgetický efekt, typicky na kostní ložiska)
- snížení rizika patologické fraktury skeletu
- trvá kratší dobu, ale větší jednotlivé dávky





# Hormonální léčba

u hormonálně dependentních nádorů

## ■ Karcinom prsu

- tamoxifen (antiestrogen)  
podává se 5-10 roků po léčbě nádoru prsu
- blokátory aromatázy  
anastrozol (Arimidex), letrozol (Femara)

## ■ Karcinom prostaty

- antiandrogenní léčba  
androgen deprivace, ADT  
flutamid, bicalutamid (Casodex)
- negativní vliv na svalovou hmotu



# Kortikosteroidní léčba

je v onkologii je používána často, v různých indikacích

- **Hematologické lymfoproliferativní choroby**
  - vysoké dávky krátkodobě spolu s chemoterapií
- **Součást antiemetické léčby**
  - krátkodobě několik dnů spolu s chemoterapií
- **Imunosupresivní léčba** (k potlačení tvorby protilátek)
  - po alogenní transplantaci při GvHD i dlouhodobě
  - u maligních lymfomů a chronické lymfatické leukémie
- **Antiedematózní léčba otoku mozku** (při meta)
- **Paliativní onkologická léčba**
  - symptomatická úleva, zmírnění otoku a bolesti
  - zvýšení apetitu



# Vedlejší účinky kortikosteroidní léčby

jsou časté a vždy musejí být brány do úvahy

## ■ Hyperglykémie

- při dopoledním podání se zvyšuje odpoledne a večer
- glykémie > 10 mmol/l zvyšuje riziko komplikací!

## ■ Deprese imunity,

- riziko infekčních komplikací

## ■ Proximální myopatie

- oslabení stehenních svalů, katabolismus bílkovin

## ■ Trombembolismus

## ■ Vředová choroba žaludku



# Cílená biologická léčba nádorů

## *targeted therapy*

- **Účinek je ve srovnání CHT selektivní**
  - působí především na nádorové buňky
  - má sice nižší toxicitu, ale může mít také závažné vedlejší účinky
- **Cesta podání**
  - monoklonální protilátky v infúzích po několika týdnech
  - TKI v tabletách každý den
- **Léčba je často dlouhotrvající (měsíce)**
  - až do selhání (progrese nádoru)
  - nebo do neúnosných vedlejších účinků



# Cílená biologická léčba nádorů

## *targeted therapy*

### ■ **Monoklonální protilátky, MAB**

- blokují **povrchové membránové receptory** pro endogenní růstové faktory na nádorových buňkách
- způsobují apoptózu nádorových buněk
- podávají se i.v. infúzí
- riziko alergické reakce

### ■ **Inhibitory tyrosinkinázy, TKI**

- působí **intracelulárně** blokádu růstové signalizace, přenášené z membránového receptoru do jádra buňky
- **dlouhodobá tabletová léčba** trvá řadu měsíců
- závažným vedlejším účinkem jsou **průjmy**



# Cílená biologická léčba nádorů

pouze některé příklady použití

*generické názvy s malým, obchodní názvy s velkým počátečním písmenem*

## ■ Monoklonální protilátky, MAB

- rituximab      Mabthera      maligní lymfomy  
blokuje CD20 na povrchu B-lymfocytů
- cetuximab      Erbitux      epiteliální nádory GIT  
blokuje EGFR, receptor pro epiteliální růstový faktor
- trastuzumab      Herceptin      nádor prsu, žaludku
- bevacizumab      Avastin      nádor plic, tlustého střeva  
blokuje VEGF, vaskulární endoteliální růstový faktor

## ■ Inhibitory tyrosinkinázy, TKI

- imatinib      Glivec      CML
- gefitinib      Iressa      karcinom plic
- sorafenib      Nexavar      karcinom ledvin
- sunitinib      Sutent      karcinom ledvin



# Afinitor<sup>®</sup> tablety

generický název everolimus

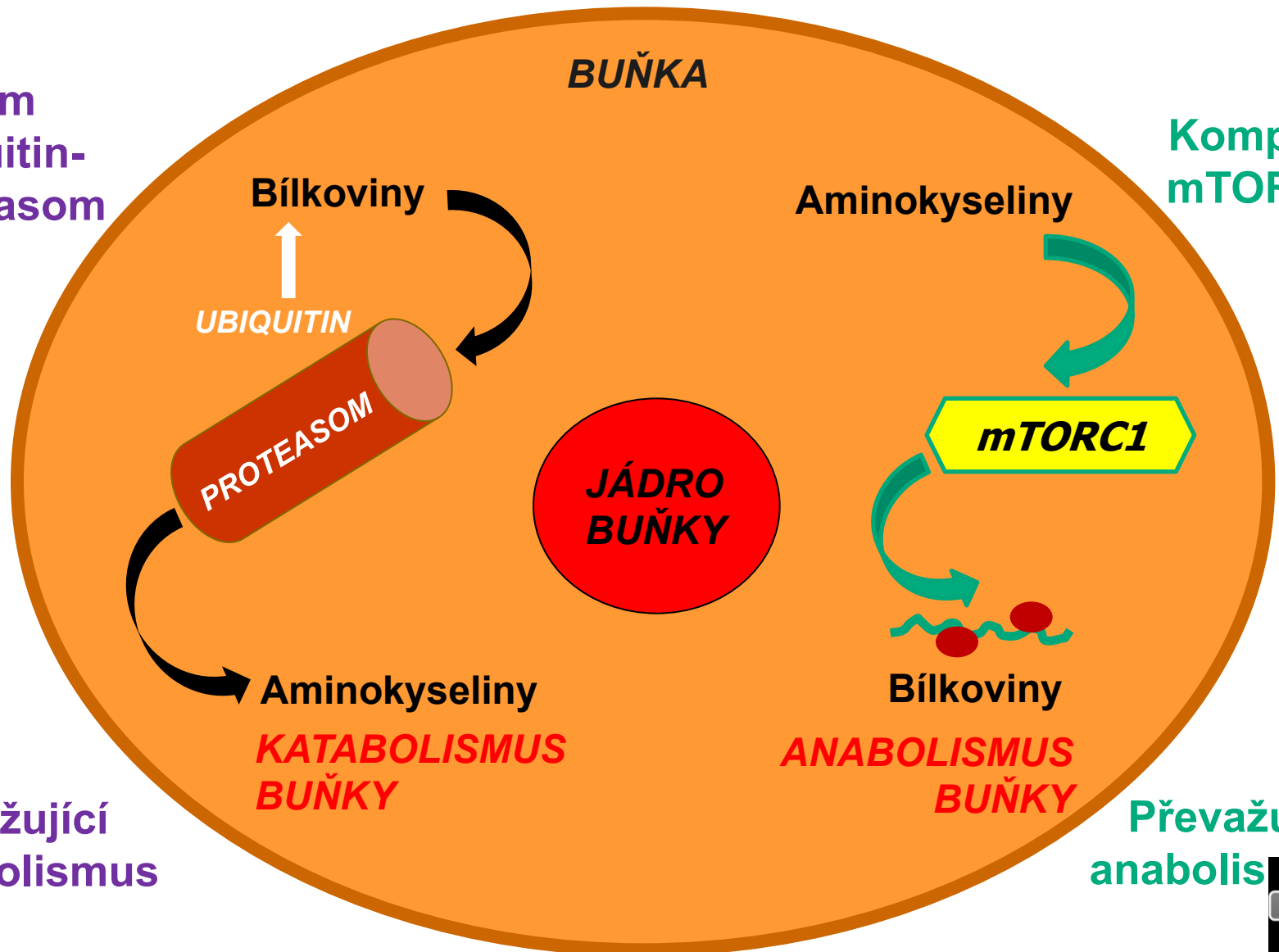
- **Inhibitor anabolické signalizace mTORC1 uvnitř buňky nádorové, svalové i jiných**
  - působí u nádorů se zvýšenou signalizací mTORC1
- **Indikace**
  - karcinom ledvin v pokročilém stádiu
  - neuroendokrinní nádory (NET plic, pankreatu)
- **Každodenní užívání tablet**
  - až do selhání léčby /neúnosných vedlejších účinků
- **Vedlejší účinky, ovlivňující příjem stravy**
  - nejčastěji stomatitida, často průjem, nevolnost
  - poškozuje syntézu svalových bílkovin



# Univerzální systém katabolismu s anabolismu buněk různých tkání, svalové, nádorové a jiné (schematicky)

Systém Ubiquitin-Proteasom UPS

Převažující katabolismus



Komplex mTORC1

Převažující anabolis





# Velcade<sup>®</sup> injekce

generický název bortezomib

inhibitor UPS, systému ubiquitin-proteasome

- **Inhibice UPS paradoxně nepomáhá při katabolismu, ale proti růstu nádoru**
  - fungující UPS je nezbytný pro růst nádoru
- **Indikace**
  - mnohočetný myelom
  - některé maligní lymfomy
- **Injekční terapie podle schématu**
  - i.v. injekce například den 1, 4, 8, 11
- **Vedlejší účinky**
  - senzorická periferní neuropatie
  - hematologická toxicita, útlum kostní dřeně



# Imunoterapie nádorů

prodělává v současné době velký rozvoj

inhibitory systému PD-1/PDL-1 jsou již běžně používány

## ■ Protilátka proti „imunitní brzdě“

- některé nádorové buňky „umí“ brzdit imunitní odpověď organismu proti nádoru (aktivují přirozenou brzdu) stimulace transmembránového proteinu PD-1 (*programmed cell death*) T-lymfocytů a jeho ligandu PDL-1, které tlumí aktivitu těchto imunitních buněk a tím imunitní odpověď proti nádoru
- **check-point inhibitors** naopak tlumí aktivitu PD-1/PDL-1 **nivolumab** (Opdivo), **pembrolizumab** (Keytruda), **ipilimumab**

## ■ I.v. infuze každé 2-4 týdny až do progresu nádoru

- potlačení růstu nádoru je v některých případech výrazné
- také GI vedlejší účinky (nechutenství, nauzea, průjem)



# Kombinovaná onkologická léčba

různé typy kombinací

- **Operace + CHT**
  - **neoadjuvantní** CHT před operací
  - **adjuvantní** CHT po operaci
- **Operace + RT** adjuvantní po operaci
- **Operace + CHT + RT**
  - **multimodální** onkologická léčba (vysoká toxicita)
- **CHT + RT**
  - **konkomitantní** (podávaná současně, vyšší toxicita)
  - **sekvenční** (podávaná následně)
- **CHT + cílená biologická léčba**



# Prognóza nádorového onemocnění

závisí na úspěšnosti onkologické léčby  
uvedeny pouze některé příklady

## ■ Vysoká úspěšnost léčby nádoru

- možnost vyléčení, dlouholeté remise onemocnění lokalizované nádory, Hodgkinův lymfom, seminom varlete, některé typy akutní leukémie u mladších jedinců

## ■ Nejistý výsledek léčby

- pravděpodobnost příznivého výsledku 40-80 % lymfomy, chemo/radio-senzitivní lokálně pokročilé nádory

## ■ Nízká úspěšnost léčby

- dosažení remise je málo pravděpodobné nádory pankreatu, plic, většina pokročilých nádorů

## ■ Nevyléčitelná onemocnění

- je však možné i dlouholeté přežívání s nádorem



# Statistické hodnocení výsledků léčby

nádorového onemocnění

- **Procento odpovědí** (*response*) **na léčbu**
  - Response Rate, RR
  - procento kompletní odpovědi CR, parciální PR
- **Celkové přežívání**, *Overall Survival*, **OS**
  - medián přežívání v měsících
  - procento OS za 2 roky, za 5 roků
- **Nádorově specifické přežívání**
  - *Progression Free Survival*, **PFS**  
opět medián v měsících nebo procenta za určitou dobu
  - *Event Free Survival*, **EFS**
  - *Time To Progression*, **TTP**  
medián počtu měsíců do progrese



# Rizika operační léčby

je třeba brát do úvahy už před operací

- **Každá** i menší **operace představuje** pro pacienta **stres** nejen **psychický**, ale i **metabolický**
  - metabolický stres je možno snížit šetrnějším typem operace, ale také nutriční přípravou před operací
- **Čím větší je operační stres, tím větší je riziko komplikací o operaci**
- **Vznik komplikací po operaci velmi často oddaluje onkologickou léčbu po operaci**
  - nejde tedy o nevýznamnou přechodnou událost, se kterou si moderní medicína poradí



# Operace je silným inzultem

na který organismus pacienta vyvíjí výraznou reakci

- **Metabolický stres** (reakce na operační inzult)
  - stresová hyperglykémie (i u nediabetiků)
    - je výraznější při nedostatku glykogenu v játrech před operací
  - inzulinová rezistence (riziko infekčních komplikací)
  - oxidační stres (poškození tkání, zhoršené hojení)
- **Zvýšená tělesná teplota po operaci**
  - zvýšené nároky na krevní oběh
  - ztráty energie z organismu
- **Katabolismus bílkovin**
  - zvýšené odpady dusíku v moči/24 h, ztráta bílkovin
  - úbytek svalové hmoty (podílí se fyzická inaktivita)



# Důsledky operační léčby

jsou nevyhnutelné, ale je možno je zmírnit

- **Zvýšené riziko komplikací po operaci**
  - infekční komplikace
  - špatné hojení rány, potřeba revize operační rány
  - většina nemocných má po operaci přinejmenším mírný úbytek hmotnosti a svalové hmoty
  
- **Velké komplikace po operaci většinou způsobí odklad další onkologické léčby**
  - výskyt velkých komplikací prodlužuje hospitalizaci
  - zhoršuje celkový výsledek léčby nádoru  
menší pravděpodobnost vyléčení nádoru!





# Možnosti nutriční intervence při operační léčbě nádorů

- **Předoperační nutriční příprava**
  - u nemocných s nutričním rizikem před operací
- **Časná pooperační nutriční podpora**
  - v nemocnici na chirurgickém pracovišti
  - pokračující při komplikovaném průběhu k podpoře hojení rány
- **Déletrvající nutriční podpora po velké operaci**
  - po propuštění pacienta z chirurgie domů
  - urychlení rekonvalescence



# Vedlejší účinky chemoterapie

v prvních dnech po zahájení léčby

## ■ **Nausea a zvracení**

- podle emetogenity chemoterapie
- akutní (prvních 24 h), opožděné potíže (den 2-5)

## ■ **Nechutenství**

- snížený příjem stravy po CHT trvá většinou 3-7 dnů

## ■ **Dysgeuzie** (změna vnímání chutí stravy)

- strava nemá chuť nebo má jinou chuť

## ■ **Patologická únava** (*fatigue*)

- celková slabost, může se podílet na neschopnosti jíst

## ■ **Změny nálady, nezájem, psychické změny**



# Chemoterapií indukovaná nevolnost a zvracení (NaV)

CINV, *Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting*

- **Většina druhů chemoterapie je emetogenní**
- **Nemocní dostávají antiemetickou profylaxi**
  - podání antiemetik před zahájením CHT
- **Přesto část pacientů zažívá i dnes NaV po CHT**
  - nevolnost je přitom častějším problémem
  - zvláště v opožděné fázi po zahájení CHT
  - tito nemocní většinou mají i pokles příjmu stravy
- **Zvýšené riziko NaV mají nemocní, kteří zvraceli při předchozím cyklu chemoterapie**



# Typy zvracení po chemoterapii

podle vztahu k zahájení cyklu chemoterapie

- **Akutní, v den zahájení CHT**
  - vysoká účinnost setronových antiemetik
- **Opožděné, den 2-5**
  - malá účinnost setronových antiemetik
  - dobře působí NK1 inhibitory a kortikosteroidy
- **Anticipační, před podáním dalšího cyklu**
  - většina antiemetik nepůsobí
  - nejúčinnější je zabránit zvracení od 1.cyklu
- **Průlomové, vzniká i při optimální profylaxi**
- **Refrakterní, nezvládnutelné**



# Rizikové faktory zvracení po chemoterapii

## ■ Druh a dávka chemoterapie

- emetogenní cytotoxický lék (cisplatina a další)
- vysoká dávka chemoterapie
- kombinace cytotoxických léků

## ■ Faktory rizika zvracení podle typu pacienta

- mladý pacient (< 50 roků)
- ženské pohlaví (vyšší riziko zvracení)
- anamnéza zvracení v minulosti (gravidita, kinetóza)
- úzkost, strach v době podání CHT
- abstinence alkoholu (konzumace alkoholu snižuje riziko)



# Moderní účinná antiemetika

při emetogenní chemoterapii je nutná kombinace léků

- **Setronová antiemetika** (inhibitory 5HT<sub>3</sub> receptorů)
  - ondansetron (Zofran), granisetron (Kytril),
  - palonosetron (Aloxi) tabl/inj, jedna dávka účinkuje 5 dnů
- **Inhibitory neurokininových receptorů** (NK<sub>1</sub> inh)
  - aprepitant (Emend), efekt v opožděné fázi (den 2-5)
- **Dexametazon tabl, inj** (a jiné kortikosteroidy)
- **Antipsychotika**
  - olanzapin (Zyprexa) tabl. 5-10 mg denně, 3-4 dny působí v kombinacích a po selhání ostatních antiemetik
  - alprazolam (Frontin, Neurol, Xanax) snižuje úzkost, používá se jako doplňující lék jen v kombinaci



# Rezervy v antiemetické profylaxi

se u jednotlivých pacientů v praxi stále vyskytují

- **Nepodání NK<sub>1</sub> inhibitoru**
  - ke krytí opožděného zvracení v dalších dnech po CHT
- **Nepodávání dexametazonu 2-3 dny po silně emetogenní chemoterapii**
  - nepřiměřené spoléhání na setrony v opožděné fázi
- **Nepodávání anxiolytik u úzkostných pacientů**
- **Nepodávání olanzapinu po selhání antiemeze**
- **Nutriční specialista může upozornit na potřebu účinnější antiemeze v dalším cyklu**



# Vysoce účinná fixní kombinace

setronového antiemetika s inhibítozem NK<sub>1</sub> receptorů

- **Akynzeo<sup>®</sup>** (palonosetron + netupitant)
  - kapsle 0,5 mg/300 mg, nebo injekce
  - jedna dávka na jeden celý cyklus CHT (efekt 5 dnů)
- **Vždy kombinovat s dexametazonem**
- **Je možné přidat alprazolam**
- **Nejúčinnější léčba po selhání předchozích antiemetických kombinací**
  - drahá, ale vyplatí se (je farmakoeconomická)
  - i dnes zůstává mnoho pacientů s potížemi CINV, kteří nedostali optimální antiemetickou kombinaci





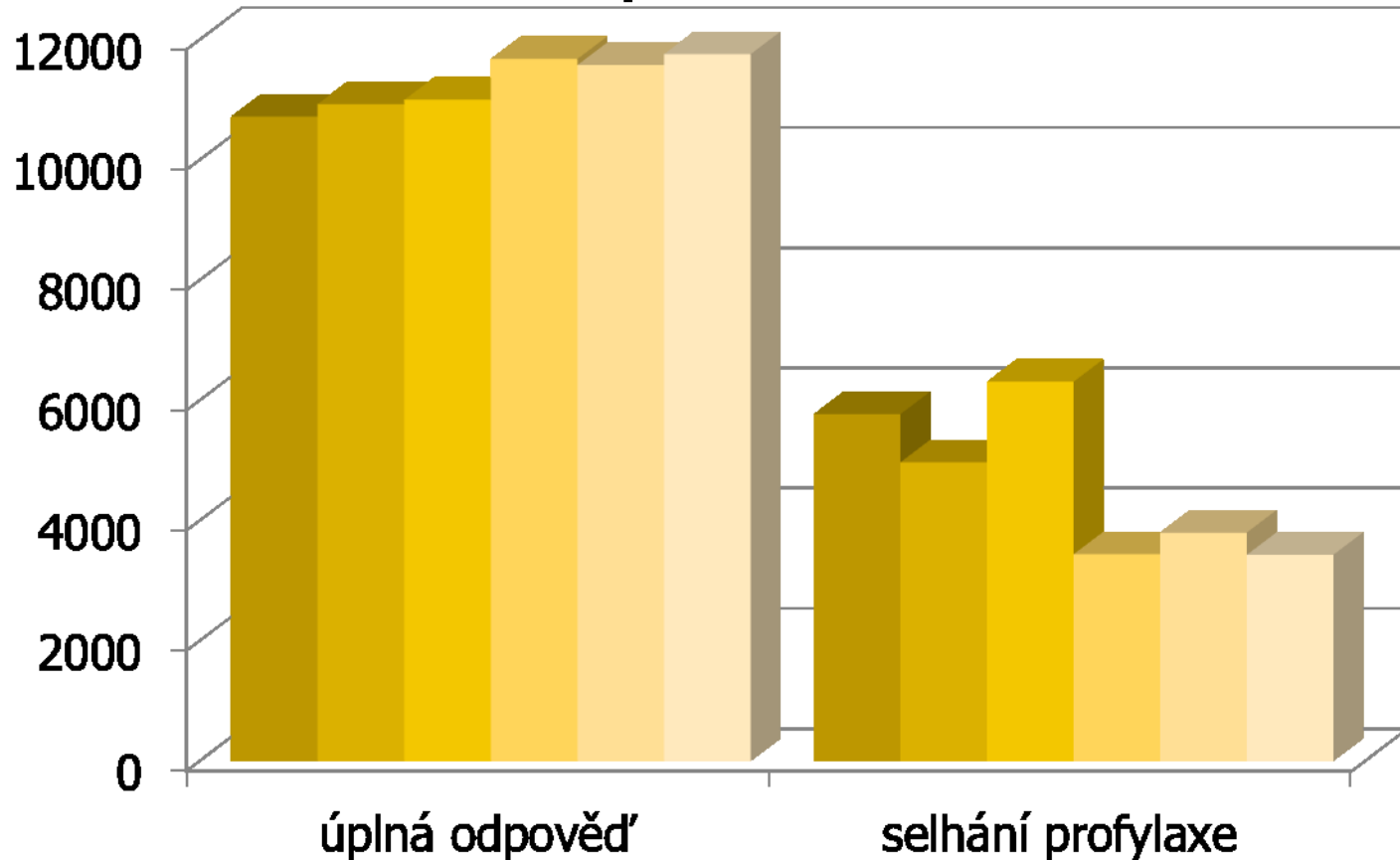
# Průměrný týdenní příjem energie ve stravě

po 3-denní emetogenní CHT, cykly 1-6,

antiemeze: den1 palo 0,25mg i.v. + dexta 20mg

kcal / týden

$p < 0,0001$



Lorusso V et al. Support Care Cancer 2012; 20:3241-45.



# Průjem po chemoterapii

může mít různé příčiny

## ■ Sekreční průjem

- prvních dny po zahájení chemoterapie
- přímé působení cytotoxických léků na enterocyty se stimulací sekrece vody a elektrolytů do lumen střeva

## ■ Průjem při mukozitidě střeva

- až za několik dnů po zahájení chemoterapie

## ■ Dysmikrobie po antibioticích

## ■ Infekční průjem

- kolitida způsobená *Clostridium difficile*

## ■ Průjem při sippingu nebo enterální výživě



# Průjem po chemoterapii

podle závažnosti

## ■ Nekomplikovaný průjem

- jen průjem bez bolestí břicha či krvácení
- stolice může být vodnatá s rizikem ztráty tekutin, minerálních látek (K, Mg, P, Zn) a bílkovin střevem
- je možná ambulantní léčba, perorální rehydratace

## ■ Komplikovaný průjem

- bolesti břicha, křeče
- ztráta tekutin, dehydratace
- krvácení do střeva (meléna, enterorrhagie)
- závažná komplikace, nutnost léčby v nemocnici



# Mukozitida zažívacího traktu

oropharyngeální nebo gastrointestinální

- **Cytotoxické poškození buněk sliznice**
  - nekróza buněk, ulcerace, sekundární infekce
- **Výskyt** lze předem **předpokládat** pouze **částečně**
  - závisí na podané chemoterapii a její dávce
  - těžká je typicky při transplantační léčbě
  - někdy je vznik neočekávaný
- **Klinické projevy**
  - obvykle začíná až 7-10 dnů po zahájení CHT
  - trvá 1-3 týdny
  - podle lokalizace poškození sliznice



# Oropharyngeální mukozitida

může být závažnou komplikací,  
znemožňující jakýkoliv příjem stravy

- **Bolest v ústech a při polykání**
  - může být silná, vyžadovat pravidelné podávání analgetik, někdy až opioidních
- **Dysfagie, porucha polykání**
- **Porucha kousání a žvýkání**
- **Tvorba hlenů v hltanu, zahlenění**
  - pacient není schopen polknout vlastní hleny
- **Omezené otevírání úst**
- **Omezené plazení jazyka**
- **Obtížné mluvení**



# Gastrointestinální mukozitida

střevní a žaludeční mukozitida

může být lehká až těžká, výjimečně i život ohrožující

---

- **Zvracení, nausea**
- **Tlak a plnost v žaludku**
  - stagnace žaludečního obsahu
- **Průjem často vodnatý, frekventní**
- **Bolesti břicha někdy i velké**
- **Krvácení do střeva**
- **Akutní břišní příhoda**
  - typhlitis (podobá se apendicitidě)
  - perforace střeva, vzednutí břicha, ileus



# Léčba mukozitidy je podpůrná

k překlenutí doby do spontánní regenerace sliznice, nemůže ovlivnit základní proces (zničení slizničních buněk)

---

- **Léčba bolesti v postižené oblasti**
  - bolest v ústech a při polykání, bolest břicha
- **Prevence a léčba infekce**
  - včasné podávání účinných antibiotik
  - výplachy ústní dutiny antiseptickými roztoky
- **Léčba poruchy bilance tekutin a elektrolytů**
- **Nutriční podpora**



# Útlum krvetvorby

po myelotoxické chemoterapii

- **Pancytopenie** (pokles všech hodnot krevního obrazu, KO)
  - neutropenie (neutrofilní granulocytopenie)
  - trombocytopenie
  - anemie
- **Nastupuje za 7-10 dnů po zahájení CHT**
  - má přechodný charakter se spontánní úpravou
  - doba trvání 1-3 týdny
- **Život ohrožující komplikace / hospitalizace**
  - infekce při neutropenii
  - krvácení při trombocytopenii





# Komplikace neutropenie po CHT

normální hodnota neutrofilů v krvi  $2,0-7,0 \times 10^9/l$   
při těžké neutropenii  $< 0,5 \times 10^9/l$

## ■ Selhání nespecifické celulární imunity

- fagocytóza a zabíjení mikroorganismů
- hrozí infekce bakteriální a plísňové

## ■ Riziko život ohrožující infekce

- projeví se horečkou, případně i zimnicí, třesavkou  
febrilní neutropénie (vždy okamžitá léčba antibiotiky)
- hrozí sepse, pokles krevního tlaku, septický šok

## ■ Léčba sepse musí být intenzivní na JIP

- stav pacienta se může zhoršovat v hodinách



# Sepse při těžké neutropenii

život ohrožující komplikace, mortalita 30 %

- **Sepse** definice: infekce + systémová imunitní odpověď
  - horečka  $> 38^{\circ}\text{C}$  nebo hypotermie  $< 36^{\circ}\text{C}$
  - tachykardie, tachypnoe
- **Těžká seps** má známky selhávání orgánů
  - srdečně-cévní oběh, ledviny, plíce, mozek, játra
  - častý je pokles krevního tlaku - úprava hydratací
- **Septický šok**
  - těžká hypotenze neupravitelná hydratací
- **Multiorgánová dysfunkce** (MODS, MOF)
  - vysoké riziko smrti (80% i více)



# Léčba útlumu krvetvorby

po myelotoxické chemoterapii

- **Léčba infekce / sepse**
  - širokospektrá antibiotika
  - infuzní hydratace k podpoře prokrvení tkání
  - někdy imunoglobuliny v infuzi (IVIg)
  - leukocytární růstové faktory - s.c. injekce
- **Léčba krvácení při trombocytopenii**
  - infúze trombocytárních koncentrátů
- **Léčba těžké anémie**
  - transfúze erytrocytů



# Orgánová toxicita chemoterapie

často má kumulativní charakter

sčítá se vliv všech podaných cyklů chemoterapie

- **Poškození ledvin**, selhávání funkce ledvin
  - porucha vylučování kreatininu ledvinami
  - kumulace kreatininu v krvi s nárůstem jeho hladiny
- **Poškození jater**
  - nárůst jaterních enzymů (ALT, AST, GGT) v krvi
  - ikterus (bilirubin v krvi > 20  $\mu\text{mol/l}$ )
- **Kardiotoxicita**, městnavé srdeční selhávání
  - námahová dušnost, otoky, arytmie
- **Neurotoxicita**
  - parestezie v končetinách
- **Plicní toxicita, plicní fibróza**



# Neurotoxická chemoterapie

může být dlouhodobá a značně zatěžující

## ■ Brnění v končetinách, často úporné

- v prstech rukou i nohou
  - někdy pacient nemůže dobře uchopit předmět, hůře chodí
- pečlivá anamnéza s časovým vztahem k CHT

## ■ Neurotoxické jsou **vinca alkaloidy, taxany**

- vincristin, paclitaxel, docetaxel: kumulativní toxicita
- léčba je málo úspěšná
- v lékárně lze koupit Neuritogen, užívat 1-0-1 tbl
  - kurkumin, resveratrol, extrakt z Mangifera indica, vit. B2, B6
- většinou nezbyvá než snížit dávku léku nebo vysadit neurotoxickou chemoterapii od dalšího cyklu
- preventivně mohou působit omega-3 PUFA



# Nežádoucí účinky radioterapie

při léčbě nádorů hlavy a krku

(nádory dutiny ústní, jazyka, hltanu, hrtanu)

- **Klinické projevy mukozitidy oropharyngeální oblasti po RT oblasti krku a dutiny ústní**
  - bolest v hrdle/hltanu při polykání, dysfagie, odynfágie
  - otok sliznic i měkkých tkání kolem, aftozní léze v ústech
  - dysgeuzie, xerostomie (suchost v ústech)  
mohou být výrazné a přetrvávat dlouhodobě (> 1 rok)
  - nechutenství, nevolnost, únava, slabost
- **Při plné dávce RT 60-70 Gy vzniká vždy**
  - typicky začíná ve 3.týdnu RT (2 Gy/d v pracovní dny)
  - výrazné potíže, omezující příjem jakékoliv stravy, přetrvávají nejméně 2 týdny po skončení RT
  - většina pacientů má dnes profylaktický PEG



# Nežádoucí účinky radioterapie

při ozařování břišní oblasti a pánve

- **RT i v malé dávce může trvale zničit střevní sliznici, včetně schopnosti vstřebávat živiny**
  - dříve tyto nemocní končili na trvalé PV
  - jediná možnost: minimalizovat ozáření tenkého střeva
  - dnešní metody lépe zaměřují RT jen na oblast nádoru
  - při TBI musí být ozářen celý organismus, včetně střeva  
dávka RT je však malá
- **Klinické projevy**
  - nevolnost/zvracení jsou časté, během 1 h po dávce RT
  - nechutenství s poklesem příjmu stravy
  - průjem, malabsorpce živin



# Průjem při cílené biologické léčbě

častý vedlejší účinek terapie TKI a jinými léky,  
jako je idelalisib (Zydelig)

- **Léčba TKI je perorální, často dlouhodobá**
  - až do progrese nádoru nebo neúnosné toxicity
- **Průjem patří k nejčastějším vedleším účinkům**
  - může být i těžký, vodnatý, s dehydratací a slabostí
  - elektrolytová dysbalance
    - hypokalémie, **hypofosfatémie** (nepoznaná), hyponatrémie
  - ztráta tělesné hmotnosti a malnutrice může být limitující pro další pokračování biologické léčby
- **Je třeba vyloučit střevní infekci**
  - kultivace stolice na patogenní bakterie (Salmonella ...)
  - průkaz toxinu Clostridium difficile v tekuté stolici





# Léčba průjmu při biologické léčbě

častý vedlejší účinek terapie TKI a jinými léky,  
jako je idelalisib (Zydelig)

## ■ Dietní intervence

- při těžkém průjmu krátkodobě dieta BRAT
- snaha o udržení výživné hodnoty stravy

## ■ Rehydratační terapie infúzní nebo perorální

## ■ Zpomalení pasáže střevem při sekrečním průjmu

- loperamid (Loperon, Imodium)

## ■ Přetrvávající těžký průjem vyžaduje

- přechodné snížení dávky biologické léčby
- nebo dokonce krátkodobé přerušení či ukončení léčby
- nutriční terapeut může upozornit na neúnosnou toxicitu zejména při těžké malnutrici



# Psychologické problémy

zásady sdělování diagnózy nádorového onemocnění

- **Aktivní informovanost**
  - nečekat, až se nemocný sám začne ptát
- **Otevřený přístup**
  - nelhat
- **Přiměřená forma sdělení**
  - nepoužívat cizí slova
  - opatrně se slovy: rakovina, leukémie, metastázy
- **Vhodné prostředí**
  - klidná místnost, dostatek času
  - přítomnost členů rodiny dle přání pacienta



# Reakce na sdělení diagnózy nádoru

psychický stav pacienta

po zjištění diagnózy se může měnit

---

- **Psychický šok** („rozsudek smrti“)
  - popírání diagnózy
- **Pocit hněvu, zlosti, agrese**
- **Smlouvání**
  - hledání alternativní léčby
  - snaha o oddálení smrti
- **Stav deprese**
  - pocity strachu, úzkosti, nejistoty, pocit viny
- **Smíření se skutečností**



# Podmínky sdělení diagnózy

nádorového onemocnění

- **Informace nesmí pacientovi brát naději**
  - být připraven na dotaz „Je nějaká možnost léčby?“
  - nadějí může být i pouhé potlačení růstu nádoru a úleva v obtížích
- **Vždy** musí následovat **návrh dalšího postupu**
  - jaký bude další postup
  - co je možno v této situaci dělat
- **Ponechat pacientovi prostor na dotazy**



# Psychický šok

Jak reagovat?

- **Poskytnout podporu, ochranu**
  - Co teď potřebujete? Jsem tu s Vámi
- **Navodit pocit bezpečí, zdůraznit naději**
- **Vyhovět tělesným funkcím**
  - dát napít, usnadnit polykání
  - neklást žádné požadavky navíc
- **Nabízet možnost rozhovoru**
  - ale nebát se s pacientem mlčet
- **Zapojit rodinu, přátele**



# Psychický stav pacienta s nádorem

v období léčby

- **Nemocný snáší mnoho tělesných potíží**
  - bolest, nevolnost, únava, slabost
  - tyto potíže je nutné symptomaticky tlumit
- **Pacient si potřebuje si zachovat jistou míru kontroly nad situací**
  - potřeba volnosti ve výběru stravy může bránit naplnění nutriční hodnoty stravy
  - podporovat udržení fyzické aktivity
- **Nemocný se postupně vyrovnává se situací**



# Psychický stav

v období relapsu / progresu nádoru

- **Pocity bezmoci, deprese**
- **Nemocný potřebuje najít nový cíl**
  - personál musí brát nové pacientovy cíle vážně
- **Ponechat pacientovi pokud možno nezávislost**
  - to se může týkat příjmu stravy
  - není vhodné nařizovat a nutit do sippingu
- **Udržení důstojnosti i v terminální fázi**
  - minimalizovat pocity hladu a žízně
  - ale nesnažit se krýt celou potřebu energie a bílkovin



**Konec přednášky**

