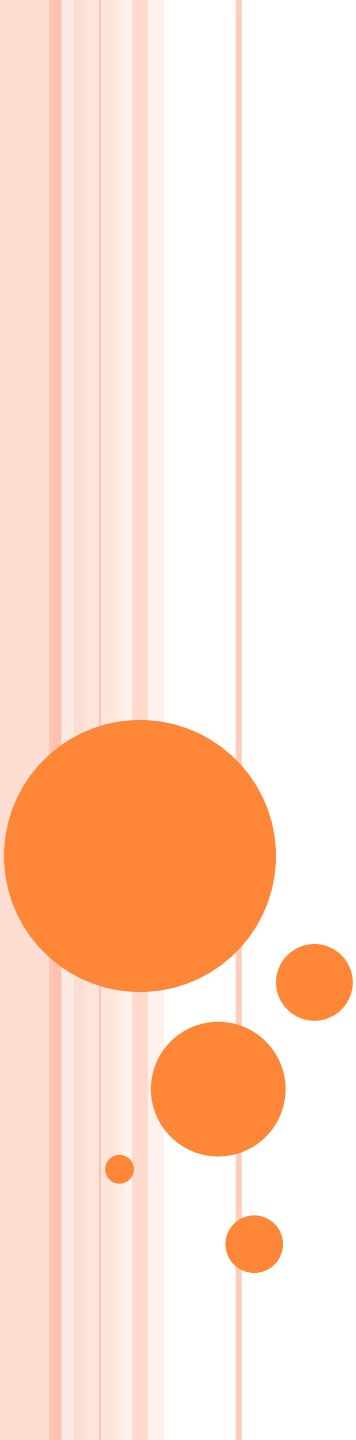




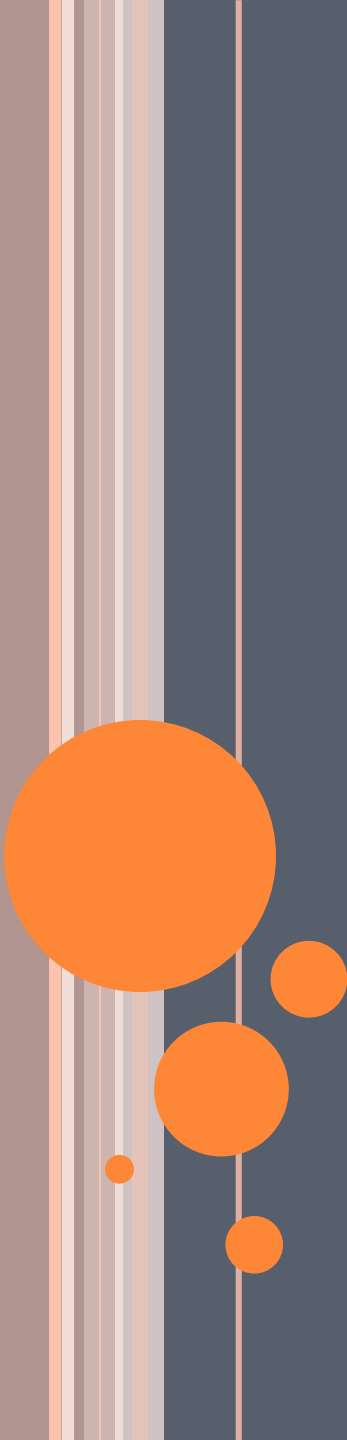
ONKOLOGICKÝ PACIENT A INTENZIVNÍ MEDICÍNA ANEB MÁ CENU TYTO PACIENTY LÉČIT ?

**MUDr. Jindřich Kopecký, Ph.D.
Klinika onkologie a radioterapie
FN a LF Hradec Králové**

OSNOVA

- Nádorová onemocnění v číslech
- „Moderní“ onkologie současnosti
- Terminologie
- Prognostické faktory
- Onkologický pacient v onkologické ambulanci
- Onkologický pacient mimo onkologickou kliniku/ambulanci
- Paliativní péče

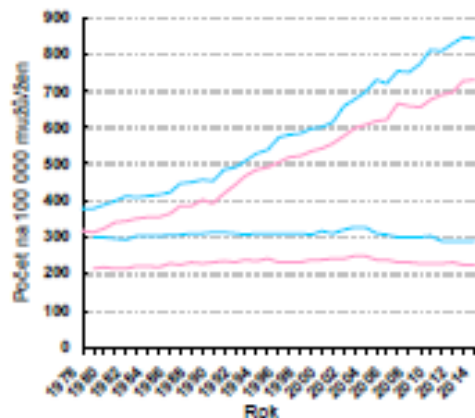




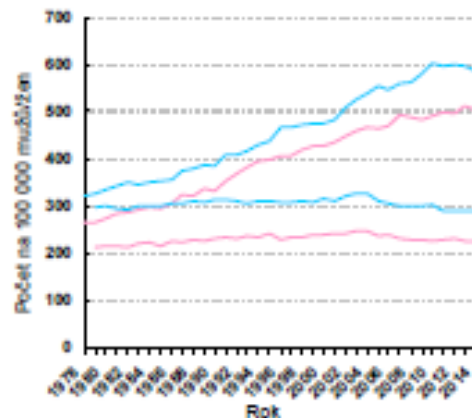
NÁDOROVÁ ONEMOCNĚNÍ V ČÍSLECH

EPIDEMIOLOGIE

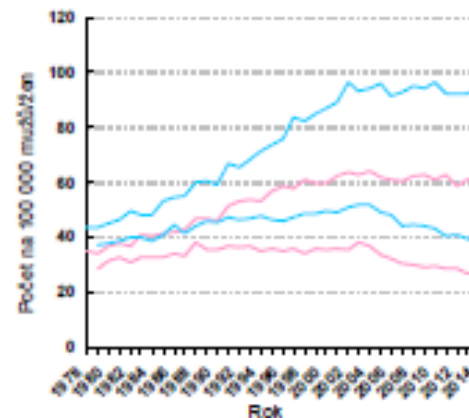
Zhoubné novotvary (C00–C97)



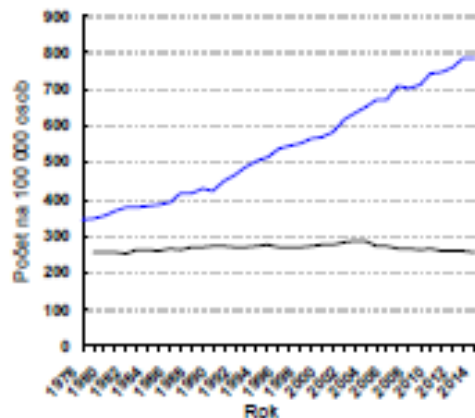
Zhoubné novotvary (C00–C97) bez C44



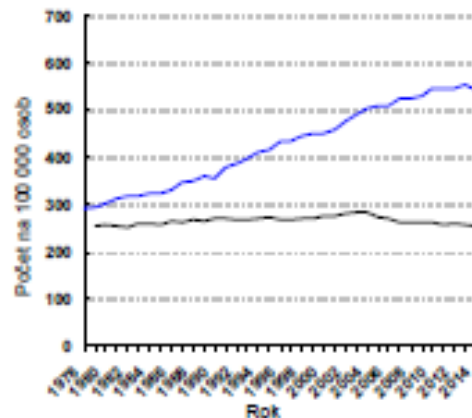
ZN tlustého střeva a konečníku (C18–C20)



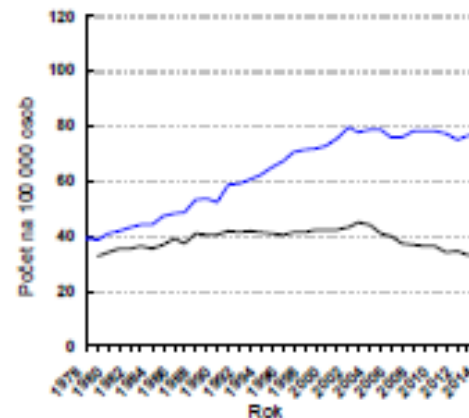
Zhoubné novotvary (C00–C97)



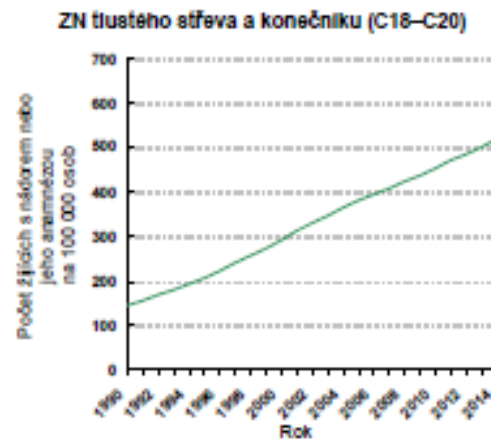
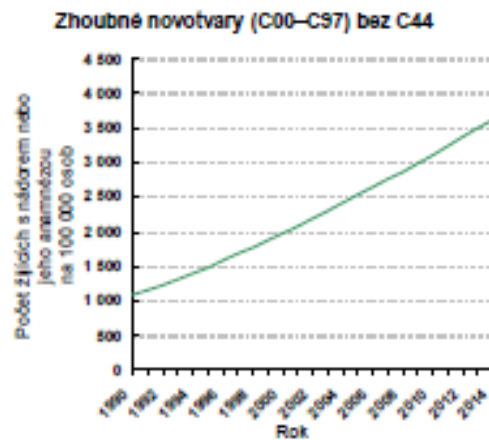
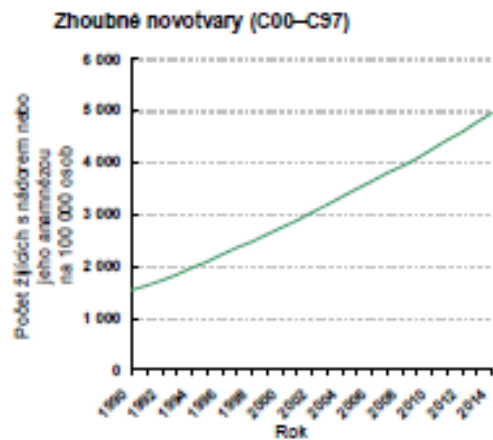
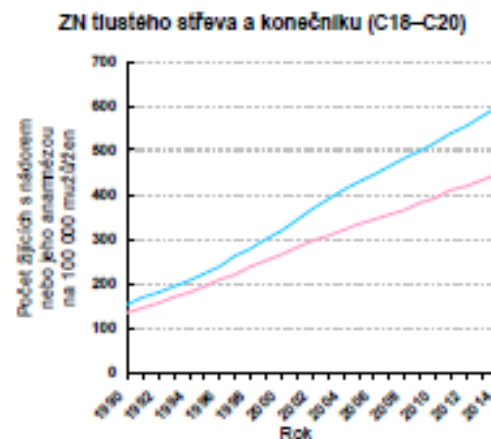
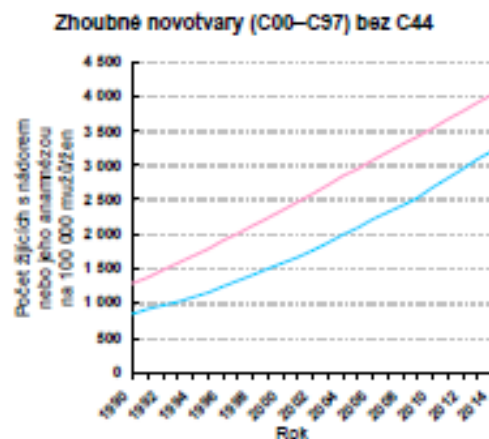
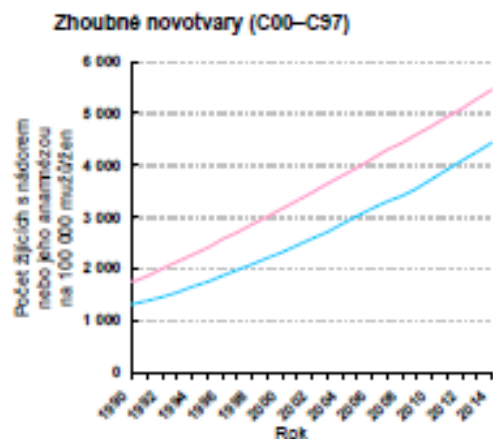
Zhoubné novotvary (C00–C97) bez C44



ZN tlustého střeva a konečníku (C18–C20)



EPIDEMIOLOGIE



A decorative graphic on the left side of the slide. It features a series of vertical stripes in shades of brown, tan, and grey. Overlaid on these stripes are several orange circles of varying sizes, arranged in a cluster that tapers downwards.

MODERNÍ ONKOLOGIE SOUČASNOSTI

MOŽNOSTI LÉČBY

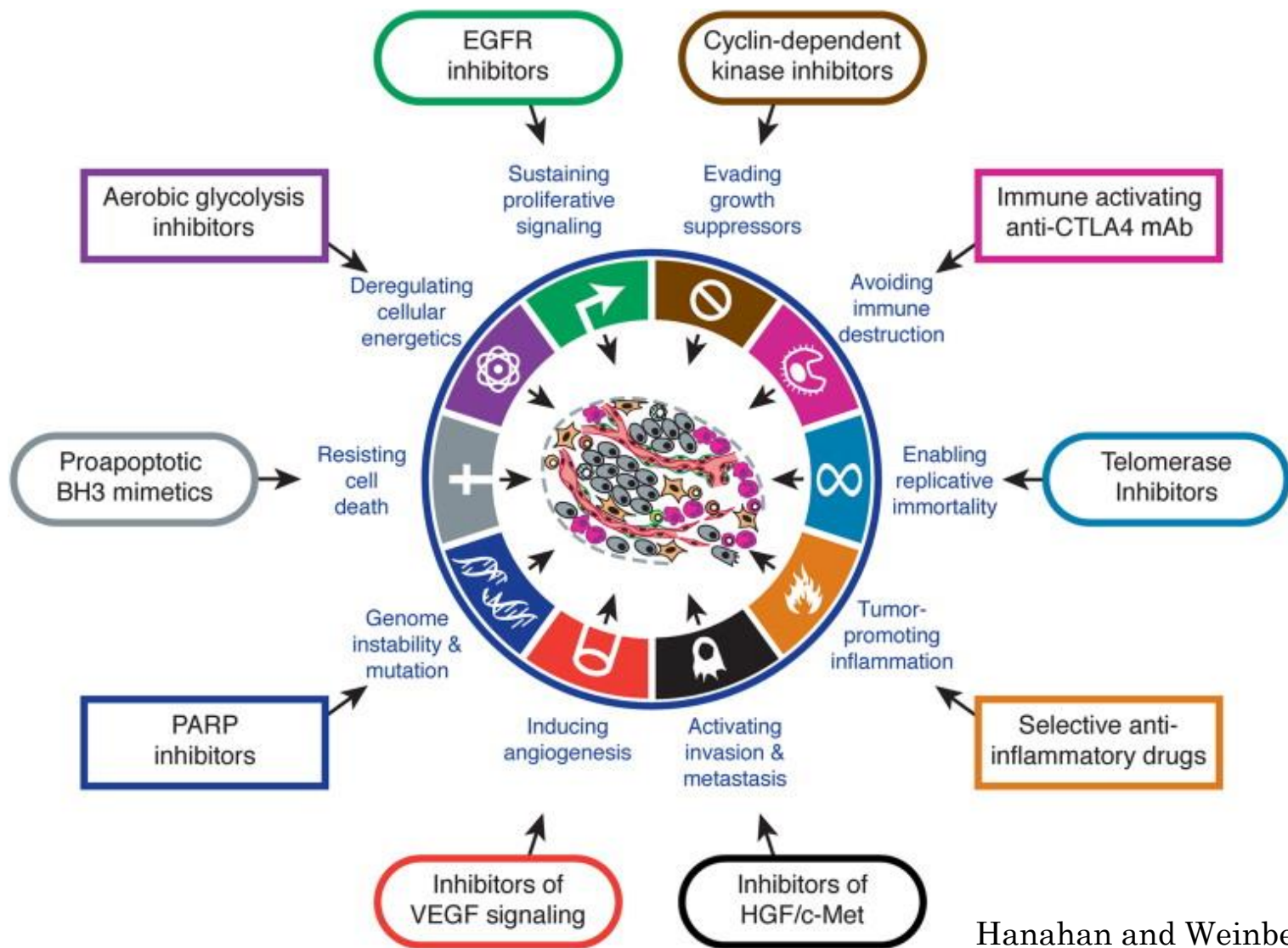
- chirurgická léčba (radikalita výkonu)
- radioterapie
- chemoterapie
- hormonální terapie
- biologická léčba (imunoterapie, cílená terapie)
- Podpůrná terapie (best supportive care)



NOVÝ ZPŮSOB MYŠLENÍ

- Posouváme se od „pouhé destrukce“ nádoru
 - vyříznutí
 - spálení
 - zničení pomocí jedů (chemoterapie)
- K pochopení co dělá nádor nádorem, což nám umožňuje odlišení od zdravé buňky a zničení pouhého nádoru
 - Molekulární dráhy
 - Homeostasa imunitního systému





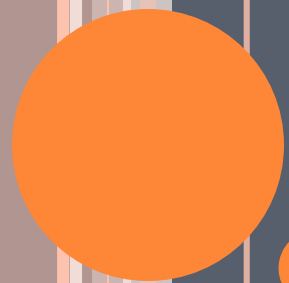
PŘEDPOKLADEM JE ZNÁT CÍLOVOU STRUKTURU



MULTIDISCIPLINARITA

- Předpokladem k úspěch léčby
- Zastoupení v týmu
 - Onkolog
 - Gastroenterolog/příslušný interní obor
 - Rentgenolog
 - Chirurg/urolog/gynekolog
 - Internista - gerontolog
 - (Nutriční specialista)
 - (Sociální pracovník)





TERMINOLOGIE

ZÁKLADNÍ PRINCIPY ONKOLOGICKÉ LÉČBY

○ Stanovení cíle léčby

- Kurativní
 - Cílem je úplné vyléčení
- Paliativní
 - smyslem terapie zlepšení kvality života, odstranění nebo zmírnění symptomů nemoci
- S potenciálně kurabilním úmyslem



TERMINOLOGIE PALIACE

- Paliativní medicína
 - Onkologický obor (má vlastní atestaci)
 - Nejedná se pouze o onkologii
- Paliativní terapie (vs. kurativní terapie)
- Symptomatická péče
- Podpůrná péče
- Paliativní péče
 - Zahrnuje všechny pojmy viz výše



VZTAH MEZI JEDNOTLIVÝMI LÉČEBNÝMI METODAMI NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ

○ Adjuvantní

- Po radikální lokální léčbě
- Cílem je úplné vyléčení
- Úspěch závisí na
 - Správný výběr pacientů (indikační kriteria)
 - Volba vhodných cytostatik (studie)
 - Dostatečná dávka (studie)
 - Volba načasování podání
 - Histologický typ

○ Neoadjuvantní

- U pokročilejších nádorů před radikální léčbou
- Usnadní přístup úplné vyléčení

○ Konkomitantní (např. chemoterapie)

- Současně podávána s RT



ROZDÍL MEZI BIOLOGICKOU A KONVENČNÍ LÉČBOU

Konvenční léčba

Širokospektrá – léčí více typů nádorů

Působí na DNA, RNA, dělení buňky

70-tá a 80-tá léta – poté pokles (1958 5-FU, 90-tá léta oxaliplatina, irinotecan, 2000 Alimta)

Nespecifická – toxicita vůči zdravým tkáním

Biologická/cílená léčba

Léčba určitého typu nádoru s poruchou konkrétní molekuly

Působí na signální dráhy zapojené do agresivního chování buňky

Může působit na nenádorové buňky: kmenové, imunitní, nádorového stromatu, kostní, krvetvorné atd.

Od 90-tých let

Toxicita daleko nižší – ale vyšší finanční toxicita



BIOLOGICKÁ LÉČBA NENÍ TOTÉŽ CO CÍLENÁ LÉČBA

Cílená

'Malé' molekuly

Sutent
Votrient
Afinitor
Tafinlar
Zelboraf
Tyverb
Stivarga

Cílená léčba

Málo atomů
Lze přesně
kopírovat

Protilátky

Herceptin
Perjeta
Avastin
Vectibix
Erbitux
Xgeva
Kadcyla
Opdivo
Yervoy

Biologická

Interferon

Interleukin

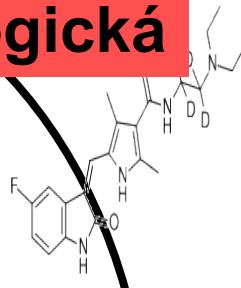
BCG
vakcína

Cílená léčba

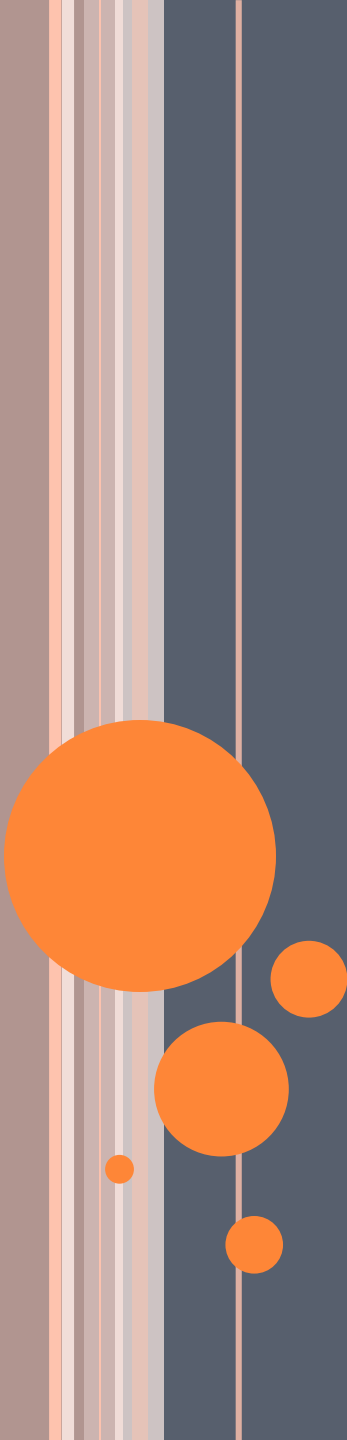
Otázka konceptu
- Cílení na konkrétní
molekulu (= cíl)

Biologická léčba

Otázka struktury a výroby
- Složité molekuly
- Produkovány v živých
systémech (křeččí
vaječníky)
- Nelze přesně zkopírovat



Je vhodné spíše mluvit o cílené léčbě než biologické !!!



PROGNOSTICKÉ FAKTORY A BIOMARKERY V ONKOLOGII



PHASE :
TWO : INTERPRETATION

STUBMAN with Ledger



○ Prognostický biomarker

- Hodnocen před vlastní léčbou poukazujíc na pravděpodobný dopad onemocnění/léčby pro pacienta
- Odráží agresivitu onemocnění a možný efekt léčby
- Pomáhá určit kdo potřebuje intenzivnější terapii



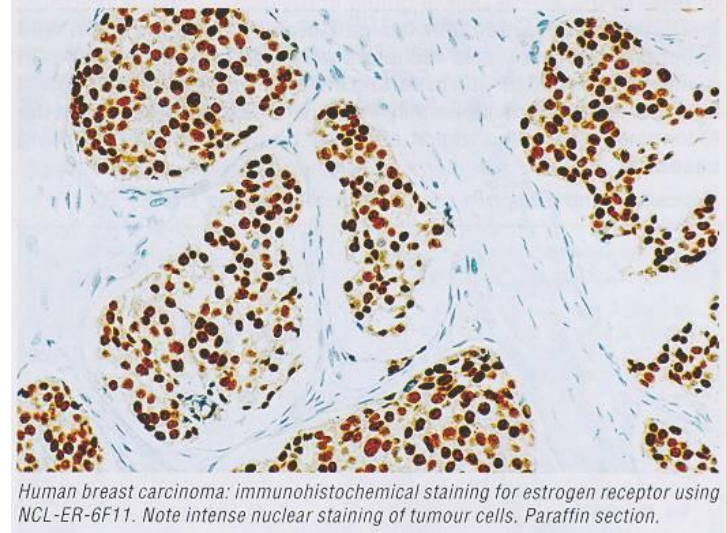
VĚK

- Biologický versus Chronologický věk
- Dětské nádory v dospělém věku mají horší prognosu

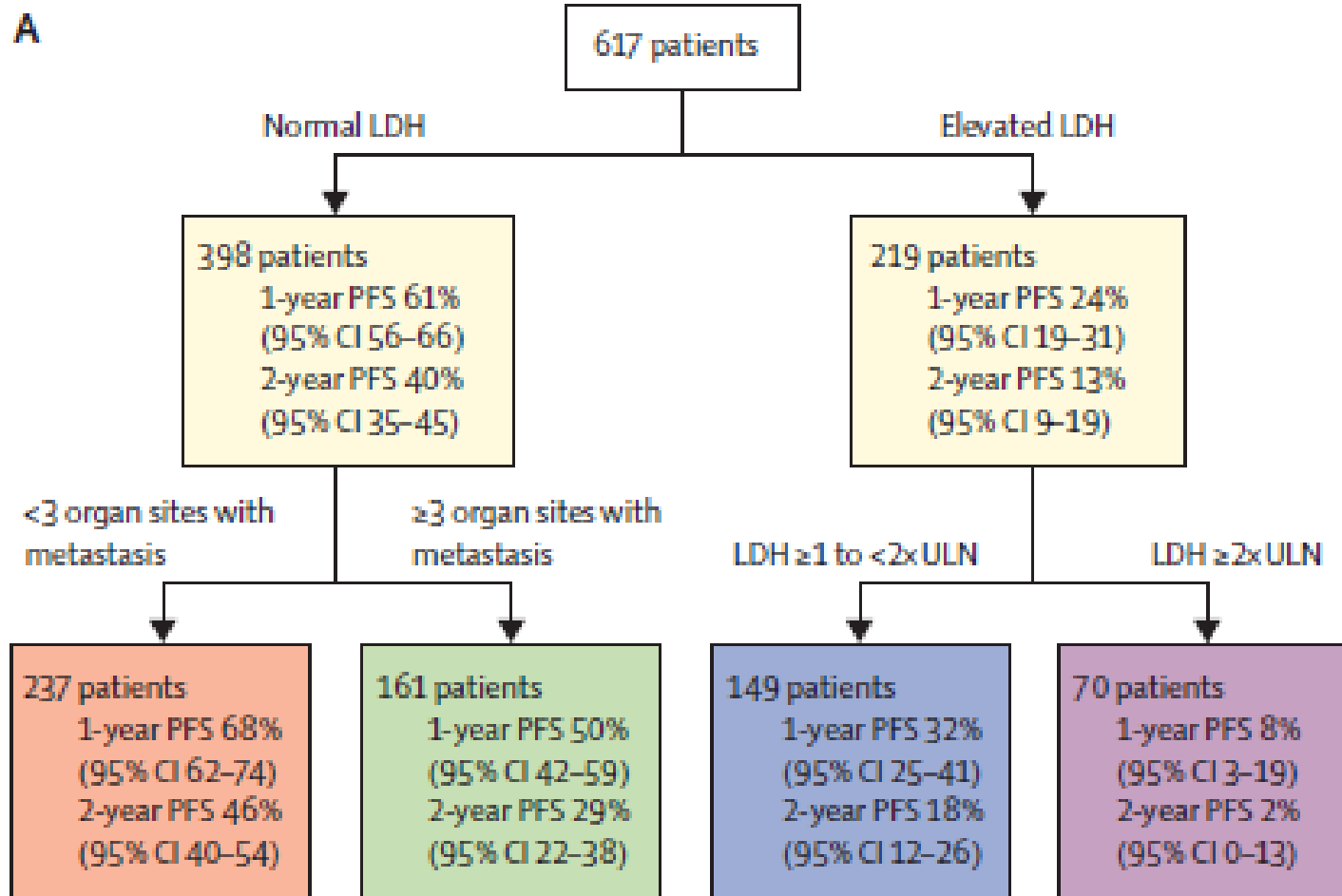


HISTOLOGIE

- Počet mitóz
- Proliferační faktor (Ki67)
- Stupeň diferenciace (Grade)
- Nekrózy
- Jaderná polymorfie
- Perineurální šíření
- Lymfangioinvaze
- Hormonální receptory (ER,PR)
- Her2/neu receptor
- Braf mutace



BIOCHEMICKÉ MARKERY



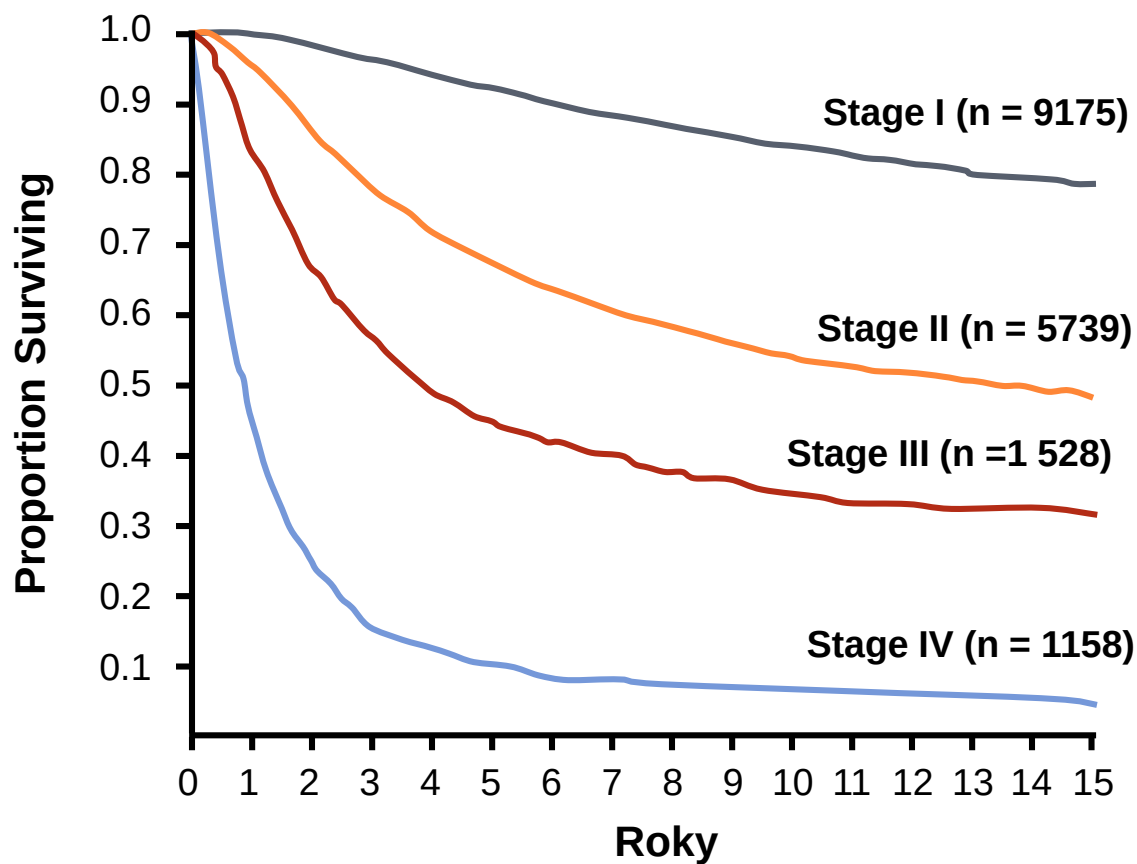
KLINICKÉ

- Relaps
- Doba do recidivy
- Uzlinové postižení
- Metastázy



TNM KLASIFIKACE A PROGNOZA PACIENTŮ

Stadium	5yr	10yr
IA	97	95
IB	92	86
IIA	81	67
IIB	70	57
IIC	53	40
IIIA	78	68
IIIB	59	43
IIIC	40	24
IV	20	15



PŘEHLED NĚKTERÝCH RECESIVNÍCH ONKOGENŮ PODMIŇUJÍCÍCH NÁDOROVÁ ONEMOCNĚNÍ

Symbol	Název	Nádorové onemocnění
APC	Gen adematózní polypózy tlustého střeva	Kolorektální karcinom
BRCA1	Gen 1 pro familiární karcinom prsu/vaječníku	Hereditární karcinom prsu / ovaria
BRCA2	Gen 2 pro familiární karcinom prsu/vaječníku	Hereditární karcinom prsu / ovaria
CDH1	Gen pro kadherin 1	Familiární karcinom žaludku, Lobulární karcinom prsu
CDNK2A	Gen inhibitoru cyklin-dependentní kinázy 2A (p16)	Maligní melanom kůže
EP300	Gen vazebného proteinu 300 kD-E1A	Karcinomy kolorektální, pankreatu, prsu
Rb	Retinoblastomový gen	Zvýšené riziko onkogenní transformace
p53	Gen p53	Li – Fraumeni sy

○ Prediktivní biomarker

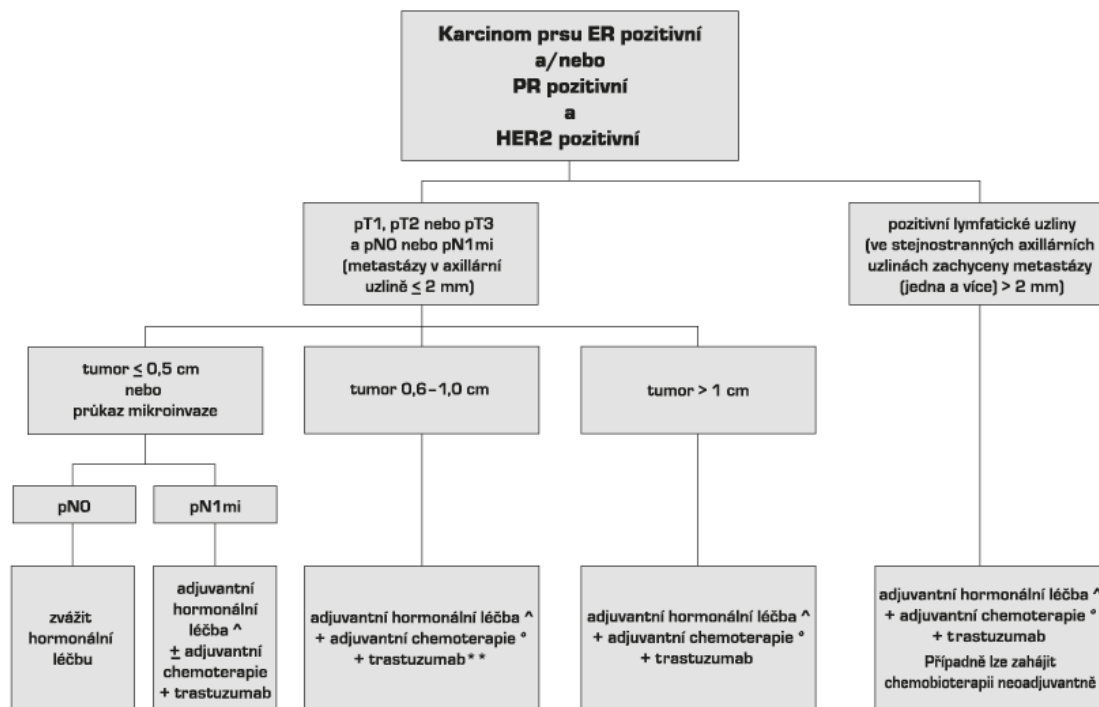
- Hodnocen před léčbou k identifikaci, kdo bude profitovat z určité léčby



- Hormonální status -ER,PR (prs)
- Her2/neu (prs, žaludek)
- *RAS* mutační stav (střevo)
- Braf mutační stav (melanom)
- ALK pozitivita (plíce)
- EGFR mutace (plíce)
- C-kit mutace (melanom, GIST)
- Bcr-Abl (CML)



ADJUVANTNÍ LÉČBA KARCINOMU PRSU S PROKÁZANOU POZITIVNÍ EXPRESÍ HER2 RECEPTORU A POZITIVNÍ EXPRESÍ ESTROGENOVÉHO A/NEBO PROGESTERONOVÉHO RECEPTORU



POZNÁMKY:

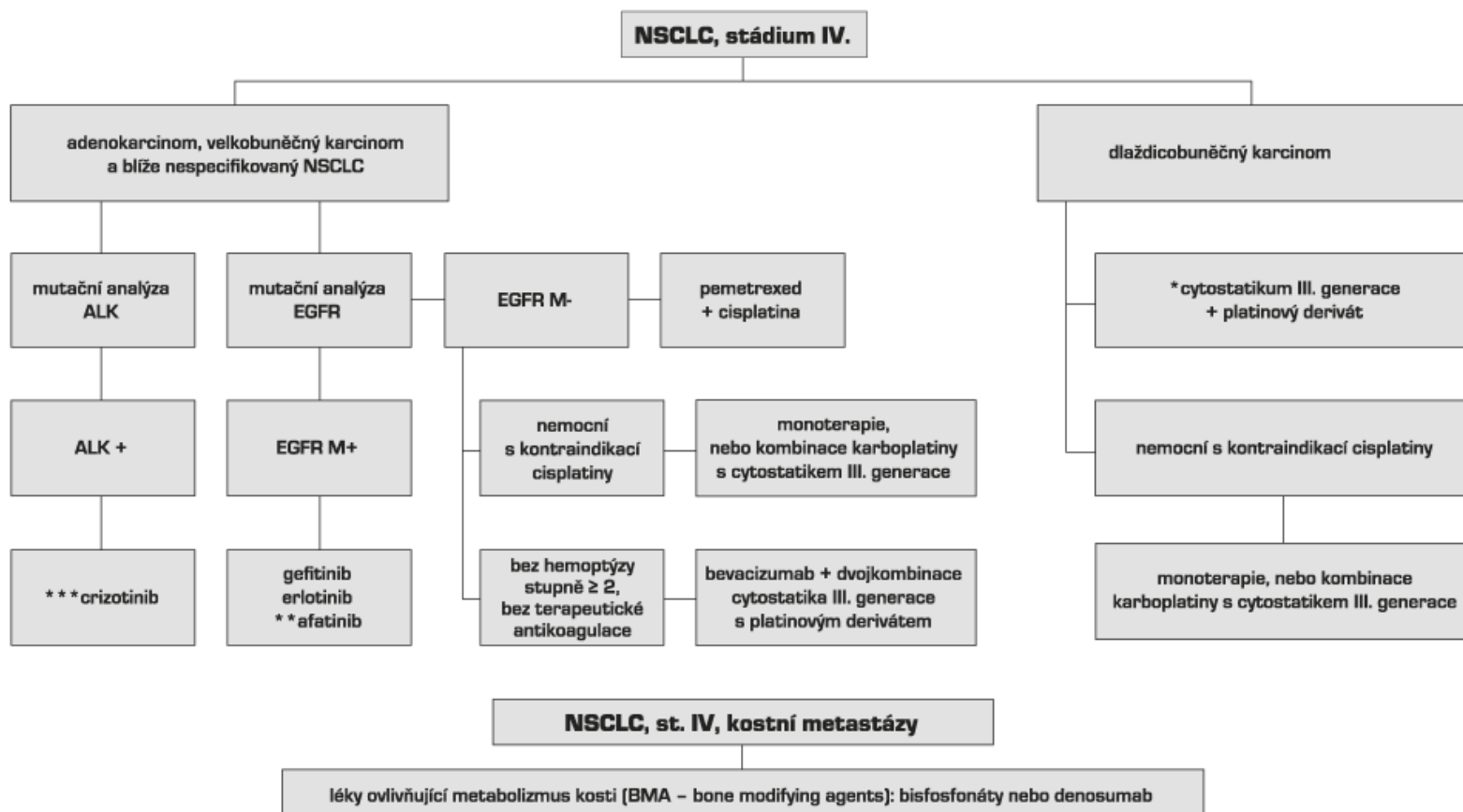
^ Principy adjuvantní hormonální léčby přináší samostatné schéma.

° Adjuvantní léčba je sekvenční, kdy chemoterapie je následována hormonoterapií. Zařazení adjuvantní chemoterapie do léčebné strategie by mělo být individuálně zvažováno, a to zejména u žen s příznivými prognostickými faktory a u žen věku ≤ 60 let. Adjuvantní hormonální léčba může být podávána souběžně s radioterapií.

Kontraindikace podání trastuzumabu jsou: přecitlivělost na složky přípravku, klidová dušnost nebo léčba kyslíkem jako komplikace karcinomu prsu.

** viz kapitola 12.2.1.3



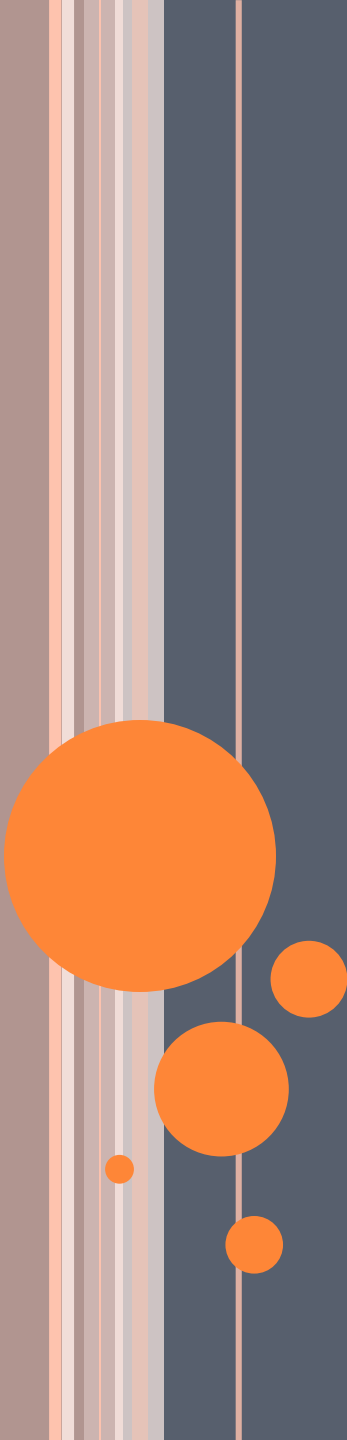


* Kromě pemetrexedu, který je registrován pro léčbu 1. linie NSCLC jiného histologického typu, než predominantně z dlaždicových buněk pouze v kombinaci s cisplatinou.

** O úhradě afatinibu nebylo k 1. 9. 2014 rozhodnuto.

*** Podání crizotinibu je možné až po selhání chemoterapie.





ONKOLOGICKÝ PACIENT U ONKOLOGA

OTÁZKY PRO ONKOLOGA

- Koho léčit ?
- Jaké máme možnosti?
- Reálná situace?



Z HLEDISKA NÁDOROVÉHO ONEMOCNĚNÍ

- Klinické stadium nemoci
- Riziko rekurence a progresu onemocnění
- Agresivita nádoru



Z HLEDISKA ZAMÝŠLENÉ LÉČBY

- Posoudit výkonnost pacienta
 - a stanovit tzv. **křehkost** (nejlépe ve spolupráci gerontologa)
 - odhad **life expectance**
 - při limitované průměrné délce života a nízkém riziku recidivy či progresu vhodné postupovat zdrženlivě
 - **nutriční stav** (spolupráce s nutričním specialistou)
 - při chemoterapii vzít v potaz **nežádoucí účinky** (kardiotoxicita, neurotoxická, myelotoxická, průjem, renální toxicita)



Z HLEDISKA PACIENTA

- Kvalita života
- Preference pacienta (informovaný pacient)





ONKOLOGICKÝ PACIENT MIMO ONKOLOGICKOU AMBULANCI - JAK SE VYZNAT VE ZPRÁVĚ?

CO HLEDAT VE ZPRÁVĚ

- O jaký nádor se jedná
 - (prs, střevo, ... melanoma, plíce, ...pankreas
- V jaké fázi léčby pacient je
 - (diagnostika, neoadjuvance, adjuvance, paliativní léčba)
- Vyjádření ošetřujícího onkologa o strategii léčby
- Typ terapie
 - (chemoterapie, cílená terapie, hormonální terapie, imunoterapie, radioterapie,...)
- Dobrými průvodci **může** být rodina
 - (předpoklad ale je informovanost)



ČASTÉ SYMPTOMY NA EMERGENCY

- Bolest
 - v počátečním stadiu maligní nemoci - 30 %
 - v pokročilém stadiu maligní nemoci - 70 %
 - v terminálním stadiu maligní nemoci - 90 %
- Únava
 - Vyloučení anemie
- Průjemy
 - Pozor na možnou souvislosti s imunoterapií
- Kašel
 - Pozor na možnou souvislost s imunoterapií
- Zvracení
 - Vyloučit náhlou příhodu břišní



AKUTNÍ STAVY V ONKOLOGII

- Maligní hyperkalcémie
- Syndrom horní duté žíly
- Maligní perikardiální výpotek
- Febrilní neutropenie
- Transverzální léze míšní
- Tumor lysis syndrom

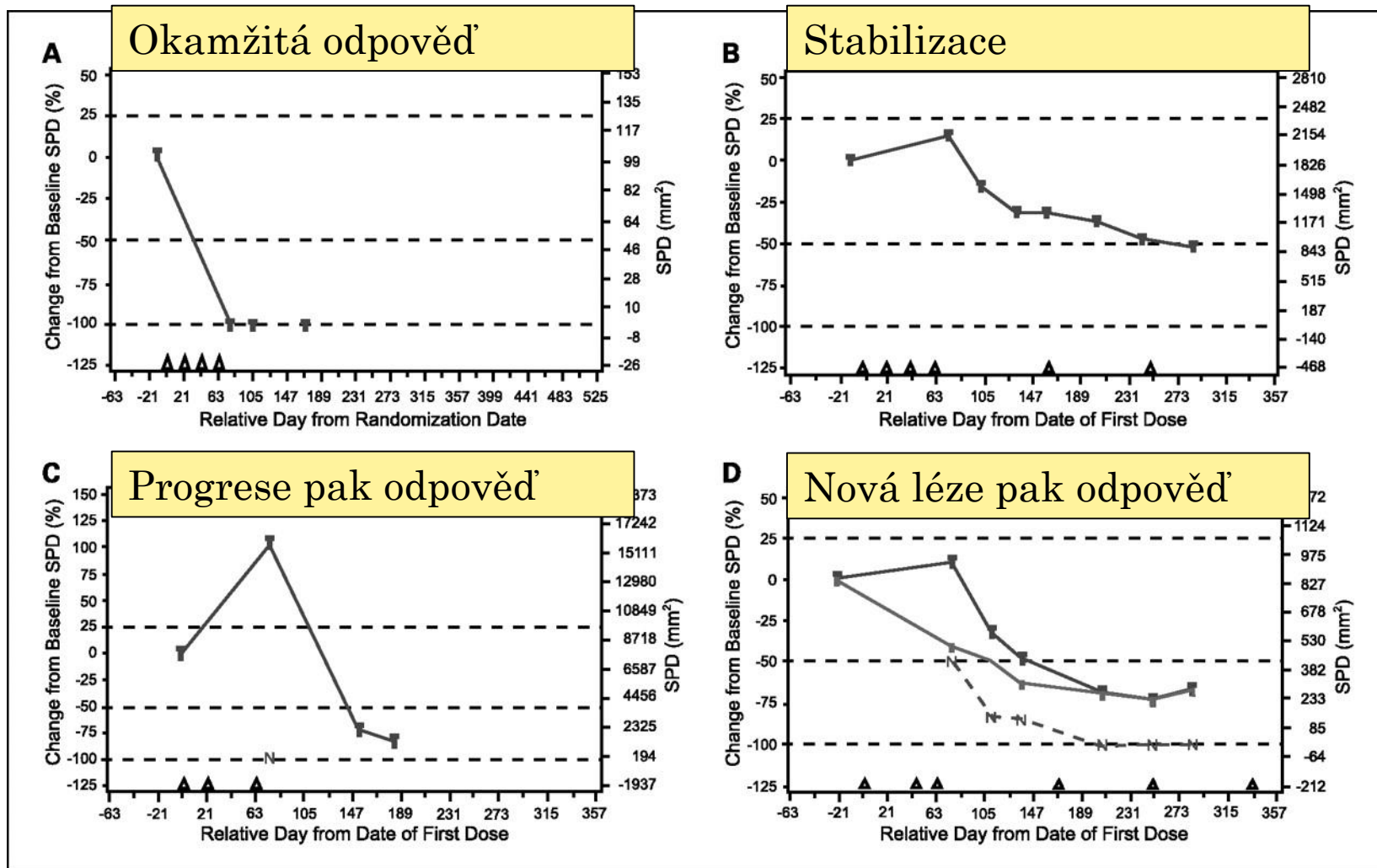


CO KDYŽ BUDE POTŘEBA RESUSCITACE?

- Problematika zápisu v dokumentaci
 - Uvedení DNR, „základní péče“, JIP s UPV apod
- Otázkou je příčina, která vede resuscitaci
 - nádorová vs nenádorová příčina
 - odstraněním příčiny dosáhnou zlepšení?
- Konzultace s onkologickým centrem, kde je pacient léčen může pomoci
- **Pozor:** generalizovaný onemocnění ≠ neresuscitovat !!!

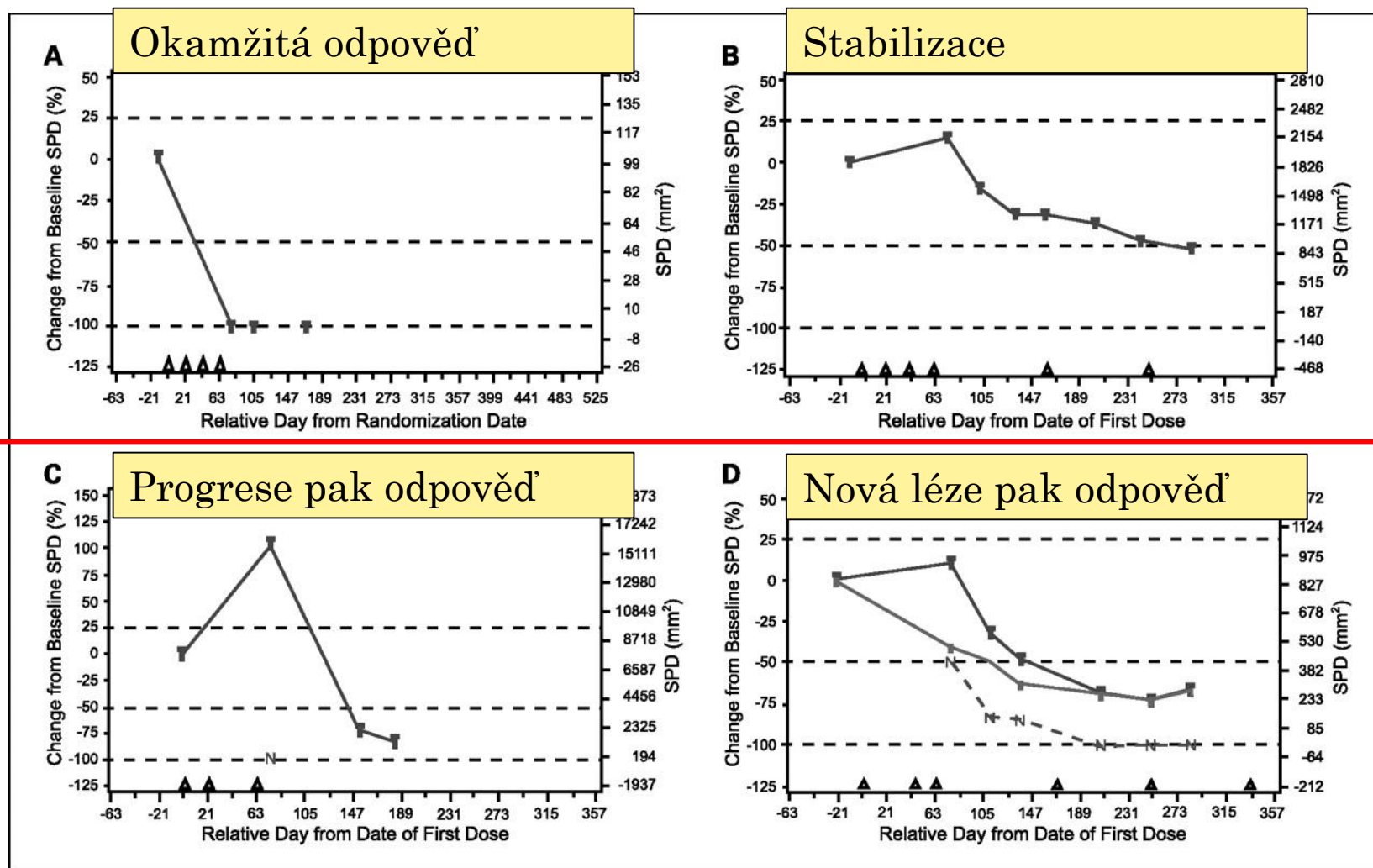


HODNOCENÍ LÉČBY V MODERNÍ ÉŘE TERAPIE

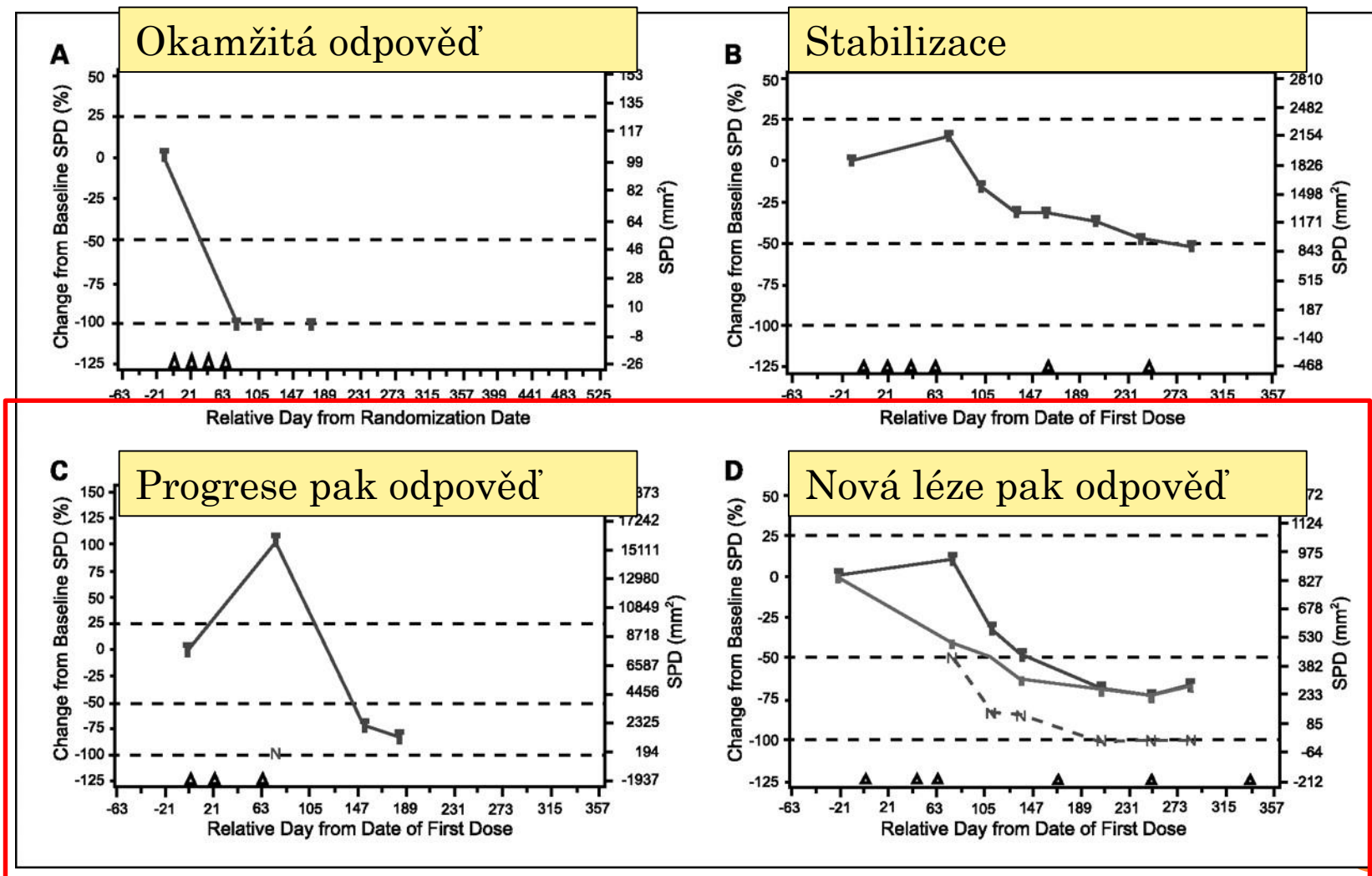


HODNOCENÍ LÉČBY V MODERNÍ ÉŘE TERAPIE

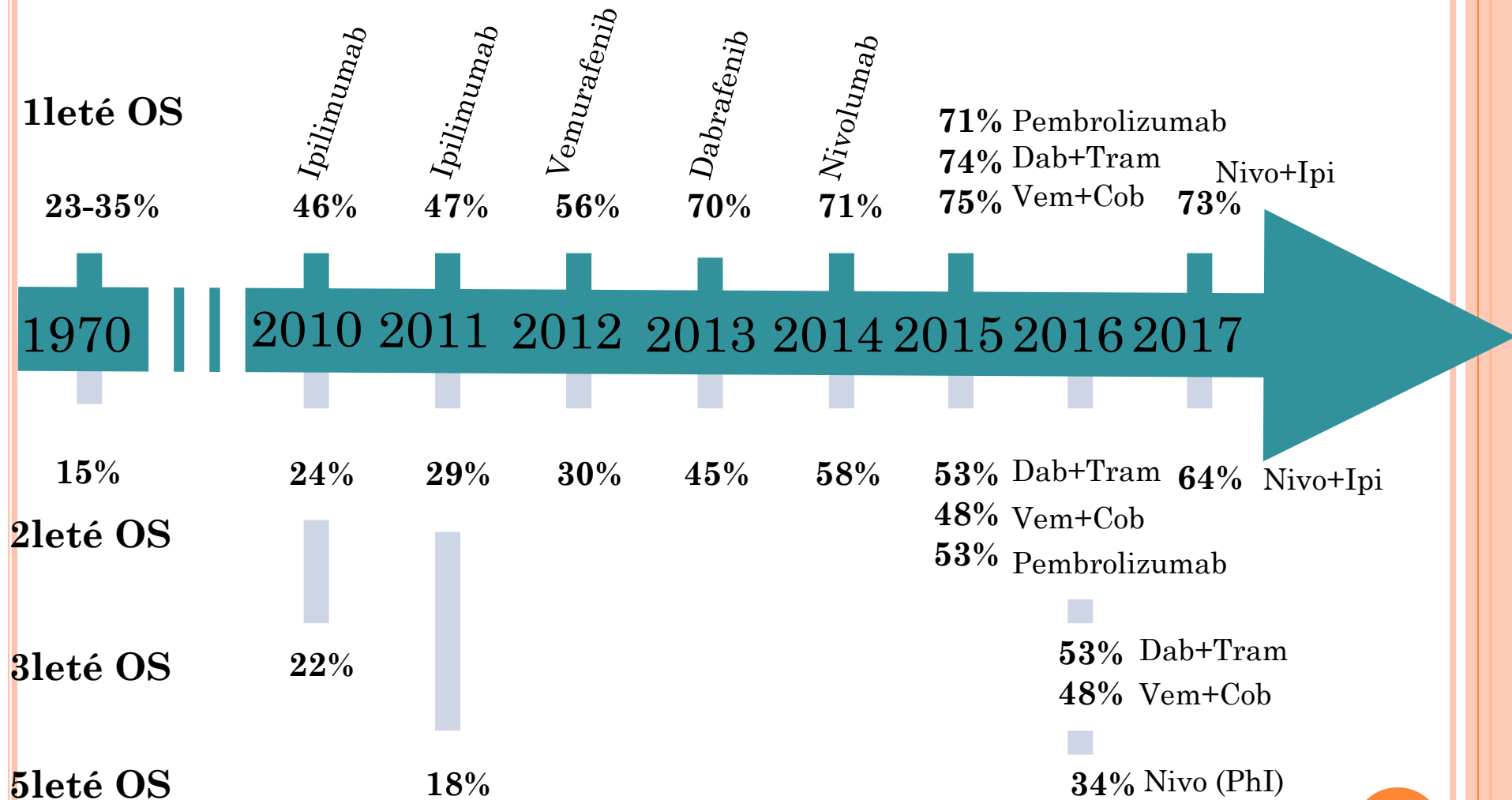
To známe z chemoterapie/cílené léčby



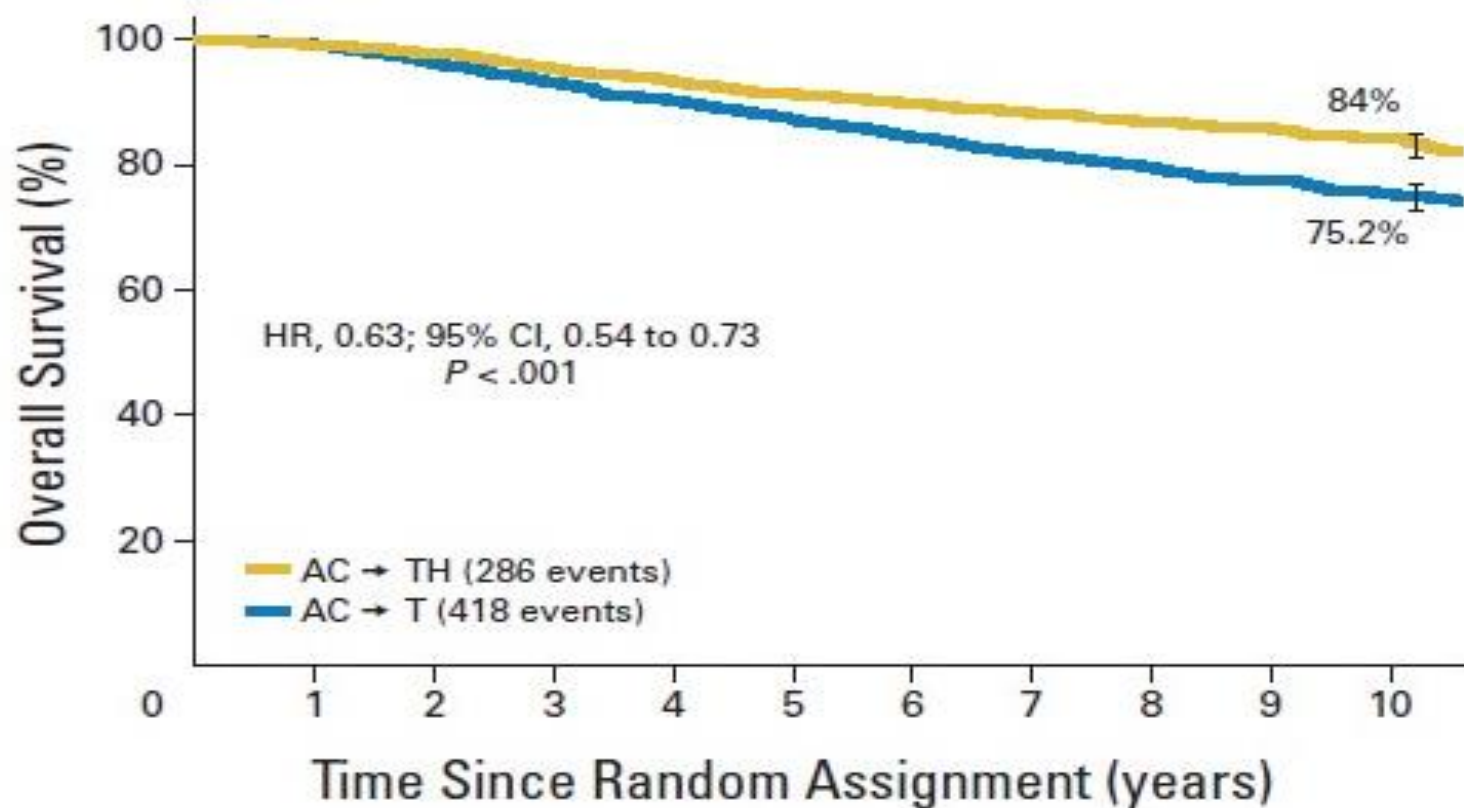
HODNOCENÍ LÉČBY V MODERNÍ ÉŘE TERAPIE



OS PRO MELANOM V ČASE



HERCEPTIN – pooperačně s chemoterapií + RT + hormonoterapií

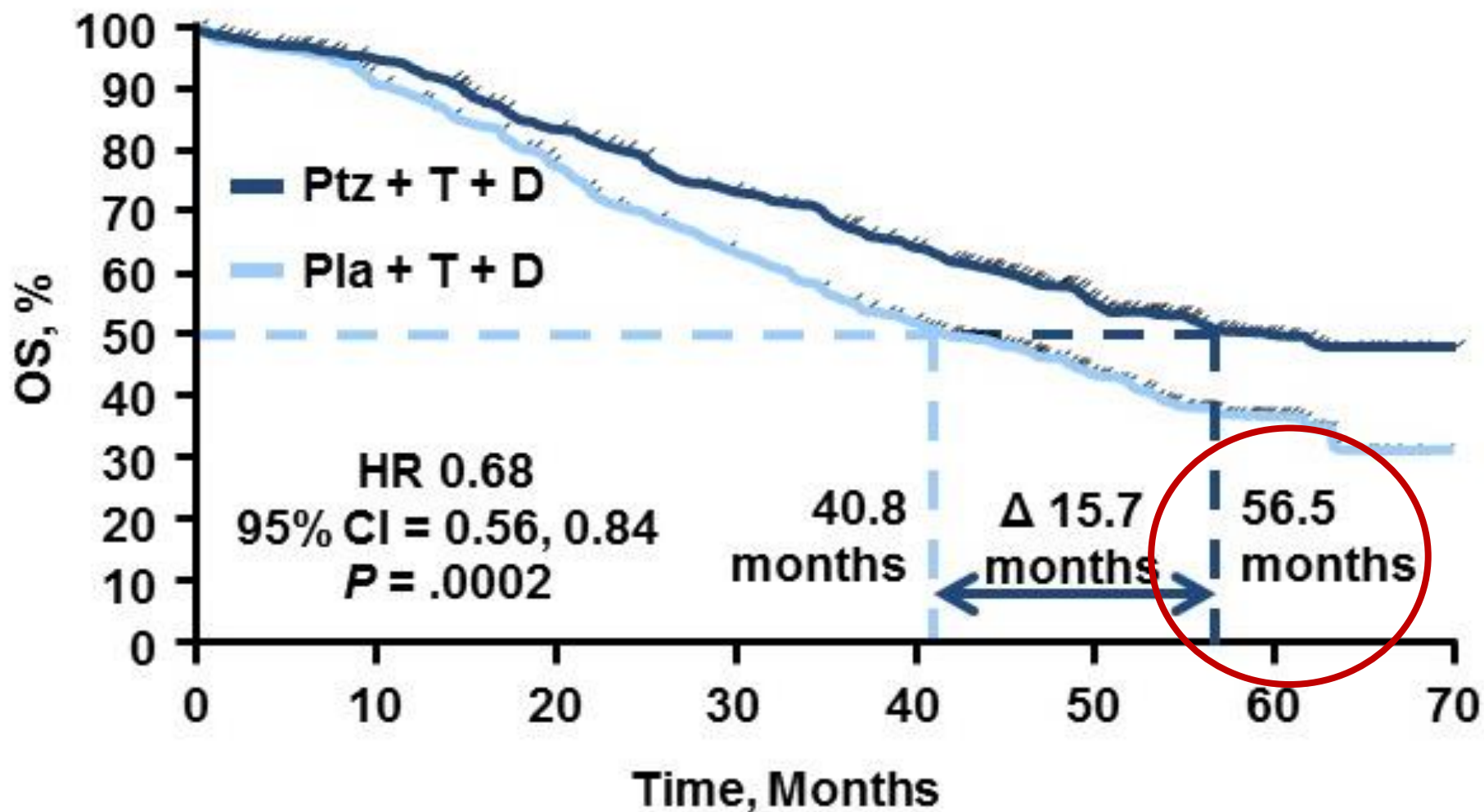


No. at risk

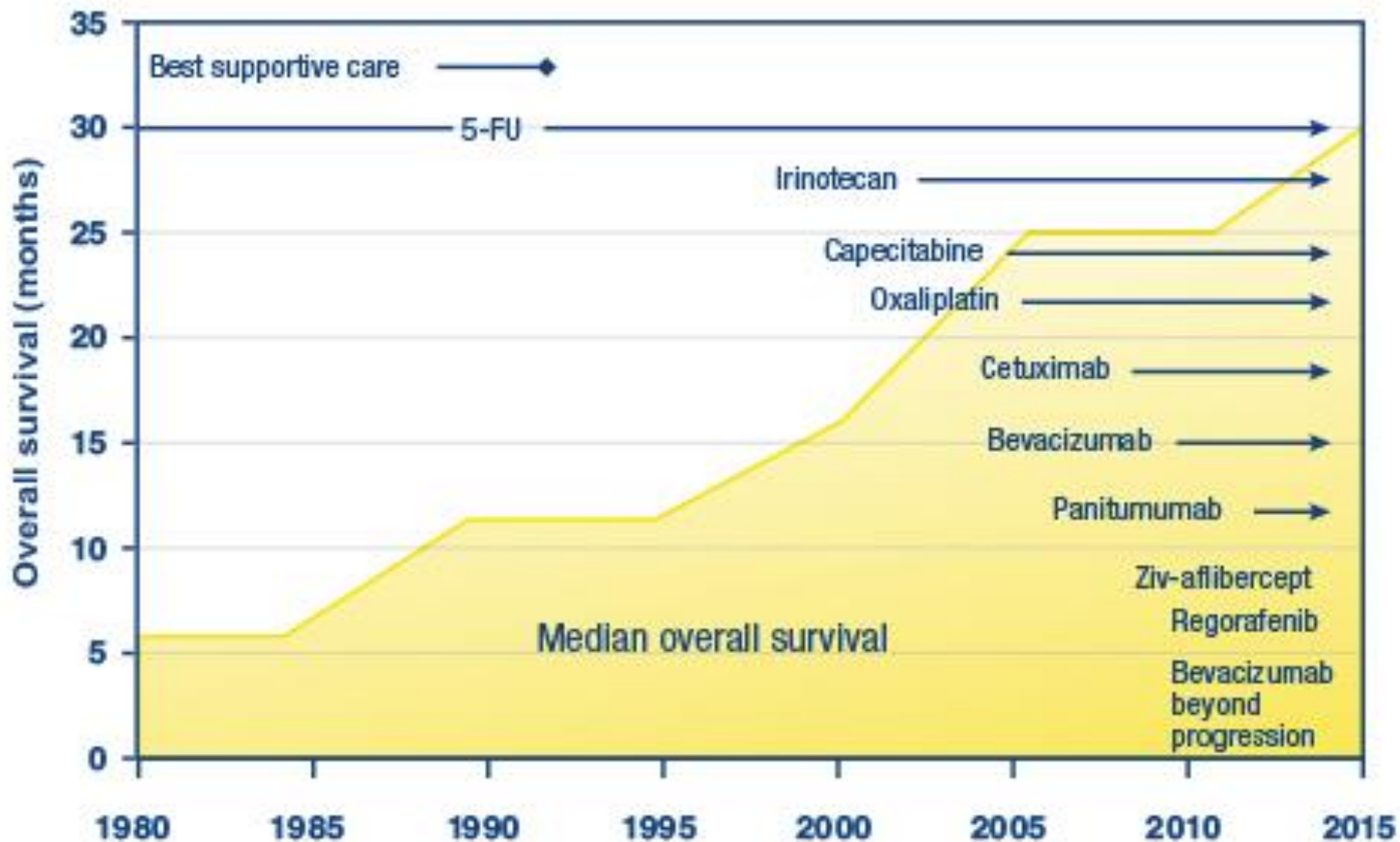
AC → TH	2,028	1,995	1,959	1,897	1,843	1,785	1,709	1,506	1,085	735	439
AC → T	2,018	1,962	1,883	1,806	1,730	1,640	1,534	1,336	944	604	353

Snížení rizika smrti o **37%** po 10-ti letech od ukončení 1-leté léčby

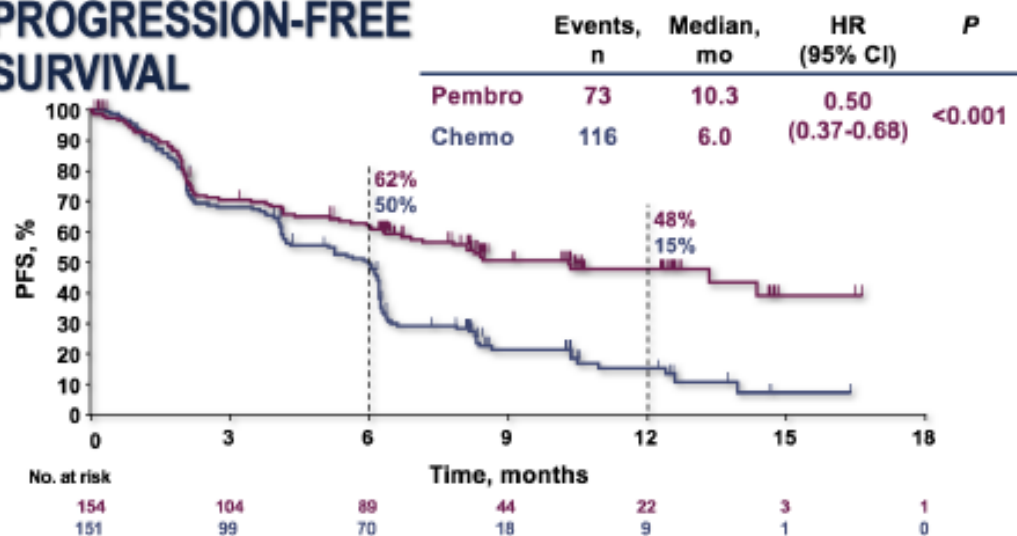
HERCEPTIN + PERJETA – bezprecedentní prodloužení života !!!



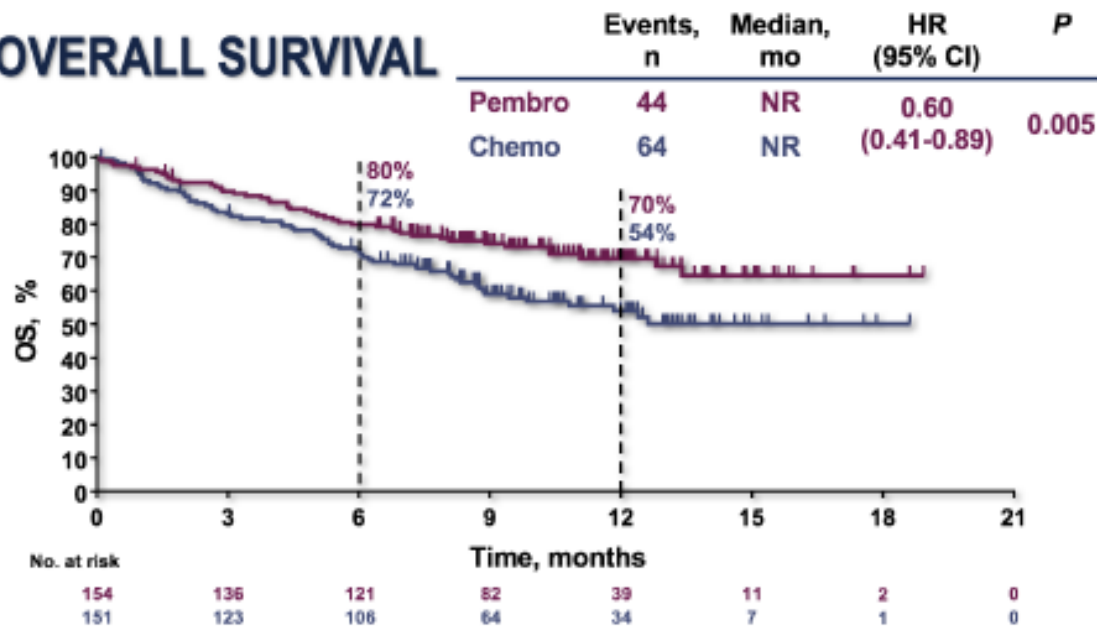
Vývoj terapie kolorektálního karcinomu



PROGRESSION-FREE SURVIVAL



OVERALL SURVIVAL



PROGNOSTICKÉ SKORE

- Tumor ledviny IMDC kriteria
 - Karnofsky performance status < 80%
 - Hemoglobin < LLN
 - Doba od diagnosy k léčbě < 1 year
 - Korigovaná hladina vápníku >ULN
 - Trombocyty > ULN
 - Neutrofily > ULN

Počet rizikových faktorů	Kategorie rizika	1.Linie medián OS (M)	2.Linie medián OS (M)
0	Příznivé	43,2	35,3
1-2	Střední	22,5	16,6
3-6	Vysoké	7,8	5,4



CENOVÉ RELACE MODERNÍ LÉČBY

Nádor prsu

		dávkování	cena dávky	cena za měsíc	PFS	celková cena
HALAVEN INJ 1X2ML 0,44MG/ML	9236,42	1,23mg/m ² D1.8	25819,99	51639,98	3,7	191067,94
HERCEPTIN INJ 1X5ML/600MG s.C.	43477,42	600mg/21dní	43477,42	43477,42	12,4	539120
KADCYLA INF PLV 1x100MG	49781,08	3,6mg/kg	143369,51	143369,51	9,6	1376347,3
PERJETA INF SOL 420MG/14ML	80421,66	420mg/21dní	80421,66	80421,66	18,5	1487800,71

Nádor ledviny

		dávkování	cena dávky	cena za měsíc	PFS	celková cena
AFINITOR 10MG TBL.30	88457,89	10mg/den	2948,59	88457,89	4,9	433443,66
INLYTA 5MG TBL.56	77886,91	10mg/den	2781,67	83450,26	4,8	400561,25
NEXAVAR 200MG TBL.112	78826,98	800mg/den	2815,24	84457,47	5,5	464516,13
SUTENT 50MG CPS.30	119281,2	50mg/den	3976,03	119281,19	11,1	1324021,20
TORISEL 30MG INF.1x1,2ML+1x1,8ML	20957,23	25mg/týden	17464,35	69857,43	5,6	391201,62
VOTRIENT 200MG TBL.30	17138,78	800mg/den	2285,17	68555,12	11,1	760961,83



CENOVÉ RELACE MODERNÍ LÉČBY

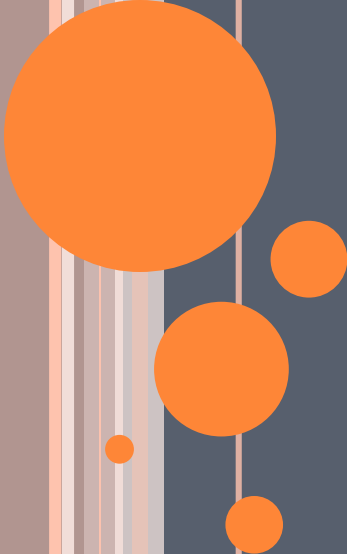
Nádor střeva

		dávkování	cena dávky	cena za měsíc	PFS	celková cena
AVASTIN INJ 400MG/16ML	30042,37	5mg/kg	30042,37	60084,74	11,2	672949,08
ERBITUX INJ 20ML 5MG/ML	5015,02	500mg/m2	50150,2	100300,4	12	1203604,8
STIVARGA 40MG TBL.84	85977,22	160mg/den	4094,15	122824,59	1,9	233366,73
VECTIBIX 20MG/ML INF SOL	10537,65	6mg/kg	50580,72	101161,44	11,2	1133008,12
ZALTRAP INJ 1x200MG/8ML	16468,58	4mg/kg	26349,72	52699,45	6,9	363626,24

Maligní melanom

		dávkování	cena dávky	cena za měsíc	PFS	celková cena
YERVOY INJ 1X40ML/200MG	291845,3	3mg/kg	350214,3	350214,3	2,1	1400857,39
OPDIVO INJ 1X10ML/100MG	33396,24	3mg/kg	80150,98	160302	6,9	1106083,46
TAFINLAR 75MG CPS.120	84344,55	300mg/den	2811,48	84344,55	7,3	615715,21
ZELBORAF 240MG TBL.56	47530,51	1920mg/den	6790,07	203702,2	7,3	1487025,95





PALIATIVNÍ PACIENT – CO S NÍM

NAHLAS NEVYSLOVENÉ OTÁZKY VE ZDRAVOTNICTVÍ

1. **Co s pacientem** léčeným ve ZZ, který má **vyčerpané možnosti léčby nebo k léčbě není indikován** ?
2. **Kdo** má takového pacienta **převzít** do další péče ?
3. **Kdo** bude **zodpovědný** za jeho další léčbu ?
 - Onkolog ?
 - Praktický lékař ?
 - Internista ?
 - Jiný odborný lékař ?



POHLED LÉKAŘE „FAKULTNÍ NEMOCNICE“

- ZZ poskytuje specializovanou péči nikoliv péči symptomatickou, ta je v gesci odd. následné péče.
- ZZ typu FN plní roli
 - specializovaného ZZ v rámci kraje
 - městské nemocnice
- Producent nemocných
 - s ukončenou léčbou
 - kteří nejsou k léčbě indikováni
- Pacienta předat do péče PL, ať se o něj postará.



OBEČNÁ PALIATIVNÍ PÉČE

- 80% paliativní péče
- Péče poskytovaná všemi zdravotníky s ohledem na jejich odbornost.
- Orientace na kvalitu života, mírnění symptomů.



SPECIALIZOVANÁ PALIATIVNÍ PÉČE

- koordinovaná interdisciplinární péče poskytovaná týmem odborníků, kteří jsou v otázkách PP speciálně vzděláni a disponují potřebnými zkušenostmi.
- Základní formy SPP:
 - domácí PP (mobilní hospic)
 - lůžkový hospic
 - oddělení PP v rámci ZZ
 - konziliární tým PP v rámci ZZ
 - specializované ambulance PP
 - denní stacionář PP



STRATIFIKACE PACIENTŮ V PALIACI

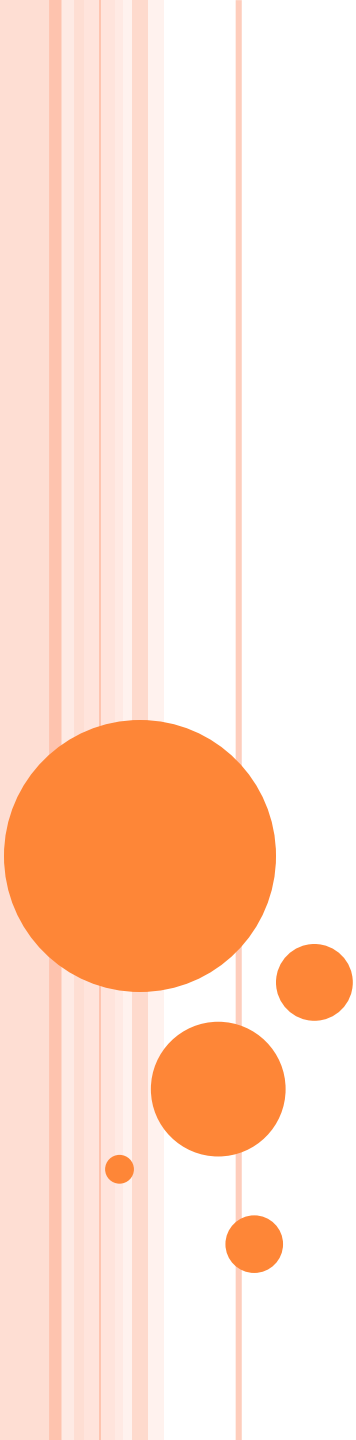
1. Pacient s pokročilým avšak relativně kompenzovaným stavem s přežitím min 6 měsíců
2. Pacienti v preterminálním stádiu onemocnění s přežitím do 2 měsíců
3. Pacienti s terminálním stádiu s přežitím max do 1 měsíce sub-categories:
 - a) Pacienti při vědomí s pocitem hladu a žízně
 - b) Pacienti při vědomí bez pocitu hladu a žízně
 - c) Pacienti v agonii



ZÁVĚR

- Péče o pacienta nemá být záminkou pro boj mezi jednotlivými lékařskými obory
- I umírající pacient je člověk s vlastními potřebami
- Multidisciplinarita je i v moderní době předpokladem k úspěchu léčby





**DĚKUJI ZA POZORNOSTA A VAŠI
SPOLUPRÁCI V PÉČI O
ONKOLOGICKÉ PACIENTY**