

Zkušenosti s nutriční podporou u onkologických pacientů léčených kombinací chemoterapie, radioterapie a chirurgie – případ léčby karcinomu jícnu

MUDr. Milada Zemanová, Ph.D.

Onkologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Prognóza karcinomu jícnu je nepříznivá i v operabilním stadiu, u nemocných v dobrém celkovém stavu je standardem léčby předoperační konkomitanti chemoradioterapie následovaná resekcí, což zlepšuje vyhlídky na 2leté přežití o 13 % oproti operaci samotné. Tento multimodální postup patří k nejnáročnějším v onkologii s publikovanou perioperační úmrtností kolem 10 %. Riziko pooperačních komplikací včetně úmrtí je vyšší u pacientů s nepříznivým nutričním stavem s poklesem o více než 10 % tělesné hmotnosti, kterých je u karcinomu jícnu kolem 50 %. Perioperační nutriční podpora je u těchto pacientů jednoznačně prospěšná. Uvedená kazuistika demonstruje případ úspěšného průběhu multimodální léčby dlaždicobuněčného karcinomu jícnu v podobě předoperační konkomitanti chemoradioterapie a resekce jícnu s lymfadenektomií ze tří polí (včetně krční disekce). Přes několik nepříznivých prognostických ukazatelů (závažný pokles hmotnosti v předchorobí, nutnost zavedení NJ sondy při přechodně těžkém stupni dysfagie, peroperační pozitivita lymfatické uzliny) je nemocný v remisi více než dva roky po zahájení léčby. Předpokládáme, že systematická a intenzivní nutriční podpora v tomto případě mohla příznivě ovlivnit průběh onemocnění.

Klíčová slova: karcinom jícnu, konkomitanti chemoradioterapie, nutriční podpora.

Experiences with nutritional support in cancer patients treated with chemotherapy, radiotherapy and surgery – esophageal cancer case report

The prognosis of esophageal cancer is unfavourable even in patients in the operable stage of the disease. In the well-conditioned patients the pre-operative concurrent chemoradiotherapy followed by resection is considered a treatment standard, which increases the probability of two-year survival by 13 percent in compare to surgery alone. This multimodal approach belongs to most challenging ones in oncology, with operative mortality rate being about 10 percent. The risk of surgery complications including death is greater in patients with unfavourable nutritional status with body weight decrease higher than 10 percent, while about 50 percent of esophageal cancer patients belong to this category. Perioperative nutritional support of these patients is unambiguously beneficial. The case-report presented here demonstrates succesfull course of multimodal treatment of squamous cell esophageal cancer using pre-operative concurrent chemoradiotherapy followed by resection accompanied by three-field lymphadenectomy (including cervical dissection). Despite of several unfavourable prognostic indicators (serious premorbid body weight decrease, necessity of nasojejunal tube insertion because of temporary severe dysphagia, peroperative lymph-node positivity) the patient is in clinical remission more than two years after the start of treatment. We suppose that systematic and intensive nutritional support could in this case favourably influence the course of the disease.

Key words: esophageal cancer, concurrent chemoradiotherapy, nutritional support.

Interní Med. 2013; 15(3–4): 133–135

Úvod

Nutriční podpora je nezbytnou součástí podpůrné léčby onkologických pacientů. Více publikací prokázalo, že v terminálních fázích malignity je častou příčinou úmrtí malnutrice a kachexie. Nutriční skrínink u onkologických pacientů by měl být standardní součástí péče ve všech centrech. Příčiny malnutrice jsou multifaktoriální, toto sdělení se zaměří na případ nádorového poškození horní části trávicí trubice, kdy hlavní příčinou malnutrice je mechanická překážka v příjmu potravy.

Standardním léčebným postupem pro nemocné s operabilním nálezem karcinomu jícnu

je resekce jícnu včetně odstranění spádových lymfatických uzlin. Výsledky chirurgické léčby se v posledních letech zlepšily, ale tento pokrok je ovlivněn více než zlepšením účinnosti chirurgické terapie samotné spíše pokroky v předoperačním stagingu, výběrem pacientů a pooperační péči s poklesem pooperační úmrtnosti pod 5 % (1). Přesto pětileté přežívání po operaci většinou nepřesahuje 20 % (2). Omezená úspěšnost chirurgické léčby je dána povahou onemocnění vedoucí k časnému metastazování do regionálních uzlin, takže v době operace je pozitivita uzlin až 80 %, a to vyžaduje přidání dalších onkologických modalit do léčebného

postupu. Nejvíce prozkoumaným kurativním kombinovaným postupem u operabilních případů, který je dnes preferován, je úvodní konkomitanti chemoradioterapie s následnou resekcí, realizovanou často jako dvoudutinový výkon. Tento multimodální postup patří k nejnáročnějším v onkologii s publikovanou perioperační úmrtností kolem 10 %. Poměr rizika úmrtí při léčbě operací a neoadjuvantní chemoradioterapií ve srovnání s operací samotnou je 0,81 (95 % konfidenční interval 0,70–0,93, $p=0,002$), což odpovídá 13% absolutnímu rozdílu v přežití ve 2 letech, s podobnými výsledky pro dlaždicové karcinomy i pro adenokarcinomy (3).

Prognosticky příznivým faktorem je nalezení histopatologicky potvrzené kompletní remise (pCR) v resekátu, kdy dlouhodobé přežívání subjektů přesahuje 50 % (4).

Nepříznivý nutriční stav nemocných s karcinomem jícnu je velmi častým jevem a častěji než u jiných malignit může být průnikem více vlivů. V první řadě u nemocných s karcinomem jícnu vede progredující dysfagie trvající někdy řadu měsíců k významnému poklesu hmotnosti, který přibližně u 30–50 % případů překračuje 10 kg nebo 10 % tělesné hmotnosti (5). U části nemocných je přítomen astenický habitus při abúzu alkoholu, kouření a nesprávných stravovacích návycích již před vznikem dysfagie (6). Na poklesu hmotnosti se může podílet i nádorová kachektizace v důsledku pokročilého onemocnění. Úbytek hmotnosti více než 10 % za 3–6 měsíců před diagnózou nádorového onemocnění je považován za nepříznivý prognostický faktor (7). Vedlejší účinky CHRT jsou výraznější v případě úvodního poklesu hmotnosti. Při konkomitanti CHRT v oblasti hrudníku často nastává přechodné zhoršení dysfagie v důsledku poradiační ezofagitidy (8). Zvracení a nevolnost po chemoterapii také může pokles hmotnosti prohlubovat. U nemocných s iniciální ztrátou hmotnosti jsou tyto vedlejší účinky výraznější, bývá nižší PS a to vede ke kontra-indikaci operace. Tyto souvislosti mohou být příčinou horší prognózy nemocných se ztrátou hmotnosti před začátkem terapie i během léčby. Rovněž operační riziko komplikací může být vyšší u nemocných v malnutrici. Perioperační nutriční podpora je jednoznačně prospěšná u pacientů s rozvinutou podvýživou, především při relativním hmotnostním úbytku > 10 % (9). Výsledky uvedeného multimodálního postupu v souboru více než 100 nemocných s karcinomem jícnu byly publikovány v roce 2010 (10) a letos byl zveřejněn rozbor významu jednotlivých výživových parametrů a nutriční intervence v průběhu onkologické terapie (11). V tomto článku se zaměříme na přiblížení problematiky na konkrétním kazuistickém případě.

Popis případu

Anamnéza

V dokumentovaném „typickém“ případě se jedná o muže rok narození 1954, v době diagnózy ve věku 56 let. V rodinné anamnéze nebyla zaznamenána onkologická diagnóza. Pacient byl silný kuřák cigaret, od 20 let věku kouřil 1–2 krabičky denně, po zjištění nádorového onemocnění omezil na 10–15 cigaret denně.

Abúzus alkoholu negoval, ale podrobnějším pohovorem připouštěl pití piva k jídlu – 1–2 denně. Pracoval jako opravář zemědělských strojů, byl svobodný. V předchorobí byl jen údaj o arteriální hypertenzi od 35 let věku, která ale v posledním roce byla bez farmakoterapie. V 50 letech utrpěl při autonehodě úraz – kontuzi ledviny.

Nynější onemocnění – diagnostika

V roce 2010 se objevily postupně narůstající obtíže při polykání, nejdříve byl neschopen polykat tuhou stravu, později měl dysfagii i při kašovitě potravě a tekutinách. Praktickým lékařem byl odeslán k vyšetření na spádové gastroenterologické oddělení. Byla provedena endoskopie horní části trávicí trubice, která zjistila stenózu ve vzdálenosti od řezáků 26–28 cm, neprostupnou pro endoskop, proto nebyl v další době indikován endoskopický ultrazvuk. Biopsticky byl diagnostikován dlaždicobuněčný karcinom jícnu, středně diferencovaný. Bylo doplněno CT hrudníku, kde byla nalezena stenóza 60 mm délky na rozhraní horní a střední třetiny jícnu, s infiltrací stěny až na šířku 33 mm, s intimním vztahem k trachee, paratracheálně vlevo bylo několik lymfatických uzlin do průměru 11 mm a 3 lymfatické uzliny nad 10 mm byly popsány v okolí truncus coeliacus, jinak nebyly zjištěny vzdálené metastázy. Vzhledem k intimnímu vztahu nádorové infiltrace a trachey byla jako součást stagingu provedena bronchoskopie, a po vyloučení známek prorůstání nádoru jícnu do trachey a velkých bronchů bylo stadium uzavřeno jako cT3cN1cM0 (UICC6).

Klinický stav nemocného byl PS 1, výška 172 cm, hmotnost 62 kg, BMI 20,96 kg/m², s úbytkem hmotnosti během 4 měsíců ze 72 na 62 kg, tzn 10 kg = 14 % tělesné hmotnosti. Střední stupeň dysfagie umožňoval přijímat tekutou a jemnou kašovitou stravu, v objemu cca 75 % obvyklé porce. Jinak byl fyzikální náález v normě. Funkční vyšetření kardiopulmonální připouštěla provedení dvoudutinové operace. Onkologický indikační tým doporučil předoperační konkomitanti chemoradioterapii s předpokladem následné resekce.

Onkologická léčba

Léčba byla zahájena chemoterapií v kombinaci cisplatina 80 mg/m², v den 1, a fluorouracil 200 mg/m²/den v trvalé kontinuální infuzi do venózního portu, interval cisplatiny 21 dní. Pacient byl odeslán k radioterapii do Ústavu radiační onkologie Nemocnice Na Bulovce. Zde podstoupil ozáření konformní 3D izocentrickou metodou na lineárním urychlovači. Cílovým objemem

byl tumor jícnu s lemem 5 cm longitudinálně oboustranně, postižené mediastinální a perigastričké uzliny až po truncus coeliacus, a elektivně nadklíčkové jamky, což bylo ozářeno do celkové dávky 50Gy ve 25 frakcích, 35 dní, normofrakcionací na přístroji Clinac 2100C/D energií 18 MeV. Během radioterapie pokračovala konkomitanti chemoterapie, byl podán 2. a 3. cyklus cisplatinu ve stejné dávce jako v prvním cyklu, fluorouracil byl podáván ve stejné dávce v ozařovací dny po celou dobu radioterapie. Po ukončení radioterapie bylo indikováno CT hrudníku a břicha a gastrokopie, byla konstatována mírná regrese. Bylo doporučeno chirurgické řešení, s optimálním odstupem od ukončení radioterapie 4–5 týdnů, s restagingem (gastrokopie, CT hrudníku a břicha, bronchoskopie, funkční vyšetření).

Nutriční podpora

Pacient byl vyšetřen v nutriční ambulanci v týdnu před započatím chemoradioterapie s komplexním vyšetřením při této první návštěvě (nutriční anamnéza, interní vyšetření, antropometrie – hmotnost, BMI (body mass index, podle vzorce hmotnost v kg/výška v m²), naměřené údaje při vstupním vyšetření byly uvedeny výše. Aktuální tělesná hmotnost byla dále sledována od počátku do ukončení chemoradioterapie v intervalech 1x týdně. Stupeň dysfagie byl hodnocen podle následujících kritérií (12). Lehká dysfagie: Pacient má obtíže, ale je schopen udržet plný příjem potravy při běžné kuchyňské úpravě. Středně těžká dysfagie: Pacient je schopen udržet potřebný příjem potravy s modifikací kuchyňské úpravy jako je mletí, mixování a časté zapíjení. Těžká dysfagie: Pacient není schopen udržet dostatečný příjem potravy ani modifikacemi kuchyňské úpravy.

Nemocnému byla nabídnuta individuální nutriční podpora, která v průběhu léčby byla modifikována podle závažnosti malnutrice a dysfagie. Byl doporučen denní příjem energie 130–150 kJ/kg ideální tělesné hmotnosti a bylo podáno doporučení týkající se složení denní stravy s hlavním cílem zvýšit příjem proteinů a energie. U tohoto případu byla při středním stupni dysfagie doporučena kombinace výživné diety mleté nebo mixované s bílkovinnými přísadami, a přidání tekuté perorální výživy 200–600 ml/den. Byl používán přípravek Nutridrink a Nutridrink Multi Fibre, o energetické hodnotě 300 kcal a 12 g bílkovin v 200 ml přípravku, pacient toleroval maximálně tři balení (600ml) denně, což nahradilo přibližně 35–40 % jeho energetické potřeby i potřeby bílkovin. V třetím týdnu po zahájení chemoterapie, ještě před

zahájením ozařování, došlo k náhlému zhoršení dysfagie na těžký stupeň, a proto bylo indikováno zavedení nazojejunální sondy, která umožňovala dosáhnout dostatečného příjmu tekutin a živin s použitím polymerních definovaných preparátů enterální výživy v dávce 2000 ml/den. Použitý preparát Nutrison Standard obsahuje 1 kcal/ml, 4 g bílkovin na 100 ml (16 % energetické hodnoty), sacharidy 12,3 g/100 ml (49 % energetické hodnoty), tuky 3,9 g/100 ml (35 % energetické hodnoty), z toho 1,2 g polynenasycených mastných kyselin. Jak Nutridrink, tak Nutrison obsahují také vitaminový komplex, při plné sondové výživě pokrývající denní potřebu. Provedení gastrostomie k zajištění výživy není u nemocných s karcinomy jícnu vhodné, protože intaktní žaludek je potřebný k rekonstrukci polykací trubice. Po dobu podávání sondové výživy probíhala paralelně rehabilitace příjmu per os. Po 5 týdnech se u tohoto pacienta podařilo obnovit perorální energetický příjem nad 75 % doporučené denní dávky a tak mohla být sondová výživa přerušena a pacient dostával opět přídávky v podobě tekuté perorální výživy v dávce 1–3 balení denně (200–600 ml). Na konci chemoradioterapie měl pacient 61 kg, tzn., že se jeho hmotnost v průběhu předoperační onkologické léčby podařilo stabilizovat. Pacient absolvoval celou léčbu ambulantně, s denním dojížděním sanitkou z místa bydliště vzdáleného 40 km. Celkový stav (performance status) byl po celou dobu léčby na stupni 1, chemoterapie byla podávána bez přerušování. V předoperačním období pokračovala podpůrná tekutá perorální výživa Nutridrinkem v dávce 400–600 ml/den.

Chirurgická léčba

Radikální resekce a lymfadenektomie ze 3 polí s krční anastomózou proběhla v listopadu 2010 na III. chirurgické klinice FN Motol, 10 týdnů po ukončení chemoradioterapie, s histologickým nálezem rezidua epidermoidního karcinomu stupně G3, ypT2, ypN1 (1+/25 – byla postižena jedna krční uzlina vlevo). V pooperačním průběhu nedošlo k žádným komplikacím, pacient byl postupně realimentován tekutou a kašovitou stravou a propuštěn 10. pooperační den do domácího ošetření. V pooperačním období byla doporučena podpůrná tekutá perorální výživa Nutridrink Multi Fibre v dávce 1–2 balení (200–400 ml), kterou ale pacient užíval nepravidelně, dával přednost přirozené smíšené stravě.

Následně byl pacient sledován, kontroly byly prováděny v pravidelných intervalech v podobě gastrokopie a CT hrudníku a břicha. V pooperačním období přetrvávala mírná dysfagie,

postprandiální hypotenze a únavnost. Tělesná hmotnost se dosud nenavrátila k původním hodnotám před nástupem onkologického onemocnění, zůstávala na hodnotách 61–63 kg. V květnu 2012, po dvou letech od zahájení léčby, byl nemocný bez známek recidivy

Diskuze

U tohoto nemocného bylo před léčbou, v jejím průběhu i po operaci zaznamenáno několik negativních prognostických ukazatelů.

1. Ztráta hmotnosti před zahájením terapie i v průběhu chemoradioterapie jsou významnými prognostickými faktory přežití a doby do progresu.

Pacient měl pokles hmotnosti 14 % v předchorobí, zatímco hranice poklesu 10 % bývá v literatuře uváděna jako kritická pro zhoršení prognózy (7). Jiná studie s chemoradioterapií u lokálně pokročilých karcinomů jícnu prokázala, že úvodní ztráta hmotnosti je významná pro předpověď odpovědi na léčbu (13). Několik prací prokázalo, že dokonce již úbytek nad 5 % tělesné hmotnosti je spojen s kratším přežitím (14). V našem souboru nemocných (11) ztráta hmotnosti před zahájením terapie více než průměr 7,8 kg (9,7 %) znamenala horší přežití, než u nižšího poklesu.

Na druhou stranu nemocný v průběhu chemoradioterapie již významněji nezhubnul, pokles hmotnosti 1 kg je méně než 2 % jeho hmotnosti. V naší prospektivní studii (11) bylo zjištěno, že nemocní s poklesem hmotnosti více než 5 % během chemoradioterapie ve srovnání s těmi s minimální nebo žádnou ztrátou ($\leq 2\%$) měli významně kratší přežití i dobu do progresu. Předpokládá se, že horší prognóza nemocných s poklesem hmotnosti může souviset spíše s tím, že obdrží menší dávku chemoterapie a mají výraznější projevy toxicity léčby, než s horší odpovědí nádoru na léčbu (15). Toto tvrzení koresponduje s naším zjištěním, že pokles hmotnosti o více než 5 % během chemoradioterapie byl spojen s významně menší pravděpodobností obdržet plnou dávku chemoterapie (chí-kvadrát test, $p=0,042$) než v případě poklesu $\leq 2\%$.

2. Zavedení NJ sondy a stupeň dysfagie. V referovaném případě měl pacient v úvodu střední stupeň dysfagie a po 2 týdnech mu pro zhoršení musela být zavedena nazojejunální sonda, později v průběhu léčby však mohla být po zlepšení polykání odstraněna. V našem sledovaném souboru (11) bylo zjištěno, že pacienti, u nichž musela být zavedena nazojejunální sonda, měli kratší přežití (5,3 měsíce oproti 19,5 měsíce, $p=0,001$) a kratší dobu do progresu (5,1

oproti 17,9 měsíce, $p=0,010$) ve srovnání pacienty bez sondové výživy. Nazojejunální sonda ale většinou bývá zaváděna u nemocných s těžkým stupněm dysfagie, u kterých již zřejmě vzhledem k pokročilosti vlastního nádorového onemocnění nutriční podpora nedokáže zlepšit jejich prognózu. Bylo také zjištěno, že nemocní se středně závažnou dysfagií živí tekutou orální výživou (a přitom bez sondy) měli delší přežití než nemocní s pouhým dietním doporučením. Nemocní s podpůrnou tekutou výživou měli také statisticky nevýznamně větší četnost radikálních resekcí než nemocní s pouhou nutriční edukací (70 % vs. 57 %, $p=0,323$). Naproti tomu jen 8 z 22 nemocných s těžkou dysfagií mohlo podstoupit radikální resekci a 4 z nich zemřeli v důsledku pooperačních komplikací. Tyto výsledky nasvědčují, že dostatečná nutriční podpora a stabilizace hmotnosti může zvýšit pravděpodobnost dosažení plné dávky chemoradioterapie a provedení radikální resekce.

3. Pooperační histopatologický stav v uvedené kazuistice byl pT2pN1 (1 pozitivní krční uzlina z 25 vyšetřených). Pooperační patologické stadium po neadjuvantní léčbě je důležitým ukazatelem pravděpodobnosti přežití. Recidiva a následné úmrtí nastalo v našem souboru (10) u všech pN pozitivních pacientů do 4 let od diagnózy.

Závěr

Uvedená kazuistika demonstruje případ úspěšného průběhu multimodální léčby dlaždicobuněčného karcinomu jícnu v podobě předoperační konkomitantní chemoradioterapie a resekce jícnu s lymfadenektomií ze tří polí (včetně krční disekce). Přes několik nepříznivých prognostických ukazatelů (závažný pokles hmotnosti v předchorobí, nutnost zavedení NJ sondy při přechodně těžkém stupni dysfagie, pooperační pozitivita lymfatické uzliny) je nemocný v remisi více než dva roky po zahájení léčby. Předpokládáme, že systematická a intenzivní nutriční podpora v tomto případě mohla příznivě ovlivnit průběh onemocnění.

Literatura

1. Pazdro A. Chirurgie jícnu in Pafko et al: Causae mortis v chirurgii II – monografie, Grada, 2004: 90–95.
2. Iyer R, Wilkinson N, demmy T, et al. Controversies in the multimodality management of locally advanced esophageal cancer: Evidence-based review of Surgery alone and combined-modality therapy. Ann Surg Oncol 2004; 11: 665–673.
3. Gebski V, Burmeister B, Smithers BM, et al. Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis. Lancet Oncol 2007; 8: 226–234.
4. Malhaire JP, Labat JP, Lozach P, et al. Preoperative concomi-

tant radiochemotherapy in squamous cell carcinoma of the esophagus: results of a study of 56 patients. *Int J radiat Oncol Biol Phys* 1996; 34(2), 429–437.

5. Deans Ch, Wigmore S. Systemic inflammation, cachexia and prognosis in patients with cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005; 8, 265–269.

6. Gallus S, LaVecchia C, Levi F, et al. Leanness and squamous cell oesophageal cancer. *Annals of Oncol* 2001; 12(7), 975–979.

7. Hennequin C, Gayet B, Sauvanet A, et al. Impact on survival of surgery after concomitant chemoradiotherapy for locally advanced cancers of the esophagus. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2001; 49(3), 657–664.

8. Zatloukal P, Petruzella L, Zemanova M, et al. Concurrent versus sequential chemoradiotherapy with cisplatin and vinorelbine in locally advanced non-small cell lung cancer: a randomized study. *Lung Cancer* 2004; 46(1): 87–98.

9. Bozzetti F. Nutrition and gastrointestinal cancer *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2001; 4: 541–546.

10. Zemanova M, Petruzella L, Pazdro A, et al. Prospective non-randomized study of preoperative concurrent pla-

tinum plus 5-fluorouracil based chemoradiotherapy with or without paclitaxel in esophageal cancer patients: long-term follow-up. *Dis Esophagus*, 2010; 23(2): 160–167. Epub 2009 Jun 9.

11. Zemanova M, Novak F, Vítek P, et al. Outcomes of patients with oesophageal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy, followed by tumor resection: influence of nutritional factors. *Journal of BUON* 2012; 17: 310–316.

12. Knyrim K, Wagner H, Bethge N, et al. A controlled trial of an expansile metal stent for palliation of esophageal obstruction due to inoperable cancer. *N Engl J Med* 1993; 78: 1302–1307.

13. Di Fiore F, Lacleire S, Pop D, et al. Baseline nutritional status is predictive of response to treatment and survival in patient treated by definitive chemoradiotherapy for locally advanced esophageal cancer. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2557–2563.

14. O'Brien M, Bonomi P, Langer C, et al. Analysis of prognostic factors in chemo-naïve patients with advanced NSCLC and poor performance status (PS): Cox regression analy-

sis of two phase III trials. *Journal of Clinical Oncology*. 2006, ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. 2006; 24 (June 20 Supplement 18S): 7113.

15. Andreyev HJN, Norman AR, Oates J, et al. Why do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancies? *Eur J Cancer* 1998; 34(4): 503–509.

Článek přijat redakcí: 27. 7. 2012
Článek přijat k publikaci: 27. 1. 2013

MUDr. Milada Zemanová, Ph.D.

*Onkologická klinika, VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2
milada.zemanova@vfn.cz*

