

ONKOLOGICKÁ FARMACIE

seminář 3+4

PharmDr. Stanislav Synek PhD.

OF – seminář 3

- Principy nádorové léčby
definice pojmů, diagnóza
- Léčebné modality
 - chirurgie
 - radioterapie
 - chemoterapie
- Hodnocení léčby

Principy nádorové léčby

- Onkologická léčba – zaměřena proti vlastním buňkám, které se transformovaly v nádorové (NÚ)
- Vlivem léčby dochází k zhoršování kvality života
- Protinádorovou léčbu dělíme:
 - kurativní** – vyléčení nemocného, úplné odstranění nemoci
 - nekurativní** – zmenšení nádorové tkáně, počtu nádorových b.
 - paliativní** – zachování kvality života



Kurativní léčba

- Intenzivní léčebné postupy (podpůrná léčba)
- Většinou léčba operační + další kombinace
- Chemoterapie:
 - akutní leukemie
 - některé lymfomy (Hodgkinův lymfom)
 - nádory varlat
 - trofoblastický karcinom u žen
- Radioterapie:
 - epidermální karcinom
 - karcinom děložního čípku (2.a3. stádium)

Nekurativní léčba

- volíme tam, kde nejsme schopni dosáhnout vyléčení (30- 40% pacientů)
- **Důvody:** pokročilost nádoru, nemoci; rezistence na léčbu, celkový stav pacienta
- Nekurativní chemoterapie s malým kurativním potencionálem 10-30% vyléčených – akutní leukémie u dospělých, ovariální karcinomy, malobuněčný bronchogenní karcinom, osteosarkom
- Nekurativní chemoterapie – významný počet léčebných odpovědí – bez naděje na vyléčení – CA prsu (neoperabilní, CA hlavy a krku, CA GIT, CA močového měchýře a prostaty)

Adjuvantní léčebné postupy

- **Chemoterapie nebo radioterapie** – při klinicky resekovatelném nádoru jsou přítomny mikrometastázy (zobrazovacími metodami nejsou rozpoznatelné)
- Podána s kurativním záměrem – likvidace mikrometastáz
- Cíl: prodloužení přežití
- Riziko nežádoucích účinků – indukce sekundárních malignit (7-15 let po léčbě primárního nádoru)
- **Indikace:** CA prsu, kolorektální CA (klinické stádium III), CA rekta (ozařování), nádory varlat, malobuněčný bronchogenní CA, osteosarkom

Neoadjuvantní postup

- **Podává se před operací** – cílem je zmenšit primární nádor (+ zničit mikrometastázy)
- Zlepšení proveditelnosti operačního výkonu
- Přínos prokázán klinickými studiemi

- CA prsu – zlepšení prognózy
- CA jícnu – zlepšení mediánu přežití
- Bronchiální karcinomy – dosažení operability
- Karcinom žaludku – dosažení operability + zlepšení prognózy

- Karcinom prostaty – PSA nad 10ng/ml – lokální léčba radioterapie – neoadjuvantně se podá hormonální léčba (2-3 měsíce – zmenšení prostaty o 15-25% - zmenšení ozařovaného objemu)



Paliativní léčba

- Komplexní podpůrná léčba poskytovaná pacientům s pokročilým nevléčitelným onemocněním
- Cíl: udržení co nejlepší kvality života
- Podpůrná a paliativní = synonyma
zaměřena na mírnění obtíží vyvolaných přímo nádorem (bolest, dušnost) a protinádorovou léčbou (mukozitída, anemie)

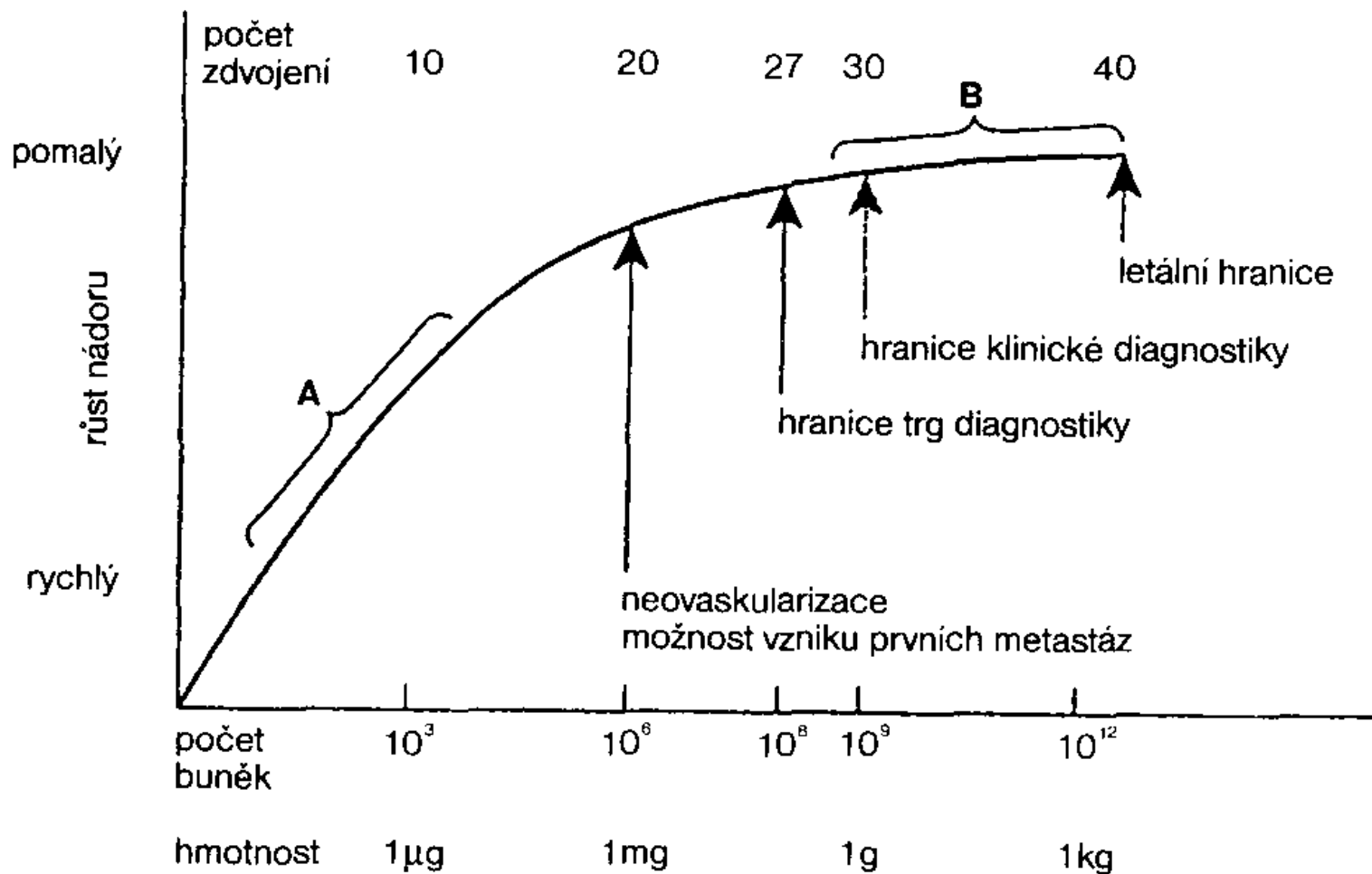
Diagnóza nádorového onemocnění

- Histologická klasifikace nádoru – histologický grading
- Informace o stupni jeho malignity
- Rozsah postižení těla nemocného

- Stanovení rozsahu nádorové nemoci
 - rozměry primárního nádoru
 - postižení regionálních uzlin
 - přítomnost metastáz

- TNM klasifikace – klinické stádium

Křivka růstu nádoru



TNM klasifikace

- **Klinická klasifikace** – dle výsledků získaných před zahájením léčby (zobrazovací metody, biopsie, diagnostické výkony)

T – primární nádor

TX - primární nádor nelze zhodnotit

T0 – žádná informace o přítomnosti primárního nádoru

Tis – Carcinoma in situ

T1-4 – postupně se zvětšující nádor

N – regionální uzliny

NX – regionální uzliny nelze posoudit

N0 – regionální uzliny nepostiženy

N1-3 – postupně se zvětšující postižení regionálních uzlin

M – vzdálené metastázy

MX – vzdálené metastázy nelze hodnotit

M0 – žádné vzdálené metastázy

M1 – vzdálené metastázy přítomné

Faktory ovlivňující účinnost terapie

- Performance status – celková fyzická zdatnost

Karnofského index – v procentech

- Stav výživy

- Délka chemoterapie

po 6-8 týdnech zhodnotit účinnost chemoterapie (↓ nádorové masy, symptomů)

- Přání pacienta

- Přínos léčby pro pacienta:

Zhoršení kvality života vlivem léčby nesmí převážit léčebný přínos léčby

Tab. 6 – Karnofského index

100	normální stav, bez potíží
90	schopen vykonávat běžné aktivity, přítomny menší známky onemocnění
80	normální aktivity s úsilím
70	schopen se sám o sebe postarat, neschopen vykonávat běžné aktivity nebo pracovat
60	vyžaduje příležitostnou pomoc, ale schopen se o sebe postarat ve většině případů
50	vyžaduje soustavnou pomoc a častou zdravotnickou pomoc
40	neschopný, vyžaduje zvláštní péči
30	závažně omezený, hospitalizace je indikována, ale smrt bezprostředně nehrozí
20	velmi nemocný, hospitalizace je indikována, ale smrt bezprostředně nehrozí
10	moribundní
0	mrtvý

Onkologická léčba

- Interdisplinární léčba
- Operační léčba
- Radiační léčba
- Medikamentózní léčba
- Podpůrná léčba
- Kombinovaná léčba: operace + ozáření
chemoterapie + radioterapie
operace + chemoterapie

Chirurgická léčba

převažuje v časných stádiích

- **Diagnostika** – určení diagnózy a stádia onemocnění – biopsie, punkce, diagnostická laparoskopie, torakoskopie, laparotomie
- **Profylaxe** – polypektomie, konizace děložního čípku, excize névu, znamének, orchiektomie, mastektomie
- **Radikální kurativní zákrok** – odstranění celého nádoru s lemem okolní tkáně
- **Radikální kurativní zákrok po neoadjuvanci** – odstranění zbytku nádoru po předchozí radio nebo chemoterapii
- **Paliativní výkon** – odstranění obtíží při nemožnosti radikálního zákroku – laser, kryochirurgie, elektrokauterizace, přemostující operace (by-pass),
- **Akutní výkon zachraňující** – tracheostomie, operace ileu, akutní krvácení, perforace zažívacího traktu
- **Rekonstrukční operační výkon** – rekonstrukce prsu, obličeje
- Paliativní chirurgická léčba – zajištění průchodnosti dutých orgánů (stomie, stenty jícnové, žlučové, močové)

Pooperační komplikace

- Infekce operační rány
- Hluboká žilní trombóza, plicní embolie
- Krvácení (hypovolemie)
- Pneumonie
- Infekce močových cest a retence moči
- Paralytický ileus
- Nevolnost a zvracení
- Dekubity
- Neklid, Zmatenost

Radioterapie

- Podstupuje zhruba 80% nemocných se zhoubnými nádory
- Cílovou strukturou radiace je DNA
- Radiace:
 - přímý účinek – přímé poškození DNA – smrt buňky
 - nepřímý účinek – častější (70%) – radiolýza vody – vznik radikálů – poškození DNA

Faktory radioterapie:

- **Absorbovaná dávka** – jednotkou 1 Gy (Gray)
- **Dávkový příkon** – dávka aplikovaná v určitém čase
- **Kyslíkový efekt** – snížení tenze kyslíku snižuje citlivost záření
- **Terapeutický poměr** – vztah mezi letální nádorovou dávkou a snášenlivostí normálních tkání
- **Volba režimu záření** : histologický typ nádoru, stupeň diferenciacce (grading) lokalizace a klinické stádium

Základní veličiny radioterapie: dávka, objem, čas

Zdroje záření a metody radioterapie

- Teleradioterapie – ozařování z dálky (nejčastěji používaná metoda)

zdroje záření:

rentgenovo záření - dnes se už nepoužívají

megavoltážní radioterapie – záření pomocí radionuklidů v uzavřených v kontejnerech – isotop Co^{60} (3,5 let) Cs^{137} (30let)

- **elektronové urychlovače (lineární)**

vytváří brzdné záření, vznikající interakcí svazku urychlených elektronů v terčiku těžkého kovu



Zdroje záření a metody radioterapie

- Brachyradioterapie – ozařování z blízka (zdroj záření je umístěn přímo v nádoru)

metoda afterloadingu – dálkově ovládané zařízení – do oblasti tumoru jsou aplikovány neaktivní aplikátory a po kontrole pozice se zavádí radioaktivní zdroje - Cs^{137} Ir^{192}



Radiosenzitivita normální a nádorové tkáně

- Vysoká:

kostní dřeň, místní uzliny, slezina, zárodečná tkáň (varle, ovarium), střevní epitel, epitel vlasových folikulů, potních žlázy, oční čočka, lymfomy, leukemie, seminom, neuroblastom

- Střední:

pojivová tkáň, slinné žlázy, epitel – plíce, játra, ledviny, mléčná žláza

CA prsu, hrdla děložního, plic, tlustého střeva, štítné žlázy, prostaty

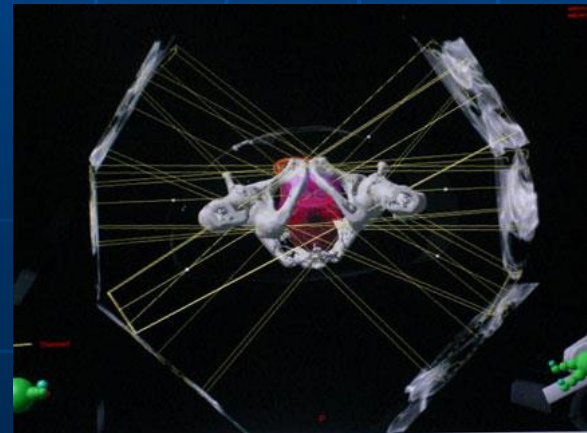
- Nízká:

dospělá chrupavka, kost, svalová tkáň, nervová tkáň, tuková tkáň

CA pankreatu, žaludku, liposarkom, chondrosarkom

Plánování radioterapie

- Zajistit rovnoměrné rozložení maximální dávky do předem určeného objemu
- Cílem: zničit nádor a nepoškodit okolní tkáně (rizikové orgány)
- Plánování: lokalizace nádorového ložiska a stanovení cílového objemu (3D plánování), stanovení dávky, frakční schéma
- Simulace podmínek záření na simulátoru
- Kontrola správné polohy nemocného



Nežádoucí účinky radioterapie

- **Časné** – objeví se do 3 měsíců – jsou dočasné
 - postradiační syndrom** – únava, letargie, ↓chuti k jídlu, bolest hlavy
 - poškození krevtvorby** – nutné sledování krevního obrazu
 - kožní reakce** – erytém 1-3 týden, suchá deskvamace (olupování) 3-6 týden, vlhká deskvamace tvorba puchýřů, dlouhodobé účinky – zničení potních a mazových žláz – **kůži promazávat 2 hod. po ozáření**
 - poškození kožních adnex** – alopecie – závisí na dávce
 - poškození sliznic – mukositida, stomatitida – bolest, pálení, obtíže při polykání, změna chutí, snížení chuti k jídlu, xerostomie – **dostatečně pít**
 - střevní změny** – bolesti břicha, průjemy – **úprava diety, léky na průjem**
- **Pozdní** – chronické změny na kůži (pigmentace) a na sliznicích,
 - dětská onkologie (kost, sval, chrupavka)

Hodnocení léčby

- **Objektivní změny:** míra zmenšení nádoru, trvání léčebné odpovědi, délka přežití, toxicita léčby
- **Subjektivní změny:** ústup bolestí, zlepšování celkového stavu, zlepšení kvality života

Hodnocení kvality léčebné odpovědi:

- **Complete remission CR** (kompletní remise) ústup projevů nemoci (dokumentovatelný 2 kontrolami – zobrazovací+ lab. vyšetření)
- **Partial remission PR** (parciální remise) zmenšení ložiska nádoru o 50% (trvání min. 4 týdny) aniž by došlo k progresi
- **Progressive disease PD** (progrese nádoru) – nové ložisko nebo zvětšení nádoru o 25%
- **Response rate RR** relativní počet kompletních a paciálních remisí

Hodnocení léčby

- **Kompletní remise CR** interval od dosažení kompletní remise do progrese
- **Progressions free interval** – Doba do progrese – interval od zahájení léčby do progrese nemoci
- **Disease free survival DFS** (bezpříznakové přežití) – % léčených nemocných žije po určité době od léčby počítá se od dosažení CR až do vzniku recidivy
- **Overall survival OS** (celkové přežití) – doba do úmrtí (bez ohledu na příčinu úmrtí)

System RECIST

- (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours)
- historie: 1981 – kritéria WHO – měření velikosti tumorózní masy oproti referenčnímu vyšetření
- měření jednoho nejdelšího rozměru, definice měřitelných lézí, specifikace maximálního počtu
- rok 2000 – kritéria RECIST
- s ohledem na hodnocení efektu biologické léčby může být ze strany pojišťoven vyžadováno jako kritérium úhrady - PD
- Pozor IMUNOONKOLOGIIE - iRECIST

OF – seminář 4

■ Chemoterapie

- historie a postavení v léčbě nádoru
- výpočet dávky cytostatik
- dávkovací protokoly
- způsob podání cytostatik
- extravazace

CYTOSTATIKA

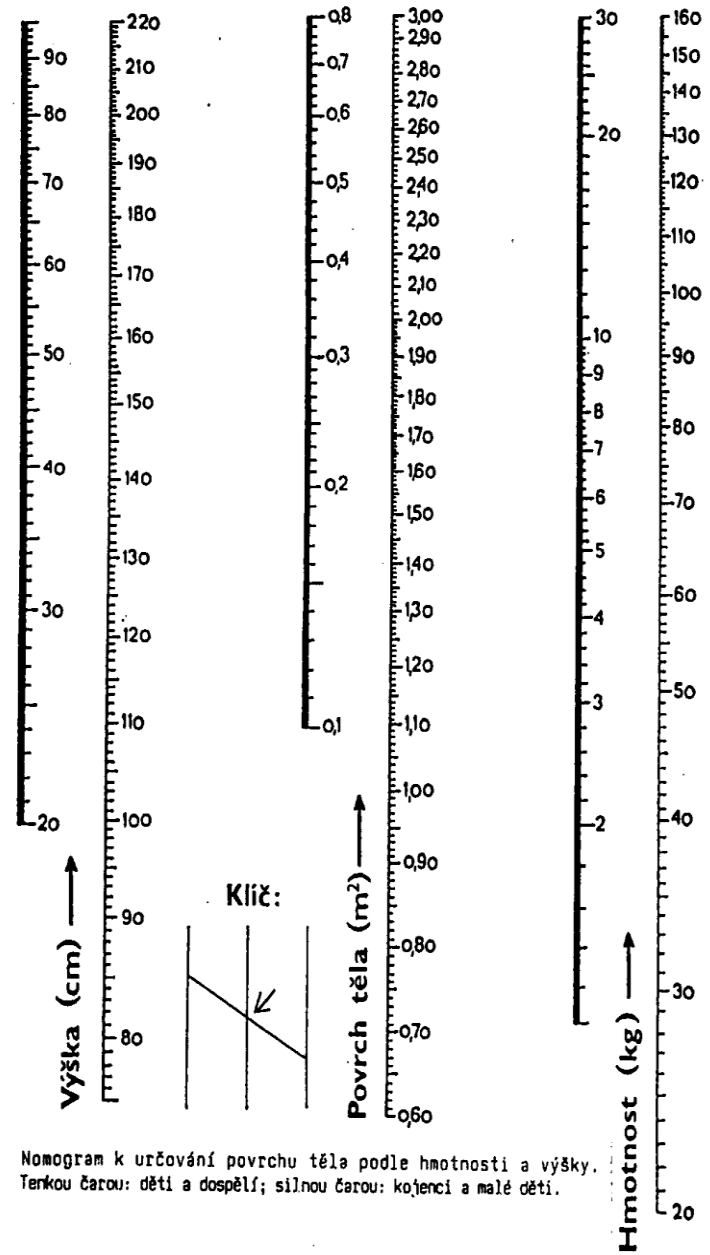
- látky zastavující nebo omezující růst a množení buněk
- mají neselektivní účinek – rychle se dělicí buňky
- historie: 40-50.léta 20.století – alkylační cytostatika – předlohou yperit – hořčičný plyn
 - 1. cytostatikum – dusíkatý yperit Mustargen®
 - alkylační látky: cyklofosfamid, chlorambucil
 - 1948 – methotrexat u dětí s leukemií
 - 1957 – 5-fluorouracil
 - 60.léta – zavedení přírodních látek – vinka alkaloidy
- většina z nich vykazuje karcinogenní, mutagenní a teratogenní účinek
- riziko sekundárních malignit

Chemoterapie

- v onkologii – podávání léků s cytotoxickým účinkem (látky syntetické, rostlinné nebo získané z plísní)
- Dávkování :
 - dle povrchu těla : normogram, vzorce (problém obézní pacienti)
 - dle hmotnosti pacienta – vyšší dávky u obézních pacientů
- Redukce dávek: (popřípadě odložení chemoterapie)
 - dle krevního obrazu (leukopenie, trombocytopenie)
 - funkce jater (hodnota bilirubinu $< 15\text{mg/ml} = 25\text{mmol/l}$)
 - funkce ledvin (kreatininová clearance $70\text{ml/min} = 1,17\text{ml/s}$)

Výpočet povrchu těla

■ Normogram



Povrch těla - výpočet

■ Vzorce



The Mosteller¹ formula: **DĚTI**

$$\text{BSA (m}^2\text{)} = ([\text{Height(cm)} \times \text{Weight(kg)}] / 3600)^{1/2}$$

The DuBois and DuBois² formula **DOSPĚLÍ**

$$\text{BSA (m}^2\text{)} = 0.20247 \times \text{Height(m)}^{0.725} \times \text{Weight(kg)}^{0.425}$$

The Haycock³ formula

$$\text{BSA (m}^2\text{)} = 0.024265 \times \text{Height(cm)}^{0.3964} \times \text{Weight(kg)}^{0.5378}$$

Dávkovací protokoly - Modrá kniha

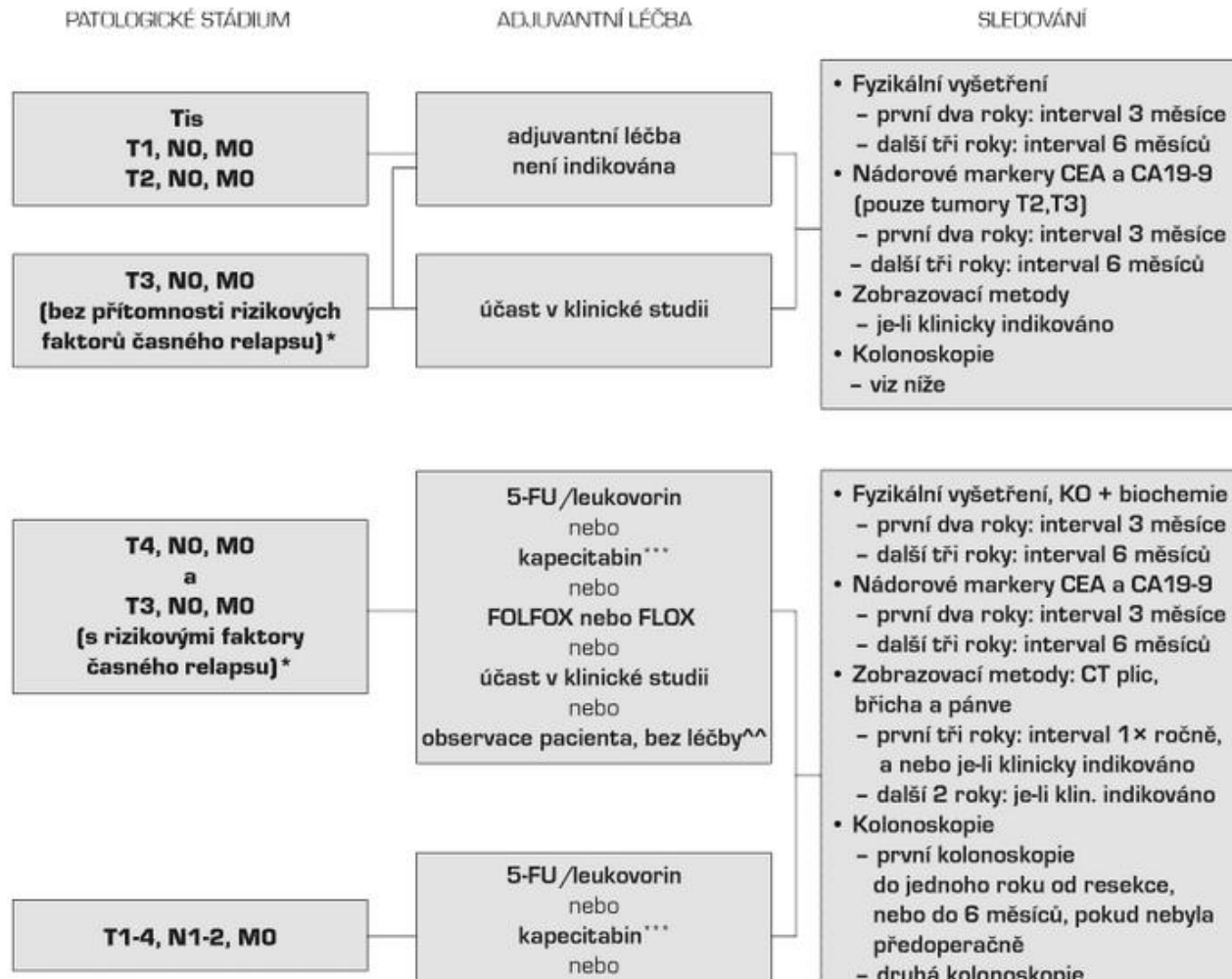
- **Léčebné postupy**
- **Zásady cytostatické léčby maligních onkologických onemocnění**
- Na tomto místě najdete pravidelně aktualizované a inovované Zásady cytostatické léčby maligních onkologických onemocnění. Tento dokument nemá platnost zákona, ale má být vodítkem k racionální léčbě lege artis a přispět k racionalizaci onkologické léčby. Zásady cytostatické léčby jsou aktualizovány podle nových poznatků medicínských i ekonomických. Nová vydání tiskem vychází 1x ročně (většinou k 1.srpnu). Od roku 2008 přistoupila COS k elektronické novelizaci v době mezi dvěma vydáními, ta vychází k 1.únoru.

- www.linkos.cz



Dávkovací protokoly

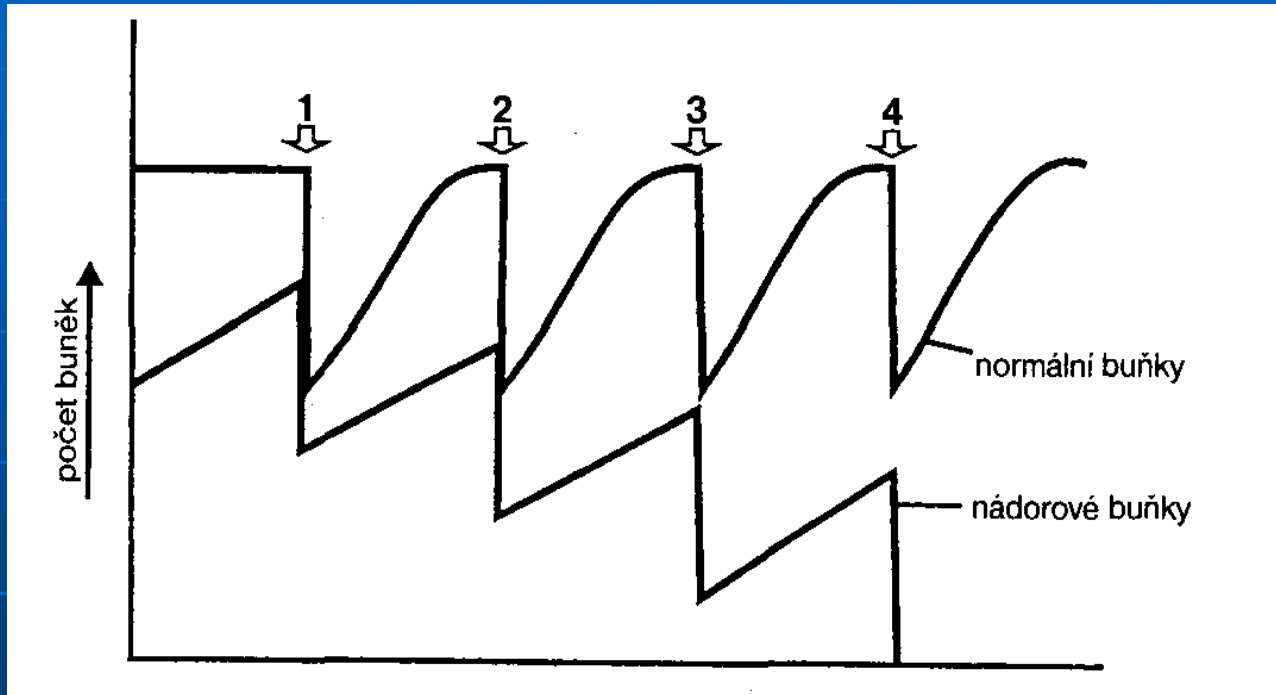
ADJUVANTNÍ SYSTÉMOVÁ LÉČBA KARCINOMU TLUSTÉHO STŘEVA (mimo rektum)



Dávkovací protokoly

FU/FA (Mayo)				
5-fluorouracil (5-FU)	425	i.v. bolus	1.-5.	à 4 týdny
leukovorin (FA)	20	i.v. bolus	1.-5.	
FU/FA (DeGramont)				
leukovorin	200	i.v. inf. 120 min.	1., 2.	à 2 týdny
5-fluorouracil	400	i.v. bolus	1., 2.	
5-fluorouracil	600	i.v. inf. 22 hod.	1., 2.	
Machover				
leukovorin	200	i.v. inf.	1.-5.	à 4 týdny
5-fluorouracil	400	i.v. inf. 15 min.		
FOLFOX 4				
oxaliplatina	85	i.v. inf. 120 min.	1.	à 2 týdny
leukovorin	200	i.v. inf. 120 min.	1., 2.	
5-fluorouracil	400	i.v. bolus	1., 2.	
5-fluorouracil	600	i.v. inf. 22 hod.	1., 2.	
FOLFOX 6				
oxaliplatina	100	i.v. inf. 120 min.	1.	à 2 týdny
*leukovorin	200 nebo 400	i.v. inf. 120 min.	1.	
5-fluorouracil	400	i.v. bolus	1.	
5-fluorouracil	2,4 g/m ²	i.v. inf. 46 hod.	1.	
<i>400 mg leukovorin (racemát) nebo 200 mg L-forma.</i>				
Modified FOLFOX 6				
oxaliplatina	85	2 hod.	1.	
leukovorin	400	2 hod.	1.	

Princip cyklické chemoterapie



- Normální buňky se v přestávce mezi cykly doplní, počet nádorových buněk se s každým cyklem snižuje

Způsob podání cytostatik

■ Systémová aplikace:

Parenterálně – i.v. nebo do portu (implantace do podkoží)

i.m. – Methotrexat, Bleomycin

s.c. – Cytarabin

Perorálně

■ Regionální chemoterapie

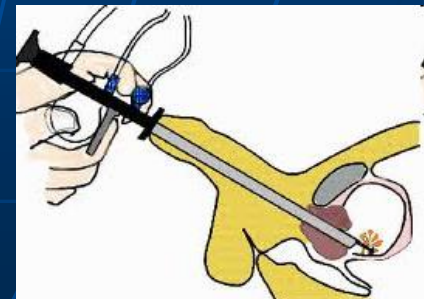
Intratekálně – MTX, Cytarabin, Thiotepa

Intraperitoneálně – Carboplatina

Intraarteriálně – **chemoembolizace** – Epirubicin, Doxorubicin

■ Lokální chemoterapie

Intravezikálně – mitomycin C, antracykliny



Rizika podání chemoterapie

- Tkáňová nekróza a flebitida
- Chemoterapie se aplikuje do periferní žíly (intravenósní port)
- Extravazát /paravazát) – únik látky z cévy, aplikace do tkáně



Rizika podání chemoterapie - extravazace

Extravazace znamená

- Závažnou komplikaci pro pokračování v chemoterapii – riziko přerušení chemoterapie
- Progresivní nekrózu kůže a podkožního vaziva
- Poškození nervů, cév, šlach a kloubů
- Bolestivost a funkční defekty
- Hospitalizaci
- Chirurgická resekce vyžaduje často transplantaci kůže

Dělení cytostatik z hlediska působení na tkáň

- **Nonvezikanty**

při extravazaci nevedou k významnému poškození tkáně

- **Iritanty** – dráždivá cytostatika

iritanty – látky spojené s bolestivostí v místě aplikace
(*carmustin, dacarbazin, etoposid, streptozocin,*)

- **Vezikanty** – nekrotizující cytostatika

antracykliny – *doxorubicin, epirubicin*

vinca alkaloidy – *vincristin, vinblastin, vinorelbin*

vesikanty – látky vyvolávají vznik puchýřů nebo lokální poškození tkání

Míra a typ poškození záleží na:

vlastnostech cytostatika, na množství cytostatika (popřípadě koncentraci)