

Správa z prvej Abbott medzinárodnej konferencie o nutričnej terapii v onkológii, 12. – 14. apríl 2010, Istanbul, Turecko

MUDr. Peter Vaněk

Oddelenie klinickej a radiačnej onkológie, ÚVN-SNP-FN, Ružomberok

Cieľom článku je priblíženie významu a úlohy nutričnej podpory s obsahom omega-3 mastnej kyseliny – EPA (eikasopentaénová kyselina), ktorá normalizuje niektoré metabolické procesy ovplyvňujúce hmotnosť onkologického pacienta, ako integrálnej súčasti multimodálnej liečby onkologických pacientov. Tieto informácie boli prezentované na vyššie uvedenom kongrese.

Kľúčové slová: malnutričia, malígna kachexia, nutričná terapia, omega-3 mastná kyselina, EPA (eikasopentaénová kyselina), ESPEN – Európska spoločnosť pre klinickú výživu a metabolizmus.

Report from the 1st Abbott Conference for Cancer Nutrition Therapy, April 12-14, 2010, Istanbul Turkey

The article approaches the importance and role of nutritional support with an omega n-3 fatty acid – EPA (eicosasopentaenoic acid), which normalizes some of the metabolic processes affecting the weight of cancer patients, as an integral part of multimodal treatment of cancer patients. These informations were presented at the above Congress.

Key words: malnutrition, malignant cachexia, nutritional therapy, omega n-3 fatty acid, EPA (eicosasopentaenoic acid), ESPEN – European Society for Clinical Nutrition and Metabolisms.

Onkológia (Bratisl.), 2010; roč. 5 (3): 162–164

V dňoch 12. – 14. apríla 2010 sa konala 1. Abbott medzinárodná konferencia o nutričnej terapii v onkológii pod vedením predsedu Kena Fearona, MD, FRCS (GLAS), FRCS (ED), FRCS (ENG), profesora chirurgickej onkológie z University v Edinburgu a Anne Voss, PhD, RD, staršej vedeckej pracovníčky Abbott Nutrition Columbus, OH, USA, ktorá moderovala konferenciu. Počas necelých dvoch dní celkovo zaznelo 20 prednášok, 12 prednášajúcich z 10 krajín, ktorí mali skúsenosti s klinickou a radiačnou onkológiou, chirurgickou onkológiou a nutričnou praxou, za účasti okolo 120 odborníkov z 20 krajín sveta.

Cieľom konferencie bolo spojiť odborníkov z rôznych odvetví medicíny, ktorí participujú na nutričnej liečbe onkologických pacientov a podporiť diskusiu o tom, ako preklenúť priepasť medzi vedou a klinickou praxou, ktorá ešte stále panuje pri riešení otázok malnutricie a kachexie u onkologických pacientov. Ďalším cieľom konferencie bolo vyzdvihnúť úlohu výživy v onkologickej praxi na celom svete, priniesť praktické odporúčania do klinickej praxe podporené výsledkami klinických štúdií a záverom panelovou diskusiou predstaviť dizajn budúcich klinických štúdií potrebných pre aktualizovanie odporúčaní ESPEN-u v nechirurgickej onkológii, ktoré boli naposledy aktualizované v roku 2006.

Úvodná prednáška prof. Fearona bola zameraná na definovanie kachexie, jej klinického prie-

behu, otázky sarkopénie (úbytku svalovej hmoty) a možnostiam ako zasiahnuť do patomechanizmu malígnej kachexie. Malígnu kachexiu predstavil ako multifaktoriálny syndróm definovaný úbytkom svalovej hmoty (s alebo bez úbytku tukovej hmoty), ktorý nemôže byť úplne zvrátený konvenčnými nutričnými postupmi a vedie k postupnému funkčnému zhoršeniu. Patofyziologicky sa vyznačuje negatívnou bielkovinovou a energetickou bilanciou s variabilnou kombináciou zníženia príjmu potravy a abnormálneho metabolizmu.

Predstavil aj matematický model malígnej kachexie, ktorý zahŕňa v definícii: úbytok na váhe min 5 % za dobu min. 6 mesiacov, event. pokles energetického príjmu < 1 500 kcal / deň a vzostup C-reaktívneho proteínu viac ako 10 mg /l.

Poskytol informácie aj o vývojových fázach malígnej kachexie:

- prvá fáza: **prekachexia**, keď úbytok hmotnosti môže byť menší alebo rovný 5 % a môžu sa vyskytnúť niektoré metabolické a endokrinné zmeny;
- druhá fáza: **kachexia**, keď je úbytok hmotnosti ≥ 5 % často s obmedzenou schopnosťou príjmu potravy a systémovou zápalovou reakciou,
- tretia fáza: **refraktérnej kachexia** s ťažkou svalovou atrofiou, nízkym výkonnostným imunitným skóre a očakávaným prežitím do 3 mesiacov.

Ďalšia zaujímavá prednáška odznela v podaní prednášajúceho Chikao Miki, profesora chirurgie z MIE University Hospital, Japonsko, ktorý predstavil nové možnosti v liečbe nádorových ochorení pomocou molekulárnej cielenej imunonutričnej terapie. Poukázal na patomechanizmus elevácie CRP cez kaskádu interleukínov, ktoré sú primárne uvoľňované z nádorových buniek ako aj na možný podiel elevácie CRP, hladiny interleukínov, najmä IL-1 a IL-6, ktoré vedú k inhibícii onkogénu p53, a tým k vzniku rezistencie na onkologickú terapiu. V tomto kontexte poukázal na význam EPA/DHA na pokles elevácie CRP, normalizáciu hladiny interleukínov. Čo umožňuje predpoklad na využitie EPA/DHA (dokosahexaénová kyselina) v kombinácii s cytostatikami pri liečbe onkologických ochorení.

Význam EPA v patomechanizme zmeny malígnej kachexie a premeny katabolických procesov na anabolické, ako i mechanizmus účinku bol témou ďalšieho bloku prvého dňa konferencie. Efektivita EPA bola potvrdená v poklese produkcie prozápalových kinínov, v znížení produkcie PIF-proteolýza indukujúceho faktora a znížení degradácie proteínov, čo vedie k vzostupu telesnej hmotnosti. Optimálna efektívna dávka EPA predstavuje 2,2 g/deň, ktorá viedla k stabilizácii telesnej hmotnosti u pacientov s rakovinou pankreasu (Wigmore SJ, Kaderníctvo MD, Ross JA, Tisdale MJ, Fearon KC. Effect of oral eicosapentaenoic acid on weight loss in

patients with pancreatic cancer. *Nutr Cancer*. 2000; 36(2): 177–84).

Ak by mal človek konzumovať túto odporúčanú efektívnu dávku potravou, musel by denne zjesť 1 kg tuniaka modroplutvého alebo 1 kg kreviet. V prípade výživových doplnkov s obsahom rybieho oleja, by musel človek konzumovať denne 6 – 7 softgelových tbl., pri priemernom obsahu 300 – 360 mg/ jedna softgelová tbl.

Enterálna výživa – high-protein, high-energy, polymérne formula so zvýšeným príjmom **EPA, 2,2 g / deň** je prvou voľbou pri použití ako nutričná podpora.

Príkladom premostenia výskumu a klinickej praxe týkajúcej sa nutričnej podpory u onkologických pacientov bola prezentácia profesora Krznarica, profesor gastroenterológie, University Hospital Center, Záhreb, Chorvátsko, ktorý prezentoval postupy a zásady pri tvorbe národných odporúčaní pri používaní EPA a megastrol acetátu u malígnej kachexie. Odporúčania boli vytvorené interdisciplinárnymi skupinami odborníkov z chorvátskeho Lekárskeho združenia, chorvátskej spoločnosti Enterálnej a parenterálnej výživy a Chorvátskej spoločnosti klinickej onkológie. Cieľom usmernení bolo zjednotiť liečebné postupy na nutričnú podporu u pacientov s rakovinou vo vzťahu k:

1. prevencii a liečby podvýživy,
2. posilneniu účinkov protinádorovej liečby chemoterapie, rádioterapie, imunoterapie, hormonoterapie, biologickej liečby,
3. zníženiu vedľajších účinkov protinádorovej terapie,
4. zlepšeniu kvality života.

Záverom prezentácie prof. Krznaric zdôraznil, že odporúčania boli spracované na základe *evidence based medicine*, ako i fakt, že do 2 rokov od zverejnenia národných odporúčaní výrazne stúpol podiel pacientov, liečených na onkologických pracoviskách v Chorvátsku prípravkami s obsahom EPA a nutričným doplnkami. 78 % onkológov v Chorvátsku zmenilo svoj postoj k liečbe nádorovej kachexie.

Úprava národných odporúčaní je plánovaná počas nasledujúcich 2 rokov.

Posledný blok prednášok prvého dňa bol venovaný aktuálnemu stavu ESPEN Guidelines v nechirurgickej onkológii a viedol ho profesor Muscaritoli, profesor medicíny, Interná klinika, Univerzita La Sapienza, Rím, Taliansko. Posledný update odporúčaní *Európskej spoločnosti pre klinickú výživu a metabolizmus* bol v roku 2006 a ešte stále vyznievajú nie dostatočne presvedčivo v prospech klinického využitia EPA a jej významu v nutričnej podpore, a to i v dobe, keď sa už od

roku 2006 objavilo niekoľko štúdií, ktoré preukázali efektivitu a význam v nutričnej podpore u onkologického pacienta. Prof. Muscaritoli, ako člen ESPEN výboru, zdôvodnil, že na to, aby bolo možné považovať výsledky štúdií za dostatočne relevantné pre aktualizáciu odporúčaní ESPEN, resp. ASPEN (*Americká spoločnosť pre klinickú výživu a metabolizmus*) treba nadizajnovávať randomizované klinické triály, ktoré by vyvrátili či potvrdili účinok enterálnej nutričnej terapie a systémovej chemoterapie. Na tomto sa zhodli aj ostatní diskutujúci na čele s predsedom konferencie prof. Kenom Fearonom na záver prvého dňa konferencie.

Určitú úlohu pri nedodržaní zásad nutričnej podpory zo strany pacientov (užívanie Prosure min. 3 mesiace) zohráva aj chuť preparátu Prosure, kde mnohí pacienti udávajú jeho sladkosť, ťažšiu stráviteľnosť ako i v mnohých krajinách jeho kompletnú úhradu zo strany pacienta.

Druhý a posledný deň konferencie bol venovaný prezentácii vlastných prác autorov pri využití enterálnej nutričnej terapie s obsahom EPA. Prezentácia Dilehan Kilic, docentky radiačnej onkológie Gazi University Hospital, Ankara, Turecko, bola zhodnotením výsledkov pilotnej štúdie pri prevencii akútnej gastrointestinálnej toxicity chemorádioterapie u pacientov s karcinómom rekta prostredníctvom využitia enterálnej nutričnej podpory preparátom Prosure. V štúdiu bolo zahrnutých 40 pacientov, 20 pacientov s enterálnou nutričnou podporou s EPA a 20 pacientov v kontrolnej skupine.

Primárny endpoint – cieľ štúdie – bol stupeň GIT toxicity, hnačky a sekundárnym endpointom bola kvalita života pred a po skončení chemorádioterapie.

V skupine s Prosure 10 % pacientov malo G3 GIT toxicitu a nikto G4 GIT toxicitu. V porovnaní s kontrolnou skupinou, kde malo 35 % GIT toxicitu G3 a 10 % G4. V kvalite života neboli zaznamenané rozdiely pred a po ukončení chemorádioterapie v skupine s enterálnou nutričnou podporou. Výrazné zhoršenie kvality života bolo v kontrolnej skupine po skončení chemorádioterapie.

Ďalší prednášajúci bol Joseph Tung-Chieh Chang, MD, MHA, Professor of Medicine, Department of Radiation Oncology, Chang Gung University, Chang Gung Memorial Hospital, Taiwan, ktorý prezentoval výsledky otvorenej, prospektívnej, randomizovanej štúdie pacientov s nazofaryngeálnym karcinómom, ktorý podstúpili konkomitantnú chemorádioterapiu, o ktorej je známe, že prináša vyššiu kontrolu a celkové prežívanie i za cenu vyššieho toxického profilu G3-4 mukozitídy.

116 pacientov bolo randomizovaných do 2 skupín, jedna užívala enterálnu nutričnú podporu s EPA a druhá enterálnu nutričnú podporu

 **Prosure**[®]



to podstatné
je vo vnútri

NUT/09/10/05/00

www.prosure.sk

Abbott Laboratories Slovakia, s.r.o., CBC
II, Karadžičova 10, 821 08 Bratislava 2
tel.: 02/44 45 41 88, 44 45 41 76
fax: 02/44 45 44 20
www.abbott.com

 **Abbott**
Nutrition



2,2 g EPA/deň

priaznivý pomer
n-6:n-3 = 0,3:1

Klinicky overené účinky prípravku **ProSure**:

- podporuje prírastok hmotnosti^{1,2}
- podporuje tvorbu svalovej hmoty^{1,2}
- zlepšuje fyzickú aktivitu³
- zlepšuje kvalitu života⁴

EPA - kyselina eikosapentaenová, omega-3 mastná kyselina

Prvé výsledky viditeľné už po 3 týždňoch²

Odporúčané dávkovanie:

2 balenia denne

Literatúra: 1. Fearon K, von Meyenfeldt M, Moses A, van Geenen R, et al.: Effect of a protein and energy dense n- fatty acid enriched oral supplement on loss of weight and lean tissue in cancer cachexia, a randomized double blind trial. *Gut*. 2003; 52:1479-1486 2. Barber M, Ross J, Voss A, et al.: The effect of an oral nutritional supplement enriched with fish oil on weightloss in patients with pancreatic cancer. *Brit J Can*. 1999; 81:80-86 3. Moses A, Slater C, Preston T, Fearon K.: Reduced total energy expenditure and physical activity in cachectic patients with pancreatic cancer can be modulated by energy and protein dense oral supplement enriched with n-3 fatty acids. *Br J Can*. 2004; 90:996-1002 4. Davidson W, Ash S, Capra S, Bauer J. On behalf of the Cancer Cachexia Study Group: Weight stabilization is associated with improved survival duration and quality of life in unresectable pancreatic cancer. *Clin Nutr*. 2004; 23:239-247

Abbott Laboratories Slovakia, s.r.o.
CBC II, Karadžičova 10, 821 08 Bratislava 2
tel.: 02/44 45 41 88, 44 45 41 76, fax: 02/44 45 44 20

NUT2015/05400

bez obsahu EPA. Obe skupiny užívali po 2 balenia denne po dobu 3 mesiacov.

Iba 37,8% pacientov dokončilo 12 týždňovú nutričnú podporu. Incidencia mukositivity bola vysoká v oboch skupinách: 54% v skupine EPA a 67% v kontrolnej skupine. Desať percent pacientov v skupine EPA boli prijatí do nemocnice pre infekciu v porovnaní s 28% v kontrolnej skupine. V budúcnosti môžu byť štúdie zamerané na meranie plazmatickej hladiny fosfolipidov EPA užitočným ukazovateľom dodržiavania doplnkovej nutričnej podpory s obsahom EPA.

Záver konferencie bol venovaný panelovej diskusii, kde všetci prednášajúci mali možnosť vyjadriť názor na dizajn budúcich klinických štúdií. Témami do diskusie boli:

1. typy štúdií;
2. skupiny pacientov, ktoré majú byť zahrnuté do štúdií;
3. inklúzne kritéria;
4. trvanie užívania enterálnej nutričnej terapie;
5. primárne a sekundárne ciele klinických štúdií.

Pokiaľ ide o skupiny pacientov, tak v závere boli prezentované návrhy na pacientov s rakovinou pažeráka, št. II alebo III NSCLC a rakovinou pečene. Návrhy na dobu užívania prípravkov enterálnej nutričnej podpory boli aj na obdobie pred- a po operácii a počas chemoterapie.

Pri **primárnych cieľoch** boli navrhnuté: percento infekčných komplikácií počas liečby, doba hospitalizácie, telesná hmotnosť, telesná hmota (meraná pomocou DEXA či CT), **toxická chemoterapie**, chuť k jedlu, príjmu, QoL, plazmatické hladiny EPA fosfolipidov. Sekundárne ciele by mali zahŕňať toleranciu k chemoterapii, **funkčný test pomocou 6-minútovej chôdze, čas do progresie ochorenia**, celkové prežitie, finančné náklady, meranie svalovej hmoty a sily. Profesor Fearon dodal, že okrem dizajnu štúdie, diskusia by sa mala zamerať aj na to, čo by mal daný cieľový produkt obsahovať, napríklad – akú príchuť / konzistenciu, ďalšie zložky ako leucin / hydroxymethylbutyrate (HMB) a pod.

Záverom sa vyjadrila nádej, že v najbližšej dobe min. 2 – 3 rokoch bude dostatok randomizovaných, multicentrických klinických štúdií, s dostatočným počtom pacientov, aby bolo možné potvrdiť význam enterálnej nutričnej výživy s obsahom EPA a dosiahnuť aktualizáciu ESPEN odporúčaní.

MUDr. Peter Vaněk

Oddelenie klinickej a radiačnej onkológie, ÚVN-SNP-FN
Generála Miloša Vesela 21,
034 26, Ružomberok
vanekp@uvn.sk