



ONKOLOŠKI
INŠTITUT
LJUBLJANA

INSTITUTE
OF ONCOLOGY
LJUBLJANA



Onkološki inštitut Ljubljana
Sektor za internistično onkologijo

Sekcija za internistično
onkologijo

9. DNEVI INTERNISTIČNE ONKOLOGIJE

PODPORNA TERAPIJA MED SISTEMSKIM ZDRAVLJENJEM RAKA

ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA
22. in 23. NOVEMBER 2013

Strokovni odbor:

prof. dr. Tanja Čufer, dr.med.
doc. dr. Barbara Jezeršek-Novakovič. dr.med.
prof.dr. Branko Zakotnik, dr.med.
doc. dr. Janja Ocvirk, dr.med.
dr. Simona Borštnar, dr.med.
doc. dr. Boštjan Šeruga, dr.med.
dr. Breda Škrbinc, dr.med.
mag. Erika Matos, dr.med.

Organizacijski odbor:

mag. Erika Matos, dr.med.
doc. dr. Janja Ocvirk, dr.med.
Lidija Kristan

Urednika zbornika:

mag. Erika Matos, dr.med.
Marko Boc, dr.med.

Organizator in izdajatelj (založnik):

Sektor za internistično onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana
Sekcija za internistično onkologijo
Ljubljana, 2013

PROGRAM SREČANJA:

PETEK, 22.11.2013

12.00-12.30 **Satelitno predavanje (Bayer d.o.o.):**
A. Sarttore Bianchi: Regorafenib in metastatic colorectal carcinoma treatment
J. Ocvirk: Kolorektalni karcinom: incidenca, prevalenca, trenutna klinična praksa zdravljenja

13.00-13.10 *E. Matos:* Uvod

Moderator: B. Zakotnik

PREPREČEVANJE IN ZDRAVLJENJE HEMATOLOŠKIH ZAPLETOV

13.00-13.30 *M. Humar, T. Čufer:* Anemija
13.30-13.50 *B. Jezeršek Novakovič, K. Strojnik:* Febrilna nevtropenija
13.50-14.10 *T. Južnič Šetina, N. Fikfak:* Trombocitopenija

14.10-14.30 Razprava

SKRB ZA KOSTNO ZDRAVJE (bisfosfonati, denosumab)

14.30-14.50 *M. Pfeifer:* Zdravljenje osteoporoze
14.50-15.10 *S. Borštnar:* Sistemsko zdravljenje skeletnih zasevkov

15.10-15.30 Razprava

15.30-16.00 ODMOR

Moderator: E. Matos

PODPORA BOLNIKU NA SISTEMSKEM ZDRAVLJENJU

16.00-16.20 *Z. Snoj:* Psihoonkološka podpora
16.20-16.30 Razprava
16.30-16.50 *N. Kozjek:* Prehranska podpora
16.50-17.00 Razprava
17.00-17.20 *M. Mencinger:* Vpliv sistemskega zdravljenja na spolnost in fertilitnost
17.20-17.30 Razprava
17.30-17.50 *E. Škof:* Preprečevanje in zdravljenje slabosti
17.50-18.00 Razprava

SOBOTA, 23.11.2013

PRIKAZI PRIMEROV 1. del (moderator: C. Grašič Kuhar)

09.00-09.30 *M. Ravnik, U. Bokal:* Zapleti hormonskega zdravljenja pri ženski
09.30-10.00 *B. šeruga, N. Golob:* Zapleti hormonskega zdravljenja pri moškem

10.00-10.20 ODMOR

PRIKAZI PRIMEROV 2. del (moderator: E. Škof)

10.20-10.50 *M. Ebert Moltara, D. Mangaroski:* Utrujenost pri bolniku z rakom
10.50-11.20 *B. Škrbinc, A. Žist, M. Pavlova, R. Devjak:* Prehranska podpora med sist. zdravljenjem
11.20-11.50 *J. Ocvirk, M. Boc, D. Ribnikar, J. Pahole Goličnik, M. Ignjatovič, N. Fokter Dovnik:* Bolnik z drisko ob zdravljenju s kemo/imunoterapijo

11:50 Zaključek srečanja

VSEBINA:

I. PREPREČEVANJE IN ZDRAVLJENJE HEMATOLOŠKIH ZAPLETOV

<i>M. Humar, T. Čufer:</i> Anemija.....	9
<i>B. Jezeršek Novakovič:</i> Febrilna nevtropenija.....	18
<i>T. Južnič Šetina, N. Fikfak:</i> Trombocitopenija.....	27

II. SKRIB ZA KOSTNO ZDRAVJE (bisfosfonati, denosumab)

<i>M. Pfeifer:</i> Zdravljenje osteoporoze.....	41
<i>S. Borštnar:</i> Sistemske zdravljenje skeletnih zasevkov.....	54

III. PODPORA BOLNIKU NA SISTEMSKEM ZDRAVLJENJU

<i>Z. Snoj:</i> Psihoonkološka podpora.....	69
<i>N. Kozjek:</i> Prehranska podpora.....	80
<i>M. Mencinger:</i> Vpliv sistemskega zdravljenja na spolnost in fertilitetnost.....	105
<i>E. Škof:</i> Preprečevanje in zdravljenje slabosti in bruhanja.....	121

IV. PRIKAZI PRIMEROV

<i>M. Ravnik, U. Bokal:</i> Zapleti hormonskega zdravljenja pri ženski.....	130
<i>M. Ebert Moltara, D. Mangaroski:</i> Utrujenost pri bolniku z rakom.....	144
<i>B. Škrbinc, A. Žist, M. Pavlova, R. Devjak:</i> Prehranska podpora med sistemskim zdravljenjem.....	151
<i>J. Ocvirk, M. Boc, J. Pahole Goličnik, D. Ribnikar, M. Ignjatovič, N. Fokter Dovnik:</i> Bolnik z drisko ob zdravljenju s kemo/imunoterapijo.....	173

ANEMIJA PRI BOLNIKIH Z RAKOM



MOJCA HUMAR, DR.MED.
SB ŠEMPETER

PROF. DR. TANJA ČUFER, DR.MED.
KLINIKA GOLNIK

DEFINICIJA ANEMIJE



Pomeni zmanjšanje števila rdečih krvničk ali hemoglobina, kar ima za posledico zmanjšano sposobnost krvi, da prenaša kisik do telesnih tkiv.



European Cancer Anemia Survey: PREVALENCIA ANEMIJE PRI ONKOLOŠKIH BOLNIKIH

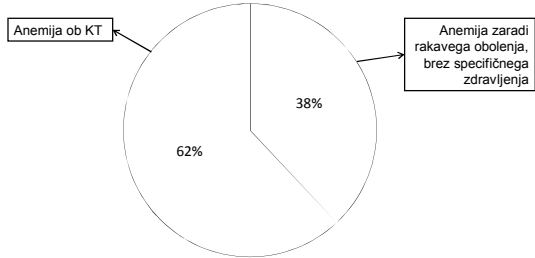


- n= 15367, čas sledenja: 6 mesecev
- Prevalenca anemije med sledenjem:
 - Hb < 120 g/L: 68%
 - Hb < 100 g/L: 39%
- Prevalenca anemije glede na zdravljenje (Hb < 120 g/L):
 - Brez zdravljenja: 40%
 - KT: 75%
 - RT: 38%
- Zaključki:
 - Anemija povezana s slabim stanjem zmogljivosti
 - Le 39% bolnikov z anemijo je bilo zdravljenih
 - Polovica nezdravljenih bolnikov je imela Hb 100-110 g/L

*Definicija anemije: Hb <12 g/dL.

Ludwig H, et al. ASCO 2002. Abstract 884. Ludwig H, et al. Eur J Cancer. 2004;40:2293-2306.

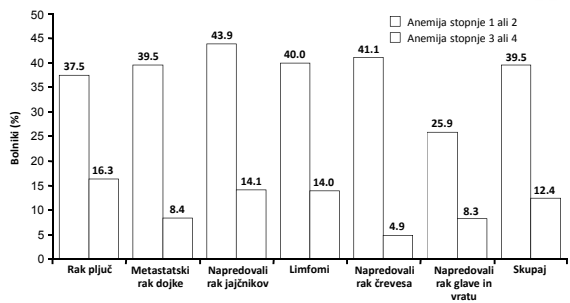
POGOSTOST ANEMIJE PRI BOLNIKIH Z RAKOM



n = 870000

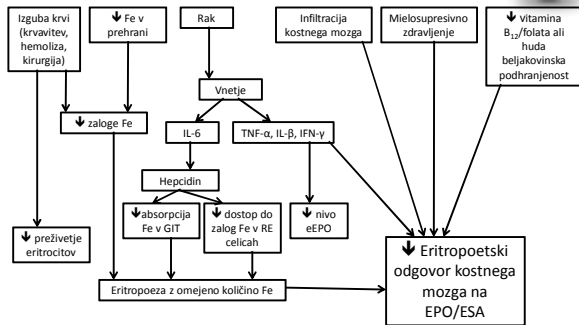
Griggman JE, et al. J Natl Cancer Inst. 1999;91:1616-1634.

POGOSTOST ANEMIJE PRI BOLNIKIH Z RAKOM



Griggman JE, et al. J Natl Cancer Inst. 1999;91:1616-1634.

PATOGENEZA ANEMIJE PRI BOLNIKIH Z RAKOM



Fe, železo; GIT; gastrointestinalni trakt; IL, interleukin; TNF, dejavnik tumorske nekroze; RE, retikuloendotelij; EPO, eritropoetin; ESA, eritropoetno stimulirajoči agens

SIMPTOMI IN ZNAKI ANEMIJE



Srce in ožilje

palpitacije
dispnea
stenokardije
ortopnea
nikturija
klavdikacije

ČŽS in mišice

glavobol
vrtoglavica
šumenje v ušesih
zaspčnost
slaba koncentracija
hitra utrudljivost
splošna šibkost

Prebavila

anoreksija
slabost
napenjanje
zaprtje
driska

Spolni organi

motnje
menstrualnega
cikla
amenoreja
menoragija
izguba libida
impotenca



↓ KVALITETA ŽIVLJENJA

STOPNJE ANEMIJE PO CTCAE v3.0



STOPNJA ANEMIJE	NIVO Hb (g/L)
Referenčne vrednosti	140-180 (moški) 120-160 (ženske)
1 (blaga)	100-normale
2 (zmerna)	80-100
3 (huda)	65-80
4 (življenje ogrožujoča)	< 65

http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae%3.pdf

ANEMIJA IN VPLIV NA BOLNIKE



- Anemija je povezana s slabo prognozo pri onkoloških bolnikih¹
- Možen vpliv na pravočasno prejemanje KT in na celoten odmerek KT²
 - Statistično pomembna je povezava med anemijo in zamiki KT ciklov ter zmanjšanimi odmerki KT
- Kvaliteta življenja se zmanjša pri nizkih vrednostih Hb³
- Bolniki lahko trpijo zaradi utrujenosti (fatigue)⁴



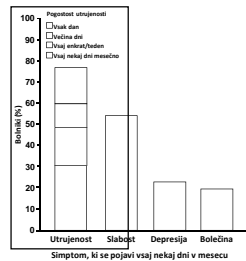
1. Caro JJ et al. Cancer 2001;91:2214-2221. 2. Ripetto L. GPOMO Investigators. Crit Rev Oncol Hematol 2009;72:170-179; 3. Ludwieg W et al. Eur J Cancer 2004;40:2209-2206; 4. NCCN. Cancer Related fatigue v.1.2013 www.nccn.org

UTRUJENOST: POGOST NEŽELENI UČINEK SISTEMSKE TERAPIJE RAKA



- ~70–100% rakavih bolnikov občuti utrujenost^{1,2}
- 30% bolnikov občuti utrujenost vsak dan²
- 95% bolnikov na KT/RT pričakuje, da bo tekom zdravljenja občutilo utrujenost³

Pogostost neželenih učinkov pri bolnikih na KT (n=379)³



1. NCCN. Cancer-related fatigue v.3.2013 www.nccn.org; 2. Curt GA et al. Oncologist 2000;5:353–360; 3. Hofman M et al. Oncologist 2007;12:4–10

KOREKCIJA ANEMIJE OB SISTEMSKEM ZDRAVLJENJU



- Možne prednosti:
 - Boljša kvaliteta življenja
 - ↓ hipoksija tumorja in ↑ učinkovitost sistemske terapije
- Možne slabosti:
 - Neželeni učinki transfuzij in/ali eritropoetinov

TRANSFUZIJA KONCENTRIRANIH ERITROCITOV vs. ESA



	TRANSFUZIJA KONCENTRIRANIH ERITROCITOV	ESA
PREDNOSTI	Hiter porast Hb in Ht	Izognitev transfuzijam
	Hitro izboljšanje simptomov	Postopno izboljšanje simptomov
		Zdravljenje blage/zmerne anemije
		Vzdrževanje porasta Hb
		Preprosta aplikacija
SLABOSTI	Prenos okužb (HIV, hepatitis, ...)	Trombotični dogodki
	Kongestivna srčna odpoved	Potencialno skrajšanje preživetja
	Transfuzijske reakcije (hemoliza, poškodba pljuč)	Možno skrajšanje časa do napredovanja bolezni
	Bakterijska kontaminacija	Daljši čas do porasta Hb
	Preobremenitev z železom	Vprašljiva varnost pri uporabi izven indikacij

ESA: pralni delavnik za eritrocite

NCCN. Cancer- and chemotherapy induced anemia v.2.2014 www.nccn.org

ŠTUDIJE Z ESA, Z NEGATIVNIM VPLIVOM NA PREŽIVETJE



Študija	Tip raka (n)	Primarni cilj študije	Vključitveni Hb (g/L)	Tarčni Hb (g/L)	OS HR (95% CI)
RT študije					
ENHANCE ¹	CA glave in vratu (351)	Lokoregionalni PFS	<120 (f); <130 (m)	≥140 (f); ≥150 (m)	1.62 (1.22-2.14)
DAHANCA ²	CA glave in vratu (522)	Lokoregionalni progres	≤145	140-155	1.44 (1.06-1.96)
Študije anemije pri rakavih bolnikih brez specifičnega onkološkega zdravljenja					
EPO-CAN-20 ³	NDCRP (70)	Kvaliteta življenja	<120	120-140	1.84 (1.01-3.35) ⁴
AMG-103 ⁵	Različni raki (989)	Transfuzija KE	≤110	120-130	1.30 (1.07-1.57)
KT študije					
AMG-161 ⁵	Limfomi/DP(344)	Transfuzija KE	≤110	130-140 (f); 130-150 (m)	1.37 (1.02-1.83)
BEST ⁶	MRD (939)	II OS	≤130	120-140	1.37
PREPARE ⁷	Neoadj. KT RD (733)	RFS in OS	<130	125-130	RFS: 1.33 (0.99-1.79) OS: 1.42 (0.93-2.17)
GOG-0191 ⁸	CA cerviksa - KTRT (114)	PFS	<140	120-140	1.06 (0.58-1.91)

1. Henke M, et al. Lancet. 2003;362:1255-1260. 2. Overgaard J, et al. Eur J Cancer. 2007;Suppl.5:68. 3. Wright JR, et al. J Clin Oncol. 2007;25:1027-1032. 4. Smith RE, et al. J Clin Oncol. 2008;26:3040-3050. 5. Hedenus M, et al. Br J Haematol. 2003;122:394-403. 6. Leyland-Jones B, et al. J Clin Oncol. 2005;23:5960-5972. 7. Untch M, et al. Ann Oncol. 2011;22:1999-2006. 8. Thomas G, et al. Gynecol Oncol. 2008;108:317-325.

ŠTUDIJE Z ESA, BREZ NEGATIVNEGA VPLIVA NA PREŽIVETJE



Študija	Tip raka (n)	Primarni cilj študije	Vključitveni Hb	Tarčni Hb	OS HR (95% CI)
RT študije					
EPO-GBR-7 ¹	CA glave in vratu (301)	Lokalni DFS	<150 g/L	NP	1.04 (0.77-1.41)
KTRT študije					
RTOG 9903 ²	CA glave in vratu (148)	3I lokoregionalni progres	90-135 g/L (m) 90-125 g/L (f)	NP	1.20 (0.72-2.02)
EPO-GER-22 ³	NDCRP (215)	2I OS	<120 g/L	NP	Mediana: 338 vs 299 dni (NS)
EPO-GER-8 ⁴	CA cerviksa (256)	RFS	≤120 g/L	NP	0.66 (0.39-1.12)
ARAPLUS ⁵	RD (1234) - adj. Th	3I EFS	≤130 g/L	NP	0.85
KT študije					
BRAVE ⁶	MRD(463)	OS	<129 g/L	NP	1.07 (0.87-1.33)
AGO-ETC ⁷	RD (658)	EFS	NP	NP	SI OS: 71 vs 72% (NS)
AMG 145 ⁸	DCRP (600)	OS	≤130 g/L	130-140 g/L	0.93 (0.78-1.11)
GELA ⁹	DVCBL (600)	DFS	<130 g/L	130-140 g/L	0.65 (0.45-0.92)

1. Hokin PJ, et al. J Clin Oncol. 2009;27:5751-5756. 2. Macthys M, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007;69:1008-1017. 3. Dabus I, et al. www.egms.de. 4. Bohmer J-U, et al. Ann Oncol. 2004;15(Suppl 1):128. 5. Nitz U, et al. Cancer Res. 2011;71(Suppl)P00706. 6. Apro M, et al. J Clin Oncol. 2008;26:592-598. 7. Moebius V, et al. J Clin Oncol. 2007;25(Suppl 18):569. 8. Pirker R, et al. J Clin Oncol. 2008;26:2342-2348. 9. Gellera R, et al. J Clin Oncol. 2011;29(Suppl)9046.

METAANALIZE VPLIVA ESA NA CELOKUPNO PREŽIVETJE



Metaanaliza (leto)	Št. študij (št. študij s KT)	Št. bolnikov (bolniki na KT)	Vrsta zdravljenja	OS HR (95% CI)
Bohlius (2005) ¹	27	3287	KT	0.81 (0.67-0.99)
Ross (2006) ²	40	21378	KT	1.00 (0.69-1.44)
Bohlius (2006) ³	57	9353	KT (tudi preventiva anemije) Brez specifičnega zdravljenja	1.08 (0.99-1.18)
Aapro (2006) ⁴	9 (7)	1413 (1250)	KT/KRG	0.97 (0.69-1.36)
Bennett (2008) ⁵	51	13611	KT/RT/KTRT Brez specifičnega zdravljenja	1.10 (1.01-1.20)
Bohlius (2009) ⁶	53	13933 (10441)	KT/RT/KTRT Brez specifičnega zdravljenja	1.06 (1.00-1.12) KT: 1.04 (0.97-1.11)
Glaspy (2010) ⁷	60 (47)	15323 (12108)	KT/RT/KTRT Brez specifičnega zdravljenja	1.06 (0.97-1.15) KT: 1.03 (0.93-1.13)
Vansteenkiste (2012) ⁸	9	2342	KT pri raku pljuč	0.87 (0.69-1.09)
Tonia (2012) ⁹	78	19003	KT/RT/KTRT Brez specifičnega zdravljenja	1.05 (1.00-1.11)
Grant (2013) ¹⁰	40	14278	KT/RT	1.04 (0.99-1.10)

1. Bohlius J, et al. J Natl Cancer Inst. 2005;97:489-498. 2. Ross SD, et al. Clin Ther. 2006;28:801-831. 3. Bohlius J, et al. J Natl Cancer Inst. 2006;98:708-714. 4. Apro M, et al. Br J Cancer. 2006;95:1467-1473. 5. Bennett CL, et al. J Am Med Assoc. 2006;295:914-924. 6. Bohlius J, et al. Lancet. 2008;372:1532-1542. 7. Glaspy J, et al. Br J Cancer. 2010;102:301-315. 8. Vansteenkiste J, et al. Lung Cancer. 2012;76:474-485. 9. Tonia T, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2012;12:CD007407. 10. Grant MD, et al. AHRQ Comparative Effectiveness Review 2013;113.

VPLIVA ESA NA CELOKUPNO PREŽIVETJE GLEDE NA Hb



Metaanaliza (leto)	Vrednost Hb v g/L				
	< 80	80-100	100-120	120-140	≥ 140
Bohlius (2009) ¹ OS HR (95% CI)	1.08 (0.83-1.41)	0.99 (0.88-1.11)	1.06 (0.95-1.18)	1.08 (0.94-1.24)	1.13 (0.82-1.55)
Glaspy (2010) ² OS HR (95% CI)	0.99 (0.80-1.22)		0.91 (0.77-1.08)		1.13 (0.94-1.36)

1. Bohlius J, et al. Lancet. 2009;373:1532-1542. 2. Glaspy J, et al. Br J Cancer. 2010;102:301-315.

METAANALIZE TVEGANJA ZA TROMBEMBOLIJE (ESA vs. PLACEBO)



Metaanaliza (leto)	Št. študij (št. študij s KT)	Št. bolnikov (bolniki na KT)	Vrsta zdravljenja	TE HR (95% CI)
Bohlius (2005) ¹	27	3287	KT	1.58 (0.94-2.66)
Bohlius (2006) ²	57	9353	KT (tudi preventiva anemije) Brez specifičnega zdravljenja	1.67 (1.35-2.06)
Bennett (2008) ³	38	8172	KT/RT/KTRT Brez specifičnega zdravljenja	1.57 (1.31-1.87)
Tonelli (2009) ⁴	13	3420	KT/RT/KTRT Brez specifičnega zdravljenja	1.69 (1.27-2.24)
Ludwig (2009) ⁵	6	2122	KT	1.57 (1.10-2.26)
Glaspy (2010) ⁶	44 (35)	13196	KT/RT/KTRT Brez specifičnega zdravljenja	1.48 (1.28-1.72) KT: 1.48 (1.27-1.72)
Tonia (2012) ⁷	57	15498	KT/RT/KTRT Brez specifičnega zdravljenja	1.52 (1.34-1.74)
Grant (2013) ⁸	40	14443	KT/RT	1.51 (1.30-1.74)

1. Bohlius J, et al. J Natl Cancer Inst. 2005;97:489-498. 2. Bohlius J, et al. J Natl Cancer Inst. 2006;98:708-714. 3. Bennett CL, et al. J Am Med Assoc. 2009;299:914-924. 4. Tonelli M, et al. CMAJ. 2009;180:E62-71. 5. Ludwig H, et al. J Clin Oncol. 2009;27:2838-2847. 6. Glaspy J, et al. Br J Cancer. 2010;102:301-315. 7. Tonia T, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2012;12:CD003407. 8. Grant MD, et al. AHRC Comparative Effectiveness Reviews. 2013;113.

POVEZAVA MED ESA IN TROMBEMBOLIČNIMI ZAPLETI



- Onkologija:
 - ↓ preživetja in ↑ tveganje GVT v nekaterih individualnih raziskavah in v metaanalizah
 - Zmanjšanje tarčnega Hb vodi v manj GVT
- Nefrologija:
 - ↑ Hb povezan z večjo umrljivostjo in več GVT

DEJAVNIKI TVEGANJA ZA RAZVOJ TROMBOTIČNIH ZAPLETOV

- Anamneza tromboembolizma^{1,2}
- Dedni dejavniki
- Slabša mobilnost
- Kirurški posegi
- Trombocitoza
- Zdravljenje s steroidi
- Arterijska hipertenzija
- Hormonsko zdravljenje



NADOMEŠČANJE ŽELEZA

- I.v. je učinkovitejše kot p.o.¹⁻⁵

	Železov saharat (Venofer)	Železova karboksimaltoza (Iroprem)
Testni odmerek	Po odločitvi zdravnika 25 mg počasen i.v. bolus	Ni potreben
Odmerek	200 mg i.v. v 60 min • Odmerek ponavljamo na 2-3 tedne ali 200 mg i.v. v 2-5 min • Odmerek ponavljamo na 1-4 tedne • Posamezen odmerek <300mg • Maksimalni odmerek 1 g	15 mg/kg (max dnevni odmerek 1000 mg) v 15 min 1x tedensko
Način aplikacije	i.v. infuzija/bolus	i.v. infuzija
Cena (1000 mg)*	98,50 EUR	203,2 EUR

*CBZ - Centralna baza zdravil
1. Auerbach M, et al. J Clin Oncol. 2004;22:1301-1307. 2. Basti L, et al. J Clin Oncol. 2008;26:1611-1618. 3. Hedner M, et al. Leukemia. 2007;21:627-632. 4. Henry DH, et al. Oncologist. 2007;12:2181-240. 5. Pedrazzi P, et al. J Clin Oncol. 2008;26:1619-1625.

PRIPOROČILA ZA UPORABO ESA (I)

Smernice	EORTC 2008 ¹	ESMO 2010 ²	ASCO 2010 ³	NCCN 2013 ⁴
Namen uporabe ESA	Preprečiti transfuzije in izboljšati kvaliteto življenja	Preprečiti transfuzije in njihove zaplete, izboljšati kvaliteto življenja		Izoginiti se transfuzijam
Hb ob uvedbi	Simptomatska anemija ob KT/KTRT (Hb 90-110 g/L)	Simptomatska anemija ob KT (Hb ≤ 100 g/L)		Anemija ob KT (Hb ≤ 100 g/L)
Tarčni Hb	Cca. 120 g/L in izboljšanje simptomov	Cca. 120 g/L		Najnižja vrednost Hb, da se izognemo transfuzijam
Prilagoditev odmerka	Individually s podaljšanim intervalom odmerjanja in/ali titracijo do najnižjega učinkovitega vzdrževalnega odmerka	↓ odmerka za 25-50%, če: • ↑ Hb za > 20 g/L v 4 t • Hb > 120 g/L		↓ odmerka za 25% (epoetin alfa) ali 40% (darbepoetin), če: • ↑ Hb za > 10 g/L v 2 tednih • če ↑ Hb na vrednost, ko se lahko izognemo transfuzijam
Zamik terapije		Hb > 13 g/dl (ko Hb < 12 g/dl ↓ odmerek za 25 %)		Če Hb poraste preko vrednosti, ko transfuzije niso več potrebne ali preko 120 g/L (nato ↓ odmerek za 25-40%)

1. Azzari M, et al. The oncologist. 2008;13:33-36. 2. Schrijvers D, et al. Ann Oncol. 2010;21(5):v244-v247. 3. Rizzo D, et al. J Clin Oncol. 2010;28(33):4996-5010. 4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - v. 2.2014. www.nccn.org

PRIPOROČILA ZA UPORABO ESA (II)



Smernice	EORTC 2008 ²	ESMO 2010 ²	ASCO 2010 ³	NCCN 2013 ⁴
Zaključek zdravljenja	Ni podatka	4 t po končani KT	Po končani KT	Po končani KT in normalizaciji Hb (ca 6 t)
Brez odgovora na ESA	Če ni odgovora po 4-8 tednih, se dvig odmerka ne priporoča	Po 6 – 8 t zdravljenja prekinemo Th		Po 8 – 9 tednih prekinemo zdravljenje
Železo	Parenteralna aplikacija Fe pri pomanjkanju	Iv. ob funkcionalnem pomanjkanju Fe (feritin >100 ng/ml + sat. transferina <20 %)	Ni dovolj dokazov za rutinsko uporabo	Iv. ob funkcionalnem pomanjkanju Fe (feritin ≤800 µg/l + sat. transferina <20 %)
TE	1.6x višje tveganje	↑ tveganja: zmanjšati uporabo pri pacientih z visokim tveganjem		↑ tveganja neodvisno od vrednosti Hb
Namen KT	Le pri paliativni KT	Uporabljalj previdno pri ozdravljivih bolnikih	Le pri paliativni KT	Le pri paliativni KT in simptomatski anemiji
Drugo			Hb v upadanju in 100-120 g/L: individualna presoja pri starejših, zmanjšana KPR, AP, utrujenost)	REMS program

1. Agno MS, et al. The oncologist. 2008;13:33-36. 2. Schrijvers D, et al. Ann Oncol. 2010;21(5):v244-v247. 3. Rizzo D, et al. J Clin Oncol. 2010;28(33):4996-5010. 4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - v. 2.2014. www.nccn.org

VRSTE IN PRIPOROČENI ODMERKI ERITROPOETINOV V SLOVENIJI



TITRIRANJE ESA

• Zvišanje odmerka, če:

• ↑ Hb < 10 g/L v 4-6t

• Prekinitev, če:

• ↑ Hb < 10-20 g/L v 6-8t in/ali

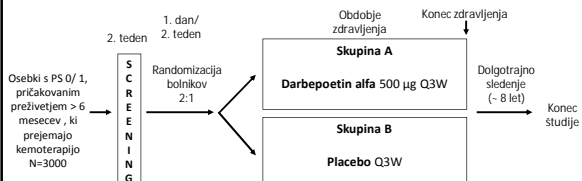
• Hb > 120 g/L

• Zmanjšanje odmerka za 25%-50%, če:

• ↑ za 10 g/L v 2t in/ali

• Hb > 110 g/L

ECOG 20070782: RAZISKAVA UČINKOVITOSTI IN VARNOSTI ESA PRI BOLNIKI Z NDCRP NA KT



- Darbepoetin alfa bo apliciran glede na SMPC (najvišji hemoglobin: 120 g/L)
- Načrtovana za oceno VTE, OS in PFS

clinicaltrials.gov

NAMESTO ZAKLJUČKA...



...pri velikem deležu bolnikov z rakom se tekom zdravljenja razvije anemija in posledično utrujenost, kar bistveno vpliva na kvaliteto življenja

...transfuzije koncentriranih eritrocitov hitro popravijo anemijo in z njo povezane posledice, vendar je olajšanje kratkotrajno in ob tem prihaja do velikih nihanj Hb in s tem tudi QoL

...tudi transfuzije KE imajo neželene učinke!

NAMESTO ZAKLJUČKA...



...ESA omogočajo stabilne vrednosti Hb po titraciji odmerka

...če se uporabljajo po indikacijah, je celokupno preživetje bolnikov, zdravljenih z ESA primerljivo z bolniki brez ESA

...tveganje za GVT/TE je pri bolnikih, zdravljenih z ESA, povečano, zato je potrebna individualna presoja pri predpisovanju ESA

...pred ESA je potrebno nadomestiti morebitno pomanjkanje železa



HVALA ZA POZORNOST!

Barbara Jezeršek Novakovič, Ksenija Strojnik

OBRAVNAVA RAKAVIH BOLNIKOV S FEBRILNO NEVTROPENIJO

9. Dnevi internistične onkologije
Ljubljana, 22. in 23.11.2013

DEFINICIJA:

URGENTNO STANJE v onkologiji, ki nastane kot zaplet zdravljenja malignih bolezni s kemoterapijo, redkeje z radioterapijo

DEFINICIJA:

FEBRILNA

enkratno izmerjena oralna temperatura $> 38,3^{\circ}\text{C}$ oz. $>38^{\circ}\text{C}$, ki traja vsaj 1 uro

NEVTROPENIJA

absolutno št. nevtrofilnih granulocitov $<0,5 \times 10^9/\text{l}$ oz. $<1,0 \times 10^9/\text{l}$, če pričakujemo nadaljnji padec nevtrofilcev pod $0,5 \times 10^9/\text{l}$ v 48 urah

HUDA NEVTROPENIJA

absolutno št. nevtrofilnih granulocitov $<0,1 \times 10^9/\text{l}$

POSEBNOSTI OKUŽB PRI NEVTROPENIČNEM BOLNIKU:

- 2/3 brez znakov za okužbo
- 1/5 bolnikov ima pri vrednosti nevtrofilcev pod $0,1 \times 10^9/l$ bakteriemijo
- okužba lahko poteka izredno hitro, zato takojšnja uvedba izkustvenega antimikrobnega zdravljenja
- ~15% okužb je polimikrobnih
- na začetku febrilne epizode povzročitelji praviloma endogene bakterije, kasneje glivične, redkeje virusne in parazitne
- problem: invazivni in rezistentni mikroorganizmi v bolnišničnem okolju, pojavljanje neobičajnih multirezistentnih Gram-pozitivnih bakterij in gliv

DEJAVNIKI TVEGANJA ZA RAZVOJ FEBRILNE NEVTROPENIJE:

Dejavniki tveganja so vezani na:

- bolnikove lastnosti - starost > 65 let, ženski spol, velika telesna površina, slabo stanje zmogljivosti zaradi spremljajočih bolezni, slaba prehranjenost
- lastnosti rakave bolezni - povišan nivo LDH pri bolnikih z limfomi, infiltracija kostnega mozga, limfopenija, napredovala maligna bolezen
- lastnosti protitumorskega zdravljenja - visoka dozna intenzivnost kemoterapije, opustitev dajanja rastnih dejavnikov za granulocite pri shemah, ki so visokorizične za razvoj nevtropenije

DEJAVNIKI TVEGANJA ZA RAZVOJ OKUŽB PRI NEVTROPENIČNEM BOLNIKU:

- stopnja nevtropenije
- hitro znižanje absolutnega števila nevtrofilnih granulocitov
- daljše trajanje nevtropenije (več kot 7 do 10 dni)
- aktivna rakava bolezen
- spremljajoče bolezni, ki zahtevajo hospitalizacijo
- uporaba perifernih in centralnih venskih kanalov
- uporaba monoklonalnih protiteles proti različnim celičnim receptorjem

POVZROČITELJI OKUŽB PRI NEVTROPENIČNEM BOLNIKU:

- le v 50-60% epizod febrilnih nevtropenij klinično in/ali mikrobiološko (20 do 30% epizod) potrdimo okužbo z mikroorganizmi
- pogosto je edini znak okužbe bakteriemija, ki jo dokažemo pri 10 do 25% bolnikov
- v 80% je izvor okužbe bolnikova lastna endogena flora

POVZROČITELJI:



■ Gram pozitivni 61%
 ■ Gram negativni 29%
 ■ Anaserobi 5%
 ■ gljive 5%

SCOPE Project. Current trends in epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. CID 2003.

POVZROČITELJI:

Pogosto izolirani organizmi	Redkeje izolirani organizmi	Dodatni organizmi
Gram negativne bakterije	Gram negativne bakterije	Gljive
Escherichia coli	Protus spp	Cryptococcus spp
Klebsiella spp	Haemophilus spp	Histoplasma capsulatum
Enterobacter spp	Serratia spp	Coccidioides spp
Pseudomonas aeruginosa	Neisseria meningitidis	Mucorales
Citrobacter spp	Capnocytophaga canimorsus	Pneumocystis jirovecii (praj P. carinii)
Acinetobacter spp	Legionella spp	Virusi
Stenotrophomonas maltophilia	Moraxella spp	Herpes simplex virus 1,2
Gram pozitivne bakterije	Gram pozitivne bakterije	Varicela zoster virus
Koagulasa negativni stafilokoki	Bacillus spp	Citomegalovirus
Staphylococcus aureus	Listeria monocytogenes	Epstein-Barr virus
Enterococcus spp	Stomatococcus spp	Humani herpesvirus 6
Viridans streptokoki	Corynebacterium jeikeium	Enterovirusi
Streptococcus pneumoniae		Respiratorni sincicijski virus
Streptococcus pyogenes		Virus influenzae
Druga bakterija		Virus parainfluenzae
Clostridium difficile		Druga
Anaserobi		Babesia spp
		Plasmodium spp
		Toxoplasma spp
		Strongyloides

OBRAVNAVA BOLNIKA S FEBRILNO NEVTROPENIJO:

- pri vseh bolnikih je potrebna natančna anamneza in klinični pregled, ki mora vključevati pregled kože, vidnih sluznic (dlesni in žrela), zob, obnosnih sinusov, pljuč, trebuha, genitalnega in perirektalnega področja, ter vstopnih mest in tunelov venskih katetrov

OBRAVNAVA BOLNIKA S FEBRILNO NEVTROPENIJO:

- laboratorijske preiskave: kompletna krvna slika, diferencialna bela krvna slika, transaminaze, bilirubin, elektroliti, dušični retenti, amilaza, vnetni parametri in kulture vzorcev za mikrobiološke preiskave
- odvzeti je potrebno dva ali več vzorcev krvi za hemokulture (iz centralnega in perifernega žilnega dostopa), sputum (alternativno pri bolnikih s pljučnimi infiltrati odvzem vzorca z bronhoskopijo ali odprto pljučno biopsijo) in urin za barvanje po Gramu in kulturo ali druge kužnine glede na klinično sliko

OBRAVNAVA BOLNIKA S FEBRILNO NEVTROPENIJO:

- slikovna diagnostika vključuje rentgenogram prsnih organov v dveh projekcijah, po potrebi CT prsnih organov z visoko ločljivostjo, lahko tudi slikovno diagnostiko centralnega živčnega sistema, sinusov, trebuha ali medenice

OSNOVNI PRINCIPI ZDRAVLJENJA FEBRILNE NEVTROPENIJE:

- takoj pričnemo zdraviti z empirično širokospektralno antibiotično terapijo usmerjeno proti najverjetnejšim povzročiteljem
- uporabimo polne odmerke baktericidnih antibiotikov prilagojene delovanju jeter in ledvic
- pri izbiri upoštevamo bolnikovo anamnezo o predhodni antibiotični terapiji, okužbah ali kolonizaciji z rezistentnimi mikroorganizmi, trajanju in stopnji febrilne epizode in nevtropenije, spremljajočih boleznih, morebitnih vstavljenih intravenskih katetrah, alergiji na zdravila in podatke o najpogostejših mikroorganizmih v ustanovi in o njihovi občutljivosti

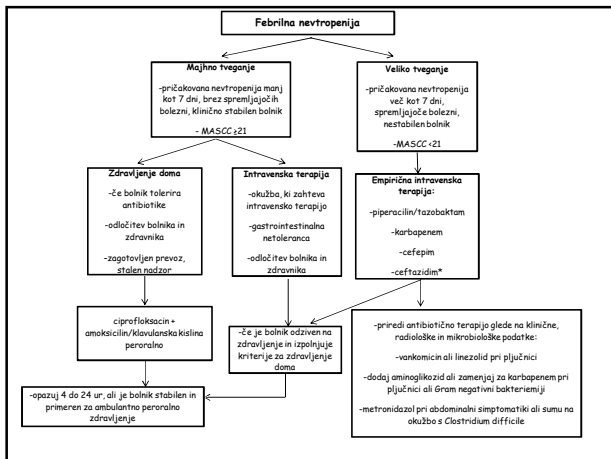
OCENA TVEGANJA ZA RAZVOJ KOMPLIKACIJ PRI FEBRILNI NEVTROPENIJI:

Uporabljamo MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer) indeks

Bolnikove značilnosti	Številčna utež
Breme febrilne nevtropenije: brez ali blagi simptomi	5
Brez hipotenzije	5
Brez kronične obstruktivne pljučne bolezni	4
Solidni rak ali hematološki malignom brez predhodne glivične okužbe	4
Brez dehidracije	3
Izvenbolnišnična okužba	3
Starost pod 60 let	2

DEJAVNIKI TVEGANJA ZA RAZVOJ KOMPLIKACIJ PRI FEBRILNI NEVTROPENIJI:

- skupen seštevek znaša 26 točk
- bolniki s seštevkom ≥ 21 točk sodijo v skupino z majhnim tveganjem za razvoj resnih zapletov
- bolniki, pri katerih je MASCC indeks < 21 , imajo veliko tveganje za razvoj komplikacij
- MASCC indeks je napovedni dejavnik za smrt bolnika v nevtropenični epizodi (1 do 6% proti 9 do 29%)
- komplikacije: hipotenzija, respiracijska insuficienca, sprejem v intenzivno enoto, diseminirana intravaskularna koagulacija, zmedenost, delirij, zastojno srčno popuščanje, krvavitev, ki zahteva transfuzijo, aritmija, ledvična odpoved



PRIPOROČILA ZA BOLNIKE Z MAJHNIM TVEGANJEM:

- bolnike z majhnim tveganjem za razvoj komplikacij lahko zdravimo doma s kombinacijo peroralnih antibiotikov
- priporočena je kombinacija florokinolona (ciprofloksacin 750 mg dvakrat dnevno ali levofloksacin 750 mg enkrat dnevno) in beta laktamskega antibiotika kot npr. amoksicilina s klavulansko kislino (500mg/125 mg trikrat dnevno ali 875mg/125 mg dvakrat dnevno)

PRIPOROČILA ZA BOLNIKE Z VELIKIM TVEGANJEM:

- bolnike z velikim tveganjem za razvoj komplikacij hospitaliziramo in zdravimo s parenteralnimi antibiotiki
- priporočena je uvedba antipseudomonasnega beta laktamskega antibiotika npr. cefepima (2g/8h) ali meropenema (1g/8h) ali imipenem-cilastatina (500mg/6h) ali piperacilin-tazobaktama (4.5g/6h)
- zaradi visokega deleža rezistentnih izolatov uporabo ceftazidima v monoterapiji odsvetujemo
- uporaba antipseudomonasnega beta laktamskega antibiotika v monoterapiji se je v raziskavah izkazala kot primerljiva takojšnji uporabi kombinacije dveh antibiotikov

**PRIPOROČILA ZA BOLNIKE Z VELIKIM
TVEGANJEM:**

- pri bolnikih z zapletenim potekom febrilne nevtropenije (hipotenzija in/ali mentalne spremembe), s fokalnimi najdbami (pljučnica ali celulitis) ali v primeru suma na bakterijsko rezistenco, pa je v empirično antimikrobno terapijo smiselno dodati aminoglikozid ali florokinolon ali vankomicin

PRIPOROČILA ZA VANKOMICIN:

- v primeru s centralnim venskim katetrom povezane okužbe, okužbe kože ali mehkih tkiv, pljučnice, kolonizacije z MRSA ali penicilin rezistentnim streptokokom pnevmonije, po Gramu pozitivne hemokulture pred izvidom antibiograma, v primeru hemodinamske nestabilnosti

**PRIPOROČILA ZA BOLNIKE Z VELIKIM
TVEGANJEM:**

- v kolikor pa pri bolniku klinično ugotavljamo nekrotizanten mukozitis, sinuzitis, obzobni celulitis, perirektalni celulitis, intraabdominalno okužbo (nevtropenični enterokolitis, pelvično infekcijo) ali anaerobno bakteriemijo, je potrebno antibiotično kritje za anaerobne bakterije

PRIPOROČILA ZA BOLNIKE Z VELIKIM TVEGANJEM:

- v primeru, da pri bolniku sumimo na okužbo povzročeno z rezistentnimi bakterijami, je že izhodiščno smiselna uvedba antibiotika, na katerega je rezistentna bakterija dokazano občutljiva (na meticilin rezistenten *Staphylococcus aureus* - MRSA - vankomicin, linezolid, daptomicin; na vankomicin rezistenten enterokok - VRE - linezolid ali daptomicin; po Gramu negativni bacili, ki tvorijo beta laktamazo - ESBL - imipenem, meropenem; bakterije, ki tvorijo karbapenemazo - kolistin ali tigeciklin)

PRIPOROČILA ZA ODSTRANITEV CENTRALNEGA VENSKEGA KATETRA:

- odstranitev centralnega venskega katetra je potrebna v primerih izolacije *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida species* (in ostalih gliv) ali hitrorastočih netuberkuloznih mikobakterij iz hemokultur odvzetih iz katetra ali zapletenih okužb katetra (okužba tunela ali ležišča katetra)

TRAJANJE TERAPIJE:

- znan povzročitelj okužbe - nadaljujemo z antibiotično terapijo v trajanju, kot ga določajo priporočila za izolirano bakterijo in mesto okužbe
- povzročitelj ni znan (vročina neznanega izvora) - z antibiotično terapijo navadno nadaljujemo še 2 do 5 dni potem, ko absolutno število nevtrofilnih granulocitov poraste nad $0,5 \times 10^9/l$ in je bolnik brez povišane temperature in znakov okužbe
- povzročitelj ni znan, bolnik afebrilen, a ostaja nevtropeničen - priporočeno zdravljenje do porasta granulocitov nad $0,5 \times 10^9/l$
- znan povzročitelj okužbe, ki se je odzvala na začetno zdravljenje - priporočena zamenjava parenteralnega z ustreznim peroralnim antibiotikom

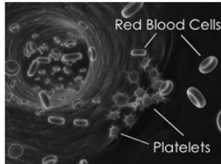
EMPIRIČNA PROTIGLIVIČNA TERAPIJA:

- če je pričakovano trajanje nevtropenije daljše kot 5 do 7 dni in je bolnik še vedno febrilen brez jasnega izvora okužbe, k antibiotični terapiji dodamo protiglivično zdravilo
- kot zdravilo prvega izbora mednarodna priporočila navajajo kaspofungin, če bolnik ni prejemal protiglivične profilakse in nima znakov lokalizirane okužbe, sicer uvedemo vorikonazol ali amfotericin B (še zlasti v primeru nodularnih pljučnih infiltratov)

UPORABA RASTNIH DEJAVNIKOV:

- **PRIMARNA PROFILAKSA:** ob prvem ciklusu KT
→pri shemah, kjer je tveganje za febrilno nevtropenijo večje od 20%, če je tveganje med 10 in 20% pa pri starejših od 65 let in pri bolnikih z napredovalo rakavo boleznijo, hudimi spremljajočimi boleznimi, slabo prehranjenih in tistih v slabem stanju zmogljivosti
- **SEKUNDARNA PROFILAKSA:** po predhodni febrilni nevtropeniji ob naslednjem ciklusu KT
→če ne nameravamo zniževati odmerka KT
Profilaktična uporaba G-CSF nima dokazanega vpliva na preživetje bolnikov.
- **TERAPEVTSKO:** med zdravljenjem febrilne nevtropenije
→priporočljiva samo v primeru hude sepse/septičnega šoka, pri starejših bolnikih, ki ne odgovorijo na antibiotično terapijo, pričakovanih dolgih nevtropenijah, predvsem pri pljučnicah, invazivnih mikozah ter progresivnih okužbah
Tudi terapevtska uporaba G-CSF nima dokazanega vpliva na preživetje bolnikov.

TROMBOCITOPENIJA

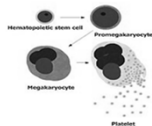


- Tanja Južnič Šetina
- Sektor internistične onkologije, OIL

Definicija trombocitopenije

- trombocitopenija je zmanjšanje števila trombocitov v periferni krvi pod normalno število definirano za populacijo
- normalne vrednosti trombocitov (Tr) pri odraslih so med 150 in 340 x 10⁹/l.

Uvod



- trombociti ali krvne ploščice so krvne celice, ki skrbijo za strjevanje krvi
- nastanejo s fragmentacijo megakariocitov, velikih celic v kostnem mozgu, ki v procesu fragmentacije sprostijo trombocite (1000-5000 Tr/megakariocit). Trombopoeza poteka v kostnem mozgu.
- nastanek Tr uravnava trombopoetin, hormon, ki nastaja v jetrih in ledvicah
- v krvnem obtoku preživijo od 7 do 10 dni, odstranijo jih makrofagi v vranici in jetrih
- okrog tretjina se jih zadržuje v vranici, ostali so v krvnem obtoku

Vzroki trombocitopenije

1. Zmanjšano nastajanje Tr

- je posledica zmanjšanja števila ali popolne odsotnosti megakariocitov v KM
- nepravilna tvorba Tr ob normalnem št. in funkciji megakariocitov – neučinkovita trombopoeza

2. Povečana razgradnja Tr

- imunska trombocitopenija: razpad Tr zaradi aloprotiteles (npr. po transf.) ali avtoprotiteles; makrofagi odstranjujejo s protitelesi prekrita Tr
- neimunska stanja: porabljanje Tr za formacijo strdkov

3. Zadrževanje Tr v povečani vranici (sekvestracija)

- hipersplenizem se kaže kot prekomerna funkcionalna aktivnost povečane vranice; število trombocitov se znižuje z rastjo vranice

kombinacija več vzrokov

4. Razredčenje Tr ob masivnih transfuzijah – redko

5. Lažna (psevdo) trombocitopenija

- z EDTA povzročena in vitro tvorba Tr agregatov; brez kliničnega pomena

Klasifikacija trombocitopenije

Zmanjšano nastajanje Tr

- hematološki raki (limfomi, levkemije)
- infiltracija KM z malignimi celicami
- aplastična anemija, MDS
- zdravila: citostatiki, ...
- obsevanje
- kemični strupi
- alkohol
- megaloblastna anemija
- HIV, virusne okužbe
- dedne trombocitopenije

Povečana razgradnja Tr

imunska trombocitopenija

- ITP, HIT
- posttransfuzijska purpura
- HIV
- vezivnotkivne bolezni
- zdravila
- levkemije, limfomi

neimunska stanja

- DIK, sepsa
- umetne srčne zaklopke
- TTP – HUS
- malignomi

Hipersplenizem (ciroza jeter s portalno hipertenzijo, infiltracija vranice z malignimi celicami)

Vzroki trombocitopenije pri bolniku z rakom

Glavni vzroki trombocitopenije pri bolniku z rakom so

- zavora razraščanja in dozorevanja megakariocitov zaradi supresivnega citostatskega ali obsevalnega zdravljenja
- aplazija KM, fibroza KM
- infiltracija KM z malignimi celicami (limfomi, levkemije, solidni tumorji)
- MDS
- povečano propadanje Tr (DIK, metastatski malignomi s tvorbo strdkov v krvnem obtoku)
- povečana vranica zaradi infiltracije z malignimi celicami, mielofibroza (hipersplenizem)
- možni vzroki so še TTP, HUS, sepsa, imunske trombocitopenije (aloprotitelesa po transfuziji, avtoprotitelesa v sklopu virusnih okužb, zdravil, limfoproliferativnih bolezni)

Stopnje trombocitopenije (definirane na osnovi NCI Common Toxicity Criteria)

Stopnje trombocitopenije pri bolnikih z rakom, ki prejemajo sistemske zdravljenje

- stopnja 1: $\geq 75 \times 10^9 /l$ in $< 140 \times 10^9 /l$
- stopnja 2: $\geq 50 \times 10^9 /l$ in $< 75 \times 10^9 /l$
- stopnja 3: $\geq 25 \times 10^9 /l$ in $< 50 \times 10^9 /l$
- stopnja 4: $< 25 \times 10^9 /l$

▪ CTCAE 4.03 - June 14, 2010

Klinična slika trombocitopenije

- krvavitve v kožo (petehije po koži trebuha, goleni, purpura, ekhimoze)
- krvavitve iz dlesni, epistaksa
- prolongirana krvavitev takoj po poškodbi, kirurških posegih
- menoragija, metroragija
- krvavitve iz prebavil
- huda trombocitopenija $< 10 \times 10^9 /l$: spontane krvavitve v kožo in sluznice, številne petehije po koži trebuha, goleni, ustni sluznici, obilne menoragije, spontane intrakranialne krvavitve, krvavitve iz sečil
- redko krvavitve v sklepe

Diagnoza

- kompletna krvna slika
- natančna anamneza
- podatek o onkološkem zdravljenju (KT, RT), zdravljenih, spremljajočih boleznih (HIV), okužbe virusne ali bakterijske, alkohol, nedavne transfuzije, družinska anamneza
- status (mesto krvavitve, morebitna zmedenost (TTP), krvavitve v CZS, mrežnico, sluznice)
- izključitev lažne trombocitopenije
- določitev folne kisline in B12
- aspiracija in biopsija KM

Nadomeščanje trombocitov

- Trombocitna plazma
 - Tr naključnega dajalca
 - Tr enega dajalca
- običajni odmerek: odrasel človek: 1 U Tr/12 kg TT prejemnika
- trombocitna plazma (TP) 3000-5000 ml krvi (6-10 U)

Pričakovani učinek:

- porast št. Tr za 30-50 x 10⁹/l
 - kontrola: Hgm1 uro po transf. TP
 - odpornost na TP : vročina, sepsa aloimunizacija, DIK
- Kontraindikacije za transf. TP
 - ITP (izjema vitalne krvavitve)
 - TTP (izjema vitalne krvavitve)

Nadomeščanje trombocitov

- število pri katerem nadomeščamo Tr je odvisno od vzroka trombocitopenije in prisotnosti ali odsotnosti klinične simptomatike (krvavitve)

Kirurški posegi

- >20 x 10⁹/l posegi z nizkim tveganjem (lumbalna punkcija pri ITP, BKM, CVK, gastroskopija)
- >50 x 10⁹/l manjši krg. posegi, LP pri hematoloških tumorjih, ekstrakcija zob, CVK, biopsija jeter, transbr. biopsija, kolonoskopija
- >75 x 10⁹/l večji kirurški posegi
- >100x 10⁹/l nevrokirurški in oftalmološki posegi

Platelet transfusion for patients with cancer: clinical practice guidelines of the ASCO, JCO, 2001. Evidence-Based Platelet Transfusion Guidelines. Slichter, Hematology, 2007.

Nadomeščanje trombocitov

1. akutne levkemije, limfomi, transplantacija PKMC

- profilaktična transfuzija: Tr < 10x10⁹/l (veliko tveganje za spontane krvavitve, predvsem v CZS)
- < 20 x 10⁹/l: nadomeščamo, če bolnik krvavi, je febrilen, septičen

2. bolniki s stabilno kronično trombocitopenijo (mielodisplazija, aplastična anemija)

- imajo malo krvavitvev kljub nizkemu številu Tr
- opazovanje brez nadomeščanja Tr oz. nadomeščamo pri vrednostih < 5x10⁹/l, če so bolniki klinično stabilni

3. bolniki s solidnimi tumorji

- nadomeščamo pri vrednosti Tr < 10x10⁹/l
- na podlagi kliničnih mnenj, priporočila svetujejo nadomeščanje Tr že pri vrednosti < 20 x 10⁹/l pri bolnikih z rakom mehurja na agresivni KT in z nekrotičnimi TU zaradi večje možnosti krvavitve;
- enako velja za bolnike s težko dostopnostjo do zdr. ustanove, slab PS

- interval med profilaktičnimi transfuzijami je 2-4 dni, odvisno od klinične slike

Platelet transfusion for patients with cancer: clinical practice guidelines of the ASCO, JCO, 2001. Evidence-Based Platelet Transfusion Guidelines. Slichter, Hematology, 2007.

TROMBOCITOPENIJE

Nataša Fikfak



HEMOSTAZA

Učinkovito zaustavljanje krvavitvev:

- o Trombociti
- o Koagulacijske beljakovine
- o Fibrinolitične beljakovine
- o Inhibitorji
- o Žilna stena



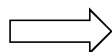
HEMOSTAZA

PRIMARNA HEMOSTAZA

- o Nastanek trombocitnega strdka na mestu poškodbe žilne stene
- o Motnje (prirojene/pridobljene):
 - **trombocitopenije** ali trombocitoze
 - motnje funkcije trombocitov
 - spremenjena žilna stena

SEKUNDARNA HEMOSTAZA (koagulacija krvi)

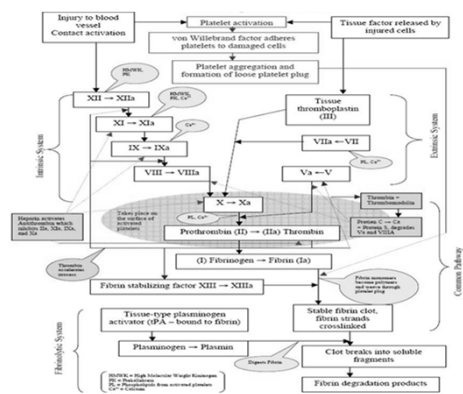
- o Nastajanje fibrina
- o Aktivacija faktorjev koagulacije (kaskada)
 - Proencimi : F XII, F XI, F IX, F VII, F II
 - Kofaktorji : F V, F VIII
- o Motnje (prirojene/pridobljene)



**KRVAVITVE
TROMBOZE**



KASKADA KOAGULACIJE



OPREDELITEV KRVAVITVE

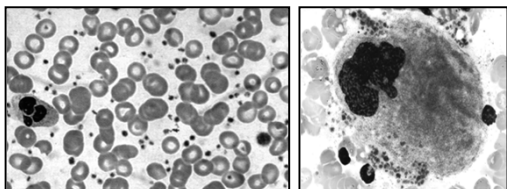
- o Anamneza
 - o Klinični pregled
 - o Laboratorijske preiskave
(presejalni testi: število trombocitov, zapiralni čas, čas krvavitve, parcialni tromboplastinski čas, protrombinski čas, trombinski čas, fibrinogen)
- Ali gre za sistemsko motnjo v hemostazi?
 → Ali gre za prirojeno ali pridobljeno motnjo?
 → Ali po izgledu in mestu krvavitve domnevamo, da gre za žilno, trombocitno ali koagulacijsko motnjo?

KLINIČNA SLIKA

- o Odvisna od števila trombocitov
- o Krvavitve (petehije, purpura, ekhimoze)
- o Pogostejše pri št.Tr < 20x 10⁹/l
- o Epistaksa, krvavitve iz dlesni, menoragija
- o Krvavitve iz GIT, hemoptiza, hematurija-redko
- o Intrakranialna krvavitve zelo redka

DIAGNOZA

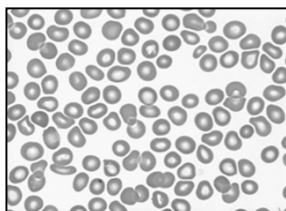
- Kompletna krvna slika
- Izključitev psevdotrombocitopenije
- Razmaz periferne krvi
- Testi hemostaze
- Izključevanje sekundarne trombocitopenije



TROMBOCITOPENIJA - KKS

Lkci ($10^9/L$): 8,1
Erci ($10^{12}/L$): 4,45
Hb (g/L): 134
Ht (l): 0,379
PVE (fL): 85,3
Tr ($10^9/L$): 1-139

blasti (%): 0
promielociti (%): 0
mielociti (%): 0
metamielociti (%): 0
palčasti NG (%): 23
segmentirani NG (%): 46
eozinofili (%): 3
bazofili (%): 2
limfociti (%): 26
monociti (%): 0
plazmatke (%): 0
normoblasti (%): 0

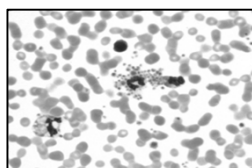
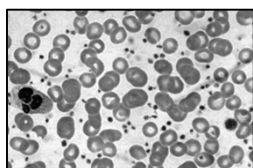


LAŽNA (PSEVDO) TROMBOCITOPENIJA

- anamneza in klinični pregled
- agregati z EDTA (\approx 0,1% vzorcev)
- v 10-100% hkrati lažna levkocitoza

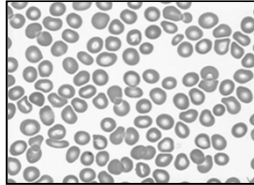
DIAGNOSTIČNO UKREPANJE:

- odvzem v epruveto s citratom ali heparinom
- neposredno štetje trombocitov v komori
- brez kliničnega pomena !!!



VZROKI ZA TROMBOCITOPENIJO

- Zmanjšano nastajanje megakariocitov v KM
- Zvečan razpad in porabljanje trombocitov:
 - imunsko
 - neimunsko
 - sekvestracija v povečani vranici
 - kombinacija vzrokov



SEKUNDARNA TROMBOCITOPENIJA

- Povzročena z zdravili (heparin, citostatiki, kinidin, sulfonamidi, penicilin, isoniazid, rifampicin, diklofenak, acetaminofen, amiodaron, kaptopril, digoksin, prokainamid, karbamazepin, diazepam, haloperidol, fenitoin, prokainamid, metildopa, zlato, TMP/SMX, imunomodulirajoča zdravila)
- Virusne okužbe (HIV, HBV, HCV, EBV)
- Okužba s *H. pylori*
- Avtoimunske bolezni (SLE, antifosfolipidni sindrom, avtoimunski hepatitis, avtoimunski tiroiditis)
- Limfoproliferativne bolezni (KLL, NHL, HB)
- Bolezni z infiltracijo KM (mieloproliferativne bolezni, metastaze solidnih rakov, bolezni odlaganja,...)

S HEPARINOM POVZROČENA TROMBOCITOPENIJA (HIT)

- HIT je (imuno)hematološki sindrom, za katerega je značilna trombocitopenija in povečano tveganje za TROMBOZE ob terapiji s heparinom.
- Tip I: neimunska oblika, pogostejša, blag upad trombocitov v prvih 2 dneh, klinično nepomembna
- Tip II (heparinska imunska trombocitopenija): imunska oblika zaradi nastanka protiteles, redka, izrazitejši upad trombocitov 5.-14. dan, arterijske in venske tromboze

SIMPTOMI IN ZNAKI HIT

- Upad trombocitov za $\geq 50\%$ 5.-14. dan po izpostavitvi heparinu (oz. v 24 urah ob predhodni izpostavitvi heparinu)
- Venske ali arterijske tromboze
- Nekroza kože na mestih apliciranja heparina
- Akutna sistemska reakcija znotraj 30 min po infuziji
- Petehije in krvavitve niso v ospredju!



DIAGNOSTIKA HIT

- Število trombocitov
- Klinična ocena
- Imunološke preiskave: določitev IgG protiteles proti PF4-heparin kompleksu (ELISA,...)
- Funkcionalne preiskave: določitev protiteles, ki inducirajo od heparina odvisno aktivacijo trombocitov (SRA – serotonin release assay,...)
- Doppler ven na goleni



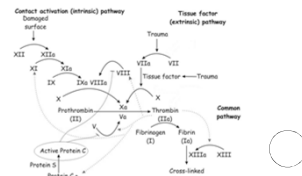
KLINIČNA OCENA VERJETNOSTI OBSTOJA HIT

- Pravilo 4T:
 - TROMBOCITOPENJA
 - TIMING
 - TROMBOZA
 - OTHER (drugi vzroki trombocitopenije)
- Verjetnost:
 - velika: 6-8 točk
 - zmerna: 4-5 točk
 - majhna: ≤ 3 točk



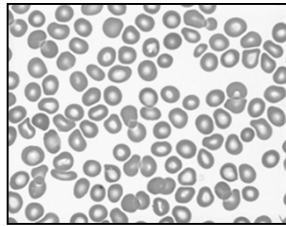
TERAPIJA HIT

- o NE varfarin!
 - Nastanek kožnih nekroz, gangrene okončin!
- o NE transfuzija trombocitov!
- o Direktni trombinski inhibitor (argatroban (1C), lepirudin (1C), bivalirudin (2C))
- o Inhibitor F Xa (danaparoid (1B))
- o Redne kontrole krvne slike



PRIMARNA IMUNSKA TROMBOCITOPENIJA (ITP)

- o International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia (ASH, January 2010)
- o Novejše smernice 2012



DIAGNOSTIČNI POSTOPKI PRI ITP

- o Osnovne preiskave:
 - anamneza, družinska anamneza, klinični pregled
 - kompletna krvna slika in število retikulocitov
 - razmaz periferne krvi
 - koncentracija imunoglobulinov
 - citološki pregled KM (pri izbranih bolnikih)
 - krvna skupina in Rh
 - direktni antiglobulinski test
 - H.Pylori
 - HIV, HCV

DIAGNOSTIČNI POSTOPKI PRI ITP

- Priporočene preiskave pri določeni skupini:
 - na glikoprotein specifična protitelesa
 - antifosfolipidna protitelesa
 - ščitnična funkcija in protiščitnična protitelesa
 - testi nosečnosti
 - Hep-2
 - PCR na parvovirus in CMV



ZAČETNO ZDRAVLJENJE ITP

- Indikacije:
 - Tr $20 \times 10^9/l$
 - Tr $20-50 \times 10^9/l$ s krvavitvami/z dejavniki tveganja za krvavitve
- Prvi izbor :
 - kortikosteroidi
 - deksametazon 40mg/d d1-4, q2-4w
 - metilprednizolon 30mg/kg/d d1-7
 - prednizolon 0,5-2mg/kg/d 3 tedne
 - (Anti-D)
 - IVIg



IMUNOGLOBULINI (IVIG)

- 0,4g/kg 5 dni ali 1g/kg 1-2 dni
- Do 80% odgovor v 2-4 dneh
- Učinek le prehodni (2-4 tedne)
- Neželeni učinki: glavobol, slabost, povečana temperatura, aseptični meningitis, hemoliza, hepatitis, ledvična odpoved, tromboze, anafilaktična reakcija)



SPLENEKTOMIJA

- Indikacije:
 - Tr $10 \times 10^9/l$
 - Tr $30 \times 10^9/l$ s perzistentnimi krvavitvami po 4-6 tednih neučinkovitega zdravljenja
 - Po remisiji ponovno zmanjšanje št. Tr v 3 mesecih
 - Pri bolnikih, kjer je potrebno zdravljenje s kortikosteroidi neprekinjeno
- Remisija: le v 2/3 primerov



ZDRAVLJENJE V NUJNIH PRIMERIH

- Kombinacija zdravil (GKS + IVIg)
- Visoke doze GKS
- Transfuzija trombocitov +/- IVIg
- Urgentna splenektomija
- Vinca alkaloidi (vinkristin)
- Antifibrinolitiki (traneksamična kislina, epsilon-aminokaproična kislina)



ZDRAVLJENJE ITP V DRUGI LINIJI

- Azatioprin
- Ciklosporin A
- Ciklofosamid
- Danazol
- Mikofenolat mofetil
- Dapson
- Rituximab
- Splenektomija
- Agonisti TPO receptorjev (romiplostim, eltrombopag)
- Vinca alkaloidi



ZDRAVLJENJE REZISTENTNE ITP

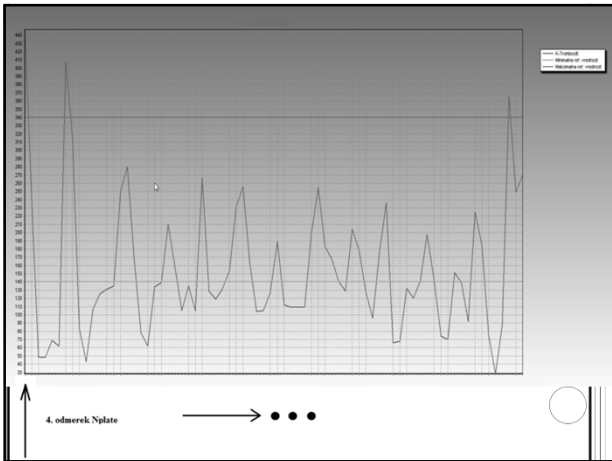
- A:
 - agonisti TPO receptorjev: romiplostim (Nplate), eltrombopag (Revolade)
- B:
 - alemtuzumab (MabCampath)
 - kombinacije zdravil 1. in 2. linije
 - kombinirana kemoterapija
 - TKMC

PRIPOROČENO ŠT. TROMBOCITOV ZA VAREN KIRURŠKI POSEG

- Preprosta ekstrakcija > 30
- Posegi na zobeh (povrhnji) > 20
- Zapletena ekstrakcija > 50
- Manjša operacija > 50
- Večja operacija > 80
- Operacijski poseg v glavi > 100

G. A., ž., 1966

- ITP (Dg postavljena v decembru 2005)
- metilprednisolon (februar 2006)
- splenektomija (junij 2006)
- imunoglobulini (2007, alergijska reakcija)
- ciklosporin in traneksaminska kislina (oktober 2008)
- romiplostim (Nplate) od oktobra 2010 1-krat tedensko sc

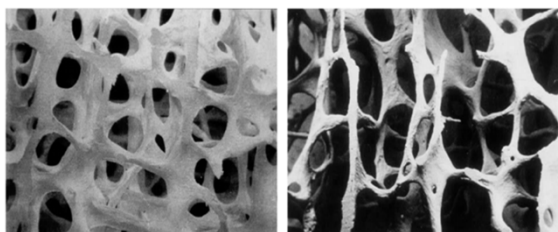


Zdravljenje osteoporoze

Marija Pfeifer
KO za endokrinologijo,
UKC Ljubljana

OI, 22. 11. 2013

**Osteoporoza je sistemska bolezen
kosti: izguba kostne mase +
 Δ mikroarhitekture**

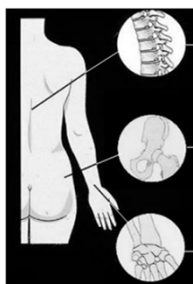


Normalna kost

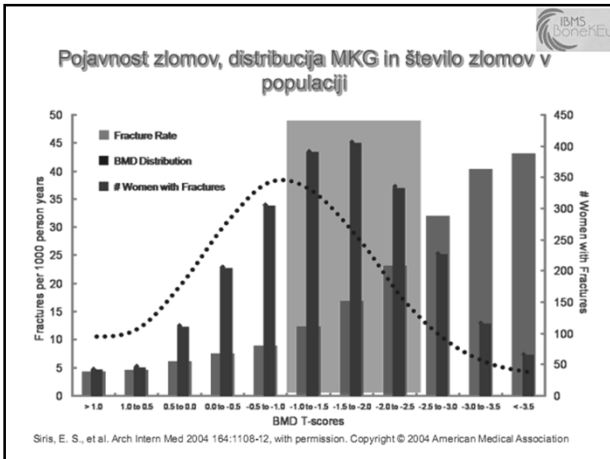
Osteoporoza

Dempster DW, et al. J Bone Miner Res. 1986;1:15-21.

**Najpogostejši zlomi zaradi
osteoporoze**



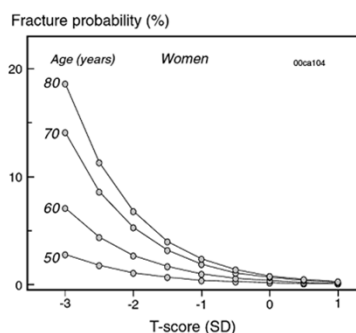
J A Kanis



Napoved osteoporoznega zloma

- ### 10-letno absolutno tveganje za zlom
- Dejavniki tveganja
- **MKG (vrat kolka)**
 - **Starost**
 - **Predhodni zlom**
 - Nizka telesna teža (< 60 kg)
 - Družinska anamneza (zlom kolka)
 - **Glukokortikoidi (kadarkoli)**
 - Sekundarna osteoporoza (RA)
 - Kajenje
 - Alkohol (> 2 enoti dnevno)
- Kanis J. *ASBMR*, 2006.

Tveganje za zlom glede na starost



Kanis JA et al. Osteoporos Int 2001; 12: 989-995

Absolutno 10-letno tveganje za zlom

Računalniški program FRAX:

<http://www.shef.ac.uk/FRAX/>

Kanis JA et al. Osteoporos Int 2008

Laboratorijske preiskave pri osteoporozi

- Hmg
- **S-Ca**, P, albumin, **AF**; sečnina, kreatinin
- AST, ALT, gama-GT
- Proteinogram
- TSH
- Testosteron pri moškem

**Glavni cilj zdravljenja
osteoporoze je zmanjšati
pojavnost zlomov**

Zdravljenje osteoporoze

Sprememba življenjskega sloga

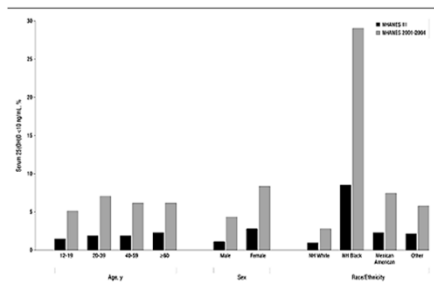
Vitamin D in kalcij

Zdravila

Vitamin D

- **Normalna** koncentracija vit. 25(OH)D₃ je > 75 nmol/l (IOM: 50 nmol/l)
- **Pomanjkanje** vit. D 50 – 75 nmol/l
- **Izrazito pomanjkanje** vit. D < 50 nmol/l
- **Hudo pomanjkanje** vit. D < 25 nmol/l

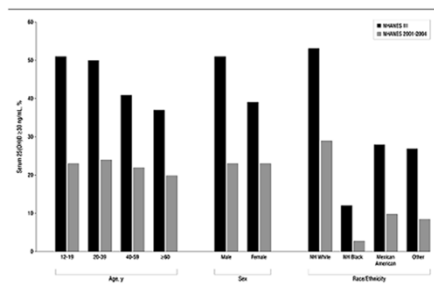
Prevalenca pomanjkanja 25-OHD < 25 nmol/L



NHANES III (1988-1994) and in NHANES 2001-2004

Ginde A et al. Arch Intern Med. 2009;169(6):626-632.

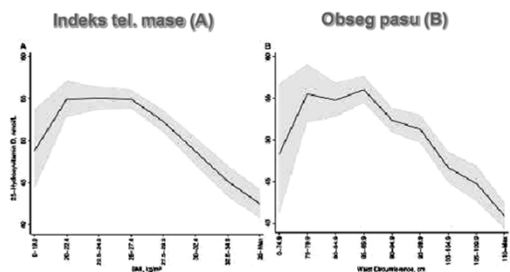
Prevalenca normalnih vrednosti 25[OH]D - 75 nmol/L ali več



NHANES III (1988-1994) and in NHANES 2001-2004

Ginde A et al. Arch Intern Med. 2009;169(6):626-632.

Konc. 25(OH)vitamina D in debelost



Hyppönen E et al. PLoS One. 2010; 5(5): e10801.

Priporočeni vnosi Vitamina D

	*IOM	"ES guidelines"	
	za 50 nmol/l:	doseči 75 nmol/l:	pri pomanjkanju vit D:
0-1y	>400 IU	1000 IU	2000 IU/6 t
1-18y	>600 IU	1000 IU	2000 IU/6 t
19-70y	>600 IU	1500-2000 IU	6000 IU/8 t
>70y	>800 IU	1500-2000 IU	6000 IU/8 t

Debeli otroci in odrasli potrebujejo 2 – 3-krat več vitamina D (3.000-6.000 IE/d);

Debeli s pomanjkanjem vit D potrebujejo 6.000-10.000 IE prvih 8 tednov

*Ross AC et al. JCEM 2011; 96: 53-8; *Holick MF et al. JCEM 2011; 96: 1911-1930.

Previdnost...

- Visoki odmerki vitamina D in zelo velike količine kalcija (več g/dan) – hiperkalcemija
- **Aktivne oblike vitamina D** – manjše terapevtsko okno (s-Ca, kalciurija)
- Sočasno jemanje **tiazidnih diuretikov**
- Sarkoidoza

Vsak bolnik z osteoporozo ali osteopenijo mora imeti predpisan **vitamin D**

Smernice za Ca in vit. D
Osteoporozo; osteopenija

- **1000 - 1200 mg** kalcija (s hrano...)
- Vsaj **1000 IE vitamina D** za vse starosti
- **2000 IE vitamina D** za zapolnjenje zalog
- Meritev 25-OH vitD **le** pri bolnikih z osteoporozo, ki se jim kljub ustreznemu zdravljenju ↓MKG ali utrpijo zlom
- Ponovno merjenje 25-OHvitD po **3 - 4 mesecih ustreznega nadomeščanja vit D.**
- **Debeli** bolniki in bolniki z **antiepileptično terapijo** – potrebujejo **2 – 3x večje odmerke** vitamina D.

Zdravljenje osteoporoze z zdravili

Zdravljenje osteoporoze

ZDRAVILA

Zaviralci kostne resorpcije

Spodbujevalci tvorbe kosti

Estrogeni (E)
Selektivni modulatorji E receptorjev
Bisfosfonati
Kalcitonin
Denosumab

Teriparatide (hrPTH)

Stroncijev ranelat

ZDRAVILO	Dokazano zmanjšanje tveganja za zlome vretenca	Dokazano zmanjšanje tveganja za zlome kolka
alendronat 70mg/ holekalciferol 5600IE enkrat tedensko	+	+
risedronat 35mg enkrat tedensko	+	+*
ibandronat 150 mg enkrat mesečno	+	-
raloksifen 60mg na dan	+	-
teriparatide 20 µg na dan	+	+
stroncijev ranelat 2g na dan	+	+**
Zoledronska kislina – infuzija 1 x letno	+	+
Denosumab s.c. 2 x letno	+	+

* pri bolnicah nad 70 let ** pri bolnicah nad 74 let <http://www.zdravila.net>

Novo SLO smernice

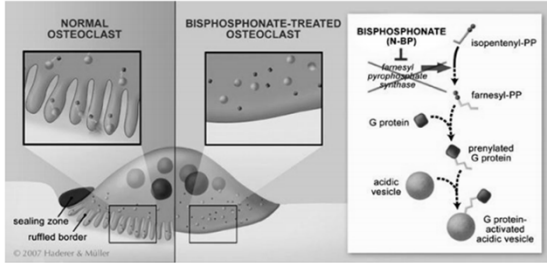
Kriteriji za zdravljenje osteoporoze

- Klinični osteoporozni zlom (ne zapestje!)
- Morfometrični zlom vretenca (znižanje >25%)
- Starost – T vrednost (DXA); Ø dejavnikov tveganja

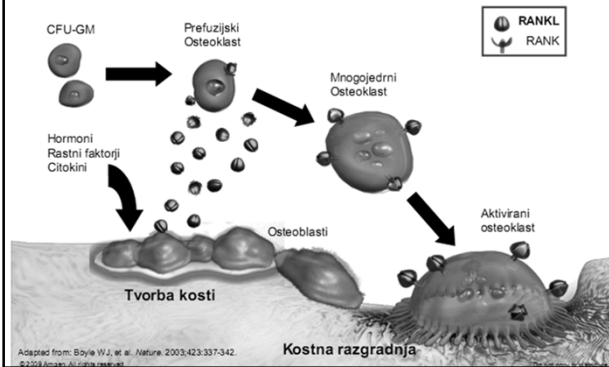
Ž – 50-60 let če T < -4,0 50-70 let če T < -4,0 **M**
– 60-65 let če T < -3,5 70-75 let če T < -3,5
– 65-70 let če T < -3,0 75-80 let če T < -3,0
– >70 let če T < -2,5 >80 let če T < -2,5

- FRAX – tveganje za glavne osteoporozne zlome > 20%;
ali > 5% za zlom kolka

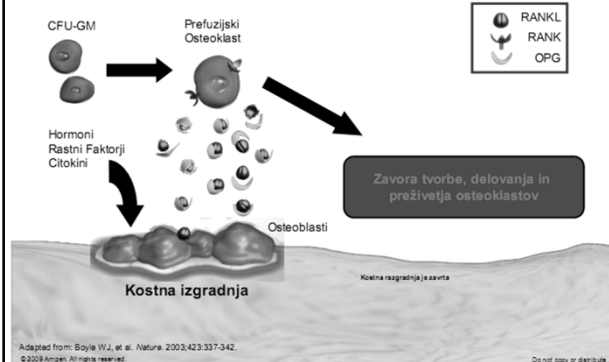
**Bisfosfonati zavirajo kostno razgradnjo –
na osteoklastih
preprečijo nastajanje nagubane membrane**



**RANK ligand je ključni dejavnik, ki spodbuja
tvorbo, delovanje in preživetje osteoklastov**

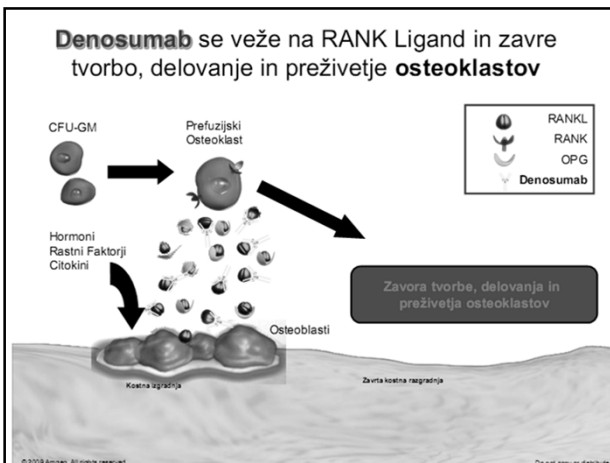


**Osteoprotegerin – OPG preprečuje vezavo
RANK liganda na RANK in zavira tvorbo,
delovanje in preživetje osteoklastov**





Ciljano zaviranje kostne razgradnje z blokado RANKL-a z denosumabom



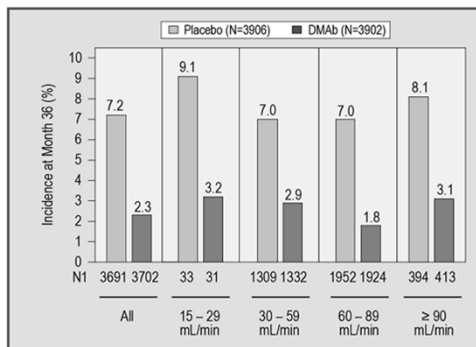
Denosumab

- Je monoklonsko protitelo proti RANK-ligandu, torej **tarčno zdravilo** za zdravljenje osteoporoze
- Ima fiziološki mehanizem delovanja
- Začne delovati zelo **hitro** in promptno **zmanjša kostno razgradnjo**
- Je v obliki enostavne podkožne injekcije, ki se daje vsakih **6 mesecev**

1. Probst, Summary of Product Characteristics, 2010; 2. Boye WJ et al. Nature 2003;423:357-362.
 3. Kawanishi R. Curr Opin Rheumatol 2008;18:485-492. 4. Neuhoff M et al. N Engl J Med 2009;361:821-831.
 5. Miller P et al. Bone 2008;43:220-229.

33

Zmanjšanje tveganja za zlome z denosumabom neodvisno od stopnje KLB



Jamal SA et al. JBMR 2011; 26: 1829-35

Opreznost...

- Bolniki z **oslabljenim imunskim sistemom?**
- Bolniki na **imunosupresivnem zdravljenju?**
- Bolniki s **KLB 3 in 4**, ki niso prejeli Ca in vitamina D – **pogosteje hipokalcemija**
- Vsi bolniki morajo imeti normalne **zaloge vitamina D**, predno dobijo denosumab

Zapleti dolgotrajnega zdravljenja z zaviralci kostne razgradnje

- Atipični zlom stegenice



Pt na bisfosfonatih 10 let

Zapleti dolgotrajnega zdravljenja z zaviralci kostne razgradnje

- Simptomatska hipokalcemija
- **Osteonekroza čeljusti** bolj pogosta pri bolnikih z rakom
 - Bolj pogosto doziranje Zol kisline
 - Zol kislina takoj po KT




Trendi v zdravljenju osteoporoze

- **Večanje časovnega razmika** med odmerki – za boljšo adherenco
- Dodajanje **vitamina D** - ↑ adherenca
- **Parenteralne oblike**, ko bolnik ne prenaša p.o. bisfosfonatov
 - Zoledronat po zlomu kolka ↓ **umrljivost** za **28%**.
Infuzija 1x letno ⇒ **100% adherenca** 1 leto!
 - **Anabolično delujoča zdravila**
 - **Biološko zdravilo denosumab**

Zaključek

- Osteoporoza je sistemska bolezen kosti
- Definicija: ↓ **MKG** +/- ali osteoporozni **zlom**
- Upoštevati **dejavnike tveganja za zlome**, predvsem **starost - FRAX**
- **Zdravljenje – preprečevanje zlomov**
 - **Vitamin D** in **Ca** (iz hrane)
 - **Bisfosfonati** najširše uporabljana zdravila; **teriparatid**; stroncij; **denosumab**
 - **Trajanje zdravljenja**: 3 leta; 5 let; 10 let



**SISTEMSKO ZDRAVLJENJE
SKELETNIH ZASEVKOV**

Simona Borštnar
Oddelek za internistično onkologijo
ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA

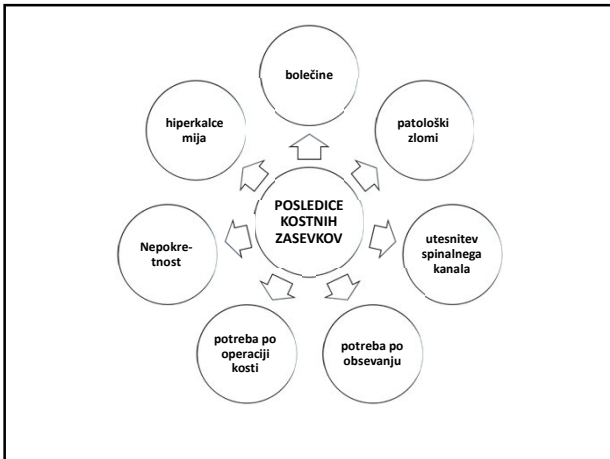
Hipoteza „semena in prsti“

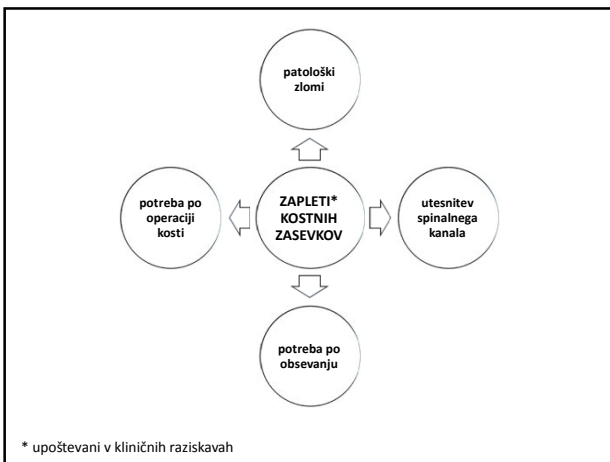



Stephen Paget, l.1889

Ali so kosti plodna tla za razvoj kostnih zasevkov?

TIP TUMORJA	ODSTOTEK BOLNIKOV Z RAZSEJANIM RAKOM IN KOSTNIMI ZASEVKI
rak dojk	65-75%
rak prostate	65-75%
pljučni rak	30-40 %
rak ledvice	20-25%
raki prebavil	10-30%





* upoštevani v kliničnih raziskavah



Zdravljenje kostnih zasevkov

PROTITUMORSKO ZDRAVLJENJE

- Kemoterapija
- Hormonska terapija
- Tarčna zdravila
- Alfaraadin

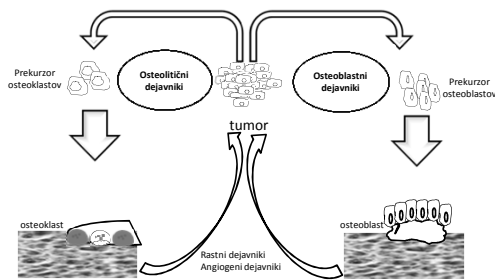
PODPORNA TERAPIJA Z ZDRAVILI ZA PREOBRAZBO KOSTI

- Bisfosfonati
- Denosumab

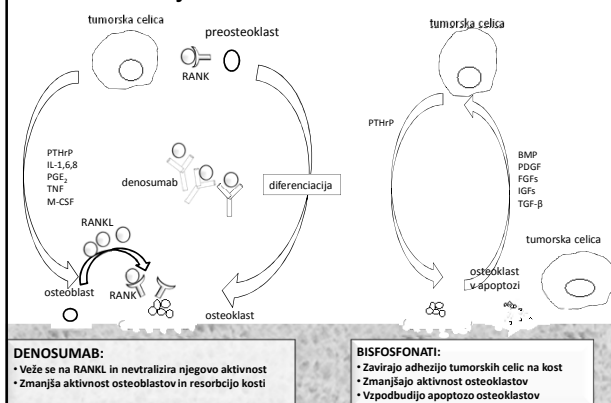
PALIATIVNI PRISTOPI

- Obsevanje kosti
- Operacije kosti
- Protibolečinska zdravila

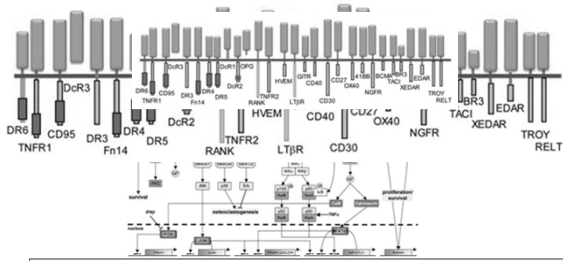
Nastanek osteolitičnih in osteoblastnih zasevkov



Delovanje bisfosfonatov in denosumaba

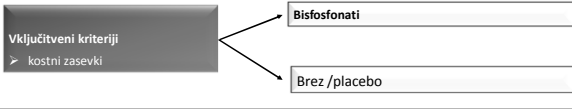


RANK in RANK ligand



Prek signalne poti, ki jo sproži vezava liganda RANK na RANK, učinkujeta na rast in proliferacijo rakavih celic.

Načrt kliničnih raziskav, ki so preučevale učinek bisfosfonatov in denosumaba



RAK DOJK



- Naravni potek
- Preprečevanje ZKZ z bisfosfonati
- Preprečevanje ZKZ s denosumabom
- Preprečevanje kostnih zasevkov?

Naravni potek bolezni pri bolnicah z zasevki v kosteh

- Patološke frakture so najpogostejši ZKZ pri bolnicah z rakom dojke
- Srednji čas razvoja ZKZ je 11 mesecev po diagnozi kostnih zasevkov
- Hiperkalcemija se pojavi pri ≈ 20% bolnikov po 14 mesecih po diagnozi kostnih zasevkov
- Pri ≈ 10% bolnic se razvije utesnitev hrbtenjače po 17 mesecih po diagnozi kostnih zasevkov

Lipton A. Cancer. 2003;97:848-853.

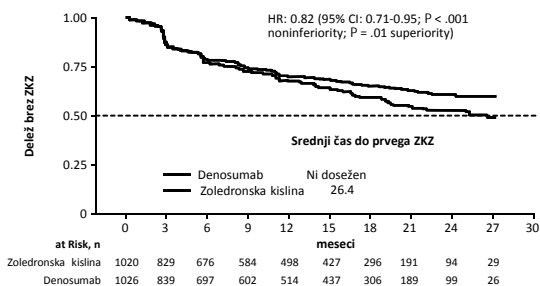
BISFOSFONATI: zmanjšanje tveganja ZKZ pri raku dojke

Vrsta bisfosfonata	Število bolnikov	Zmanjšanje tveganja za ZKZ	p
zoledronska kislina 4 mg i.v. na 3 tedne	227	41%	0.0015
pamidronat 90 mg i.v. na 3 tedne	751	23%	0.000017
ibandronat 6mg i.v. na 3 tedne	462	20%	0.014
ibandronat 50 mg p.o. dnevno	564	15%	0.079
klodronat p.o. 1600 mg po	422	11.7 %	0.036
skupaj	2426	20%	0.001

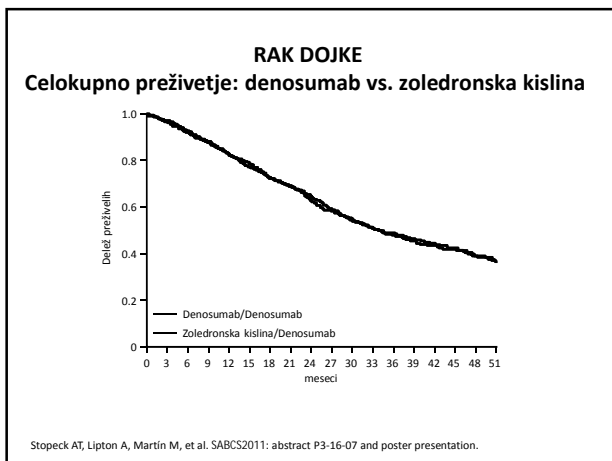
Wong MH, Stockler MR, Pavlakis N. Cochrane Database Syst Rev. 2012

RAK DOJK

Čas do prvega pojava ZKZ: denosumab vs. zoledronska kislina



Stopeck AT, et al. J Clin Oncol. 2010;28:5132-5139.

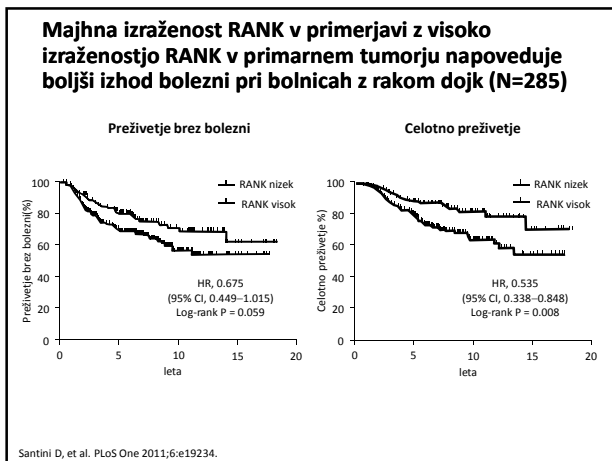


Vpliv zoledronske kisline na izhod bolezni pri raku dojke (čas do napredovanja bolezni)

4 radomizirane raziskave: zoledronska kislina vs. brez zoledronske kisline

Raziskava	Število bolnikov	HR (95%interval zaupanja)	p
ABCSG-12	1803	0.72(0.60-0.86)	0.01
AZURE	3359	0.98 (0.85-1.12)	nz
Aft R, et al	119	1.05 (0.55-2.01)	nz
Leal T, et al	68	0.56 (0.16-1.92)	nz
skupno	5349	0.85 (0.67-1.09)	nz

Zoledronska kislina ni registrirana za namen preprečevanja napredovanja bolezni!

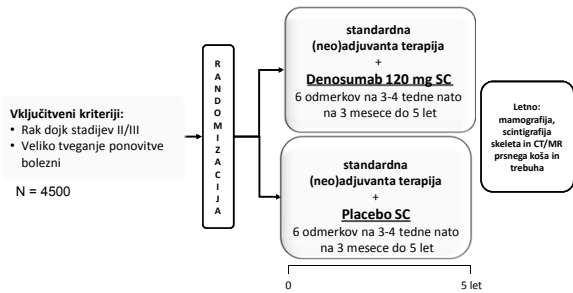


D-CARE:
Randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana, multicentrična raziskava faze III za denosumab kot adjuvantno zdravljenje za bolnice z rakom dojke v zgodnjem stadiju z velikim tveganjem za ponovitev bolezni

- PRIMARNA HIPOTEZA:
 - Denosumab v kombinaciji s standardnim zdravljenjem izboljša preživetje brez kostnih zasevkov v primerjavi s samim standardnim neoadjuvantnim/adjuvantnim zdravljenjem

- SEKUNDARNA HIPOTEZA:
 - Denosumab v kombinaciji s standardnim zdravljenjem izboljša preživetje brez bolezni v primerjavi s samim standardnim neoadjuvantnim/adjuvantnim zdravljenjem

D-CARE: načrt raziskave in cilji



- Vključitveni kriteriji:**
- Rak dojke stadijev II/III
 - Veliko tveganje ponovitve bolezni
- N = 4500

- **Primarni cilj:** Preživetje brez kostnih zasevkov
- **Sekundarni cilji:** preživetje brez bolezni, celotno preživetje, preživetje brez oddaljenih zasevkov, varnost, kakovost življenja

NCT01077154.

D-CARE: trenutno stanje raziskave

- Vključevanje zaključeno v drugi polovici leta 2012

- 450 študijskih centrov

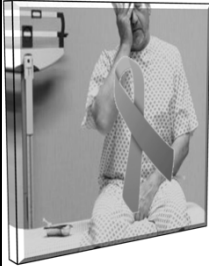
- Sodelujoče države:

- | | | | | |
|--------------|-------------|--------------|---------------|---------------------|
| • Argentina | • Češka | • Irska | • Peru | • Slovenija |
| • Avstralija | • Danska | • Izrael | • Filipini | • Južnoafriška rep. |
| • Belgija | • Francija | • Italija | • Poljska | • Južna Koreja |
| • Brazilija | • Nemčija | • Japonska | • Portugalska | • Španija |
| • Bolgarija | • Grčija | • Latvija | • Romunija | • Tajvan |
| • Kanada | • Hong Kong | • Malezija | • Rusija | • Turčija |
| • Čile | • Madžarska | • Mehika | • Srbija | • VB |
| | • Indija | • Nizozemska | • Slovaška | • ZDA |

- Prva analiza predvidena oktobra 2016

Goss P, et al. ASCO 2013 (Abstract TPS662 and poster); NCT01077154.

RAK PROSTATE



- Preprečevanje ZKZ z bisfosfonati
- Preprečevanje ZKZ s denosumabom
- Preprečevanje kostnih zasevkov?

BISFOSFONATI: zmanjšanje tveganja ZKZ pri raku prostate

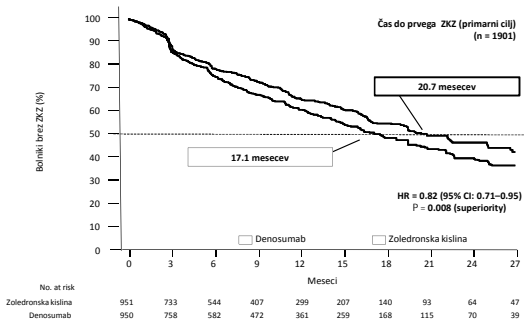
Vrsta bisfosfonata	Število bolnikov	Zmanjšanje tveganja za ZKZ	p
*zoledronska kislina 4 mg i.v. na 3 tedne	643	29%	P = 0.021
pamidronat 90 mg i.v. na 3 tedne	378	ni razlike v pogostosti ZKZ	
kloridronat p.o.	3 raziskave 75+ 311+ 204	ni razlike v pogostosti ZKZ	
etidronat p.o.	57	ni razlike v pogostosti ZKZ	

* na kastracijo odporen rak prostate

Saad F et al. J Natl Cancer Inst 2002

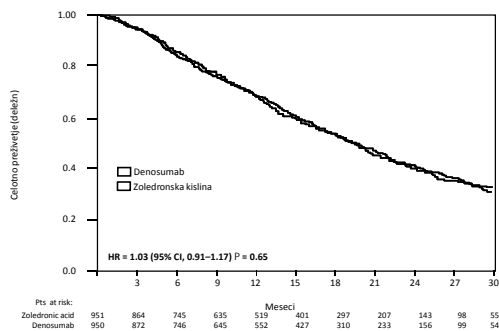
NA KASTRACIJO ODPOREN RAK PROSTATE

Čas do prvega pojava ZKZ: denosumab vs. zoledronska kislina (n = 1901)



Fizazi K et al. Lancet 2011;377:813-22.

NA KASTRACIJO ODPOREN RAK PROSTATE
Celotno preživetje: denosumab vs. zoledronska kislina



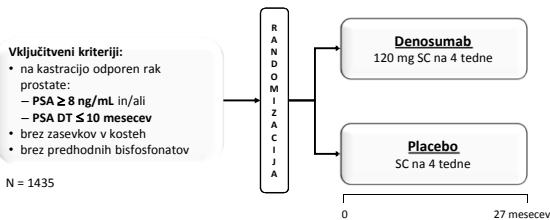
Fizazi K et al. Lancet 2011;377:813-22.

Posredna primerjava učinkovitosti denosumaba in zoledronske kisline (čas do prvega ZKZ)



1. Saad F et al. J Natl Cancer Inst 2004;96:879-82;
 2. Fizazi K et al. Lancet 2011;377:813-22.

Mednarodna, randomizirana dvojno slepa, s placebo kontrolirana randomizirana klinična študija faze 3 pri bolnikih z na kastracijo odpornim rakom prostate (Raziskava 147)



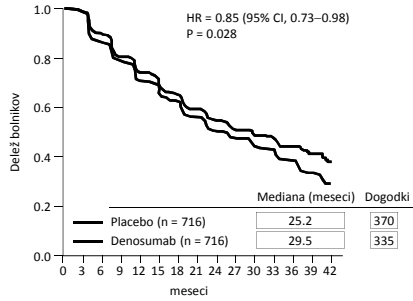
- Vključitveni kriteriji:**
- na kastracijo odporen rak prostate:
 - PSA ≥ 8 ng/mL in/ali
 - PSA DT ≤ 10 mesecev
 - brez zasevkov v kosteh
 - brez predhodnih bisfosfonatov

N = 1435

- PRIMARNI CILJ:** preživetje brez kostnih zasevkov (čas do razvoja kostnih zasevkov (simptomatskih ali asimptomatskih) ali smrt)
- SEKUNDARNI CILJI:**
- čas do prvih zasevkov v kosteh (simptomatskih ali asimptomatskih)
 - celotno preživetje

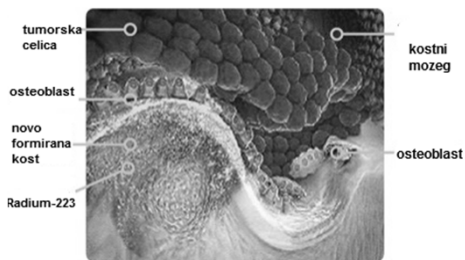
Smith MR, et al. Lancet 2012;379:39-46.

Raziskava 147: Preživetje brez zasevkov v kosteh pri bolnikih z na kastracijo odpornim rakom prostate

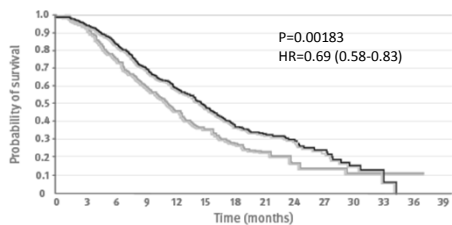


Smith MR, et al. Lancet 2012;379:39-46.

Alfaradin



Alfaradin pri na kastracijo odpornem raku prostate z zasevki v kosteh : Randomizirana raziskava faze III-ALSYMPCA



Treatment: ■ Xofigo® (n=614) ■ Placebo (n=307)

Number of patients at risk

Xofigo	614	578	504	369	277	178	105	60	41	18	7	1	0	0
Placebo	307	288	228	157	104	67	39	24	14	7	4	2	1	0

Parker C et al. J Clin Oncol. 2012;30

Drugi solidni raki



- Preprečevanje ZKZ z bisfosfonati
- Preprečevanje ZKZ s denosumabom
- Protitumorsko delovanje na kostne zasevke?

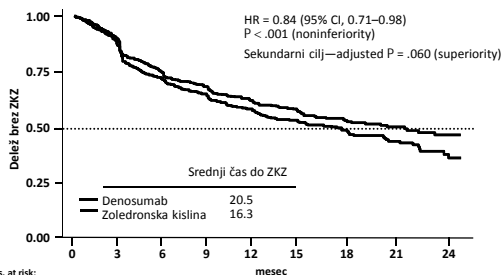
BISFOSFONATI: zmanjšanje tveganja zapletov zaradi kostnih zasevkov pri drugih solidnih rakih

V randomizirano raziskavo primerjave zolendronske kisline vs. brez je bilo vključenih 773 bolnikov s solidnimi raki razen raka dojke in prostate (največ -50% rak pljuč).

Vrsta bisfosfonata	Število bolnikov	Zmanjšanje tveganja za ZKZ	p
zoledronska kislina 4 mg i.v. na 3 tedne	773	31%	P = 0.003

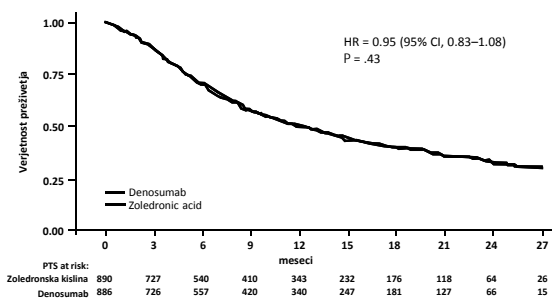
Rosen LS, et al. Cancer 2004

SOLIDNI RAKI (brez raka dojke in prostate) in MULTIPLI MIELOM Čas do prvega pojava ZKZ: denosumab vs. zoledronska kislina



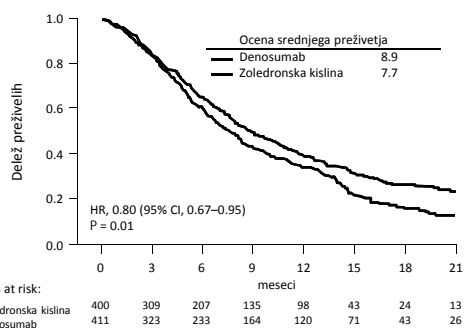
Henry DH, et al. J Clin Oncol 2011; 29:1125-1132

SOLIDNI RAKI (brez raka dojk in prostate) in MULTIPLI MIELOM
Celotno preživetje: denosumab vs. zoledronska kislina



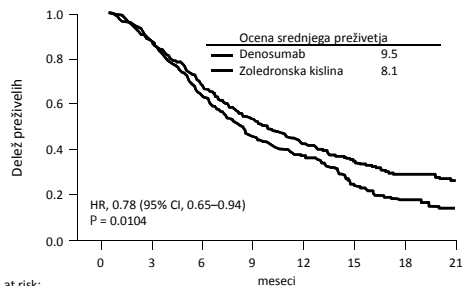
Henry DH, et al. J Clin Oncol 2011; 29:1125-1132

PODANALIZA PRI BOLNIKI S PLJUČNIM RAKOM
Celotno preživetje: denosumab vs. zoledronska kislina



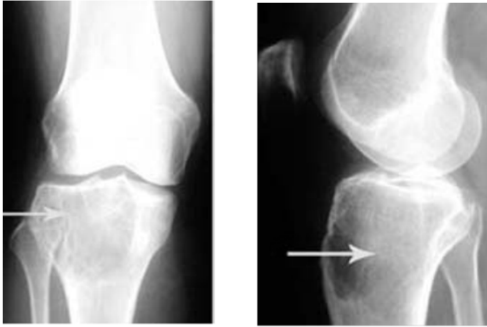
Scagliotti GV, et al. J Thorac Oncol 2012;7:1823-9.

PODANALIZA PRI BOLNIKI S NEDROBNOCELIČNIM
PLJUČNIM RAKOM Celotno preživetje: denosumab vs.
zoledronska kislina



Scagliotti GV, et al. J Thorac Oncol 2012;7:1823-9.

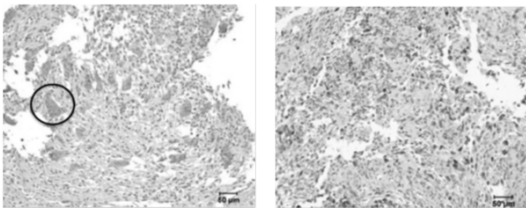
Gigantocelični tumorja kosti (GCTB)



Gigantocelični tumor izraža RANK in RANKL

gigantne celice pozitivne na RANK

stromalne celice pozitivne na RANKL



Branstetter DG, et al. Clin Cancer Res 2012;18:4415-24.

GCTB raziskava faze 2

Vključitveni kriteriji:

- Odrasli bolniki
- Histološko potrjen GCTB

KOHORTA 1: neoperabilni
Denosumab 120 mg SC
naložitveni odmerek ⇨ na 4 tedne

N=159

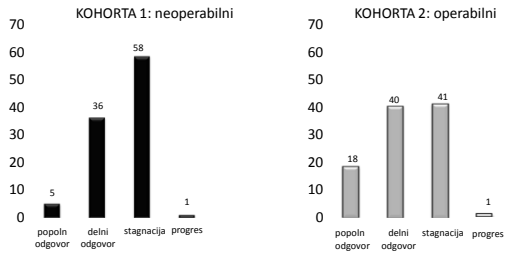
KOHORTA 2: operabilni
Denosumab 120 mg SC
naložitveni odmerek ⇨ na 4 tedne

N=93

OPERACIJA

Chawla S, et al. Lancet Oncol 2013; 14:901-8

GCTB raziskava faze 2: REZULTATI



Chawla S, et.al.Lancet Oncol 2013; 14:901-8



• Neželjeni učinki

Neželjeni učinki zdravil za preobrazbo kosti

- utrujenost
- mišično-kostne bolečine
- gripi podobni simptomi
- glavobol
- slabost, bruhanje
- slabši apetit
- dispnea
- osteonekroza čeljustnic
- poslabšanje ledvične funkcije
- flebitis na mestu aplikacije
- hipokalcemija

Nujno je spremljanje ledvične funkcije med zdravljenjem z bisfosfonati!

značilnejši za bisfosfonate iv

značilnejša za denosumab

Nujno je spremljanje nivoja Ca in stalno prejemanje kalcija vsaj 500 mg/dan in vitamina D 400IE dnevno (razen v primeru hiperkalcemije)

Osteonekroza čeljustnice (OČ)

- Razvije se pri 2-3% bolnikov
- Pogostost raste z dolžino prejemanja in večanjem skupnega odmerka

Dejavniki tveganja OČ

- neurejeno zobovje
- bolezni obzobnega tkiva
- slaba ustna higiena,
- debelost, alkohol, kajenje

Preprečevanje OČ

- Pregled in popravilo zob pred uvedbo terapije
- Izogibanje posegom na zobeh med zdravljenjem
- Skrbna ustna higiena

Varun Br et al. J Oral Maxillofac Pathol. 2012

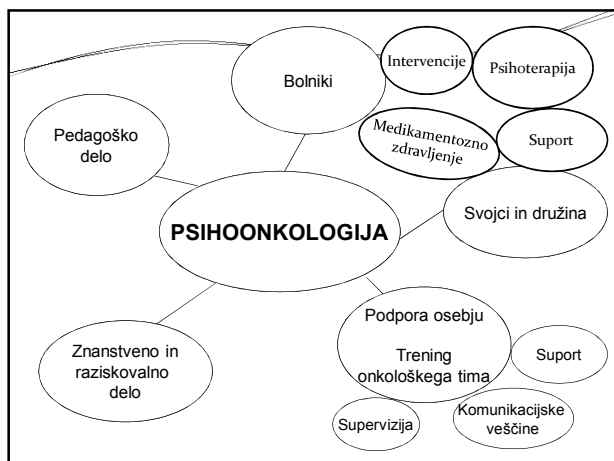
Zaključki

- Bisfosfonati in denosumab zmanjšajo tveganje zapletov kostnih zasevkov in so pomembno podporno zdravljenje bolnikov s solidnimi raki in zasevki v kosteh.
- Rezultati nekaterih kliničnih raziskav nakazujejo v smer protitumorskega delovanja denosumaba, vendar pa zaenkrat ni dovolj dokazov za uporabo denosumaba v namen preprečevanja zasevkov v kosteh ali napredovanja rakave bolezni.

PSIHOONKOLOŠKA PODPORA

Dr. Zvezdana Snoj dr. med.,
Specialistka psihiatrije
Onkološki inštitut Ljubljana

“Trpljenje nikoli ne smemo razumeti kot
neizogibno posledico raka”



Huda telesna bolezen globoko poseže v življenje obolelega in njegovih bližnjih

- prinaša številne omejitve
- obolelega sooča z minljivostjo
- sproža močne duševne reakcije
- prinaša spremembe v družinske in socialne odnose

Bolezen podira individualno psihološko ravnesje

- pomeni grožnjo ali izgubo
 - ogroža bazične izvire in poti gratifikacije
 - aktualizira intrapsihične konflikte
 - vpliva na spremembo socialne vloge
-
- Osebno doživljanje in pomen telesne bolezni ter psihološka reakcija bolnika na njo pomembno vpliva na odnos do zdravljenja

Osebno doživljanje in pomen telesne bolezni ter psihološka reakcija bolnika na njo pomembno vpliva na odnos do zdravljenja

~~Bolezen podira individualno psihološko ravnovesje~~

- Doživljanje bolezní kot grožnje ali kazni
- Bolezen objektivno in/ali simbolno podira predstavo posameznika o lastni moči, nesmrtnosti in nedotakljivosti
 - ▣ Prebuja nezavedne želje po odvisnosti, trpljenju, kazni in celo smrti (v večji meri so te nesprejemljive za posameznika oz. njegovo zavedno bo reagiral z anksioznostjo, depresivnim čustvovanjem, občutki krivde)

~~PRIČAKOVANA REAKCIJA NA DIAGNOZO RAKA~~

- Žalost in potrto sta normalna odziva na boleče življenske dogodke, povezane z aktualno ali mogočo izgubo
- pričakujemo jih tudi, ko pri posamezniku ugotovimo raka
- v prelomnih trenutkih bolezní, posebej med njenim napredovanjem

~~PRIČAKOVANA REAKCIJA NA DIAGNOZO RAKA~~

STRAH BOLNIKOV Z RAKOM JE PODOBEN PRI VSEH, PRIZADETOST, KI JE OB TEM KAŽEJO SE MOČNO RAZLIKUJE OD BOLNIKA DO BOLNIKA

PRIČAKOVANA REAKCIJA NA DIAGNOZO RAKA

- MEDICINSKI DEJAVNIKI (lokalizacija in stadij bolezni v času dg., možnosti zdravljenja, prognoza bolezni, prisotnost bolečine)
- PSIHOLOŠKI DEJAVNIKI (predhodna osebnostna naravnost, sposobnost prilagoditve in soočanja, emocionalna zrelost, podiranje začrtanih življenjskih ciljev in sposobnost spreminjanja načrtov)
- SOCIALNI DEJAVNIKI (možnost čustvene in finančne podpore družinskih članov, prijateljev ali sodelavcev, družbena in kulturološka gledišča in prepričanja o raku)

PRIČAKOVANA REAKCIJA NA DIAGNOZO RAKA

- Prizadetost, ki že prehaja meje pogojno označene kot normalne
- Ki vpliva na običajno funkcioniranje bolnika in je ni več mogoče tolerirati
- Zahteva vrednotenje, diagnostiko in obravnavo

DEPRESIJA IN ANKSIOZNOST

- Najpogostejši duševni motnji pri bolnikih z rakom sta
DEPRESIJA IN ANKSIOZNOST
- Telesna bolezen je v povezavi z 41% višjo prevalenčno stopnjo depresivnih in anksioznih motenj

STRELTZER et al. 1983; MASSIE et al. 1989

DEPRESIJA

- Depresija ima resne posledice.³
 - zmanjšano socialno in poklicno funkcioniranje
 - večja komorbidnost z dugimi boleznimi
 - zvečano tveganje za smrt

Epidemiologija depresije

- Približno 20% bolnikov v splošni praksi ima depresivne simptome.¹
- Depresija je 2x bolj pogosta pri ženskah kot moških.²
- Približno dve tretjini depresivnih bolnikov ima več depresivnih epizod. Tveganje za ponovno depresivno epizodo se povečuje z vsako nadaljno epizodo, zmanjšuje pa z dolžino remisije.³
- Prevalenca je neodvisna od rase, izobrazbe, dohodka ali zakonskega stanu.

1. Jung JH, et al. J Fam Pract. 1993;37:337-344.
2. Kessler RC, et al. J Affect Disord. 1992;29:85-96.
3. Solomon DA, et al. Am J Psychiatry. 2000; 157:229-233.
4. U.S. Agency for Health-Care Policy and Research. Depression in Primary Care: Vol. 1. Detection and Diagnosis. Rockville, MD, 1992: 23.

Razširjenost anksioznih in depresivnih motenj pri bolnikih z rakom

■ IZSLEDKI ŠTUDIJ O PREVALENCI DEPRESIVNIH MOTENJ PRI BOLNIKI Z RAKOM:

- 53% (Craig et al. 1974)
- 56% (Hinton et al. 1972; Levine et al. 1978)
- 58% (Achute et al. 1970)
- 74% (Peck et al. 1972)
- 1/3 VSEH BOLNIKOV Z RAKOM JE DEPRESIVNIH (Streltzer et al. 1983; Wells et al. 1998)
- 50% ŽENSK Z RAKOM IMA DEPRESIVNE IN ANKSIOZNE MOTNJE (Burgess C et al., Van't Spijker A et al.)

Razširjenost anksioznih in depresivnih motenj pri bolnicah z rakom dojk v Sloveniji

Snoj Z., et al. Depression and Anxiety 0:1-13, 2010)

130 (41,5%) anksioznih bolnic

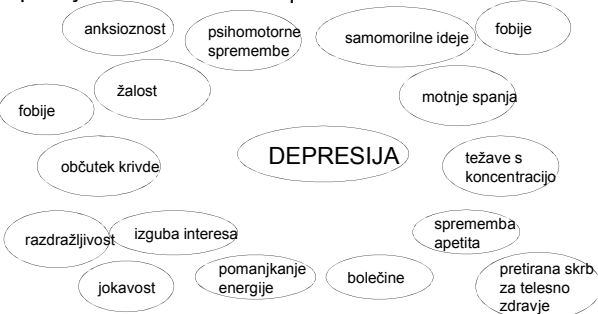
88 (28%) depresivnih bolnic

71 (22,6) bolnic z mešano anksiozno - depresivno simptomatiko

72 (55,3%) bolnic je bilo zmerno do hudo anksioznih

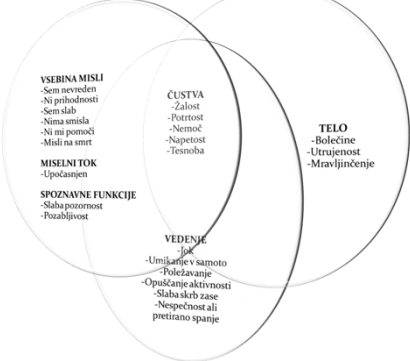
39 (44,3%) bolnic zmerno do hudo depresivnih in 51 (71,8) bolnic je imelo zmerno do hudo mešano anksiozno- depresivno simptomatiko

Depresija: "The Great Masquerader"



1. U.S. Agency for Health Care Policy and Research, Depression in Primary Care: Vol. 1. Detection and Diagnosis. Rockville, MD: 1993.
2. Leichter A, Jain R. Presented at the 15th Annual US Psychiatric and Mental Health Congress, October 28-31, 2002, Las Vegas, NV.

Simptomi in znaki depresije



SPREMENJEN RITEM SPANJE/BUDNOST PRI BOLNIKIH Z DEPRESIJO

- ▶ **90% bolnikov z depresijo** doživlja eno od **motenj spanja** (nespečnost ali hipersomnija)
- ▶ 40% bolnikov z depresijo navaja težave z uspanjem in/ali pogosta nočna prebujanja in/ali nespečnost zgodaj zjutraj
- ▶ Motnje spanja so četrti kriterij po vrsti na seznamu kriterijev za postavitve diagnoze velike depresivne motnje (DSM-IV).
- ▶ Motnje spanja so glavni simptom depresije, ki ga ocenjujejo z uporabo lestvic za ocenjevanje depresije (HAM-D, MADRS)

Wilson S., Argyropoulos S. 2005 Drugs. Lam RW. 2006 Int Clin Psychopharmacol
Thase ME. 2000 J Clin Psychiatry

MOTNJE RITMA SPANJE/BUDNOST KLINIČNI ZNAKI PRI BOLNIKIH Z DEPRESIJO

Začetek spanja in trajanje

- ↑Čas do začetka spanja
- ↑Prebujanja
- ↓Učinkovitost spanja
- Zgodnje jutranje prebujanje
- Zmanjšanje celotnega časa spanja
- Običajno pri starejših bolnikih in primerih s hudo depresijo

Poslabšanje čez dan

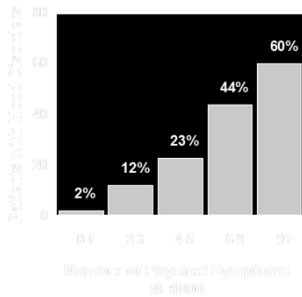
- Težko jih je ločiti od utrujenosti, pomanjkanja energije
- Subjektivna zaspanost je pogosto slabša kot prikazujejo določeni preizkusi
- Bolj pogosto pri mlajših bolnikih z bipolarno motnjo

Wilson S., Argyropoulos S. 2005 Drugs. Lam RW. 2006 Int Clin Psychopharmacol
Thase ME. 2000 J Clin Psychiatry

Nespečnost

- Lahko kot samostojen **simptom**
- Lahko **del sindroma** duševne motnje
 - Depresija
 - Anksioznost
 - Demenca
 - Delirij
 - ...
- Lahko **zgodnji znak** grozečega poslabšanja že prej obstoječe ("zazdravljene") duševne motnje (depresije, psihoze...)

Prisotnost nepojasnjenih telesnih simptomov je povezana z depresijo



- ◆ Depresivni bolniki pogosto navajajo telesne simptome depresije.
- ◆ Več telesnih simptomov depresije, zviša možnost depresije.¹
- ◆ 30% depresivnih bolnikov ima telesne simptome več kot 5 let predno dobijo pravilno diagnozo - depresija.²

1. Koonin K, et al. Arch Fam Med. 1994;3:774-779.
2. Lasegga J. J Psychosom. 1983;37:458-475.
2004

Depresija – telesni simptomi

- Boleči telesni simptomi povezani z depresijo so bili večinoma spregledani in zato niso imeli večje klinične pozornosti.
- Depresija kot diagnoza mora biti visoko na prioritetni listi za diagnozo, če ima bolnik mnogo nepojasnjenih telesnih simptomov oz. se pritožuje nad bolečinami.

Koonin K, et al. Arch Fam Med. 1994;3:774-779.
23
2004

Pomembnost prepoznavanja depresije pri bolnikih z rakom

Prepoznavanje patoloških znakov depresije, ki potrebujejo strokovno obravnavo in zdravljenje
KRITIČEN TRENUTEK V SKRBI ZA BOLNIKA:

Simptomi depresije ne vplivajo le na poslabšanje kvalitete življenja bolnika in njegove družine temveč tudi

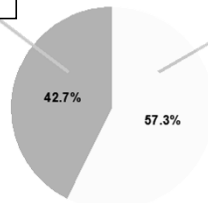
Skrbnost in zmožnost bolnikov, da vztrajajo, sodelujejo in prenesajo naporno zdravljenje in posredno tudi na izid bolezni in zdravljenja (depresivni bolniki imajo več ponovitev bolezni, večje tveganje smrti)

Depresija lahko poslabša izid zdravljenja komorbidnih stanj

- Depresija poslabša izid zdravljenja maligne bolezni. ⁵
- Depresija lahko poveča možnost smrti po miokardialnem infarktu.¹
- Depresija lahko poveča možnost smrti bolnikov, ki so oskrbovani doma. ²
- Depresija poslabša funkcioniranje po kapi.³
- Depresija poslabša izid zdravljenja sladkorne bolezni in drugih bolezni.⁴

Mnogo depresivnih bolnikov je nezdravljenih

Depresivni bolniki, ki NISO bili zdravljeni

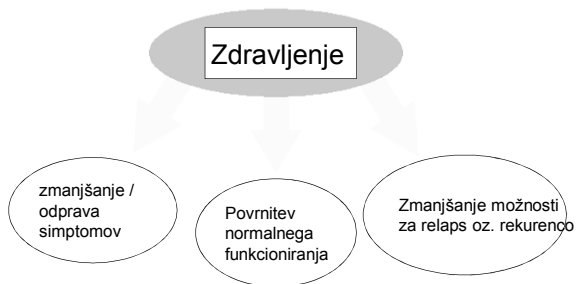


Depresivni bolniki, ki so bili zdravljeni

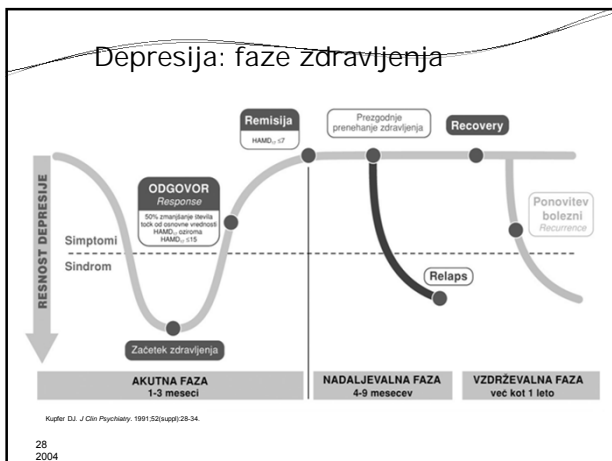
Results from the National Comorbidity Survey Replication

Kessler RC, et al. JAMA. 2003;289:3095-3105.
28
2004

Depresija: CILJ zdravljenja



U.S. Agency for Health Care Policy and Research. Depression in Primary Care: Vol. 2. Treatment of Major Depression. Rockville, MD, 1993.
27
2004



Zdravljenje depresije: ODGOVOR na antidepressiv

Depresivni bolniki večinoma odgovorijo na zdravljenje po 2 do 4 tednih – klinično pomembno izboljšanje.^{1,2,3}

1. Henikoff AA, et al. Am J Psychiatry. 2001;157:1423-1428.
2. Ruggi J. Clin Psychiatry. 2005;60(suppl 15):12-17.
3. Kupfer DJ, et al. J Clin Psychiatry. 2001;62(suppl 4):17-23.

29
2004

Posledice nedoseganja remisije

- Zvečana možnost za relaps (3x)
- Zmanjšana zmožnost za delo
- Zmanjšano socialno funkcioniranje
- Povečana zdravstvena oskrba
- Možnost samomora

Thase ME. J Clin Psychiatry. 1999;60(suppl 22):35-36.
Hirschfeld RM, et al. JAMA. 1997;277:333-340.

30
2004

Standardno zdravljenje depresije pri onkoloških bolnikih

1. Psihofarmakološke intervencije
Zdravila z antidepresivnim učinkom

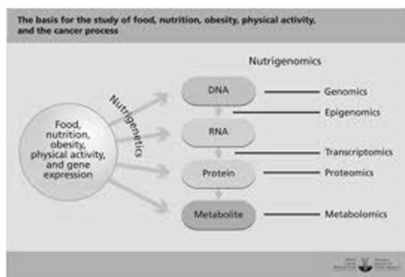
2. Psihosocialne intervencije
Individualna psihoterapija
Skupinska psihoterapija

Kombinacija obeh (1+2) je bolj učinkovita
kot 1. ali 2. posamezno

Prehranska podpora bolnika z rakom

Ljubljana, 2013

Ali je prehransko stanje bolnika z rakom pomembno?



Izhodišča



Why do Patients with Weight Loss have a Worse Outcome when Undergoing Chemotherapy for Gastrointestinal Malignancies?

Andreyev et al, Eur J Cancer, 1998

- Izguba tt → krajši čas brez zapletov ($P < 0.0001$)
krajše celokupno preživetje ($P < 0.0001$),
zmanjšani odziv na zdravljenje ($P = 0.006$),
kvaliteta življenja quality of life ($P < 0.0001$)
performance status ($P < 0.0001$).
- Izguba telesne teže ob ugotovitvi bolezni je bila neodvisna prognostična variabla (hazard ratio = 1.43).
- Bolniki, ki so nehali hujšati so imeli boljše splošno preživetje 15.7 mes Vs 8.1 mes ($P = 0.0004$).

Ljudje, ki zbolijo za rakom in izgubijo 10% ali več telesne teže, ne živijo enako dolgo kot tisti z enakimi raki, v podobnem stadiju, ki ostanejo dobro prehranjeni

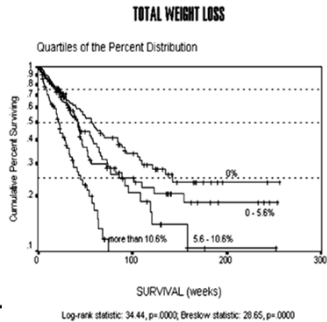
(DeWys 1980, Ottery 1995, Fearon et al 2001...)

! velja tudi za debeluhe

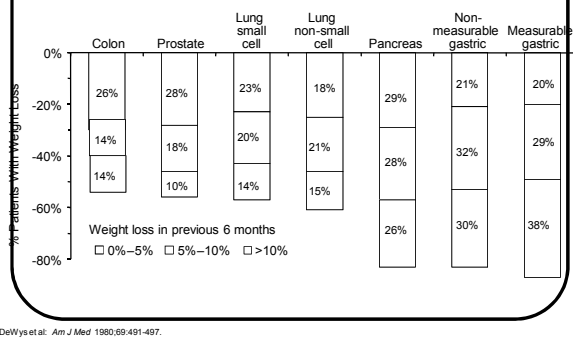
Importance of weight loss definition in the prognostic evaluation of non-small-cell lung cancer[☆]

Buccheri & Ferrigno, Lung Cancer, 2001

- 388 ptx NSCLC
- 1/3 bolnikov > 10% izguba tt
- Skupna izguba tt najboljši pokazatelj prognoze



Nutritional status of patients with cancer: frequency and severity of weight loss



DeWys et al. Am J Med 1980;69:491-497.

Kolikšna izguba telesne teže je klinično pomembna?

- ✓ 10% telesne teže pred boleznijo
- ✓ Izguba tt 2.5 Kg v 6 – 8 tednih

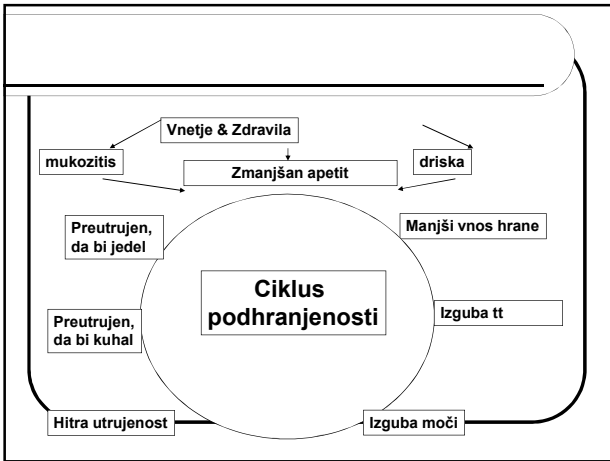
Fearon et al, JCO, 2006

“The poor prognosis cancer types studied, where progressive & symptomatic wt loss is the norm, stabilization of additional wt loss & even a small wt gain of 1 – 2 kg is likely to be clinically important to pts”

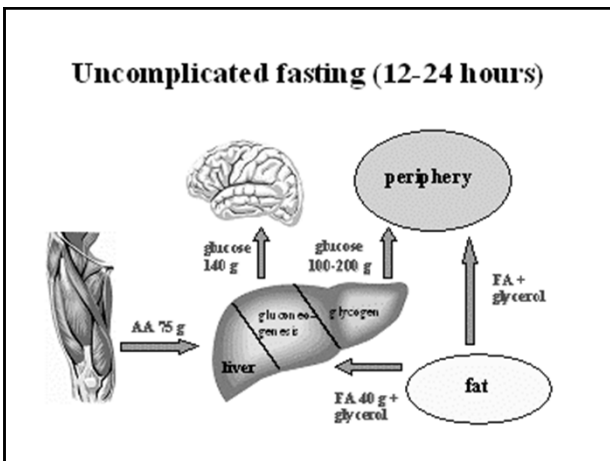
Podhranjenost

- 85% bolniki z rakom
- 25-75% iatrogeni vzrok

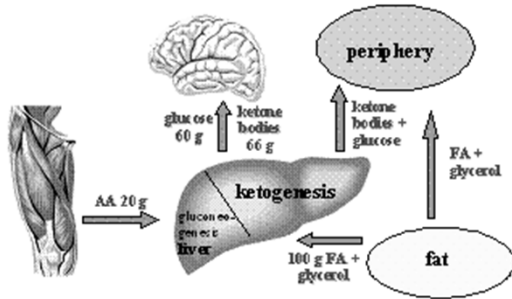
BAPEN report. Hospital food as treatment.: Allison SP (ed)1999.



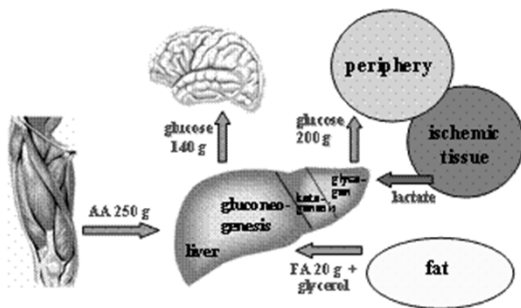
Zakaj izguba telesne mase negativno vpliva na zdravljenje in preživetje bolnika z rakom?



Uncomplicated fasting (7 days)



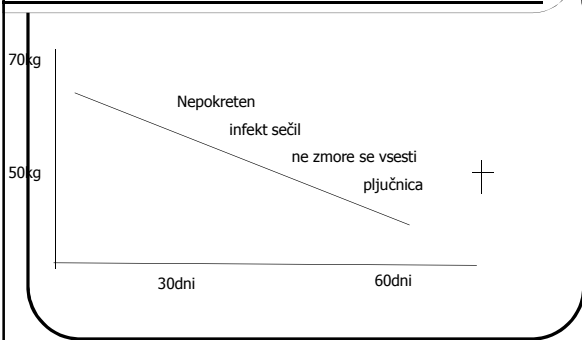
Stress fasting




STRADANJE	ENOSTAVNO	V STRESU
proteinski katabolizem (relativno)	↓	↑↑↑
proteinska sinteza (relativno)	↓	↑
dušikova bilanca	↓	↓↓
glukoneogeneza	↓	↑
ketogeneza	↑↑	-
obrat glukoze	↓	↑
glukoza v krvi	↓	↑
vnetni parametri	N	↑↑
telesna teža	↓↓	N ali ↓ (edem)
retenca vode in soli	?	↑↑↑
bazalni metabolizem	↓	↑
bolezensko stanje	<i>anorexia nervosa</i>	<i>malabsorbcija, hudo vnetje, rak</i>

Sobolev L (ed). Basics in clinical nutrition.

Naravni potek podhranjenosti....



Pertkiewicz, Department of Nutrition and Surgery, Varšava

	Pusta telesna masa (%izgube)	Komplikacije	Pridružena mortaliteta (%)
	10	Motena imunost, povečan riziko infekta	10
	20	Upočasnjeno celjenje ran. Šibkost, infekti	30
	30	Prešibek za sedenje, preležanine, rane se ne celijo	50
	40	Smrt, ponavadi pljučnica	100

Zakaj bolnik z rakom izgublja telesno težo ?

- Podhranjen
- Kaheksija



KAHEKSIJA

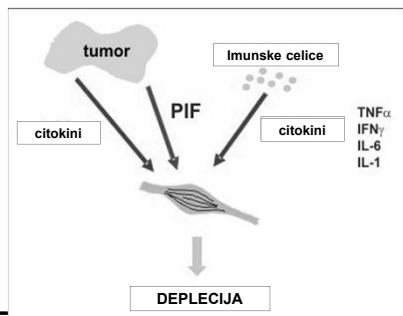
Razlike v opredelitvi sarkopenije, telesnega propadanja (wasting) in kaheksije

- *Sarkopenija*: izguba skeletne mišične mase
- *Telesno propadanje*: proces izgubljanja in propadanja telesnih struktur; lahko se razvije tudi kot posledica stradanja
- *Kaheksija*: sindrom, ki se razvije kot posledica katabolnih patofizioloških pogojev; **v nasprotju z telesnim propadanjem tudi ob zadostnem vnosu hrane.**

Delitev glede na patofiziološke procese in klinično pojavnost

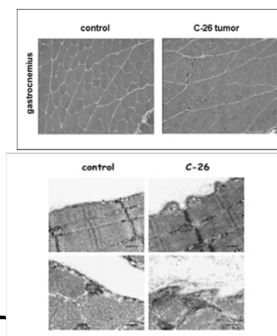
- *predklinično fazo*, za katero je značilno vnetno stanje, aktivacija intramuskularnih proteolitičnih sistemov in verjetno inhibicija anabolnih presnovnih poti, kar vodi v telesno propadanje (wasting)
- *klinično fazo*, za katero je značilna anoreksija, presnovne spremembe, izguba puste in maščobne telesne mase ter zmanjšana zmogljivost.

Rakasta kaheksija – možni mediatorji

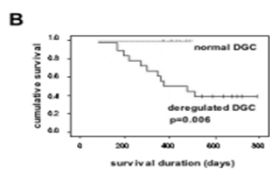
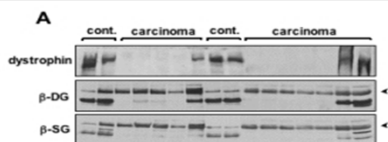


Patogeneza propada puste telesne mase

- Lizosomski sistem, katepsini
- Kalpainski sistem, cisteinske proteaze
- Ubiquitin proteosomski sistem
- Vlakna tipa 2
- Distrofin, disfunkcionalen pri bolnikih z tumorji prebavi



Motena ekspresija distrofina

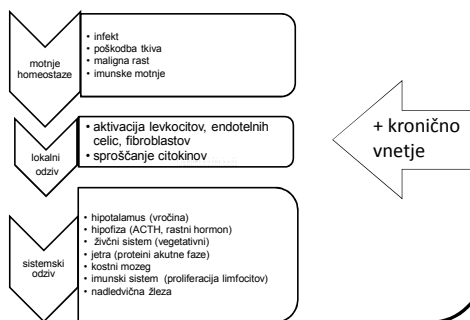


Splošna opredelitev kaheksije

- Glavni klinični znak kaheksije je izguba telesne teže pri odraslih ali zmanjšana rast pri otrocih.
- Anoreksija, vnetje, rezistenca na inzulin in povečana razgradnja mišičnih proteinov so pogosto povezani s telesnim propadanjem.
- Telesno propadanje pri kaheksiji se razlikuje od stradanja, s starostjo povezano izgubo mišične mase, primarne depresije, slabe absorpcije in hipotiroidizma ter je povezano s povečano obolevnostjo.
- Kriteriji za klinično diagnozo kaheksije (Tabela 1). V raziskovalne namene so predlagali razvrščanje bolnikov v tri skupine glede na izgubo telesne teže v zadnjih 3. do 6. mesecih: z blago (> 5 %), zmerno (> 10 %) oziroma hudo kaheksijo (> 15 %).

Evans 2008

Kaheksija je presnovna posledica vnetja !



Kriteriji kaheksije

osnovni kriterij	3 od 5 dodatnih kriterijev
<ul style="list-style-type: none"> • prisotnost kronične bolezni • izguba vsaj 5% tt 12 mes 	<ul style="list-style-type: none"> • zmanjšana mišična moč (meritev v najnižji terciili), • utrujenost, • anoreksija, • nizek indeks puste telesne mase, • patološki izvidi biokemičnih preiskav: <ul style="list-style-type: none"> - zvišanje vnetnih kazalcev : CRP>5,0 mg/L, IL-6>4,0 pg/mL, - anemija - Hb<120g/L, - hipoalbuminemija - Alb<32g/L)

Rakasta kaheksija

- Rakasta kaheksija je zapleten presnovni sindrom, za katerega je značilna izguba skeletnih mišic z ali brez izgube maščevja .
- Te izgube ne moremo preprečiti s konvencionalno prehransko podporo in vodi do progresivnega telesnega funkcionalnega popuščanja.
- Osnovna patofiziološka značilnost kaheksije je negativna energetska in beljakovinska bilanca, h kateri različno prispevata nezadosten vnos hranil in presnovne spremembe.

Lancet Oncology 2011

Rakasta kaheksija: diagnoza

Diagnostični kriteriji:

- Izguba telesne teže > 5% v zadnjih 6 mesecih (v odsotnosti enostavnega stradanja);

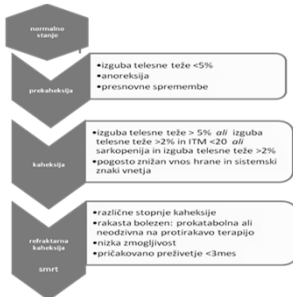
ali

- ITM < 20
- in vsaka izguba telesne teže > 2%;

ali

- Izguba skeletne mišične mase na udih do te mere da sovпада s sarkopenijo (moški < 7,26kg/m² in ženske < 5,45kg/m²)*#
- in vsaka izguba telesne teže > 2%.

Stadiji rakaste kaheksije



Kahektične presnovne spremembe: OGH

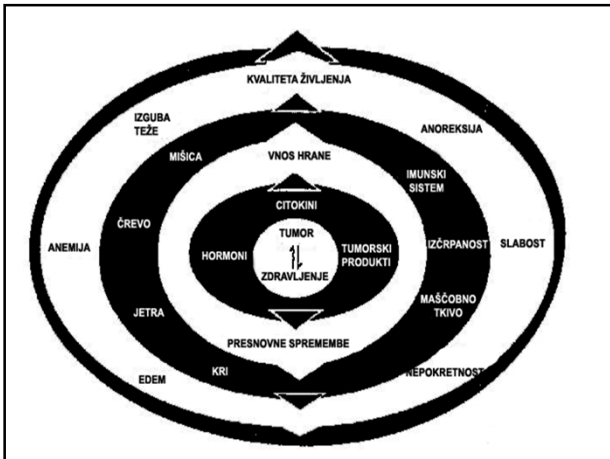
- Aktivacija glukoznih prenašalcev GLUT*1 in GLUT*3
- Povečana ekspresija heksokinaze 2
- Motena sinteza glikogena
- Povečana glukoneogeneza iz laktata, alanina in glicerola (Corijev cikel)
- Povečana skupna tvorba glukoze
- Inzulinska rezistenca v tkivih odvisnih od inzulina
- Zmanjšana toleranca za glukozo

Kahektične presnovne spremembe : B

- Sinteza mišičnih proteinov nespremenjena ali zmanjšana
- Razgradnja mišičnih proteinov nespremenjena ali povečana
- Zmanjšana privzem aminokislin v mišice
- Povečana sinteza proteinov akutne faze v jetrih
- Povečan obrat telesnih proteinov
- Sprememba aminokislinskega profila v plazmi
- Razgradnja beljakovin zaradi vpliva tumorskih celic

Kahektične presnovne spremembe : M

- Zmanjšanje maščevja in zaloga v mišičju
- Povečana lipoliza in motena oksidacija maščobnih kislin
- Povečan obrat maščobnih kislin in glicerola
- Povečana lipoliza zaradi vpliva tumorskih celic
- Povečana lipogeneza v jetrih
- Hiperlipidemija
- Povečana termogeneza v rjavem maščevju



Inui A, Meguid MM.
Cachexia and obesity: two sides of one coin?
Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2003 Jul;6(4):395-399.



Presnovne spremembe pri debelosti

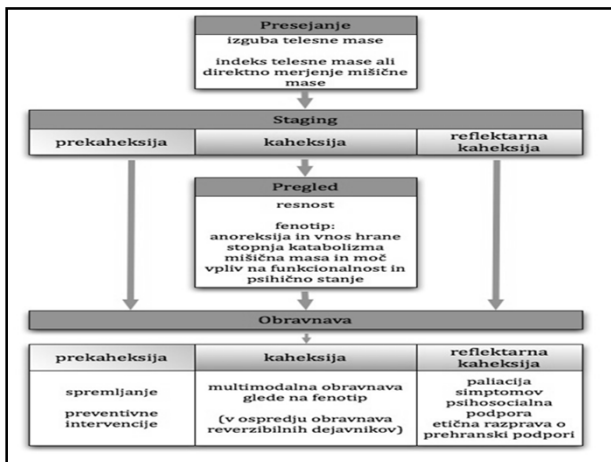
DEBELOST JE povezana s številnimi kroničnimi boleznimi in presnovnimi motnjami

- hiperinsulinemija,
- insulinska rezistenca,
- hiperglikemija,
- spremenjena presnova nekaterih hormonov.

→ **značilne presnovne motnje pri kroničnih katabolnih stanjih, ki povzročajo razvoj kaheksije**

Klinični algoritem za obravnavo kaheksije

- Pri bolniku vzporedno z diagnozo rakaste bolezni opredelimo tudi stanje presnove.
- Diagnoza presnovnega stanja nam omogoča podporno zdravljenje, ki poteka vzporedno s specifičnim zdravljenjem in upošteva klasična načela medicinske obravnave
- Koncept integrirane presnovne podpore v zdravljenje rakastih bolnikov omogoča modulacijo stresnih presnovnih sprememb in tako bolj uspešno zdravljenje rakaste bolezni.



Klinični algoritem - razlaga

- *Diagnozo kaheksije postavimo s presejanjem: izguba telesne mase in ITM oziroma direktna meritev mišične mase*
- *Opredelimo stadije kaheksije glede na diagnostične kriterije*

Opredelimo resnost kaheksije :
klinični fenotip, stopnjo katabolizma in....

Opredelimo resnost kaheksije in njen klinični fenotip:

- Anoreksija ali zmanjšan vnos hrane;
- Centralno povzročeno zmanjšanje apetita, kemosenzorne motnje (okus, vonj), zmanjšana motiliteta prebavil (zgodnja sitost, slabost), motnje motilitete distalnih prebavil (zaprtje);
- Redno preverjamo vnos hrane, predvsem beljakovin;
- Za individualno obravnavo uporabljamo kvantitativno analizo jedilnikov;
- Sekundarno zmanjšan vnos hrane: stomatitis, slabost, zaprtje, bolečine in slabe prehranske navade

- Stopnja katabolizma**
- Hiperkatabolizem je ključna a zelo variabilna značilnost kahektične presnove.
 - Povzroča ga lahko tumorska presnova, sistemski vnetni odziv in drugi, s tumorjem povezani učinki CRP- kazalec sistemskega vnetnega odziva
 - Kaheksija se lahko razvije tudi brez znakov splošnega sistemskega vnetnega odziva, zato kot indirektna kazalca katabolizma lahko upoštevamo neodzivnost tumorja na terapijo in hitrost napredovanja rakaste bolezni
 - Klinična uporabnost drugih dejavnikov, ki doprinejo k katabolizmu: insulinska rezistenca, dolgotrajno zdravljenje s kortikosteroidi, hipogonadizem in povečana poraba energije v mirovanju.

....mišično maso in moč, funkcionalno in psihološko stanje

Mišična masa in moč

- **Mišična masa**
- **klinična dostopnost metod določa njihovo uporabo, za prakso verjetno bioimpedanca**
- **Mišična moč: moč stiska roke (hand grip)**

Funkcionalno stanje:

- **vprašalnik EORTC-QOL-C30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer –Quality Of Life)**

ocena po Karnovsky skali

- **Psihološko stanje:**
individualna obravnava (vprašanja kot na primer: občutki ob simptomih, kot je stres oziroma stiska zaradi nejšečnosti in izgube telesne teže).

Multimodalna terapija

- **Prehranska podpora**
- **Telesna vadba**
- **Farmakološka terapija: protivnetna, antikatabolna**

Podhranjenost in kaheksija

- **Nezadosten**

vnos hranil povzroča podhranjenost in pospešuje kaheksijo



izguba telesne teže ob rakavi bolezni

Splošna načela prehranske podpore bolnikov

Kako?

Priporočila za prehransko obravnavo

- EBM
- Priporočila za prehrano bolnikov v bolnišnicah in domovih za starostnike
- ESPEN (www.espen.org)
- ASPEN (www.nutritioncare.org)
-

Prehranske potrebe

Priporočila prehranske obravnave bolnikov v bolnišnicah in domovih za staršje (2008,MZ)

1. Za načrtovanje prehranske podpore je nujna prehranska obravnava bolnika.

2. Energetske potrebe določimo glede na porabo energije in sposobnostjo bolnika za utilizacijo (izrabo) hranil.

V praksi si za **izračun energetske potreb** pomagamo s pravilom :

aktivni bolniki: 30-35 kcal/kg tt/d

ležeči bolniki: 20-25kcal/kg tt/d

Ta ocena je manj zanesljiva za zelo lahke bolnike (aktualna poraba energije/kg/tt je večja v tej skupini) in debele bolnike (ITT > 30), kjer računamo porabo glede na idealno telesno težo + 25%.

Pri klinični presoji energetske potreb nam pomaga redno spremljanje telesne teže, aktivnosti bolnika in intenzivnosti terapije.

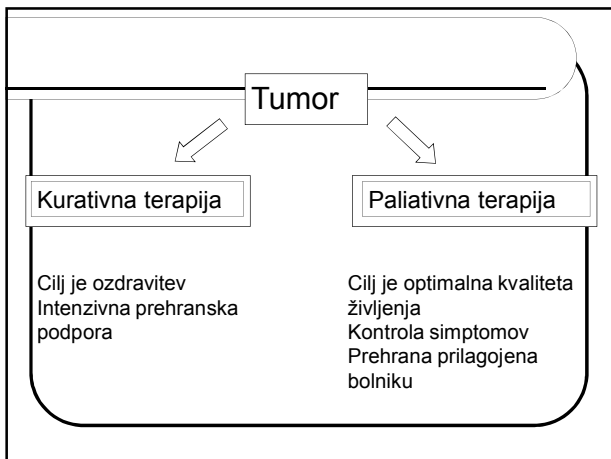
3. Potrebe po beljakovinah med boleznijo in rekonvalescenso so 1 - 1,5g/kg tt.

4. Vnos maščob: 30-50% neproteinskih kalorij, odvisno od individualne bolnikove tolerance za ogljikove hidrate in maščobe.

Realistični cilji prehranske podpore

Podhranjenost, že majhni ukrepi so učinkoviti!

Že stabilizacija telesne teže ali majhna pridobitev 1-2 kg tt je za bolnika, ki je izgubljal tt klinično pomembna
Fearon et al, JCO, 2006



Vzroki za suboptimalno prehransko terapijo kahektičnih bolnikov

- ✓ Osnovna prehrana bolnikov je nezadostna
- ✓ Nezadostno izobraženo in izvežbano zdravstveno osebje
- ✓ Težava v identifikaciji bolnikov, ki naj bi bili prehransko obravnavani

Prehranska obravnava

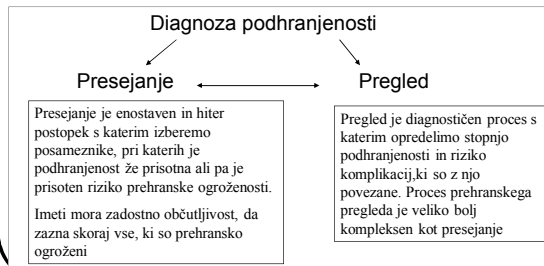


Prehranska obravnava

1. PREHRANSKO STANJE:

- 1.1 Presejanje
- 1.2 Pregled
- 2. Tehnike, ki jih uporabljamo za prehranski pregled
 - 2.1 Anamneza
 - 2.2 Fizični pregled
 - 2.3 Funkcionalni testi
 - 2.4 Laboratorijski parametri:
- 3. Ocena vnosa hrane
- 4. Terapevtski plan

PREHRANSKO STANJE: presejanje in pregled



Laboratorij

- Visceralni proteini (*albumini, t_{1/2}=21dni, transferin, prealbumin*)
- Proteini akutne faze (CRP...)
- Limfociti
- Izračun dušikove bilance (*proteinski katabolizem v nestresnih pogojih urea v urinu predstavlja 30-90% celokupnega dušika, ki ga izločimo*)
- Indeks kreatinin /višina (*somatski proteinski kompartment*)

- Uporabni za oceno prehranskega stanja in monitoriranje prehranske terapije

- Ni posameznega parametra, ki bi bil objektivno uporaben (premajhna občutljivost in specifičnost)
- **In vivo lahko merimo odziv na prehransko terapijo že s tehtanjem, stopnjo komplikacij, ki spremljajo zdravljenje in spremljanjem serumskih proteinskih markerjev.**
- *Vse laboratorijske meritve gledamo zmeraj v luči poteka bolezni in fizikalnega pregleda bolnika.*

Klinični dietetik

- Merjene prehranskega vnosa bolnika in primerjava z njegovimi prehranskimi potrebami, nam ne pove le ocene trenutnega stanja, ampak tudi ali je verjetno, da se bo bolnikovo prehransko stanje popravilo
- To je potrebno zapisati !!!
- Predstavlja orodje prehranske ocene in splošnega stanja bolnika
- Možne številne napake, potrebna kvalificirana oseba
- Osnova za terapevtski plan

Prehranska diagnoza

- Presnovna diagnoza
- Paralelna z terapijo rakaste bolezni

Ali je bolnik kahektičen?



- 1. Da
- 2. Ne

- Laboratorij: Hb 124, CRP 70, Levkociti 5.7, limfociti 1.1
- BMI: 23.66



Terapevtske možnosti

- Reverzibilna izguba telesne teže
 - Mehanični vzroki
 - Posledice zdravljenja



Z energetske in proteinske prehranske podpore je možno ponovno pridobiti tt

- Kaheksija

Presnovne spremembe



Z energetske in proteinske prehranske podpore **NI** možno ponovno pridobiti tt

Ottery FD. 1994. *Cancer Practice*. 2:123

Prehranska terapija???



Sedanje strategije za stabilizacijo tt

- Prehranska podpora /svetovanje
- Oralni prehranski dodatki
- Sondno hranjenje
- Totalna parenteralna prehrana (TPN)
- Farmakološki agensi



Prehranske potrebe

O Splošne

O Specifične → sodoben koncept
s specifičnimi substrati podpremo delovanje
posameznih tkiv in organov

**Prehranska obravnava bolnika je
nujen predpogoj za predpisovanje
prehranske podpore**

Prehranske potrebe

***Priporočila za prehrano bolnikov v bolnišnicah in
starostnike v domovih za ostarele***
Kozjek, Milošević (urednika)
Ministrstvo za zdravje 2008

Onkologija

Omega-3
maščobne
kisline

Dodatek 1,4-2 g EPA (vrsta omega-3 maščobnih kislin)
izboljša zdravljenje bolnikov z rakom.

C²

Ni zelo verjetno, da omega-3 maščobne kisline podaljšujejo
življenje pri bolnikih z napredovalim rakom.

C¹

KAJ?

Imunomodulatorne formule <i>Espen guidelines 2006</i>	
Priporočilo	Gradus
<ul style="list-style-type: none"> ● Kirurgija perioperativno in neodvisno od bolnikovega prehranskega statusa: velike operacije na vratu, velike abdominalne operacije, poškodbe 	A
<ul style="list-style-type: none"> ● IE Bolniki z blago sepsa (APACHE II <15) ARDS (omega-3 formule) 	B B

KAJ?

Bolnik z rakom in prehrana
<ul style="list-style-type: none"> ● <i>Ni čudežnih diet, ki bi pomagale bolniku z rakom k ozdravitvi.</i> ● Prehrana bolnika z rakom mora biti prilagojena presnovnim spremembam, ki se razvijejo pri bolniku z rakom ● Prehranska podpora rakastemu bolniku mora biti zagotovljena dovolj zgodaj in v bolniku najbolj primerni obliki.

Terapija podhranjenosti in kaheksije
<ul style="list-style-type: none"> ● 10% znanost ● 10% izkušnje ● 10% veščina ● 20% potrpežljivost ● 50% pripravljenost

Problem?

“... it is almost astonishing to find that health professionals in a modern society are incapable of providing one of the basics of care – the provision of food”

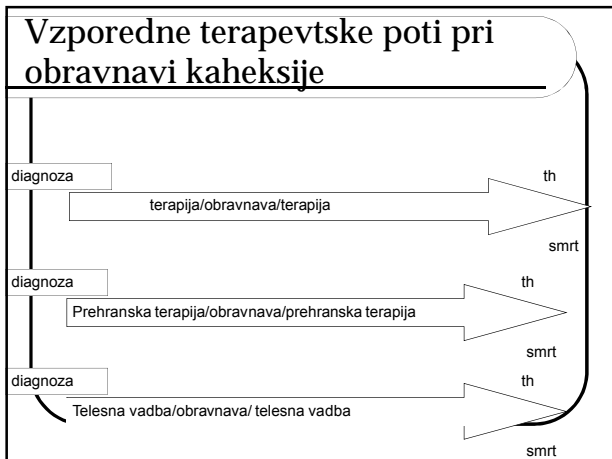
Ljungqvist O
Clin Nutr 2002; 21(6)449

Priporočila za telesno vadbo rak-1

- Varuje pred izgubo mišic in omogoča, da si jih po zdravljenju ponovno pridobite/izboljša kakovost življenja
 - Ohranja samostojnost in neodvisnost
 - Izboljša samopodobo
 - Pospeši okrevanje po zdravljenju
 - Manj utrujenosti
 - Več možnosti za socialne stike
 -
- Bolnik, ki se zdravi zaradi raka pogosto izgublja telesno kondicijo in je utrujen. Danes številne študije podpirajo spoznanja, da je telesna vadba v obdobju onkološkega zdravljenja in po njem za bolnike varna in ima številne ugodne fiziološke, psihološke ter socialne učinke.

Priporočila za telesno vadbo in prehrano -2

- Vadbe nikoli ne pričnite tešči in žejni!
- 2-4 ure pred vadbo zaužite lahek obrok, ki vključuje predvsem sladkorje (ogljikovi hidrati- OGH) in manjšo količino beljakovin ter maščob.
- V primeru intenzivnejše vadbe, ki traja dlje kot eno uro in se pri njej zadihate priporočamo, da v uri pred treningom zaužite prigrizek, ki vsebuje 1g OGH na kilogram telesne teže (lahko prebavljiva živila, ki vsebujejo sladkorje, energijska ploščica, gel, napitek).
- Vsaj pol ure pred vadbo zaužite približno 300-400 ml tekočine, to je lahko športna energijska pijača ali pa voda, ki jo zaužijete s prigrizkom v uri pred vadbo.
- Tekočino pijte tudi med vadbo, da boste sproti učinkovito nadomeščali njeno izgubo!
- Če vadba ni zelo intenzivna in traja manj kot eno uro in se pri njej niste zelo zadihali ter spotili, vam bo lahko zadoščala že voda ali drugi napitek, predvsem za to, da ne boste imeli občutka žeje in suhih ust.
- Pri intenzivnejši vadbi, ki traja dlje kot eno uro in se pri njej močno zadihate ter spotite (lahko tudi zaradi visoke temperature v ozračju) pa vam svetujemo, da na vsako uro vadbe zaužijete okoli 500 ml športnega napitka (porazdelite ga na vsakih 15-20 minut), ki je obogaten z OGH in natrijem (za nadomeščanje izgube energije in soli).
- Med vadbo ne pozabite na gorivo!
- Pri intenzivnejši vadbi morate nadomeščati porabo glikogena («rezervnega goriva»), zato priporočamo, da zaužijete vsaj 50 g OGH na uro (v obliki športnih napitkov, energijskih ploščic ali gelov).

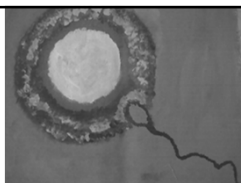


ZAKLJUČKI

- Prehranska podpora bolnikov preprečuje podhranjenost in zavira razvoj kaheksije
- Prevalenca kaheksije je pogosta in klinično relevantna, povečuje stroške zdravljenja in vpliva na kvaliteto bolnikovega življenja
- Prehranska terapija je (?) neodvisna od bolnikovega prehranskega stanja (prehranska podpora + protivnetna terapija (EBM))
- Zgodaj v poteku bolezni
- Telesna vadba : osnovni ukrep proti propadanju mišic

antikahektična terapija naj poteka vzporedno z zdravljenjem bolezni

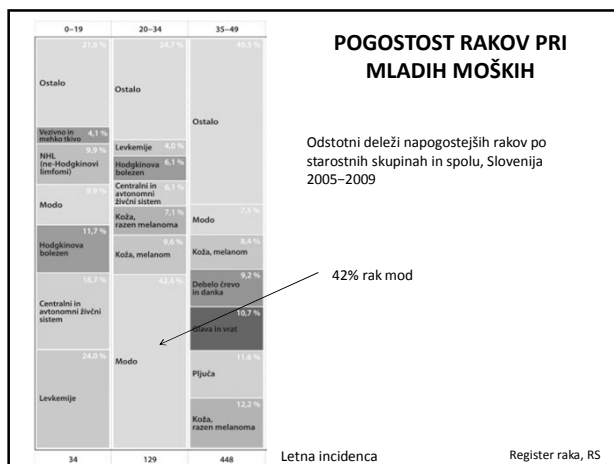


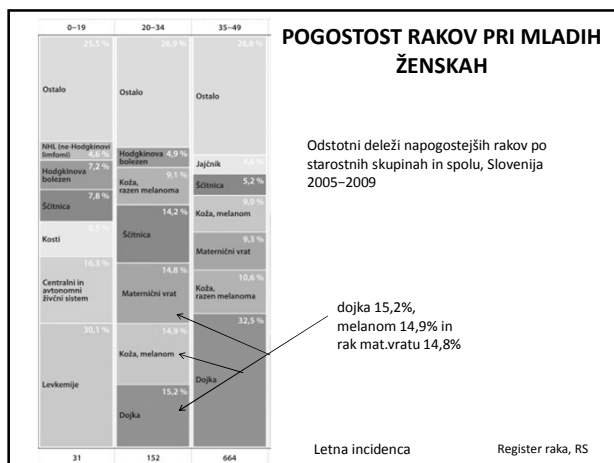


Vpliv sistemskega zdravljenja raka na spolnost in plodnost

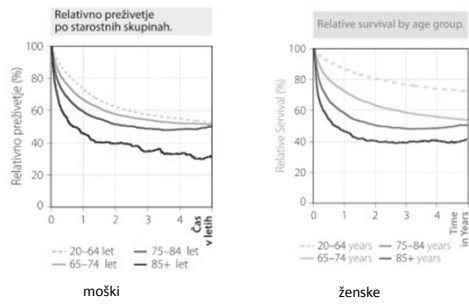
dr. Marina Mencinger dr. med.
Onkološki Inštitut Ljubljana

Dnevi Internistične Onkologije
Nov 2013

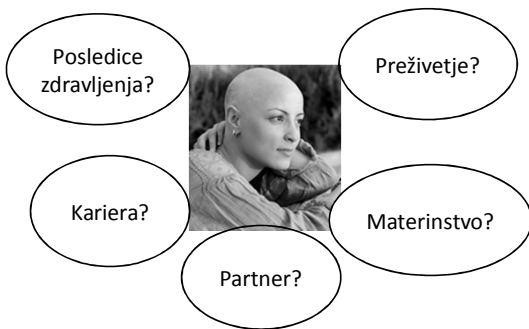




RELATIVNO PREŽIVETJE PO STAROSTNIH SKUPINAH



S ČIM SE SOOČAJO MLADI Z RAKOM



ODLAGANJE MATERINSTVA



Povprečna starost matere

	1982	1992	2002	2011	2012
Živorajeni otroci	28.894				21.938
vseh otrok	25,4	26,4	28,8	30,4	30,5
prvega otroka	23,1	24,2	27,2	28,8	28,9

SURS; IVZ

KAJ VPLIVA NA PLODNO SPOSOBNOST



- Plodna sposobnost pred zdravljenjem
- Rak (rak testisov)
- Starost
- Vrsta KT in odmerek
- Odmerek (posamezni in skupni) obsevanja velikost polja
- Vrsta kirurgije
- Genetski polimorfizmi

KAKO OCENJUJEMO PLODNO SPOSOBNOST

M: pregled semenskega izliva.



Ž: starost,
število antralnih foliklov (UZ)
FSH (folikel stimulirajoči hormon)
AMH (anti Mullerjev hormon)



Helena Meden-Vrtovec, Zdravniški vestnik, 2010

VPLIV OBSEVANJA NA NEPLODNOST

- V splošnem obsevanje bolj okvari gonade kot citostatiki.
- Odmerek 2 Gy okvari 50% ovarijske rezerve oz povzroči dolgotrajno azospermijo.
- Sterilizirajoča doza upada s starostjo
Ž: Pri 30.letih.....14,3 Gy
- Gonade niso vedno neposredno v obsevalnem polju, so pa izpostavljene sipanemu sevanju (npr. pri obsevanju trebuha pod prepono, medenice)

VPLIV OBSEVANJA NA PLODNO SPOSOBNOST

ŽENSKÉ

Akutna okvara jajčnikov ali prezgodnja okvara jajčnikov.
Slabša plodnost, hipogonadizem.
Anatomske spremembe maternice in nožnice-zapleti med nosečnostjo, motnje pri spolnosti.

MOŠKI

Prehodna ali trajna okvara spermatogeneze.
Okvara Leydigovih celic (redkeje)
Slabša plodnost.
Hipogonadizem.

VPLIV OBSEVANJA NA PLODNO SPOSOBNOST

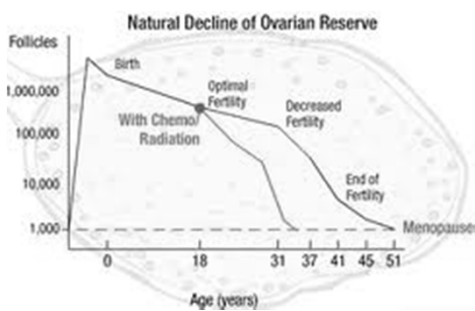
obsevanje glave, celega telesa

Primarni hipogonadizem po zdravljenju Hodg. limfoma se pojavi pri 47% bolnikov, od tega pri 60% moških in 25% ženskah. Najpomembnejši dejavnik tveganja je pelvično obsevanje ter KT.

Sekundarni hipogonadizem nastopi po obsevanju glave, ki povzroča motnje delovanja hipotalamo-hipofizne osi, kar lahko vodi do primarne hipotalamične in hipofizne disfunkcije s posledično motenim sproščanjem gonadotropinov.

Zadravec Zaletel, Radial Oncol 2010

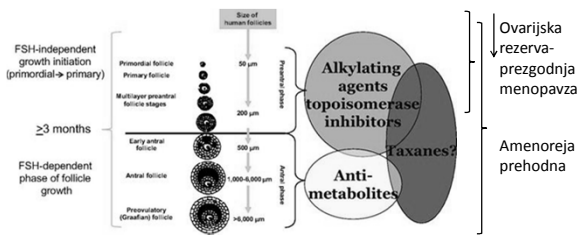
VPLIV KT NA PLODNOST pri ž



1. Akutna odpoved jajčnika, ki je večinoma prehodna (zavisi od starost!).
2. Zgodnja odpoved jajčnika-prezgodnja menopavza.

Fornier MN, Cancer 2005; Sukumvanich P, Cancer 2010

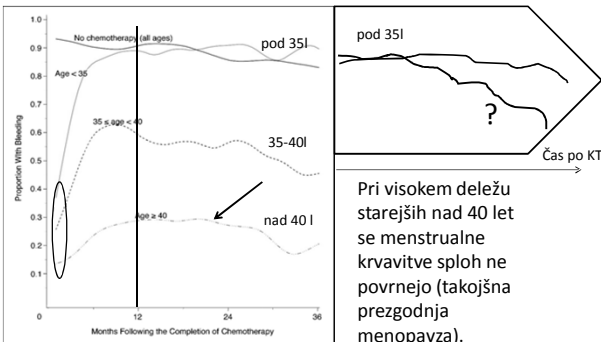
VPLIV RAZLIČNIH CITOSTATIKOV NA PLODNOST pri ženski



Citostatiki okvarjajo tudi stromo jajčnika (žile).

Rodriguez-Wallberg, The Oncologist, 2013

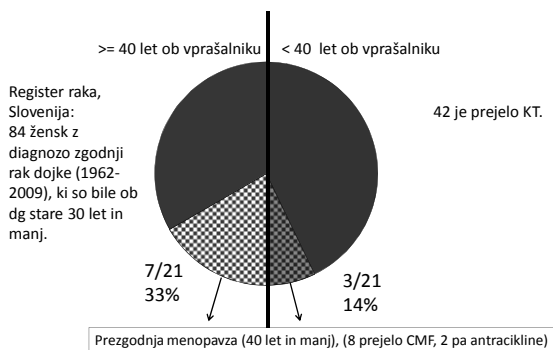
MENSTRUALNE KRVAVITVE PO KT GLEDE NA STAROST



Pri visokem deležu starejših nad 40 let se menstrualne krvavitve sploh ne povrnejo (takojsna prezgodnja menopavza).

Petrek et al. JCO, 2006; Sukumvanich P, Cancer, 2010

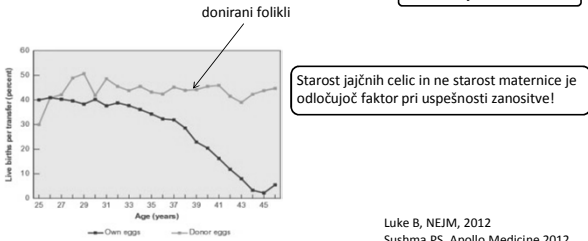
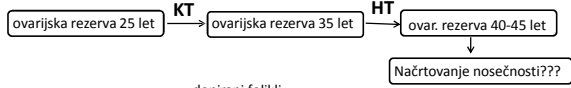
KOLIKŠEN DELEŽ ZELO MLADIH ŽENSK, ZDRAVLJENIH S KT DOŽIVI PREZGODNJO MENOPAVZO



Podatke zbrala dr. Jasna But

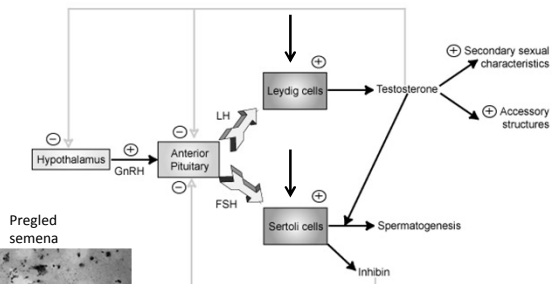
KOLIKŠEN JE VPLIV ZDRAVLJENJA RAKA NA PLODNOST PRI 25 LETNI ŽENSKI?

Ali je smiselna napotitev k specialistu za reprodukcijo?



Luke B, NEJM, 2012
Sushma PS, Apollo Medicine 2012

VPLIV KT NA SPERMATOGENEZO



1. Azospermija
2. Prim. hipogonadizem

VPLIV RAZLIČNIH CITOSTATIKOV NA PLODNOST PRI MOŠKIH

Skupina	Snov	Tveganje za trajno okvaro spermatogenezne
ALKILIRAJOČI	ciklofosfamid	visoka
ANTIMETABOLITI	metotrexat	nizka
ANTRACIKLINI	doxorubicin	srednje
RASTL ALKALOIDI	vincristin etoposid	nizka
PLATINE	cisplatin	srednja

Plodnost pri moških se lahko povrne več let po zdravljenju.

Mulhal, Fertility preservation in male cancer patients, 2013

VPLIV TARČNIH, HORMONSKIH ZDRAVIL IN KIRURGIJE NA PLODNOST

Rituximab, transtuzumab-ni podatkov
Imatinib-malo podatkov, M-nekaj podatkov o vplivu na spermatogenezo
Ž –kontradiktorni izsledki
Bevacizumab-slabša plodna sposobnost

Tamoksifen-manjša verjetnost povrnitve menstrualnega cikla
Antiandrogeni zmanjšana plodnost, atrofija testisov
LHRH agonisti zmanjšana plodnost, atrofija testisov

Kirurško zdravljenje
Prostata: erektilna disfunkcija,
Germinalni tumorji: retroperitonelana limfadenektomija-
motnje ejakulacije

Malozowski, NEJM, 2008; Apperley, 2009, J Natl Compr Canc Netw; Ronn D, Curr Oncol 2013
W Hamish, Lancet 2005, ASCO guidelines 2013

KVALITETA ŽIVLJENJA-OHRANJEVANJE PLODNOСТИ



ALI SI BOLNIKI ŽELIJO oz SO DELEŽNI SVETOVANJA GLEDE PLODNOСТИ

- 57% žensk starih 40 let in manj je izrazilo željo po svetovanju ob postavitvi diagnoze rak dojke
- 29% žensk je izjavilo, da je bilo zdravljenje prilagojeno zaradi ohranjanja plodnosti
- 34% žensk je bilo deležnih posveta glede vplivov zdravljenja na plodnost.
- ❖ Le 24 % moških se odloči za shranjevanje semena pred zdravljenjem

Partridge et al., JCO, 2004, Duffy et al., 2005, Fertility Hope 2007

OHRANJANJE PLODNOSTI

KDO?

Vsi bolniki z rakom v reproduktivnem obdobju, vključno z otroci (starši), pri katerih zdravljenje raka predstavlja tveganje za zmanjšano plodnost oz izgubo le-te in ki želijo tovrstno svetovanje.

VLOGA ONKOLOGA:

- Svetovanje o vplivih zdravljenja na plodno sposobnost
- Svetovanje o tveganju za ponovitev raka
- Pravočasna napotitev na multidisciplinarni konzilij (ginekolog, embriolog, onkolog)
- Napotitev do psihologa ob psihičnem stresu.
- Prilagoditev onkološkega zdravljenja?
- Dokumentiranje posveta v zapisih

MULTIDISCIPLINARNI KONZILIJ NA GINEKOLOŠKI KLINIKI



Onkolog
Specialist ginekolog-specialist za reprodukcijo
Embriolog

Kontaktna tel. številka: 01 522 62 60 ali 01 522 62 61

Intranet : ZNANJE -Hranjenje genetskega materiala

Sestanek se skliče v 24 urah!

VPRAŠANJA MLADIH Z RAKOM

Ali in v kakšni meri bo zdravljenje raka vplivalo na plodnost/spolnost pri meni?

Kako lahko ohranim plodnost?

Ali tvegam, da se rak ponovi, če zanosim?

Ali je stimulacija jajčnikov varna?

Kdaj lahko poskušam zanositi po /med zdravljenjem?

So genetske okvare pri plodu pogostejše po zdravljenju raka?

OHRANJANJE PLODNOSTI-KONZERVATIVNO KIRURŠKO ZDRAVLJENJE

Nizkomalignni tumorji, nizkega gradusa, nizek stadij

Karcinom materničnega vratu
Radikalna trahelektomija-cervikektomija. Stadij IA2 in IB raka cervixa s premerom manj kot 2 cm ter invazijo manj kot 10 mm.

Epitelijski ovarijski karcinom
Ovarijska cistektomija unilat. za zgodnje stadije ovarijskega karcinoma.

Germinalni tumorji, Karcinom prostate, Rak pelvičnega dna:
Kirurški poseg z varovanjem nevrovaskularnega snopa, ki prevaja dražljaje za erekcijo

ASCO, Fertility preservation for patients with cancer, 2013

SUPRESIJA JAJČNIKOV/TESTISOV Z GONADOTROPINI-NAČIN OHRANJANJA PLODNOSTI?

Več raziskav (randomizirane kot nerandomizirane).

Kontradiktorni izsledki. Vloga LHRH agonistov pri zaščiti delovanja jajčnikov/testisov ostaja nejasna in se rutinsko ne priporoča.

N. H. Turner, A. Annal Oncol 2013; ASCO guidelines, 2013, Fertility preservation in patients with cancer

NAČINI OHRANJANJA PLODNOSTI

ŽENSKÉ

- Zamrznitev embrijev
- Zamrznitev oocitev
- Zamrznitev ovarijskega tkiva
- Transpozicija jajčnikov

Eksperimentalno

- Zamrznitev tkiva jajčnikov (spolno nezreli)

MOŠKI

- Zamrznitev semena
- Zamrznitev tkiva testisov (spolno zreli)

Eksperimentalno:

- Zamrznitev tkiva testisov (spolno nezreli)

Če moški odda seme med oz takoj po zdravljenju raka, opozoriti na večje tveganje za genetske napake.

ASCO guidelines. JCO, 2013

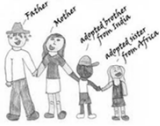
DRUGI MOŽNI NAČINI NAČRTOVANJA DRUŽINE



Donacija jajčnih celic



Donacija semena

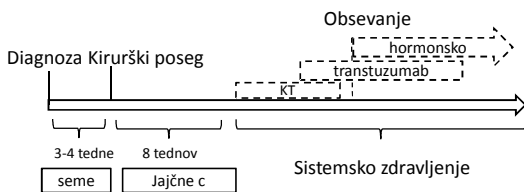


Posvojitev



Nadomestno materinstvo
v Sloveniji ni dovoljeno

KDAJ JE NAJPRIMERNEJŠI ČAS ZA STIMULACIJO JAJČNIH FOLIKLOV/ODDAJO SEMENA?

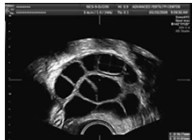


Zgodnja napotitev pred kirurškim posegom omogoča večkratno stimulacijo jajčnikov in več jajčnih celic.

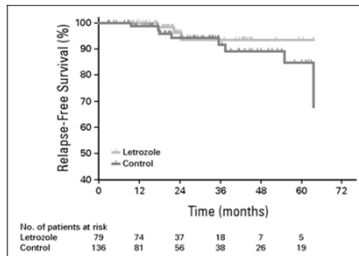
BRCA pozitivni imajo slabši odgovor na stimulacijo jajčnikov.

Lee, JCO, 2009

VARNOST STIMULACIJE JAJČNIKOV?



SLABOSTI: kratek čas opazovanja-2 leti

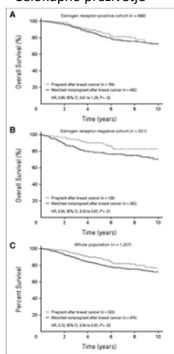


STIMULACIJA JAJČNIKOV SE ZDI VARNA V OPAZOVANEM ČASU.

Azim A et al. JCO 2008

ZANOSITEV PO ZDRAVLJENJU RAKA DOJKE JE VARNA hormonsko odvisen rak dojke

Celokupno preživetje

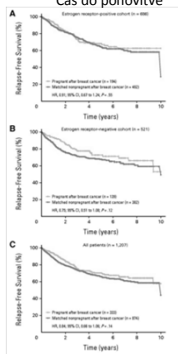


ER+

ER-

vse

Čas do ponovitve



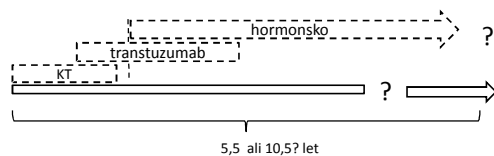
zanosile
niso zanosile

Nosečnost ni zaščitna ter hkrati ne prinaša povečanega tveganja za ponovitev bolezni.

Azim H A et al. JCO 2013;31:73-79

OPTIMALNI ČAS ZA ZANOSITEV PO ZDRAVLJENJU RAKA

- 6-12 m po zaključenem sistemskem zdravljenju
- 2 leti po postavitvi diagnoze
- po zaključenem hormonskem zdravljenju; (vsaj 2-3 leta!)
- transtuzumab in potencialno tamoksifen sta teratogena!



Raziskava v teku: BIG NABCG: VARNOST PREKINITVE DOPOLNILNEGA HORMONSKEGA ZDRAVLJENJA zaradi planirane nosečnosti.

PRIPOROČAJO SE PREISKAVE ZA ZAMEJITEV BOLEZNI PRED NAČRTOVANO ZANOSITVIJO.

Cardoso F, Eur J Cancer, 2012

GENETSKE OKVARE PRI PLODU

PRI PLODU SPOČETEM PO ZDRAVLJENJU RAKA NI POVEČANEGA TVEGANJA ZA GENETSKE BOLEZNI.

Table 1. Genetic Disease in Offspring of Cancer Survivors and Sibling Controls

Genetic Disease	Survivor Offspring (n = 6,129)		Sibling Offspring (n = 3,101)	
	Number	%	Number	%
Cytogenetic abnormality	7	0.1	6	0.2
Single-gene (Mendelian) disorder	14	0.2	8	0.3
Simple malformation	136	2.2	97	3.1
Total	157	2.6	111	3.6

Green, JCO, 2009

**IZID NOSEČNOSTI PRI PARTNERKAH MOŠKIH,
KI SO BILI ZDRAVLJENI ZA RAKOM**

- Predhodno zdravljenje ni vplivalo na izid nosečnosti pri partnerkah preživelih po raku.

**IZID NOSEČNOSTI PRI ŽENSKAH, KI SO BILE
ZDRAVLJENE ZA RAKOM**

- Otroci žensk z rakom, ki so bile zdravljene z **obsevanjem medenice** so bili rojeni prezgodaj, imeli nizko porodno težo.
- Zdravljenje z **doxorubicinom** neodvisno poveča tveganje za nizko porodno težo.
- Večje tveganje za splav po **obsevanju glave**.

Green et al., JCO, 2009

SPOLNOST JE POMEMBNA

Spolnost je sinonim za telesno zadovoljstvo, intimnost, nežnost.

Spolnost je sestavni del čutnosti ali senzualnosti.

Potrjuje nas, nam daje občutek, da smo privlačni.

Spolnost nam daje občutek življenja v nasprotju z diagnozo kot je rak.



*MOTNJE V SPOLNOSTI SO POGOSTE IN
DOLGOTRAJNE POSLEDICE ZDRAVLJENJA ZA
RAKOM.*

POZABLJEN VIDIK KVALITETE ŽIVLJENJA PO ZDRAVLJENJU RAKA

35-50% bolnikov po zdravljenju raka doživlja motnje v spolnosti, ki so direktno povezane z zdravljenjem raka. Zdravniki se pogosto ne čutijo dovolj izkušeni in samozavestni, da bi načeli pogovor o spolnosti. Menijo, da lahko bolnike s tem spravijo v neugoden položaj in pričakujejo, da bodo bolniki sami načeli pogovor. Bolniki pogosto menijo, da tema spolnosti ni primerna oz, da jim ni možno pri tem pomagati. Pogosto ne želijo izpasti kot nevhaležni, ko pa jim je zdravljenje rešilo življenje.

Odgovornost za pogovor na temo spolnosti leži na ramenih zdravnikov, ki morajo bolnikom svetovati o vplivu zdravljenja na spolnost in pomagati bolnikom, da se vrnejo v polno življenje.

VZROKI ZA MOTNJE V SPOLNOSTI PO ZDR. RAKA

- Druge „skrbi“
- Hormonsko zdravljenje ali moteno hormonsko ravnotežje
- Depresija
- Sprejemanje svojega telesa (dojke, limfedem, izpadanje las, povečanje telesne teže..)
- Erektile motnje
- Motnje v ejakulaciji
- Kronične bolečine v pelvičnem dnu

Bolnikom je potrebno povedati, da ni medicinskih kontraindikacij za spolno intimnost . Uporaba kontracepcijske zaščite!

KATERO HORMONSKO ZDRAVILO?

Življenska kvaliteta vs. Učinkovitost zdravljenja

RAK DOJKE
 Tamoksifen
 Disparevnija (31%).
 Aromatazni inhibitorji
 V večji meri nezadovoljne s spolnim življenjem (42%).
 Več disparevnije (54%).

RAK PROSTATE
 Antiandrogen
 V manjši meri vpliva na spolne motnje kot LHRH agonist

 Intermitentno hormonsko zdravljenje-metastski rak
 Boljša kvaliteta življenja, primerljiva učinkovitost s kontinuiranim zdravljenjem.

Baumgart J, Menopause, 2013; Klotz, Curr Oncol, 2012

SPOLNE MOTNJE PRI Ž

VAGINALNA ATROFIJA

- Nizke vrednosti estrogenov
- Pogostejša pri ženska, ki prejemajo AI

ZDRAVLJENJE

- Nehormonski lubrikanti
- Lokalni estrioli. Varnost uporabe ni bila proučena!!!

Pri hormonsko neodvisnih rakih: šibek vaginalni estradiol

- Ni podatkov o varnosti nadomestne hormonske terapije pri ženskah s hormonsko negativnimi tumorji

DISPAREVNUIA

Posledica vaginalne atrofije ter obrambne kontrakcije pelvičnega dna.

ZDRAVLJENJE: rehabilitacija pelvičnega dna.

MENOPAVALZALNI SIMPTOMI pri Ž

VROČINSKI OBLIVI

Sprememba življenjskega stila (odstanev stimulusov kot pekoča hrana, alkohol, sušilci las, anksioznost)

Antidepresivi-preveriti intrakcije s tamoksifenom! !!

Negativni vpliv na spolnost!

sertraline ZOLOFT

venlafaxine EFECTIN

gabapentin LYRICA (ne vpliva neg na spolnost),

clonidine CATAPRESAN

Akupunktura

SPOLNE MOTNJE PRI MOŠKIH PO ZDRAVLJENJU RAKA

- Eretilna disfunkcija
- Motnje pri ejakulaciji
- Hipogonadizem-znižana raven testosterona ter klinični znaki (primarni, sekundarni).

SPOLNE MOTNJE PRI MOŠKIH PO ZDRAVLJENJU RAKA

HIPOGONADIZEM

motnje koncentracije, depresija, anemija, zamaščenost, zaspanost, pomankanje energije, zmanjšan libido, ginekomastija, manjša sekporaščenost, majhni testisi, zmanjšana plodnost, manjša mišična masa, vročinski oblivi.

Povečano tveganje za OSTEOPOROZO IN KARDIOVASKULARNE BOLEZNI.

Nadomestno zdravljenje s testosteronom. Pri M, ki želi ohraniti plodnost ne eksogenega testosterona, ker suprimira GnRH!

EREKILNA DISFUNKCIJA:

- **Oralni inhibitorji fosfodiesteraze** (sildenafil –Viagra®) pri bolnikih po op. z varovanjem živčnega snopa ali po radikalnem obsevanju. Zgodnje jemanje sildenafilila po operaciji zveča možnost, da se normalna erektilna funkcija povrne.
- Vakumska črpalka, elektromagnetni valovi, penilne proteze

Sedmak, Onkologija, 2004

TEŽAVE PRI SPOLNOSTI SO ZAPLETENE



"With him taking viagra and you taking prozac, I don't know what the problem could be ..."

AMBULANTA ZA SPOLNE MOTNJE
Center za mentalno zdravje, Zaloška 29, Lj

ODPRT PRISTOP PRI SPOLNOSTI

- Družbeno zaznamovana.
- V spolnosti ni normativov.
- Različna spolna usmerjenost-partner
- Miti o spolnem življenju starejših/samskih

Odprt pristop pri pogovoru z bolniki ne glede na njihovo spolno usmerjenost, starost in spolne norme.

Nacionalni program-rehabilitacija pri raku dojke, Švedska 2012

ZAKLJUČEK

- Zdravljenje raka lahko zmanjša plodno sposobnost.
- ZGODNJA NAPOTITEV NA MULTIDISCIPLINARNI KONZILIJ za ohranjanje plodnosti.
- Nosečnost po zdravljenju raka je varna, tudi za hormonsko odvisne rake.
- Genetske okvare ploda niso bolj pogoste pri bolnikih po zdravljenju raka
- Motnje v spolnosti so pogostno „ne-namerno“ spregledane.

VPRAŠALNIKI ZA BOLNIKE O MOTNJAH PRI SPOLNOSTI PRED IN PO ZDRAVLJENJU RAKA. VKLJUČITEV SPOLNOSTI V REHABILITACIJSKI PROCES. IZOBRAŽEVANJA NA TEMO RAKA TER SPOLNOSTI.

Preprečevanje in zdravljenje slabosti in bruhanja med sistemskim zdravljenjem raka

Erik Škof
Dan internistične onkologije
22. 11. 2013

Slabost in bruhanje

- Nedvomno najbolj nezaželen učinek sistemskega zdravljenja raka
- V zadnjih dvajsetih letih napredek pri spoznavanju patofizioloških procesov oz. signalnih poti
- Zdravila, ciljno usmerjena proti mediatorjem, ki so udeleženi pri slabosti in bruhanja

Slabost in bruhanje

- Definicija
- Patofiziologija
- Razdelitev
- Stopnje emetogenosti
- Antiemetiki

Razdelitev slabosti in bruhanja

- Akutna
 - Znotraj 24 ur po aplikaciji kemoterapije, začetek 1-2 ure po aplikaciji KT, vrh po 4-6 urah
- Kasna
 - Več kot 24 ur od aplikacije KT, vrh po 48-72 urah
- Anticipatorna
 - Pojavi se pred aplikacijo kemoterapije (pogojni refleksi po predhodnji neugodni izkušnji)
- Prebijajoča
 - Pojav kljub predhodnji preventivni terapiji slabosti in bruhanja
- Refraktarna
 - Pojav kljub preventivni terapiji in dodatnemu zdravljenju

Stopnje emetogenosti

- Emesis – bruhanje
 - emeticus - latinsko
 - emetikos - grško
- Emetogenost je odvisna od:
 - Vrste in odmerka protitumorskega zdravila
 - Visoko emetogena (>90% verjetnost bruhanja)
 - Zmerno emetogena (30-90% verjetnost bruhanja)
 - Nizko emetogena (10-30% verjetnost bruhanja)
 - Minimalno emetogena (<10% verjetnost bruhanja)
 - Bolnika
 - Starost, spol, uživanje alkohola, potovalna slabost, bruhanje v nosečnosti, anksioznost, bruhanje ob predhodnjem zdravljenju s kemoterapijo, sočasne bolezni,...

Tabela 1: Visoko emetogena intravenska protitumorska zdravila (smernice NCCN)

Visoko emetogena i.v. protitumorska zdravila	>90% verjetnost bruhanja
	AC*
	Cisplatin
	Ciklofosamid > 1500 mg/m ²
	Dakarbazin
	Doksorubicin ≥ 60 mg/m ²
	Epirubicin > 90 mg/m ²
	Ifosfamid ≥ 2 g/m ²
	Karmustin > 250 mg/m ²
	Mekloreタミン
	Streptozocin

* kombinacija doksorubicina ali epirubicina s ciklofosamidom

Tabela 5: Srednje do visoko emetogena peroralna protitumorska zdravila (smernice NCCN)

Srednje do visoko emetogena p.o. protitumorska zdravila	>30% verjetnost bruhanja
	Altretamin
	Busulfan $\geq 4 \text{ mg/m}^2$
	Ciklofosamid $\geq 100 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$
	Krizotinib
	Estramustin
	Etoposid
	Lomustin
	Mitotan
	Prokarbazin
	Temozolomid $>75 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$
	Vismodegib

Tabela 6: Minimalno do nizko emetogena peroralna protitumorska zdravila (smernice NCCN)

Minimalno do nizko emetogena protitumorska zdravila	<30% verjetnost bruhanja	
Aksitinib	Everolimus	Pazopanib
Beksaroten	Fludarabin	Regorafenib
Bosutinib	Gefitinib	Sorafenib
Busulfan $\geq 4 \text{ mg/dan}$	Hidroksiurea	Sunitinib
Kabozantinib	Imatinib	Talidomid
Kapecitabin	Lapatinib	Topotekan
Klorambucil	Lenalidomid	Trametinib
Ciklofosamid $<100 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$	Melfalan	Tretinoin
Dasatinib	Merkaptopurin	Vandetanib
Dabrafenib	Metotreksat	Vemurafenib
Erlotinib	Nilotinib	Vorinstat

Antiemetiki

- Visok terapevtski indeks za preprečevanje akutne in kasne slabosti in bruhanja*:
 - Antagonisti 5-HT3 receptorjev
 - Glukokortikoidi
 - Antagonisti Neurokinin-1 receptorjev
- Nižji terapevtski indeks za preprečevanje slabosti in bruhanja:
 - Antagonisti dopamina
 - Anksiolitiki (anticipatorna slabost in bruhanje),...

* Hesketh PJ. N Engl J Med. 2008

Antagonisti 5-HT3 receptorjev

– Prva generacija: dolasetron, granisetron, ondansetron, tropisetron

- Enakovredni so si po učinkovitosti*
- Efekt plato-ja**
- Enkratni odmerek enakovreden večkratnim
- V kombinaciji s kortikosteroidi boljši učinek
 - 70 - 85% brez bruhanja, 60-70% brez slabosti pri visokoemetogeni kemoterapiji
- Peroralna oblika je enakovredna intravenski
- Neželeni učinki:
 - » obstipacija, glavobol, motnje srčnega ritma***

* Billio A, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2010

** Gandara DR, et al. Support Care Cancer. 1998

*** Mason JW, et al. Clin Cancer Res. 2012

Antagonisti 5-HT3 receptorjev

– Druga generacija: palonosetron

- 30-100x močnejša vezava na 5-HT3 receptor
- Daljši čas vezave na 5-HT3 receptor (t1/2 40h)
- Ne povzroča sprememb v EKG*
- V monoterapiji je bolj učinkovit kot ondansetron in dolasetron pri zmerno emetogenih shemah**
 - » 81% vs. 79% brez akutne slabosti
 - » 74% vs. 55% brez pozne slabosti
- V kombinaciji s kortikosteroidi je bolj učinkovit pri preprečevanju pozne slabosti kot prva generacija 5-HT3 receptorjev v kombinaciji s kortikosteroidi***

* Gonullu G, et al. Support Care Cancer. 2012

** Eisenberg P, et al. Cancer. 2003

*** Saito M, et al. Lancet Oncol. 2009

Glukokortikoidi

- Zdravilo: deksametazon
 - Deksametazon v kombinaciji z antagonisti 5-HT3 receptorjev in/ali antagonisti NK-1 receptorjev
 - (metaanaliza 22 raziskav (3791 bolnikov)*)
 - Visok terapevtski indeks za preprečevanje akutne in pozne slabosti
 - Priporočljiv odmerek deksametazona je 8-20mg i.v. **
 - Odmerek je znižan za 50% pri kombinaciji z antagonistom NK-1 receptorjem
 - Deksametazon v monoterapiji
 - Bolj učinkovit od placeba, vendar nizek terapevtski indeks pri preprečevanju akutne slabosti
 - Učinkovit pri preprečevanju pozni slabosti

* Ioannidis JP, et al. J Clin Oncol. 2000

** Italian Group for Antiemetic Research. J Clin Oncol. 1998

Antagonisti Neurokinin-1 receptorjev

- **Zdravilo:** aprepitant, fosaprepitant
 - Za preprečevanje akutne in pozne slabosti in bruhanja pri visoko in zmerno emetogenih shemah kot dodatek antagonistom 5-HT₃ receptorjev in deksametazonu
 - metaanaliza 17 raziskav (8740 bolnikov): Cr 72% vs 54%*
 - Aprepitant z deksametazonom (brez antagonistov 5-HT₃ receptorja) je slabo učinkovit
 - (80% vs 57%)**
 - Inhibitor CYP3A4
 - Odmerek deksametazona v raziskavah znižan iz 20mg i.v. na 12mg i.v.
 - Možne interakcije s ciklofosfamidom, docetaxelom, paklitakselom, etoposidom, irinotekanom, vinka alkaloidi, trabectedinom

* Dos Santos LV, et al. J Natl Cancer Inst. 2012.
 ** Campos D, et al. J Clin Oncol. 2001

Kombinacije antiemetikov (priporočila NCCN, ESMO, MASCC)

Visoko emetogena protitumorska zdravila	1.dan	2.dan	3.dan	4.dan
5-HT ₃ antagonist - Dolasetron - Granisetron - Ondansetron - Palonosetron** (priporočljivo)	100 mg p.o. 1 mg i.v. (2 mg p.o.) 8-16mg i.v. (16-24 mg p.o.) 0.25 mg i.v.	*	*	*
Deksametazon	12 mg i.v. (p.o.)	8 mg p.o.	8 mg p.o.	8 mg p.o.
NK-1 antagonist - Aprepitant - Fosaprepitant	125 mg p.o. 150 mg i.v.	80 mg p.o.	80 mg p.o.	
± Lorazepam (diazepam) ± H2 antagonist ali PPI	0.5-2 mg (5-10 mg) i.v.			

* Nekateri člani NCCN priporočajo 5-HT₃ antagonist 2. in 3. dan
 ** V randomiziranih raziskavah je bil palonosetron kombiniran le z deksametazonom

Kombinacije antiemetikov (priporočila NCCN, ESMO, MASCC)

Zmerno emetogena kemoterapija	1.dan	2.dan	3.dan	4.dan
5-HT ₃ antagonist - Dolasetron - Granisetron - Ondansetron - Palonosetron* (priporočljivo)	100 mg p.o. 1 mg i.v. (2 mg p.o.) 8-16mg i.v. (16-24 mg p.o.) 0.25 mg i.v.	**	**	
Deksametazon	12 mg i.v. (p.o.)	8 mg p.o. **	8 mg p.o.**	
± NK-1 antagonist - Aprepitant - Fosaprepitant	125 mg p.o. 150 mg i.v.	80 mg p.o.**	80 mg p.o.**	
± Lorazepam (Diazepam) ± H2 antagonist ali PPI	0.5-2 mg (5-10 mg) i.v.			

* V randomiziranih raziskavah je bil palonosetron kombiniran le z deksametazonom
 ** 2.-3. dan: 5-HT₃ antagonist monoterapija ali Deksametazon ali Aprepitant + Deksametazon.

Kombinacije antiemetikov (priporočila NCCN, ESMO, MASCC)				
Nizko emetogena kemoterapija	1.dan	2.dan	3.dan	4.dan
Deksametazon ali	12 mg i.v. (p.o.)			
Metoklopramid ali	10-40 mg p.o. (i.v.)	4x10 mg p.p.		
5-HT ₃ antagonist - Dolasetron - Granisetron - Ondansetron	100 mg p.o. 1 mg i.v. (2 mg p.o.) 8-16mg i.v. (16-24 mg p.o.)			
± Lorazepam (Diazepam) ± H2 antagonist ali PPI				
Nizko emetogena kemoterapija	1.dan	2.dan	3.dan	4.dan
	Profilaksa ni potrebna			

Zdravljenje anticipatorne slabosti in bruhanja

- Najpomembnejša je dobra izkušnja bolnikov pri predhodnjih cikli kemoterapije
 - Dobra kontrola akutne in pozne slabosti
- Od zdravil se najbolj priporočajo benzodiazepini

Prebijajoča ali refraktarna slabost in bruhanje

- Preveriti, če je bolnik prejel predpisano antiemetično terapijo
- Izključiti druge vzroke slabosti (zasevki v čzs, pasažne motnje prebavil, ulkus želodca, uživanje t.i. prehrabnih dodatkov,...)
- Uporaba drugih antiemetikov:
 - Antagonisti dopaminskih receptorjev:
 - » Metoklopramid
 - » Haloperidol
 - » Fenotiazini (proklorperazin)
 - Olanzapin
 - Butirofenoni
 - Difenhidramin
 - Benzodiazepini
 - Kanabinoidi,...

Zaključek

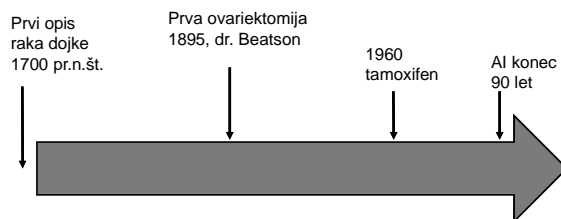
- V zadnjih letih je bil dosežen velik napredek pri preprečevanju in zdravljenju slabosti in bruhanja pri sistemskemu zdravljenju raka.
- Z uporabo antagonistov 5-HT3 in antagonistov NK-1 se je izboljšala kvaliteta življenja bolnikov, ki prejemajo sistemsko zdravljenje.

Hvala za pozornost !

Zapleti hormonskega zdravljenja pri ženski

Maja Ravnik, dr. med.

SKOZI ČAS



- približno 2/3 bolnic ima tumorje s prisotnimi hormonskimi receptorji
- hormonsko zdravljenje = 1. tarčno zdravljenje
- zdravljenje ženske v splošnem dobro prenašajo
- neželeni učinki so večinoma povezani z mehanizmom delovanja oz. nižano ravni estrogenov

Agenda

- ovariektomija
- selektivni modulatorji estrogenskih receptorjev (SERM)
- zaviralci aromataze
- antagonist estrogenskih receptorjev
- kombinacije z drugimi zdravljenji

Ovariektomija

- predmenopavzne ženske
- zgodnji in napreduje rak
- samostojno ali v kombinaciji
- možnosti:
 - kirurška
 - farmakološka (LHRH agonisti: goserelin)
 - povzročena z obsevanjem
 - neželeni učinek kemoterapije

Neželeni učinki

- znaki in simptomi povezani z znižano ravni estrogenov:
 - oblivanje vročine
 - glavobol
 - psihološki neželeni učinki (nespečnost, razdražljivost)
 - zmanjšanje mineralne gostote kosti

Tamoksifen

- odkrit v laboratorijih Imperial Chemical Industries (predhodnica AstraZenece) leta 1960 kot neuspešen kontraceptiv
- metabolit hidroksitamoksifen je selektivni modulator estrogenskih receptorjev (pomen CYP 2D6!)
 - antagonistično delovanje: dojka
 - agonistično delovanje: endometrij, kosti

Uporaba

- pred- in pomenopavzne ženske, moški
- operabilen in napredovali rak
- možna kombinacija z LHRH agonistom, ne pa tudi z zaviralcem aromataze
- v ZDA odobren tudi za preventivo pri ženskah z visokim tveganjem

Neželeni učinki

- neželeni:
 - hiperplazija endometrija
 - Rak endometrija (3,8% v 5 letih)¹
 - Tromboembolični zapleti
- želeni:
 - Vzdrževanje mineralne kostne gostote
 - Nevtralen/rahlo pozitiven vpliv na serumske lipide

1 Christinat A et al. J Thorac Dis 2013;5:s36-46.

Rak endometrija

- eden od razlogov, da je trajanje dopolnilnega zdravljenja s tamoksifenom 5 let
- novejša študija so pokazale nizko pogostnost:
 - tamoksifen:
 - 5 let: 0,5 %¹
 - 10 let: 3,1 % (kumulativno tveganje za 5.-14. leto po uvedbi zdravljenja s tamoksifenom)²
 - zaviralci aromataze: 0,1 %¹

1. Amir E in sod. J Natl Cancer Inst 2011; 103: 1299-1309.

2. Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter Collaborative Group. Lancet 2013; 381:805-16.

Zapleti hormonskega zdravljenja pri ženski

Primer bolnice

Urška Bokal
Maja Ravnik

9. dnevi internistične onkologije, november 2013

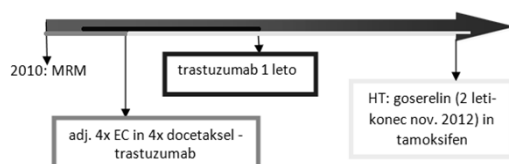
Bolnica K. A., 44 let

- družinska anamneza: mama maligni melanom
- otroške bolezni: mumps
- dosedanja anamneza: zdrava
- ginekološka anamneza: menstruacije od 13. leta, redne/28 dni, trajajoče 4-5 dni, 1x porod, 1x splav, brez kontracepcije
- socialna anamneza: delavka v tovarni, poročena, brez alergij, brez redne terapije

Bolnica K. A., 44 let

- april 2010: karcinom desne dojke, 3 cm
- modificirana radikalna mastektomija desno
- invazivni duktalni karcinom, G2, 4.5 cm,
2 poz./15 bezgavk, ER 95 %, PR 90 %, Her 2: 3+,
Ki 67: 30 %

Bolnica K. A., 44 let



Bolnica K. A., 44 let

- zadnja menstruacija pred pričetkom KT
- uvedba goserelina in tamoksifena okt. 2010
- težave po uvedbi goserelina in tamoksifena:
izraziti **vročinski oblivi**, jutranja **okorelost**,
bolečine v sklepih, **utrujenost**
- kognitivnih težav ni poročala

Najpogostejši neželeni učinki ($\geq 10\%$)

TAMOKSIFEN	GOSERELIN
<i>vročinski oblivi</i>	
utrujenost	suha sluznica vagine in spolovila
vaginalna krvavitev/izcedek	prekomerno potenje, akne
kožni izpuščaji	zmanjšan libido
navzeja	povečanje prsi
retenca tekočine	reakcija na mestu aplikacije
amenoreja ¹	bolečine v sklepih (pogost)



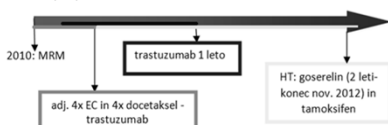
spc zdravil
1 up to date

GOSERELIN

- GnRH agonist - reverzibilna blokada jajčnikov
- optimalno trajanje 2-3 leta, študije o daljšem prejemanju – rezultati 2014
- svetovane mesečne aplikacije 3,6 mg s.c.
- neželeni učinki: zmanjšana mineralna gostota kosti, kognitivne težave

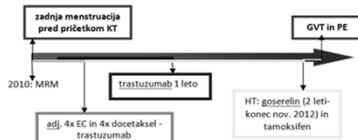
Bolnica K. A., 46 let

- s trajanjem terapije se težave (**vročinski oblivi**, jutranja **okorelost**, **bolečine v sklepih**, **utrujenost**) počasi omilijo
- november 2012: ukinemo goserelin, bolnica nadaljuje s tamoksifenom



Bolnica K. A., 47 let

- **junij 2013:** GVT leve noge in pljučna embolija (blažja oblika)
- ukinitiv tamoksifena, uvedba varfarina



ADJUVANTNO ZDRAVLJENJE ZGODNJEGA RAKA DOJKE:

- 1.3 do 7 krat večje tveganje¹
- pomembni drugi sočasni dejavniki (operacija, imobilizacija, zlomi kosti)
 - najpogostejši prvi 2 leti zdravljenja²
- ATLAS: RR za PE 1.87 (95% CI 1.13–3.07, p = 0.01)

PREVENTIVNO PREJEMANJE:

združeni podatki NSABP-P1 in IBIS-1 (ženske, mlajše od 50 let):³

- RR za GVT 2.30 (95% CI 1.23-4.31)
- RR za PE 1.16 (95% CI 0.55-2.43)

VENSKI TROMBEMBOLIČNI DOGODKI IN TAMOKSIFEN

MEHANIZEM?

VEČJI KIRURŠKI POSEGI?⁴

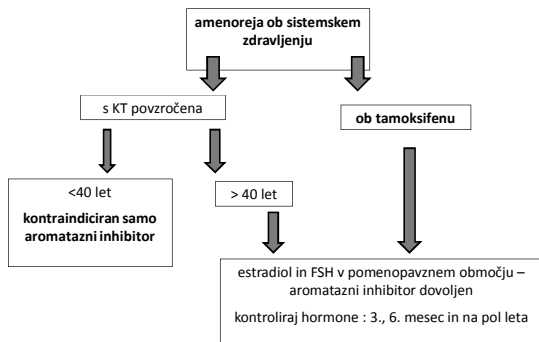
1 Hernandez RK et al. Cancer 2009; October 1: 4442-9
2 Onitilo AA et al. Thrombosis research 2012; 130: 27-31
3 Iqbal J et al. Cancer Treatment review 2012; 38: 318-28
4 Hussain T et al. International Journal of Surgery 2012; 10: 3013-16

Menopavzni status?

- definicija menopavze:¹
 - ✓ starost nad 60 let,
 - ✓ obojestranska ovariektomija,
 - ✓ < 60 let in >12 mesecev amenoreje (brez vpliva kemoterapije ali hormonskih zdravil),
 - ✓ laboratorijsko: FSH > 40 mIU/ml, estradiol < 0,1 nmol/l, antimullerjev hormon < 0,05 ng/ml

1 Ortmann O et al. Cancer treat reviews 2011; 37: 97-104

Neznan menopavzni status

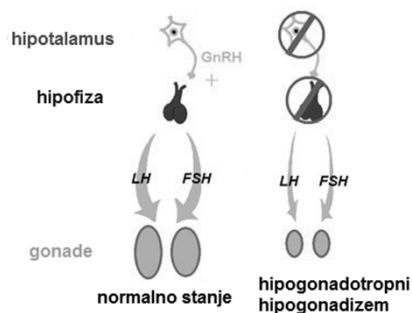


Ortmann O et al. Cancer treat reviews 2011; 37: 97-104

Bolnica K. A., 47 let

- bolnica tudi po zaključku zdravljenja z goserelinom ni imela mesečnih krvavitev (7 mesecev)
- gin. UZ: tanek endometrij 4 mm, jajčniki še kažejo aktivnost
- laboratorij: FSH 1.8 (↓), LH 0.4 (↓), estradiol < 0.04, anti MH < 0.14 → **hipogonadotropni hipogonadizem**

Hipogonadotropni hipogonadizem



Hipogonadotropni hipogonadizem

- diferencialna diagnoza:¹
 1. hipotalamus:
 - funkcionalna hipotalamična amenoreja
 - infiltracija (limom, sarkoidoza)
 2. hipofiza:
 - adenomi (najpogostejši prolaktinom) in drugi tumorji
 - drugo (infarkt, hemokromatoza, limfocitni hipofizitis)
- hiperprolaktinemija, hipotiroza

1 up to date

Bolnica K. A., 47 let

- posvet s specialisti reproduktivne medicine:
 - brez kliničnih znakov drugih hormonskih motenj, brez glavobola ali motenj vida
 - MRI glave (bolnica zavrnila)
 - kontrola hormonov čez 14 dni: izvid podoben,
 - kontrola hormonov čez 1 mesec

Bolnica K. A., 47 let

- kontrola čez 1 mesec: FSH, LH in estradiol so minimalno porasli (aktivnost hipofize in jajčnikov),
- antiMH – nespremenjen – kaže na izčrpanost jajčnikov

DRUGE MOŽNOSTI ZDRAVLJENJA?

- bolnica prejela Zoladex 10.8 mg /3 mesece

Zaviralci aromataze

- tretja generacija na trgu od konca 90. let:
 - nesteroidna: anastrozol, letrozol
 - steroidni: eksemestan
- zavirajo nastanek estrogenov iz androgenov, zato je njihova uporaba smiselna le pri pomenopavznih ženskah
- operabilen in napredovali rak dojk

Neželeni učinki

- bolečine v sklepih
- negativen vpliv na serumske lipide in mineralno gostoto kosti
- kardiotsičnost
- nejasen vpliv na kognitivne funkcije
- pomemben slovenski prispevek

Toxicity of Adjuvant Endocrine Therapy in Postmenopausal Breast Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-analysis

Eitan Amir, Bostjan Seruga, Saroj Niraula, Lindsay Carlsson, Alberto Ocana

Bolečine v sklepih

- bolečine v sklepih sodijo med najpogostejše neželene učinke zdravljenja z zaviralci aromataze¹⁻³ in so pogost vzrok prekinitve zdravljenja⁴
- možnosti:
 - menjava zaviralca aromataze⁵
 - uvedba protibolečinskega zdravljenja⁶

1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Arimidex.
2. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Aromasin.
3. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Femara.
4. Henry NL in sod. J Clin Oncol 2012; 30: 936-942.
5. Briot K in sod. Breast cancer Res Treat 2010; 120: 127-134.
6. Coleman RE in sod. Cancer Treat Rev 2008; 34: 275-282.

Lipidi

- vpliv je bil sistematično spremljan le v redkih primerjalnih študijah zdravljenja z zaviralci aromataze ali tamoksifenom¹
- zdravljenje z zaviralci aromataze ima:
 - negativen vpliv v primerjavi z zdravljenjem s tamoksifenom¹
 - učinek se zdi odvisen od dolžine zdravljenja¹
 - negativen učinek v primerjavi s placebom se zdi manjši²

1. Amir E in sod. J Natl Cancer Inst 2011; 103: 1299-1309.
2. Wasan KM in sod. Ann Oncol 2005; 16: 707-715.

Kardiovaskularni in cerebrovaskularni zapleti

- kardiovaskularni zapleti:
 - dolgotrajno zdravljenje z zaviralci aromataze poveča tveganje za kardiovaskularne zaplete v primerjavi z zdravljenjem s tamoksifenom¹
 - 4,2 % v primerjavi s 3,4 %
- cerebrovaskularni zapleti:
 - ni razlik med zdravljenjem s tamoksifenom in zdravljenjem z zaviralci aromataze¹

1. Amir E in sod. J Natl Cancer Inst 2011; 103: 1299-1309.

Tromboembolični zapleti

- dopolnilno zdravljenje z zaviralci aromataze skoraj prepolovi tveganje za pojav tromboembolišnega zapleta v primerjavi z zdravljenjem s tamoksifenom¹
 - 1,6 % v primerjavi z 2,8 %

1. Amir E in sod. J Natl Cancer Inst 2011; 103: 1299-1309.

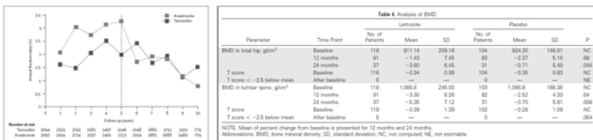
Kognitivne funkcije

- estrogenski receptorji se nahajajo v številnih možganskih strukturah pomembnih za kognicijo¹
 - ni znano ali tamoksifen deluje kot agonist ali kot antagonist²
- študij vpliva dolgotrajnega zdravljenja s tamoksifenom ali zaviralci aromataze je malo, rezultati so si nasprotujoči³⁻⁵

1. Sherwin BB. Endocr Rev 2003; 24: 133-151.
 2. Jenkins V in sod. Eur J Cancer 2007; 43: 1342-1347.
 3. Bender CM in sod. Menopause 2007; 14: 995-998.
 4. Schilder CM in sod. J Clin Oncol 2010; 28: 1294-1300.
 5. Phillips KA in sod. Breast 2010; 19: 388-395.

Mineralna gostota kosti in zlomi

- negativen vpliv zdravljenja z zaviralci aromataze tako v primerjavi s tamoksifenom¹⁻³ kot v primerjavi s placebom⁴



1. ATAC/LATTE Trialists Group. Lancet 2010; 11: 1135-41.
 2. BIG 1-98 Collaborative Group. Ann Oncol 2009; 20: 1489-1498.
 3. Intergroup Exemestane Study. Lancet Oncol 2007; 8: 119-27.
 4. Perez EA in sod. J Clin Oncol 2006; 24:3629-3635.

Lajšanje neželenega učinka ➡ nove protitumorske učinkovine?

- predklinične študije nakazujejo protitumorsko delovanje difosfonatov¹
- klinične raziskave niso uspele povsem jasno dokazati protitumorskega delovanja oz. opredeliti skupine bolnic, ki bi imele koristi tovrstnega zdravljenja^{2,3}
- študije z zaviralcem RANK liganda še potekajo

1. Winter MC, Coleman RE. Clin Oncol 2013; 25: 135-145.
2. ABCSG-12 Trial Investigators. N Engl J Med 2009; 360: 679-91.
3. AZURE Investigators. N Engl J med 2011; 365: 1396-1405.
4. Drooger JC in sod. Eur J Pharmacol 2013; 717: 12-19.

„Izboljšave“ tamoksifena

- raloksifen
 - spremenjen antagonistično/agonistični profil
 - uporaba v zdravljenju osteoporoze
- fulvestrant
 - čisto antiestrogensko delovanje
 - uporaba pri ženskah z napredovalim rakom

ZAKLJUČEK

- 1. tarčno zdravljenje
- UČINEK ➡ NEŽELENI UČINKI

HVALA ZA POZORNOST!

TAMOKSIFEN

- SERM – selektivni modulator estrogenskih receptorjev; deluje kot agonist in antagonist
- odkrit 1960 kot neuspešen kontraceptiv

- antagonistični učinek: dojka, CŽS
- agonistični: endometrij, kosti, kardiovaskularni sistem

TAMOKSIFEN

- hujši zapleti:
 - ✓ hiperplazija endometrija
 - ✓ rak endometrija (3,8% v 5 letih)¹
 - ✓ tromboembolični zapleti

Christinat A et al. J Thorac Dis 2013;5:36-46.

9. dnevi internistične onkologije:
PODPORNA TERAPIJA MED SISTEMSKIM ZDRAVLJENJEM RAKA

UTRUJENOST PRI BOLNIKU Z RAKOM

Dušan Mangaroski
mentor: Maja Ebert Moltara

Onkološki inštitut
22. in 23. november 2013

UTRUJENOST PRI BOLNIKU Z RAKOM = CANCER RELATED FATIGUE (CRF)

UVOD

- eden izmed najpogostejših simptomov pri bolniku z rakom
- se lahko pojavi pred, med ali po zdravljenju raka ter zaradi katerekoli vrste zdravljenja raka
- simptom z največjim vplivom na vsakodnevno življenje

Lawrence DP, Kuppelnick B, Miller K, Devine D, Lau J. Evidence report on the occurrence, assessment, and treatment of fatigue in cancer patients. J Natl Cancer Inst Monogr 2004.

UTRUJENOST PRI BOLNIKU Z RAKOM

premalo prepoznana

ocenjena

obravnavana

UTRUJENOST PRI BOLNIKU Z RAKOM

EPIDEMIOLOGIJA:

- do 99% bolnikov na KT/RT poroča o CRF. 2
- en izmed najpogostejših simptomov v paliativni oskrbi, do 90% bolnikov toži o utrujenosti.
- do 56% dolgoročno preživelih navaja utrujenost kot enega glavnih simptomov, ki poslabša kvaliteto življenja več mesecev/let po končanem zdravljenju raka. 2

Lawrence DP, Kupelnick B, Miller K, Devine D, Lau J. Evidence report on the occurrence, assessment, and treatment of fatigue in cancer patients. J Natl Cancer Inst Monogr 2004
Vogelzang NJ, Breitbart W, Cella D et al. Patient, caregiver, and oncologist perceptions of cancer-related fatigue: results of a tripart assessment survey. The fatigue coalition. Semin Hematol 1997

DEFINICIJA utrujenosti pri bolniku z rakom

NCCN
subjektivni občutek utrujenosti ali izčrpanosti povezan z rakom ali zdravljenjem raka, ki ni v sorazmerju z obremenitvami in vpliva na vsakodnevno aktivnost

Klinični sindrom

Definicija utrujenosti ICD - 10
A1 - pomembna utrujenost, zmanjšana energija ali povečana potreba po odmoru, ki ni v sorazmerju s spremembami nivojev utrujenosti
A2 – generalizirana šibkost, težke okončine
A3 - zmanjšana koncentracija ali pozornost
A4 - zmanjšana motivacija ali interes za sodelovanje v običajnih aktivnostih
A5 - nespečnost ali hipersomnia
A6 – občutek utrujenosti po spanju
A7 - potreba za premagovanje neaktivnosti
A8 - čustvena reaktivnost, ki prispeva k utrujenosti (žalost, frustracija, razdražljivost)
A9 - težko izvajanje in kompletiranje vsakodnevnih nalog kot posledica utrujenosti
A10 – težave s kratkoročnim spominom
A11 – slabo počutje po naporu ki traja nekaj ur

Utrujenost pri bolniku z rakom

Subjektivni občutek

utrujenosti,

šibkosti ali pomankanja energije

PATOFIZIOLOGIJA UTRUJENOSTI PRI BOLNIKU Z RAKOM

Primarna utrujenost

Sekundarna utrujenost-sočasni sindromi in komorbidna stanja:

- ❖ Anemija
- ❖ Kaheksija
- ❖ Povišana TT
- ❖ Okužba
- ❖ Elektrolitne motnje
- ❖ Hipotireoidizam
- ❖ Depresija, anksioznost..
- ❖ Motnje spanja
- ❖ Zdravila
- ❖ Srčna, ledvična ali jetna odpoved



Patofiziologija primarne utrujenosti pri bolniku z rakom

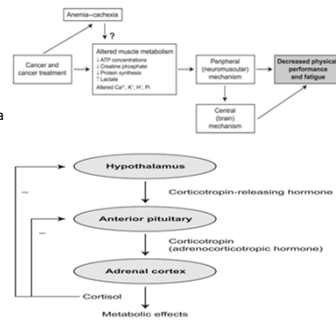
CITOKINI!!!!

Periferni mehanizmi

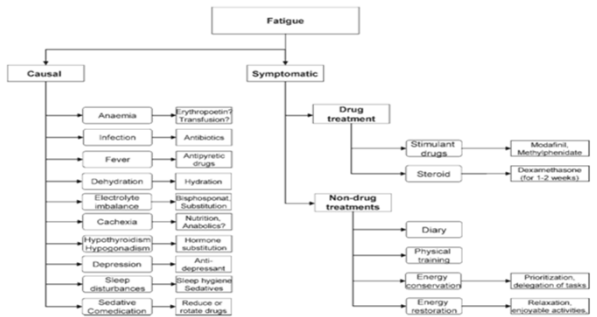
- Hipoteza mišičnega metabolizma

Centralni mehanizmi

- Disfunkcija HPA osi



Zdravljenje utrujenosti pri bolniku z rakom



Simptomatsko zdravljenje utrujenosti pri bolniku z rakom

- ❖ Simptomatsko nefarmakološko zdravljenje
 - Telesna vadba;
 - Zagotavljanje informacij in vodenje dnevnika
 - Svetovanje glede varčevanja energije planiranje dnevne aktivnosti in dajenje prednostak
 - Ustrezen počitek in prehrana Reguliranje spanja
 - Kompleksni multidimenzionalni intervencijski programi
 - Simptomatsko farmakološko zdravljenje utrujenosti - premalo dokazov
 - Metilfenidat
 - Modafinil
 - Kortikosteroidi

PRIKAZ PRIMERA

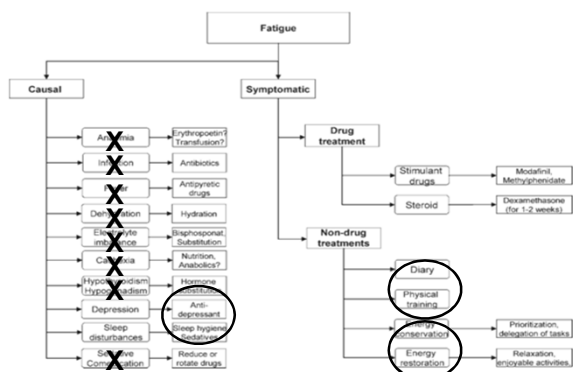
- Moški, 73 let
- Dosedanje bolezni:
 - AH, HLP, st. po odstranitvi ateroma na trebuhu, st. po amp kazalca zaradi poškodbe na delu.
- Družinska anamneza: Ca pljuč in grlu ter Ca prostate (dva brata), tretji je umrl zaradi možganske kapi.
- Razvade: nekadilec, alkohol občasno.
- Nima znanih alergij

- Sedanja bolezen:
 - oktober 2009:
 - laparoskopsko asistirana leva hemikolektomija:
 - Patohist: adenokarcinom, zmerno do dobro diferenciran, vrašča v muscularis propio, brez perivaskularne in perineuralne inv., prisotna metastaza v eni bezgavki od 8 odstranjenih – pT2 N1 Mx.
- Adjuvantna KT s kapecitabinom (8 ciklusov, zadnji 4.2010)
- Sledenje (kontrola pri operaterju).

- Januar 2013:
ponovitev bolezni
segmentalna resekcija transverzalnega kolona:
Histološki potrjen adenokarcinom brez drugih oznak z manj kot 50% mucinozna komponente, ploščatega tipa, velikosti 2,5x 2 cm, pT3N0MO...
- Marec 2013
ponovno uvedeno zdravljenje s kapecitabinom...

- STRANSKI UČINKI:
- 1. - 3. cikel: brez večjih težav
- 4. -
bolnik navaja brezvoljnost in utrujenost, čez dan le s težavo vstane iz postelje, se ničesar ne veseli, rad bi čim prej zaključil s KT zato da bil lahko operiral oči, vendar si ne upa prekiniti zdravljenje zaradi možnosti ponovitve bolezni, zanika vrtoglavico, slabost, bruhanje, drisko, povišano temperaturo.

➤ Iskanje reverzibilnih vzrokov utrujenosti



- junij 2013
rad bi čim prej zaključil s KT zato da bil lahko operiral oči, vendar si ne upa prekiniti zdravljenje zaradi možnosti ponovitve bolezni
znižamo odmerek kapecitabina na 75%
- Julij 2013
uvedemo zdravljenje z antidepressivom
- Avgust 2013 – zaključil s 8. ciklusi

- september 2013 - prihaja na pregled po zaključenim 8 ciklusom s kapecitabinom, še vedno navaja utrujenost vendar nekoliko manj kot prej
- oktober 2013 – bolnik je zaključil zdravljenje s kapecitabinom, opravljen UZ trebuha ni pokazal oddaljenih zasevkov, bolnik je bil naročen na kontrole pri operaterju

Zaključki

- Eden izmed najpogostejših simptomov ki se lahko pojavi pred, med in po končanem zdravljenju raka
- Subjektivni občutek utrujenosti, šibkosti ali pomankanja energije
- Primarna in sekundarna utrujenost – visoke koncentracije citokinov
- Vzročno zdravljenje sekundarne utrujenosti, če je možno
- Simptomatsko farmakološko in nefarmakološko zdravljenje utrujenosti.

**Prikaz primera:
Vloga prehranske podpore pri
zdravljenju germinalnih tumorjev**

Andrej Žist, dr. med.
Dr. Breda Škrbinc, dr. med.

9. DIO, 22. in 23. november 2013

Prikaz primera (1)

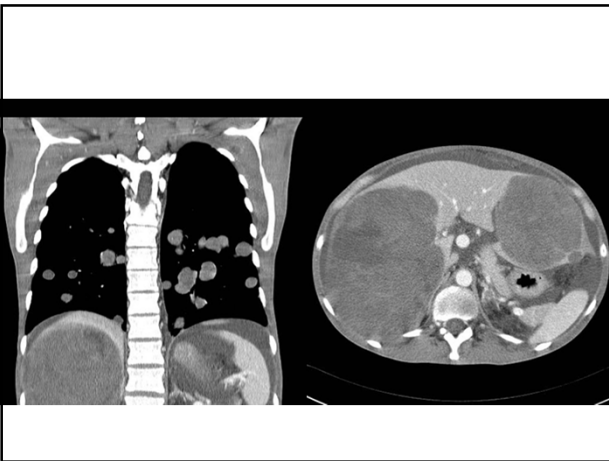
- 33 letni glasbenik, specializiran za renesančno glasbo
- Februar 2009: neboleča zatrdlina levega testisa
- Klinični pregled, tumorski markerji, slikovna diagnostika -> dg.: germinalni tumor testisa
- Odkloni konvencionalno zdravljenje
- "Holistično" samozdravljenje (diete, postenje,...)

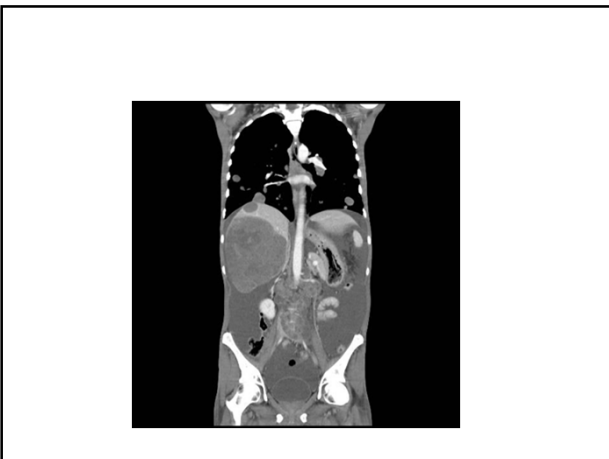
Prikaz primera (2)

- Oktober 2009
 - zaradi splošne oslabelosti in otekanja hospitaliziran v SB Novo mesto
 - Dg.: metastatski germinalni tumor
 - 2/11/2009 premestitev na OI
- Ob sprejemu:
 - PS po WHO 3-4, kahektičen, utrujen, s težavo podaja anamnezo
 - Pulmo/cor: b.p.
 - Trebuh: obsežen ascites
 - Udje: izraziti edemi
 - TT: 61,5kg; TV: 182cm; TP: 1,75; BMI: 18

Prikaz primera (3)

- Laboratorij:
 - L=12.4, Hb=98, Trc=206
 - Krea=66, urat=616, fosfat=0.55, albumini=31, CRP=132
 - LDH=219.87, AFP=377.7, BHCG=881.8
- CT:
 - glave b.p.
 - toraksa: številni zasevki v obeh pljučnih krilih, medistinumu, hilusih
 - abdomna: ascites, meta jeter, patološke retroperitonealne bezgavke, tromb v VCI, masiven tumor levega testisa





Prikaz primera (4)

- Hospitalizacija med 2/11/2009 in 15/12/2009
- Kompleksna obravnava
 - Specifično zdravljenje (th. okužbe, citostatska terapija, kirurgija)
 - Podporno zdravljenje (fizioterapija, podpora GIT, transfuzije, analgezija, utrujenost, slabost, nega, prehranska podpora)

Prikaz primera (5)

	2009	2009	2009	2009	2009	2009
10 Inga dognani						
11 Antibiotična obravnava						
12 Osebnostna						
13 Ljubica						
14 Jelo						
15 Opa						
16 NPO, JPC, celuloza						
17 Analgezija						
18 Anestezija						
19 Anestezija						
20 Nega (preprečevanje dekubitusov, pranje rok)						
21 Prehranska podpora						

Prehranska obravnava - izhodišča

- Ali pacient potrebuje prehransko podporo?
 - Normalna ali umetna prehrana?
 - Parenteralna ali enteralna podpora?
 - Dolžina trajanja prehranske podpore?

Prehranska obravnava - anamneza

- Ob diagnozi v februarju 2009 opravi 23 dnevni post (TT=52kg)
- Do avgusta 2009 na presni hrani (TT=60kg)
- V septembru 2009 dodajal žitarice, ribe, jajca + klistir 2-3 dnevno
- Ob sprejemu dieta: alfa-kalčki, ekolostrum, aktivni vodik, endovital
- Spije do 1l tekočin, samo ¼ rednih obrokov

Prehranska obravnava - anamneza

- Ocenjen dnevni vnos beljakovin: 10% vseh potreb
- Prehranska diagnoza: beljakovinsko energetska podhranjenost (kwašiorakor)
- Načrt: spremljaje vnosa, sprememba vegetarijanske diete, oralni prehranski dodatki (OPD), parenteralna podpora

Prehranska obravnava - terapija

Enteralno

- Redna dieta
- Prosure
- Providextra

Parenteralno

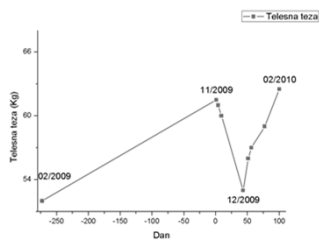
- Aminomix 1000ml
 - + Dipeptiven 100ml
 - + Omegaven 100ml
 - + Soluvit
 - + Adamel
 - + Kaljev fosfat
 - + Magnezijev sulfat

Prehranska obravnava - ocena učinka

- Anamnestično: učinek na dieti
 - Vnos beljakovin ob sprejemu (dan 2): 10% dnevni potreb
 - Vnos beljakovin ob kontroli (dan 51): 131% dnevni potreb

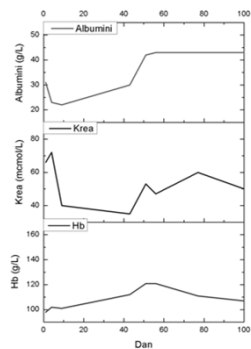
Prehranska obravnava - ocena učinka

- Klinično: učinek na telesni teži
 - Ob diagnozi: 52kg
 - Sprejemu: 61,5kg
 - Odpustu: 53kg
 - Prva kontrola: 56kg
 - Konec KT: 62,5kg



Prehranska obravnava - ocena učinka

- Laboratorijsko: izbrani parametri
 - Albumini
 - Kreatinin
 - Hemoglobin

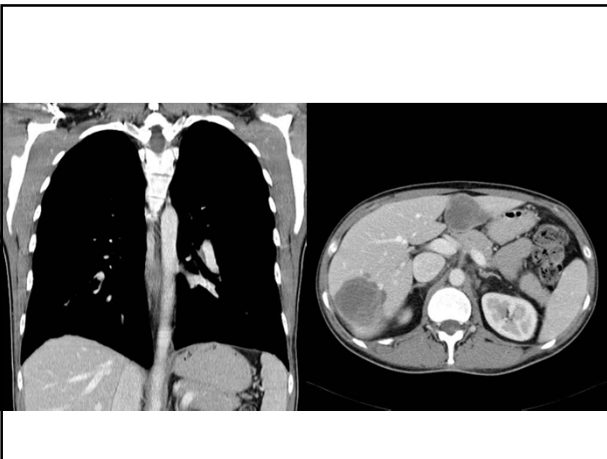


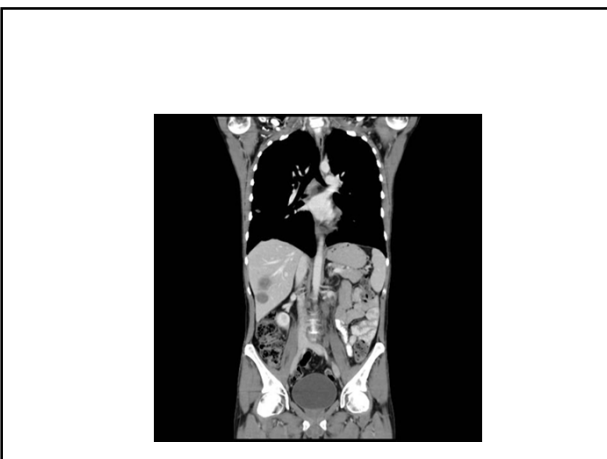
Specifično onkološko zdravljenje (1)

- Transingvinalna orhidektomija levega testisa
 - komb. germ. tumor (embrionalni karcinom in zreli teratom (pT3))
- Sistemska KT po shemi BEP
 - Do 3 ciklusa popolna normalizacija tumorskih markerjev

Datum (ciklus)	LDH (U/L)	AFP (mcg/L)	β-HCG (IU/L)
2/11/2009 - sprejem	219,87	377,7	881,8
28/12/2009 (2c)	5,99	4,4	0,7
18/1/2010 (3c)	4,5	3,5	0,1
10/2/2010 (4c)	4,17	4,3	<0,1

- Po CT zmanjšanje tumorskih mas





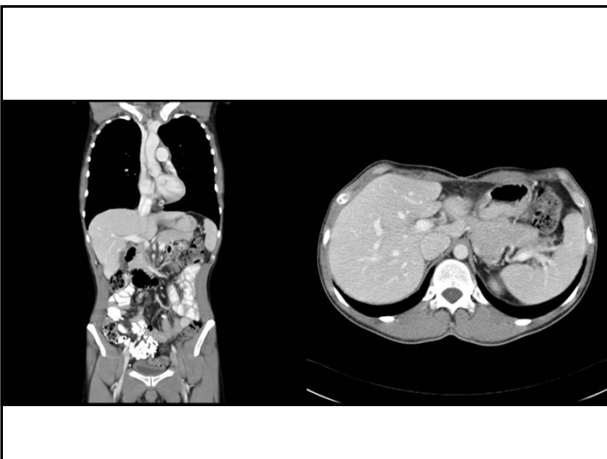
Specifično onkološko zdravljenje (2)

Aktivnost	Jan 2010	Feb 2010	Mar 2010	Apr 2010	Maj 2010	Jun 2010	Jul 2010	Avg 2010	Sep 2010	Okc 2010	Nov 2010
Sistemsko zdravljenje											
ERIG: RPLND in 3. jetrni segment											
ERIG: 7. segment jetar											
ERIG: absces jetar											

- April/maj 2010: RPLND + 3. jetrni segment
 - Odstranitev zasevkov
 - Peritonitis -> re-laparotomija
- Oktober/november 2010: 7 jetrni segment
 - Odstranitev zasevkov
 - Jetrni absces

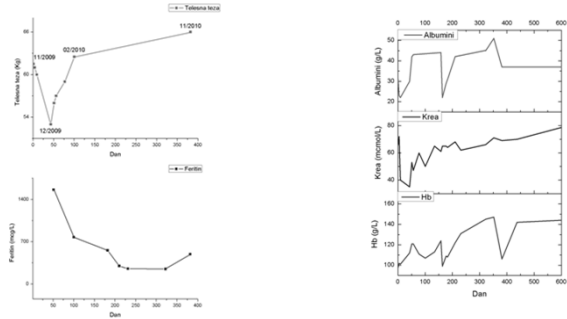
Specifično onkološko zdravljenje (3)

- Po zaključku sistemski KT in KRG dosežen popoln odgovor



Specifično onkološko zdravljenje (4)

- Izboljšanje posameznih kliničnih in laboratorijskih parametrov



Primer intenzivne prehranske obravnave med inicialnim zdravljenjem

- Prehranska podpora pomembna za izvedbo specifičnega zdravljenja
- Podpora na vseh korakih zdravljenja: ob sistemski terapiji in ob kirurški odstranitvi zasevkov
- „Goal-directed“ terapija: prilagajanje terapije glede na izhodiščno postavljene cilje

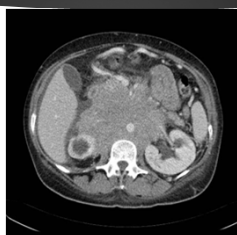
Prehrana med sistemskim zdravljenjem pri napredovalem limfomu

Mirjana Pavlova, dr. med
Mentor: dr. Breda Škrbinc, dr. med

Prikaz primera: V. J. 1959, ♀

- Februarja 2013 hude bolečine v trebuhu ki se širijo v hrbet jakosti 7/10 VAS 1 uro po jedi. Bolj utrujena. 8 simptome zanika
- Aprila 2013 UZ trebuha - ascites, v/za trebušno slinavko 8x11cm solidna hipoehogena formacija, v predelu zg pola desne ledvice 54 mm x 34 mm velika hipoehogena formacija
- Sprejeta na KOGE za nadaljno obravnavo - zaradi bolečin se boji jest, od februarja shujšala 3 kg
- UZ vodena punkcija ascitesa 15.04.2013 - v vzorcu ni jasno malignih celic, atipična proliferacija mezotela
- CT trebuha 16.04.2013: Retroperitonealno in v spodnjem delu posteriornega mediastinuma bezgavčna masa ki obdaja distalno torakalno in celotno abdominalno aorto in sega ob ilialkalnem žilju v medenico. V najširšem delu meri 14,5 x 9 cm prečno, v kk smeri pa več kot 20 cm. Zastoj v volem sistem u obeh ledvic zaradi zaje tosti sečevodov

CT trebuha 16.04.2013



Sprejem na OI 8.05.2013:

- Sprejeta v dežurstvu zaradi hudih bolečin v hrbtu, nekoliko oteženega dihanja in klinično evidentne dehidracije
Le 19,2, Hb 130, Tr 221, Nevtr. 16,8, sečnina 8,6, kreatinin 114, Na 134, Cl 94, LDH 7.17, CRP 119
- S: Trebuh močno nad nivojem PK. Celotno epigastrij in mezogastrij zapolnjuje tumorska formacija
- Lokalizacije: tumorska masa v retroperitoneju ki sega do desnega atrija 14,5x 9 cm, kraniokavdalno več kot 20 cm, patološke bezgavke v mediastinumu, desnem hilusu, nodus v levem sp.pljučnem režnju
- Dg: difuzni velkokocelčni limfom B celični limfom, proliferacijska frakcija 70-80%, CD 20+, folikularnega izvora, IV.B.X.E, FLIP1 2 (LDH in stadij)

T.teža **70,4 kg**

Ascites:

- Prva hospitalizacija 8.05-17.05.2013
- 10.05.2013 vstavljen drenaža ascitesa
- Citologija pozitivna na celice DVCB
- 13.05.2013 I, RCHOP + i.i
- Načrt: 8 krat RCHOP + i.i ter obsevanje
- Obilno iztekanje ascitesa (**16 litrov v enem tednu**)
- Telesna teža ob odpustu (**61,5 kg**)

Preiskava	Vrednost	Enote	Orientacijska ref. vrednosti
S-ELEKTROFOREZA LIPOPROT.			
hilmikroni(gama)	POZ		
LDL(beta)	L		
VLDL(prebeta)	H		
Lo(a) (prebeta)	N		
HDL (alfa)	L		
Mnenje o analizi lipidograma			
Vzorec je puščal telesno vsotino.			

Hilozni ascites

- Vstavljen trajna abdominalna drenaža – izteka gosta mlečna vsebina
- Mlečni – večje količine limfe; hilomikroni
- Vzrok: oviran odtok limfe v sklopu maligne bolezni (1/3 do 1/2 limfomi)
- Trigliceridi > 200 mg / dl
- Zvišan pritisk v intestinalnem limfatičnem sistemu- enteropatijo z izgubo beljakovin, malabsorpcijo, **podhranjenost**
- Th: visokoproteinska, hipolipemična dieta z MCT olja (nasičeni srednjeveržni trigliceridi)



MCT vs LCT

Fig. 1. Digestion and transport of fats. Note greater efficiency of absorption of MCTs versus LCTs, resulting in more rapid production of energy.

MCT olja najdemo v plodovih oljne palme in kokosa

Med sistemskim zdravljenjem (juni/avgust 2013)

- > Perzistentni ascites; dnevno izteka 800 do 1000 ml hloznega ascitesa
- > V trebuhu jo tišči in težje uživa hrano ; telesna teža 51 kg
- > 8.08.2013 osnovno prehransko svetovanje pri dietetičarki ki ji razloži pomen hipolipemične diete in vključitev MCT olja
- > Predlaganih ukrepov **ne izvajajo**; do svojega stanja slabo uvidevna
Relativno zadovoljna z nizko telesno težo

Prehranski vnos

Telesna teža 56 kg
datum 20.08.2013

	ocena vnosa		potrebe		delež pokrivanja	
	g	% na kg TT	g	% na kg TT	%	%
energija	1183	21.1 kcal	1960 kcal		35	40
beljakovine	9	1.0 g	84		17	48
maščobe	53	0.9	72		33	73
ogljikovih hidratov	118	2.1	244		7	48

Pregled v posvečovalnici za klinično prehrano

8.08.2013

- ▶ Suha pusta masa 6.2 kg
- ▶ Maščobe 31%
- ▶ Illness marker 0.884
- ▶ Fazni kot 3.1
- ▶ FFMI 14.3

20.08.2013

- ▶ Suha pusta masa 7.4 kg
- ▶ Maščobe 32.8 %
- ▶ Illness marker 0.890
- ▶ Fazni kot 3.1
- ▶ FFMI 15.3
- ▶ Le -1.8
- ▶ Hb 89
- ▶ CRP 17

Kaheksija

Dopolnilna parenteralna prehrana:
Glamin 500 ml+Soluvit, Adamel, Omegaven, Vitlipid

Biompedančna meritev (BIA)

- ✓ Objektivna, hitra, neinvazivna metoda za ugotavljanje sestave telesa in stanja prehranjenosti
- ✓ Za podhranjenost je značilen
 1. Povečan volumen ekstracelularnega prostora
 2. Zmanjšana integriteta celičnih membran

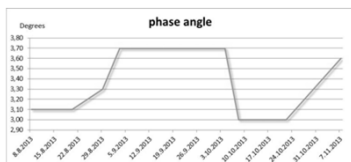


Set-up shown is typical of ImpedMed devices intended for estimation of whole body composition

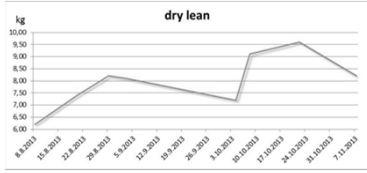


Fazni kot

- ▶ Meri prehod toka 50 kHz čez biološko membrano
- ▶ Pri zdravih ljudeh +/- 6 stopinj
- ▶ Nizek fazni kot odraža okvarjeno selektivno permeabilnost celičnih membran
- ▶ Prognostični pokazatelj



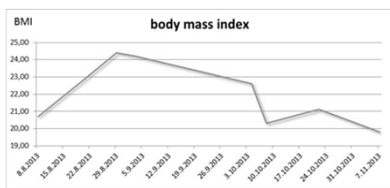
Pusta mišična masa



FFMI



Body mass index



Avgust 2013

- Pred 5 ciklusom kontrolni Z trebuha – obsežni tumorski infiltrat paraortokavalno najširši 8x4 cm, kk: 15 cm, malo proste tekočine v trebuhu
- Zaradi precejšnjega ostanka bolezni v trebuhu je nadaljevala s shemo R – DHAP z namenom zbiranja CD 34 za primer kasnejšjega visokodoznega zdravljenja
- Prejela 2 ciklus R – DHAP
- Punkcije ascitesa niso več potrebne, klinično še vedno prisotno še nekaj proste tekočine v trebuhu
- Biokemični parametri predvsem albumini so se normalizirali

Kontrola v posvetovalnici za klinično prehrano

8.10.2013

- Suha pušta masa 9,1 kg ↑↓
- Maščobe 21,6 %
- Illness marker 0,895
- FFMI 15,9 kg
- Fazni kot 3,0

Prehranski načrt

- Omejena količina maščob živalskega izvora
- MCT maščobe približno 6 žličk na dan
- Poveča naj količino prehranskega dodatka brez maščob
- V treh dnevni obrokih beljakovinsko živilo živalskega izvora

Limfomski konzilij 14.10.2013



- CT toraksa in abdominalna 3.10.2013
Regres patološkega infiltrata v posteriornem mediastinumu, desno na vratu, obojestransko v aksilarnem žilju in kardiofreničnih kotih
- Regres patološkega infiltrata retroperitonealno – 10x 7x 15 cm in mezenterialno. Regres ascitesa. Zastoj v votlem sistemu manj izražen
- Glede na to da je bila dosežena delna remisija tudi v retroperitonealnem infiltratu bo prejela še 2 ciklusa R- DHAP in nato obsevanje ostanka

Kontrola v posvetovalnici za klinično prehrano

7.11.2013

- ▶ Telesna teža 54.4 kg
- ▶ Maščobe 30.7%
- ▶ Pusta mišična masa 8.2 kg ↓
- ▶ Illness marker 0.870 ↓
- ▶ FFMI 13.7
- ▶ Fazni kot 3.6 stopinj

Prehranski načrt

- ▶ MCT olja
- ▶ Provide extra
- ▶ Bogatenje hrane s proteini v prahu

Zaključek

Kdaj začeti s prehransko podporo?

Vpliv na osnovni potek bolezni?

Spremljanje učinka prehranske podpore?



Regres ascitesa

“

Edere oportet ut vivas, non vivere ut edas

”

„ Jemo zato, da živimo, ne živimo zato, da jemo.“

Prehranska obravnava pri bolniku z napredujočim karcinomom prostate

Rok Devjak, dr.med.
Dr. Breda Škrbinc, dr.med.
Dr. Nada Rotovnik Kozjek, dr.med.

Urološki konzilij: julij 2012

- 76 letni inženir elektrotehnike z metastatskim, kastracijsko rezistentnim karcinomom prostate ob biokemičnem progresu – PSA 394
- Od leta 2010 zdravljen z LH-RH agonistom (Eligard, nato Dipherelin), maja 2012 ob progresu dodan Bikatulamid ter bisfosfonat Zometa
- PET-CT (marec 2012): kopičenje: bezgavke ob aorti in notranjem iliačnem žilju; tri mesta v vratu desnega femurja; vrat levega femurja; kosti medenice (os ischii bil., os cocyx dex., os iliaca dex.), 5.rebro desno

Dosedanje bolezni

- 1962 seminom desnega testisa, orhidektomija, abdominalne kopeli
- 1995 odstranjena kožna tumorozna formacija ingvinalno desno, patohistologija ni znana.
- Drugih bolezni ni imel, brez redne terapije razen Ganoderme in Liberin
- Telesna teža ob prihodu 61 kg, apetit dober, prebava normalna

Urološki konzilij: oktober 2012

- Predlagana terapija: paliativno obsevanje bolečih skeletnih metastaz ter sistemsko zdravljenje z Docetaxelom
- Ker je bil gospod ob metastatski bolezni brez subjektivnih težav se za neposredno uvedbo zdravljenja s KT ni odločil, s čimer se je lečeča onkologinja strinjala.
- Po opravljenem paliativnem obsevanju upad PSA na 253.

Redna kontrola: januar 2013

- Telesna teža 58 kg, Telesna višina 170 cm
- Porast PSA 390
- Scintigrafija skeleta pokaže na progres bolezni z nakazanimi novimi lokalizacijami skeletnih zasevkov (področje desnega sakroilikalnega sklepa več lezij; rebra: 1. in 3. levo ter 4., 5., 6., 7. in 8. desno; trnasti odrastek L2; področji levega in desnega femurja)

1. Posvet v prehranski ambulanti

- TM 58.3 kg, v zadnjih mesecih naj bi shujšal 3kg (5% telesne mase); pusta mišična masa 4.3 kg – pod spodnjo mejo normale; sicer zelo povišana vrednost vode (ekstra in intracelularna)
- Prehranski režim: 1 OPD dnevno ter 1 liter tekočine dnevno, prenizek vnos beljakovin - 71% dnevnih potreb.
- Ukrepi: 2 OPD dnevno, 1.5 litra tekočine, povišati vnos beljakovin

1. Red terapije

Ciklus kemoterapije - Docetaxel	Datum	PSA
1. (60 mg/m ²)	28. 1. 2013	437.9
2. (75 mg/m ²)	19. 2. 2013	411.2
3. (90 mg/m ²)	13. 3. 2013	366.1
4. (90 mg/m ²)	4. 4. 2013	316.8
5. (90 mg/m ²)	25. 4. 2013	304.1
6. (90 mg/m ²)	16. 5. 2013	221.6

2. Red terapije

Kontrola - Datum	Ugotovitve/Terapija	PSA
12.6.2013	Povrhnji tromboflebitis ven leve spodnje okončine. Prejel Amoksiklav	
5.7.2013	Uvedba Abirateron acetata	311.8
17.7.2013	Dobro počutje.	191.9
31.7.2013		113.1
28.8.2013		82.1
25.9.2013		79

2. Posvet v prehranski ambulanti 28. 2. 2013 (2 - 3. cikel KT)

- TM 59 kg (porast 0.7 kg)
- Uživa le po en 1 OPD dnevno ter 1.5l tekočine; bistveno več je.

3. Posvet v prehranski ambulanti:
28.3.2013 (3 - 4. cikel KT)

- TM 60.6, porast 1.6kg, porast puste mišične mase za 1kg, znaša 5.3kg
- Prehranjevalni režim: poje več hrane, le 1 OPD dnevno, apetit normalen

4. Posvet v prehranski ambulanti:
10.5.2013 (5-6.cikel KT)

- TM 61.5kg, pridobil 0.9kg, porast predvsem na račun vsebnosti vode v telesu.
- Prehranski režim: uživa le en OPD dnevno, sicer ima jasen urnik prehrane

5. Posvet v prehranski ambulanti 6. 6.
2013 (po končani KT)

- TM 61.4 kg, ohranjena vrednost, nekoliko nižja vsebnost puste mišične mase
- Prehranski režim: 1.5l tekočine dnevno, 5 do 6 sestavljenih obrokov dnevno, ter samo 2 do 3 OPD tedensko

6. Posvet v prehranski ambulanti:
12.7.2013

- TM 60 kg, izguba 1 kg, upad v vseh kompartmentih: voda, maščobne rezerve in pusta mišična masa
- Prehranski režim: 1.5l tekočine dnevno, 1 OPD dnevno

7. Posvet v prehranski ambulanti: 9.8.
2013

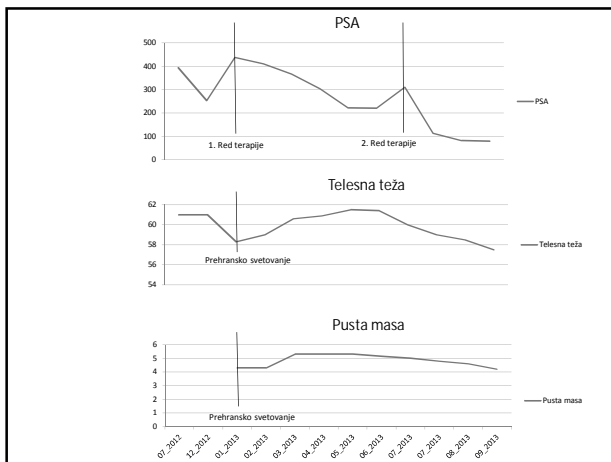
- TM 58.5 kg, izgubil 1.5kg, predvsem na račun vode, ki je še vedno nad zgornjo mejo normale; nekoliko tudi na račun puste mišične mase, ki je sedaj 4.6 kg
- Prehranski režim: nespremenjen, 1 OPD in 1.5 l tekočine dnevno

8. Posvet v prehranski ambulanti: 28.8.
2013

- TM 59 kg, porast puste mišične mase
- Kontrola na isti dan pokaže PSA 82.1

9. Posvet v prehranski ambulanti: 25.9. 2013

- TM 57.5 kg, pusta masa se je znižala za 0.7 kg
- Prehranski režim: ni vodil dnevnika, le občasno zaužije OPD
- Kontrola v ambulanti na isti dan: PSA 79.0

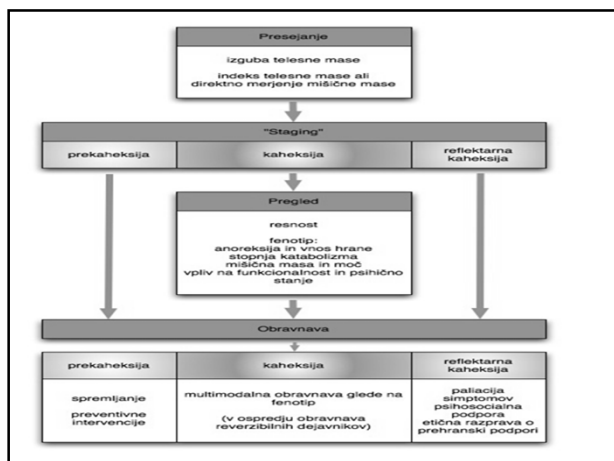


Diskusija

- V povprečju so bolniki s karcinomom prostate starejši bolniki, ki so iz tega razloga sarkopenični.
- Terapija pri raku prostate je usmerjena v zniževanje testosterona ali njegovega učinka (LH-RH agonisti, anti-androgeni, abirateron acetat)
- Ker je testosteron anabolni hormon, njegovo zavrtje privede tudi do anti anabolnih učinkov.

Diskusija

- Prehranski aspekt napredovalega karcinoma prostate:
 - Sarkopenija
 - Anabolna rezistenca: uporabljamo kombinacijo proteinsko bogate prehrane (sirotkine beljakovine – 40g/dnevno) in uporabne vadbe
 - Kaheksija: uporaba OPD iz naslova vsebnosti omega 3 in 6 maščobnih kislin (znižujejo vnetje); uporaba živil, bogatih s specifičnimi aminokislinami (Levcin)



S KT povzročena diareja

J. Pahole

Diareja pri bolnikih z rakom

50-80% bolnikov, ki prejemajo KT

Možni vzroki:

- Obsevanje
- Sistemske zdravljenje
- GVHD
- Okužbe

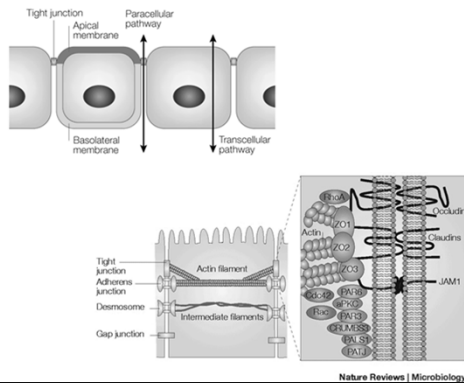
↓
ukrepanje

Patofiziologija

- Mehanizem ni popolnoma pojasnjen
- Posredni + neposredni vpliv citotoksičnih snovi
- Vloga proznetnih citokinov
- Spremenjena mikroflora

Osrednja vloga tesnih stikov

Tesni stiki



Terapija	Diareja gradus 3/4	
	monoth	kombinacija
5-FU (bolus)	32%	26% XELIRI
5-FU (inf)	6-13%	25-28% IFL
Irinotekan	16-22%	11-14% FOLFIRI
Kapecitabin	11%	
Taksani	4%	14% doce+kapecitabin
antiEGFR-Pt	1-2%	15% cetuximab+FOLFIRI
antiEGFR-TKI	6-14%	13% lapatinib+kapecitabin 15% lapatinib+paklitaksel
Sorafenib/sunitinib	2-8%	
mTOR inh	1-4%	
Ipilimumab	8-23%	

irinotekan

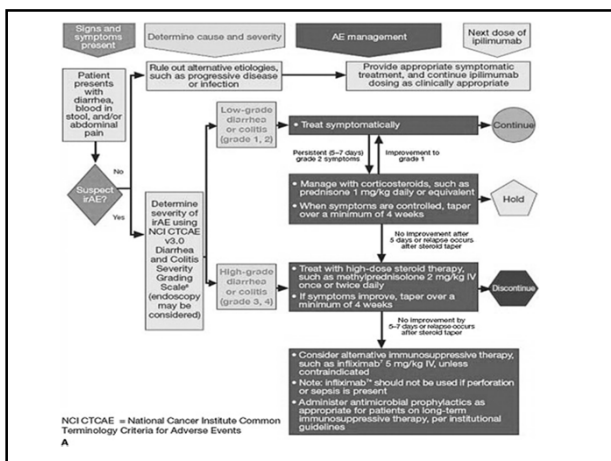
- Akutna diareja (< 24h): v sklopu akutnega holinergičnega sindroma; th: atropin
- Zapoznela diareja (> 24h)
- Aktivni metabolit SN38
- 9% homozigoti za UGT1A1

fluoropirimidini

- + LV ↑ diarej (50%)
- Povišano tveganje: ♀, kavkazijska rasa, diabetes
- ↓ aktivnost DPD – 3-5%
- Ustavlja mitoze intestinalnih celic, zniža razmerje viloznih enterocitov glede na resorpcijsko površino

ipilimumab

Imunsko povezani stranski učinki (irAE) – kolitis
 Gr1/2: simptomatska th (loperamid, hidracija, dieta), koprokultura, sigmo/kolonoskopija
 Gr3/4: prekinemo zdravljenje; steroidi i.v. → p.o.
 Če ni izboljšanja po 2-3 dneh: infliximab (Remicade® 5mg/kg/2t)
 Zdravljenje s steroidi naj traja **vsaj** 4 tedne oz. dlje

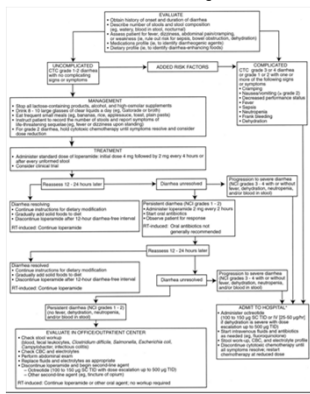


Obravnava

- Natančna anamneza, klinični pregled
- Ocena stopnje

1	2	3	4	5
≤ 4 odvajanja dnevno več kot običajno	4-6 odvajanj več kot običajno; ne moti dnevnih aktivnosti.	7 ≤ odvajanj dnevno kot običajno, inkontinenca; motnje v dnevnih aktivnosti.	Življenjsko ogrožujoče stanje, hemodinamski kolaps.	smrt

Proposed algorithm for the assessment and management of treatment-induced diarrhea.



Benson A B et al. JCO 2004;22:2918-2926

obrnava

Glede na simptome in znake

Nezapleteni	Zapleteni
<p><i>Gradus 1/2 brez drugih težav</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Dieta + loperamid 2. Če po 24h ni izboljšanja, ↑D loperamida + ATB 3. Če po 24h intenzivne th ni izboljšanja – evalvacija, razširjena lab diagnostika 4. Okreotid/tinktura opija, budezonid 5. i.v.hidracija 	<p><i>Gradus 1/2 + krči, slabost, bruhanje, ↑PS, ↑TT, ↓N, dehidracija, krvavitev; gradus 3/4</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. i.v. hidracija, korekcija elektrolitnih motenj 2. Okreotid 3. Antibiotik (širokospektralni)

preprečevanje

- Majhne študije
- Alkalizacija GIT, medicinsko oglje, probiotiki
- Okreotid/LAR

zdravljenje

Nefarmakološko

- Dietni režim
- Hidracija (ORS)

zdravljenje

Farmakološko

- Loperamid (Seldiar[®]) 4mg+2mg/4h (max.16mg);
irinotekan: 4mg+2mg/2h
- Okreotid 100-150µg 3xd ali 25-50µg/h v inf.
- Budezonid (Budenofalk[®]) 9 mg/d
- Tinktura opija (10mg/ml: 10-15 gtt/3-4h; paregoric
0,4mg/ml: 5ml/3-4h)
- Protivnetna zdravila (celekoksib)
- Probiotiki

Zaključek

- Diareja ob citostatskem zdravljenju lahko vodi v dehidracijo, elektrolitske motnje, slabšo prehranjenost, pogostejša odvajanja → vse to lahko zmanjša **kvaliteto življenja**
- **Nižanje** doze ali celo **prekinitev** zdravljenja
- Vpliv na **preživetje**

Driska ob citostatski terapiji pri bolnici s karcinomom pankreasa

Marija Ignjatović in Nina Fokter Dovník
Mentorica: doc. dr. Janja Ocvirk

Anamneza

- 58-letna bolnica
- F. A.: negativna v smislu raka
- P. B.: v mladosti Crohnova bolezen, brez terapije
- Februar 2008: bolečine pod DRL in pogostejše odvajanje mehkejšega do tekočega blata, shujšala 3 kg v 14 dneh
- UZ, EUZ, ERCP, CT → karcinom glave pankreasa; multipli hemangiomi jeter

Operacija

- 17. 3. 2008:
resekcija glave pankreasa po Whipple
- Histologija:
duktalni adenokarcinom, G2
vraščanje v steno dvanajstnika do submukoze in bazalne membrane
3/11 pozitivnih bezgavk
vraščanje tumorja v retroperitonealni pankreatični resekcijski rob
⇒ pT3 N1b M0, R2 resekcija

Status

- PS po WHO 0
- V celoti v mejah normale

KT 1. reda

- Gemcitabin 1000 mg/m² in erlotinib 100 mg/dan
- 17. 4. – 15. 12. 2008: 9 ciklusov
- Neželeni učinki:
 - splošno slabo počutje
 - slabost
 - kožne spremembe
 - pokanje žilic → vstavitev VAP 17. 7. 2008
- Občasne bolečine pod DRL

KT 1. reda – pojav drisk

- 3. 11. 2008 (8. ciklus):
 - prvič izpostavi občasne driske do 8-krat dnevno
 - Ursofalk + Seldiar (+ Linex)
 - delno izboljšanje

1. progres

- Progres v trebuhu 5. 1. 2009
- Poslabšanje bolečin in drisk
- Koprokultura: E. coli in glive
 - Ciprobay in Diflucan
 - delno izboljšanje

KT 2. reda

- Gemcitabin 1000 mg/m² in oksaliplatin 100 mg/m²
- 14. 1. 2009 – 24. 8. 2009: 9 ciklov
- Neželjeni učinki:
 - nevtropenije
 - anemija
 - splošno slabo počutje

Driske med KT 2. reda (1)

- Občasno do 10x dnevno
- Še večkrat pozitivne koprokulture
 - antibiotik, antimikotik
- Obravnavana pri gastroenterologu, infektologu, revmatologu
- Seldiarja ni želela redno jemati, ob rednem jemanju izboljšanje

Driske med KT 2. reda (2)

- 23. 3. 2009: prva obravnava v amb. za klinično prehrano
 - Insuficienca prebavil, malabsorpcijski sindrom
 - Uvedba parenteralne prehrane na domu
 - izrazito izboljšanje počutja
- 28. 4. 2009: aplikacija Sandostatina LAR 30 mg i.m.
- Tinctura opii

Zaključek KT 2. reda

- Po 9 ciklusih zaradi splošnega slabega počutja ob oksaliplatinu
- Delni odgovor
- Driske vztrajale: kombinacija poškodbe črevesne sluznice (Mb. Crohn, operacija, KT) in bakterijskega preraščanja
- Menjave VAP
- Bolečine

2. progres in KT 3. reda

- Progres v abdomnu 6. 9. 2010
- Ponovna uvedba gemcitabina in oksaliplatina
- Po 2.a ciklusu 2x operirana zaradi ileusa: desna hemikolektomija (histo: kronični ishemični kolitis)
- Poslabšanje splošnega stanja
- Vsakodnevne parenteralne infuzije hranil
- Driske

KT 3. reda (2)

- CT: brez izrazitega progressa
- 21. 12. 2009 – 7. 3. 2011 prejme še 4 cikle GEMOX
- Občasne nevtropenije in okužbe
- Vztrajajoče driske
- Bolečine

Hospitalizacije na abdominalni kirurgiji

- April 2011: slabost, krvave driske
→ konzervativna terapija
- Julij 2011: bolečine v trebuhu, driske
→ operacija: adhezioliza, ileosigmoanastomoza;
histo iz radiksa mezenterija: adenokarcinom
- Avgust 2011: bolečine v trebuhu
→ vstavev stenta v a. mesenterico superior

3. progres in KT 4. reda

- Progres v abdomnu 10. 10. 2011
- Ponovna uvedba gemcitabina in oksaliplatina
- Prejela 3 nepopolne cikle (okužbe)
- Obstipacija, bolečine
- Ponovni progres v abdomnu

Paliativno zdravljenje

- Januar 2012: paliativno obsevanje 10 x 3 Gy
- Oslabelost, nezmožnost uživanja hrane per os
- Bolečine
- Perzistentno bruhanje → Sandostatin
- Marec 2012: hospitalizacija zaradi ileusa
→ ureditev protibolečinske terapije, vstavitve PEG, paliativna parenteralna prehrana
- Maj 2012: hospitalizacija zaradi oslabeledosti in abscesa v področju laparotomije

Zaključek

- Multifaktorsko pogojene driske:
 - Crohnova bolezen
 - obsežna operacija
 - citostatska terapija
 - bakterijsko preraščanje
 - dietni prekrški
 - neupoštevanje navodil v zvezi z zdravljenjem

Diareja ob ipilimumabu prikaz primera bolnika

Domen Ribnikar, dr.med.
Marko Boc, dr.med.
9.DIO, OI Ljubljana
23.11.2013

o

o

I.G., ♂, 1947 (59 let)

Prvič na OI v marcu 2006:

- 3 mesece pred pregledom je opazil zatrdlino v desni pazduhi
- anamnestično brez težav
- brez glavobolov, vrtoglavic, težav z vidom
- zdrav, brez kroničnih obolenj
- brez specifične terapije
- **nikoli v preteklosti ni imel odstranjenih nobenih kožnih sprememb!**

o

o

I.G., ♂, 1947 (59 let)

- PS po WHO 0
- **desna aksila: tipen 4x4 cm velik, od podlage in kože dobro premakljiv trd paket patološko povečanih bezgavk**
- drugje po telesu brez tipno povečanih preifernih bezgavk
- brez tipnih rezistenc v trebuhu
- brez edemov
- preostali somatski status brez bistvenih posebnosti
- okvirni nevrološki status brez posebnosti

o

o

Diagnostika

tankoigelna biopsija bezgavk v desni aksili



metastaza malignega melanoma

Zamejitvene preiskave

- **Rtg p/c:** brez znakov razsoja
- **UZ abdomna:** solidna formacija v predelu desne nadledvičnice, velikosti 3,7 x 3 cm
- **CT abdomna:** v področju desne nadledvičnice vidna tumorska formacija velikosti 4 x 3,3 cm, najverjetneje zasevek
- **CT glave:** brez znakov razsoja
- **Tankoigelna biopsija spremembe v desni nadledvični loži:** metastaza malignega melanoma, morfološko enaka kot v vzorcu iz bezgavk v desni aksili

Konzilij za maligne melanome april 2006

- razsejani maligni melanom neznanega origa
- dokazani dve lokalizaciji → radiološko in citološko
- LDH = 5, 26
- S-100 = 0, 06
- v poštev prihaja sistemsko zdravljenje
- ni kontraindikacij za sistemsko zdravljenje

Zdravljenje I. reda maj 2006 – november 2006

8 ciklusov KT z dakarabazinom (DTIC)

- brez toksičnosti

Odgovor na sistemsko zdravljenje I. reda:

- Klinično: bezgavka v desni aksili za 50% manjša kot izhodiščno (= 2 cm) → regres
- CT abdomna: tumor v predelu desne nadledvičnice je malenkost manjši kot izhodiščno → stagnacija
- brez znakov razsoja drugje po telesu

o

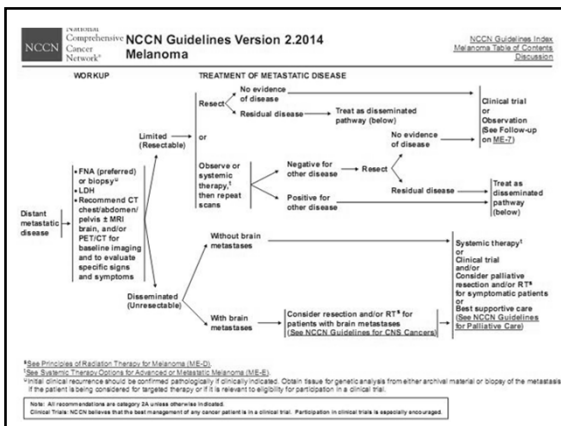
o

Konzilij za maligne melanome november 2006

- dobra kondicija
- še vedno "le" 2 lokalizaciji bolezni
- brez progressa

o

o



Konzilij za maligne melanome november 2006

- dobra kondicija
- še vedno "le" 2 lokalizaciji bolezni
- brez progressa



OPERACIJA december 2006

Aksilarna disekcija levo in metastazektomija desno
suprarenalno

Patohistološki izvid

- formacija v predelu desne nadledvičnice: zasevek malignega melanoma
- bezgavke iz desne aksile (1/24): zasevek malignega melanoma

LDH in S-100 po OP: b.p.

Pooperativno še 2 ciklusa KT z DTIC-om

SLEDENJE marec 2007-november 2010

45 MESECEV
BREZ PONOVI
TVE
BOLEZNI

1. RAZSOJ BOLEZNI

- huda simptomatska sideropenična anemija (Hb= 57 g/l)
- klinično tipna masa v centralnem delu abdomna
- **UZ abdomna:** tumorska formacija ob iliakalnem žilju, velikosti 12 x 8 x 4,5 cm, vidna centralna nekroza

o

o

Zdravljenje II. reda februar 2011-marec 2011

Ipilimumab (4. aplikacije 3mg/kgTT) (EAP program)

- po **drugi aplikaciji** kožni izpuščaj po prsnem košu v obliki rdečih, srbečih eflorescenc v nivoju kože (~ 50% bolnikov)
- po **tretji aplikaciji** predčasni sprejem zaradi **diareje**, ki je trajala 10 dni, ob tem prisotni še krči v trebuhu, odvajal je 15-krat dnevno (G3), infekcijski vzroki izključeni
- **Terapija** → visoki odmerki kortikosteroida i.v. – Solu Medrol 125 mg i.v. 1. dan, 2.& 3. dan 60 mg i.v., nato Medrol 64 mg per os
- **Diareja** tretji dan hospitalizacije izzveni

o

o

Zdravljenje II. reda februar 2011-marec 2011

- po **4. aplikaciji ipilimumaba:** ponovno tri dni trajajoča diareja (G 3), počutje izredno slabo, otekanje v spodnje okončine, ponovno izključeni infekcijski vzrok
- **Terapija:** ponovno prejme kortikosteroide v visokih odmerkih i.v., po čemer diareja izzveni
- **Evalucijske preiskave** za oceno odgovora na sistemsko terapijo II. reda:
 - CT toraksa: brez znakov razsoja
 - CT abdomna: stagnacija

o

o

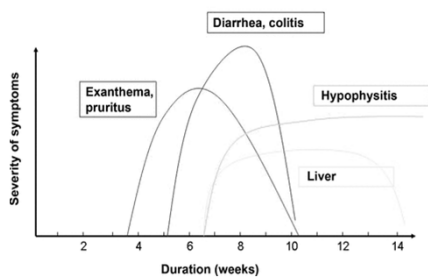
JUNIJ 2011

- **POSLABŠANJE STANJA**
 - P.S. WHO 3
 - trebuh nad nivojem toraksa, difuzno palpatorno boleč, peristaltika slabo slišna
 - obojestranski vtisljivi pretibialni edemi
 - povišanje LDH in S-100
- **PROGRES BOLEZNI**
- **Simptomatska terapija:** analgezija, rehidracija.
- JUNIJ 2011 EXITUS

○

○

Neželeni učinki ipilimumaba



○

JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft
Volume 9, Issue 4, pages 277-286, 17 NOV 2010 DOI: 10.1111/j.1610-0387.2010.07568.x
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1610-0387.2010.07568.x/full#ft2>

Neželeni učinki ipilimumaba

TOKSIČNOST IPILIMUMABA		
	Gradus 1-4	Gradus 3-4
Kožna toksičnost	47-68%	0-4%
GI toksičnost	31-46%	8-23%
Hepatotoksičnost	3-9%	3-7%
Hipofizitis	4-6%	1-5%

○

JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft
Volume 9, Issue 4, pages 277-286, 17 NOV 2010 DOI: 10.1111/j.1610-0387.2010.07568.x
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1610-0387.2010.07568.x/full#ft2>

Neželeni učinki ipilimumaba

Stopnjevanje driske; CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events, v.3.0)

Driska				
Gradus 1	Gradus 2	Gradus 3	Gradus 4	Gradus 5
Več kot 4x normale	Več kot 4–6 x normale; parenteralna hidracija < 24h	Več kot 7 x normale; parenteralna hidracija > 24h	Življensko ogrožajoča	Smrt

JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft
 Volume 9, Issue 4, pages 277-286, 17 NOV 2010 DOI: 10.1111/j.1610-0387.2010.02168.x
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1610-0387.2010.02168.x/full>

GIT toksičnost ob ipilimumabu

- histološko in klinično podobna slika kot pri ulceroznem kolitisu
- bolj pogosto pri bolnikih, ki imajo v družini svoje z ulceroznim kolitidem
- kolonoskopija ni nujna za postavitev diagnoze
- potrebno je izključiti infekcijske vzroke
- **NUJNA JE TAKOJŠNJA PREPOZNAVA IN ZDRAVLJENJE (dobro informiran bolnik!!!)**

