

Nádorové onemocnění a jeho léčba



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

**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

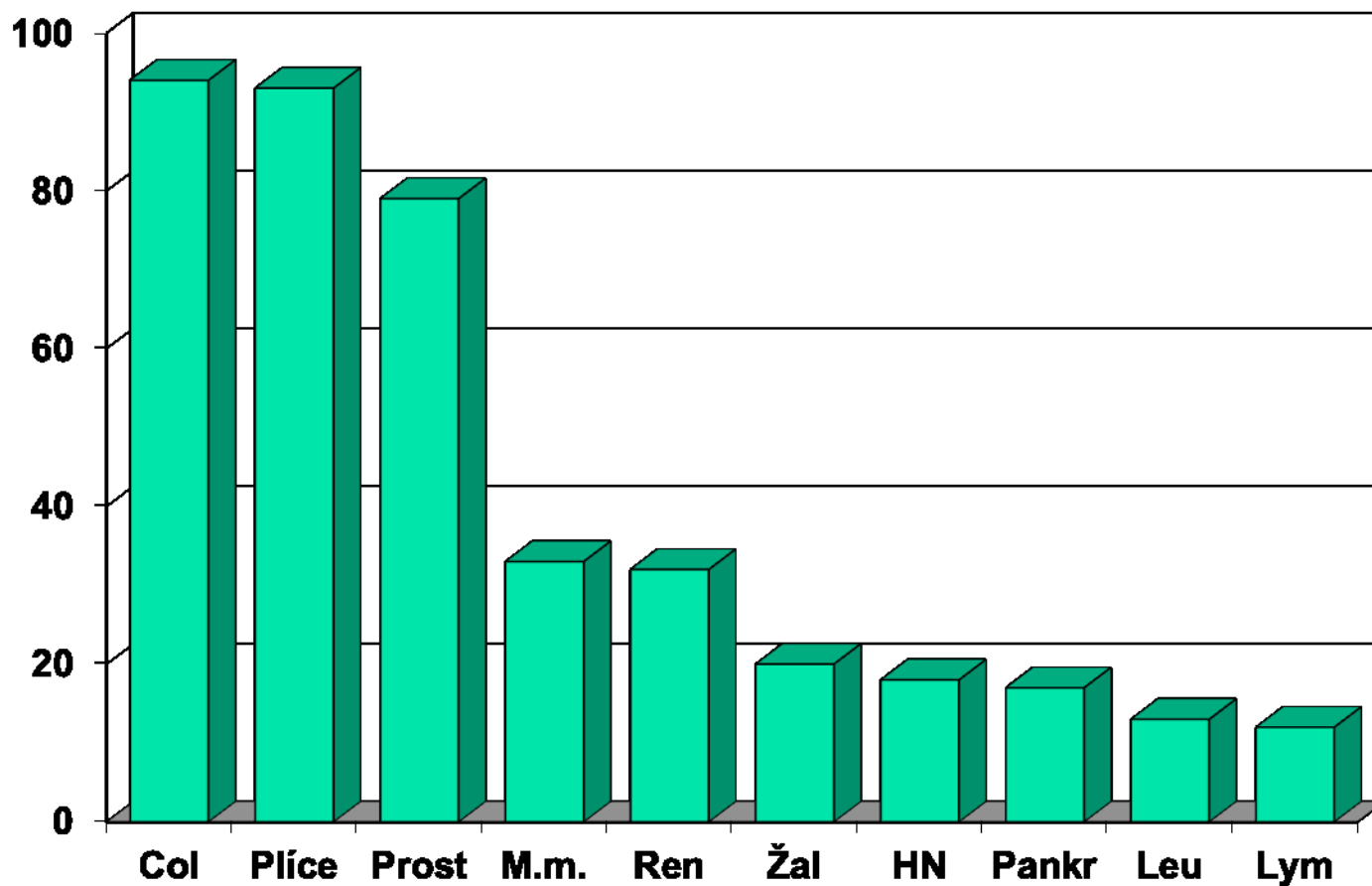
- před/po operaci, chemoterapie, ozařování, cílená biologická léčba, transplantace krvetvorných buněk

■ Psychologické problémy pacienta s nádorem

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

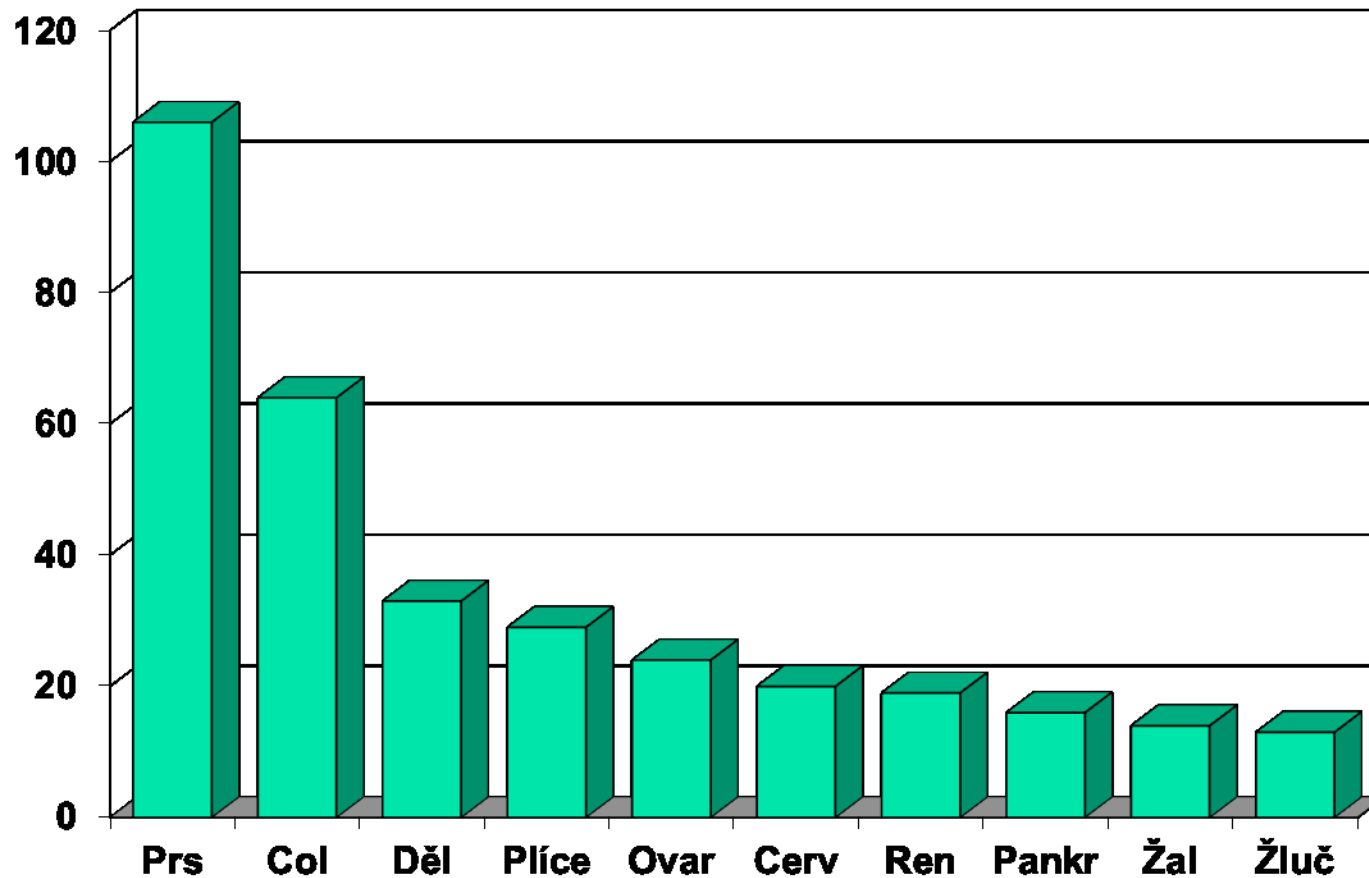
Incidence nádorů v ČR 2001-05

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 < ½ denní doby
- 3 není soběstačný, potřebuje pomoc, nuceně odpočívá > ½ denní doby
- 4 ležící pacient, neschopen sám opustit lůžko

Karnofsky index 100 - 10 bodů

hodnocení funkčního stavu v onkologii (vlastní modifikace)

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

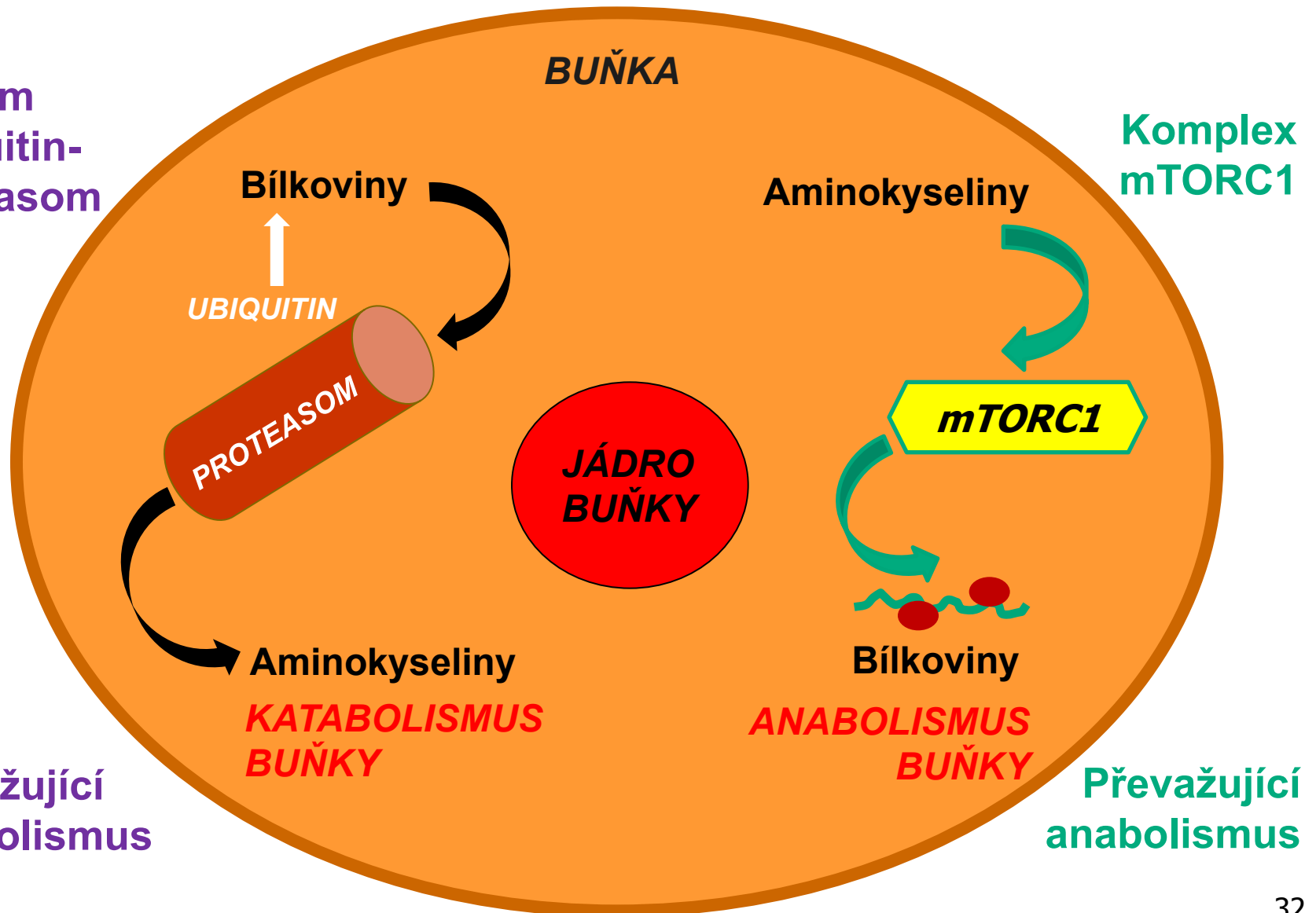
generický název everolimus

- **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



Velcade[®] 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 5HT₃ receptorů)
 - ondansetron (Zofran), granisetron (Kytril),
 - palonosetron (Aloxi) tabl/inj, jedna dávka účinkuje 5 dnů
- **Inhibitory neurokininových receptorů** (NK₁ 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 kombinacích

Rezervy v antiemetické profylaxi

se u jednotlivých pacientů v praxi stále vyskytují

- **Nepodání NK₁ 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 NK₁ receptorů

- **Akynzeo[®]** (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

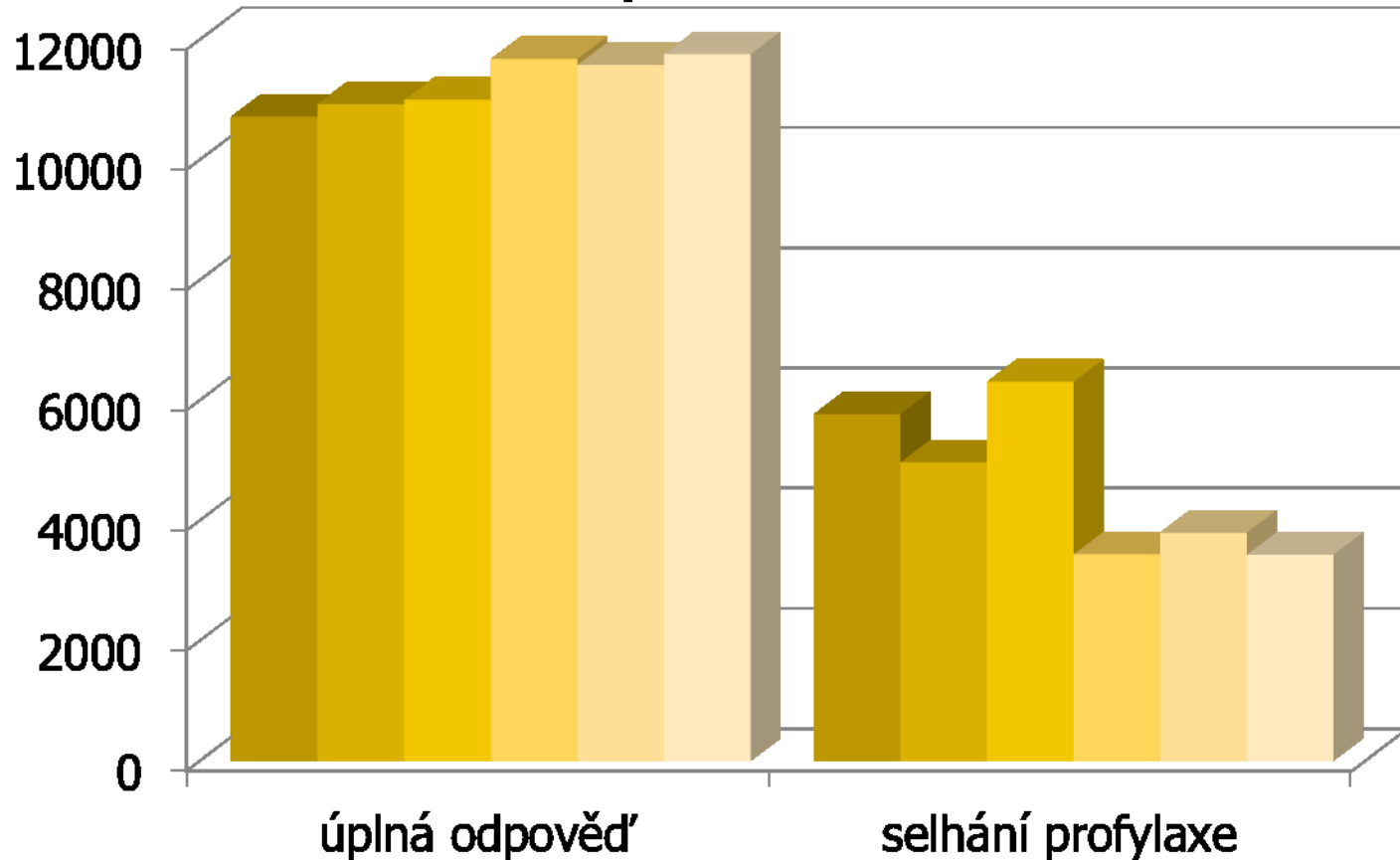
Průměrný týdenní příjem energie ve stravě

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