

Paliativní péče o nemocné s primárním nádorem mozku

Pavel Fadrus^{1,3,5}, Ondřej Sláma^{2,4}, Ludmila Hynková^{2,3,5}, Tomáš Kazda³, Radek Lakomý⁴, Lucie Světláková^{2,5}, Markéta Hanušová⁵, Irena Henzlová⁵, Regina Slámová⁶, Soňa Kryštofová^{1,3,5}, Marek Sova^{1,5}, Vilém Juráň¹, Miloš Duba¹, Eduard Neuman^{1,3}, Pavel Šlampa³, Martin Smrčka¹, Václav Vybíhal^{1,6}

¹Neurochirurgická klinika, Fakultní nemocnice Brno a Lékařské fakulty Masarykovy univerzity, Brno

²Centrum paliativní medicíny a léčby bolesti, Masarykův onkologický ústav, Brno

³Klinika radiační onkologie LF MU, Masarykův onkologický ústav, Brno

⁴Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

⁵Dům léčby bolesti s hospicem sv. Josefa, Rajhrad

⁶Centrum paliativní péče, Brno

Paliativní péče (PP) je aktivní multidisciplinární péče, která primárně není zaměřena na prodloužení života nebo léčby u onkologických pacientů, ale na zmírnění symptomů základního onemocnění a tím i zlepšení kvality jejich života. PP by měla být poskytována již v průběhu komplexní onkologické péče a být její nedílnou součástí. Tento trend se týká rovněž neuroonkologických pacientů s primárním nádorem mozku. Pacienti s primárním nádorem mozku nepatří v rámci onkologických pacientů ke skupině nejpočetnější, ale vzhledem k tomu, že vedle celkových příznaků onkologického onemocnění se u nich projevuje i postižení progresivním neurologickým onemocněním, jedná se o specifickou skupinu pacientů. PP se v průběhu onemocnění snaží řešit a pozitivně ovlivnit nejen symptomy související s onkologickým onemocněním, nýbrž zahrnuje i péči psychologickou, sociální a spirituální. V případě, že jsou možnosti onkologické protinádorové léčby vyčerpány, nebo je léčba z různých důvodů ukončena, stává se PP hlavním léčebným postupem. Pro pacienty s HGG (high grade glioma) – s ohledem na progresivní průběh tohoto onemocnění – by měla být PP zahájena ihned po operaci současně se zahájením začátkem jejich onkologické terapie. U pacientů s LGG (low grade glioma), kdy je průběh jejich nemoci mnohem pozvolnější – nejsou jednoznačná doporučení pro zahájení multidisciplinární PP. Ta by měla být indikována a zahájena či započata v závislosti na jejich aktuálním zdravotním a psychickém stavu, s cílem co nejdéle udržet dobrou kvalitu jejich života v průběhu onemocnění. Cílem tohoto sdělení je přinést přehled nejčastějších symptomů u pacientů s primárním nádorem mozku s možností ovlivnění těchto symptomů v rámci PP.

Klíčová slova: primární mozkový nádor, gliomy, paliativní péče.

Palliative care in patients with primary brain tumours

Palliative care (PP) is active multidisciplinary care, which is not primarily aimed at prolonging life or treatment of cancer patients, but at alleviating the symptoms of the underlying disease and thereby improving their quality of life. PP should already be provided during complex oncological care and be an integral part of it. This trend also applies to neuro-oncology patients with a primary brain tumour. Patients with a primary brain tumour do not belong to the most numerous group of oncology patients, but given that, in addition to general symptoms of oncological disease, they are also affected by a progressive neurological disease, they are a specific group of patients. During the care of these patients, PP tries to solve and positively influence not only the symptoms related to the oncological disease, but also includes psychological, social and spiritual care. In the event that the possibilities of oncological antitumor treatment are exhausted, or the treatment is terminated for various reasons, PP becomes the

main treatment procedure. For patients with HGG (high grade glioma) – considering the progressive course of this disease – PP should be started immediately after surgery at the same time as the start of their oncological therapy. In patients with LGG (low grade glioma) – when the course of their disease is much more gradual – there are no clear recommendations for the initiation of multidisciplinary PP. This should be indicated and started depending on their current health and psychological state, with the aim of maintaining their good quality of life as long as possible during the course of the disease. The aim of this review article is to provide an overview of the most common symptoms in patients with a primary brain tumour with the possibility of influencing these symptoms within the framework of PP.

Key words: primary brain tumour, gliomas, palliative care.

Úvod

Paliativní péče (PP) je aktivní multidisciplinární péče nejen o nemocné s onkologickým onemocněním, ale současně je také určena i pro pokročilá, nevyléčitelná onemocnění neonkologické povahy. Primárně není zaměřena na prodloužení života nebo léčby, ale na zmírnění symptomů onemocnění a tím i zlepšení kvality života nemocných. PP by měla být poskytována již v průběhu komplexní onkologické péče a být její nedílnou součástí. V případě, že možnosti onkologické protinádorové léčby jsou vyčerpány, nebo je léčba z různých důvodů ukončena, stává se PP hlavním léčebným postupem. PP se v průběhu onemocnění snaží řešit a pozitivně ovlivnit nejen symptomy související s onkologickým onemocněním, nýbrž zahrnuje i péči psychologickou, sociální a spirituální. Cílem PP je nejen komplexní péče o nemocného, je jím i snaha poskytnout podporu jeho blízkým. V ČR tento koncept PP vychází z definice obsažené ve Standardech PP z roku 2013. V součas-

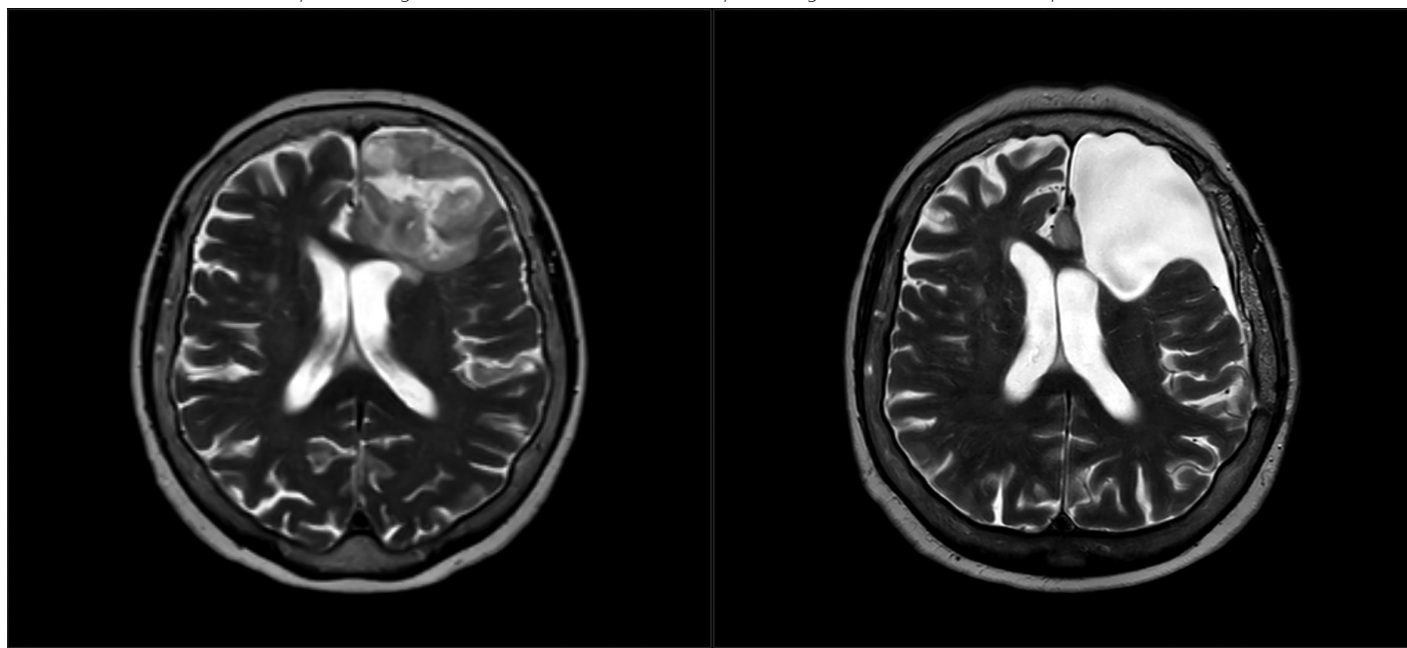
né době se PP snaží svůj koncept univerzální péče o nemocné – s cílem zlepšení kvality jejich života – přizpůsobit a zaměřit na jednotlivá onemocnění napříč celým onkologickým i neonkologickým spektrem.

Tento trend se týká i neuroonkologických pacientů s primárním nádorem mozku. Pacienti s primárním nádorem mozku, s ohledem na jejich celkovou incidenci, a to cca 2 % ze všech neoplazmat, nepatří mezi onkologickými pacienty ke skupině nejpočetnější, ale jsou specifictví pro skutečnost, že jsou rovněž postižení progresivním neurologickým onemocněním a stejně tak i celkovými příznaky onkologického onemocnění. V současné době je platná 5. edice Klasifikace nádorů CNS (WHO 2021) (1). Léčba nádorů CNS zahrnuje chirurgickou resekci, radioterapii a chemoterapii, které jsou v České republice pro jednotlivé druhy nádorů, a tedy i CNS přesně definovány a aktualizovány Českou onkologickou společností (ČOS) JEP v dokumentu Modrá kniha ČOS (2). Z primárních nádorů mozku

jsou nejpočetnější skupinou gliomy, které jsou nejčastějšími primárními intraaxiálními nádory mozku (40–50 % všech nádorů CNS). Jedná se o širokou skupinu nádorů lišících se svojí typickou lokalizací, věkovou predispozicí pacienta, morfologií, stupněm malignity a sklonem k progresi. Pro tuto skupinu v současné době platí také aktuální doporučení pro diagnostiku a léčbu difuzních gliomů „EANO guidelines“ vydané Evropskou neuroonkologickou asociací (European Association of Neuro-Oncology – EANO) z roku 2021 (3). V době před zavedením principu integrované diagnostiky v roce 2016 se tyto gliomy dělily na dvě rozdílné skupiny, a to gliomy nízkého stupně malignity (low grade glioma – LGG) (obr. 1) a gliomy vysokého stupně malignity (high grade glioma – HGG). Přestože je toto dělení nyní již historické, v klinické praxi se používá i nadále.

Zatímco skupina pacientů s LGG má dobu celkového přežití (OS) 4–16 let s dlouhodobou kontrolou neurologických funkcí a symptomů

Obr. 1. MR (T2 sekvence) LGG: před chirurgickou resekci (na obrázku vlevo) a po chirurgické resekci (na obrázku vpravo)



souvisejících s onkologickým onemocněním, tak naopak medián přežití u pacientů s HGG – např. glioblastomem (GBM) (obr. 2) je něco přes 1 rok.

Přestože se jedná o jednu skupinu nádorů společné etiologie, tak pro jejich naprostou rozdílnost v průběhu onemocnění nemohou být léčeny podle společného konceptu PP, ale naopak koncept PP musí být upraven a modifikován podle aktuálních a individuálních potřeb pro konkrétního pacienta.

Cílem tohoto sdělení je shrnout přehled současných informací o možnostech terapie v rámci PP u pacientů s primárním nádorem mozku. V současné literatuře věnované PP neuroonkologických pacientů jsou zastoupeny publikace věnované primárním nádorům mozku, stejně tak jako gliomům (LGG + HGG) a z nich zejména pak pacientům s HGG, resp. GBM. Proto v textu u informací společných pro všechny mozkové nádory uvádíme pojem „primární mozkový nádor“ a u informací specifických pouze pro gliomy nebo HGG či GBM uvádíme „HGG“ nebo „GBM“.

V průběhu léčby pacientů s primárním mozkovým nádorem je v současné literatuře popsáno více než 25 sekundárních symptomů souvisejících se základním onemocněním a jeho léčbou. Mezi hlavní symptomy/příznaky patří epileptické záchvaty (37 %), kognitivní deficity (36 %), ospalost (35 %), dysfagie (30 %), bolest hlavy (27 %), zmatenost (27 %), fatická porucha

(24 %), motorický deficit (21 %), únava (20 %) a dušnost (20 %). Některé symptomy jsou ale v literatuře uváděny jako méně časté, např. zmatenost a dušnost, takže za hlavní příznaky jsou nyní považovány: epilepsie, bolest hlavy, únava, nevolnost a zvracení, kognitivní poruchy a neurologické deficity. Mimo tyto symptomy související s CNS patří mezi vážnou komplikaci průběhu nemoci tromboembolická nemoc (TEN), která je také probírána v tomto sdělení.

Prevalence symptomů se mění i podle průběhu onemocnění. V iniciační diagnostické fázi dominují kognitivní deficity (36 %), epilepsie (35 %), bolest hlavy (31 %), závrať (24 %) a motorický deficit (22 %). V průběhu léčby nemoci a v následném sledování pacienta je nejčastější epilepsie (37 %), nauzea a zvracení (23 %), kognitivní deficit (18 %), únava (14 %), poruchy vizu (13 %) a anorexie (13 %). V konečné fázi onemocnění dominují ospalost (81 %), únava (50 %), afázie (48 %), epileptické záchvaty (45 %), kognitivní deficity (44 %) a motorické deficity (44 %).

Je popsána i prevalence hlavních symptomů podle biologických vlastností mozkového nádoru, tj. na základě jeho gradu (LGG, HGG). Epileptická aktivita je vyšší u LGG, bolest hlavy má vysokou četnost v obou skupinách a kognitivní poruchy jsou častější u pacientů s HGG (4).

V našem sdělení jsme se zaměřili na přehled jen těch hlavních a nejčastějších symptomů u pacientů s primárním nádorem moz-

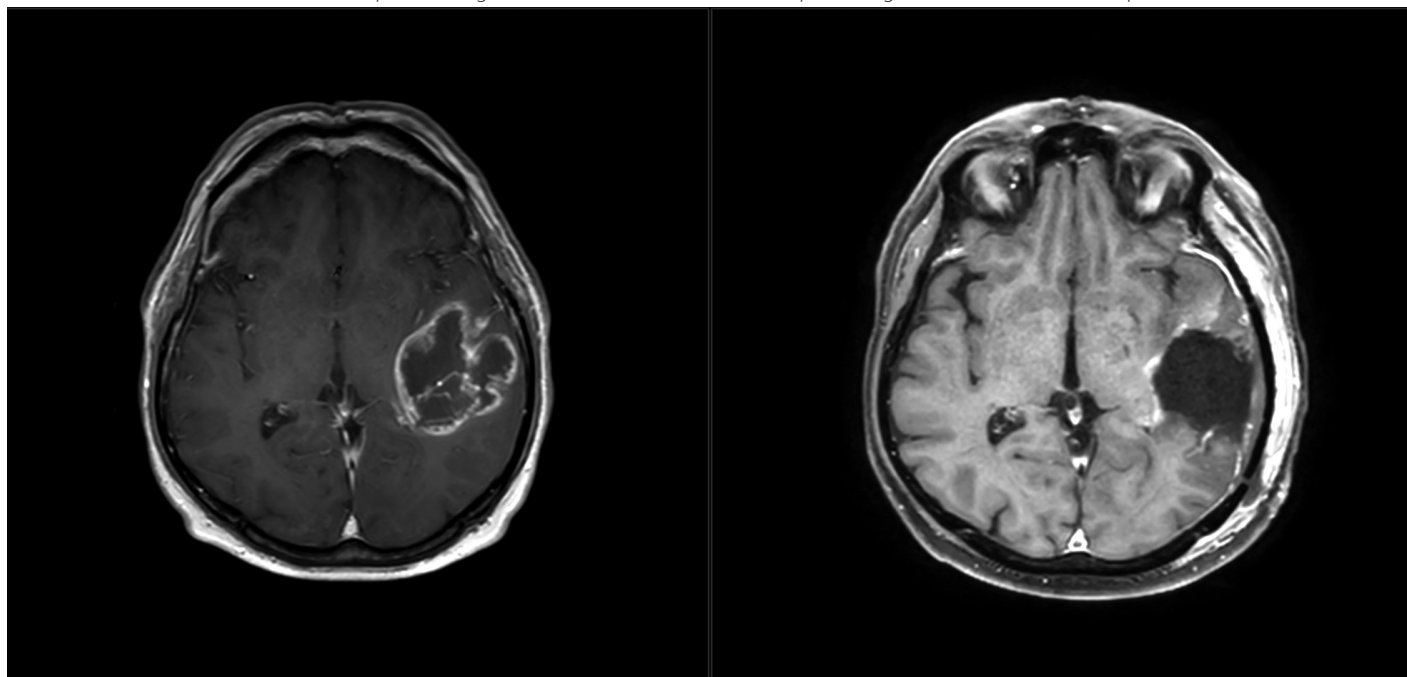
ku současně se stručnou informací ohledně možností organizace PP. S ohledem na rozsah textu zde nejsou uvedeny hlavní symptomy neuroonkologických pacientů v terminálním stadiu jejich nemoci.

Management hlavních symptomů

Celková bolest a bolest hlavy

Bolest hlavy je hlavním typem bolesti u pacientů s primárním mozkovým nádorem, vyskytující se v četnosti 23–90 %, přičemž její frekvence a intenzita se v průběhu onemocnění zvyšuje. Bolest hlavy vzniká hlavně následkem nitrolební hypertenze, mozkového edému, hydrocefalu nebo meningeální infiltrace nádorem. Oproti tomu celková bolest těla hraje významnou roli u ostatních onkologických pacientů (32–90 %) a mnohem méně často se vyskytuje u pacientů s nádory mozku (10–30 %), ačkoliv její prevalence v posledních týdnech života roste (5). Nejčastější léčbou pro bolesti hlavy pacientů s nádorem mozku je použití kortikosteroidů (56–87 %) (6). K dispozici jsou tyto přípravky (v závorce je uvedena ekvipotentní dávka): hydrokortizon (100 mg), který má významné natriumretenční působení, prednisolon (30 mg) a metyprednisolon (20 mg) se slabou natriumretencí a dexamethazon (4 mg) bez natriumretence a současně nejlépe ovlivňu-

Obr. 2. MR (T1 sekvence) Glioblastom: před chirurgickou resekcí (na obrázku vlevo) a po chirurgické resekci (na obrázku vpravo)



jící edém mozku. Intenzivní kortikoterapie by neměla trvat déle než 48 hodin, kdy tuto krátkodobou léčbu můžeme přerušit náhle, bez pozvolného snižování. S tímto navýšením bohužel i souvisí nárůst nežádoucích účinků této terapie. S ohledem na dobré ovlivnění mozkového edému současně s velmi dlouhou dobou účinku je nejčastěji používaným přípravkem dexamethazon zároveň podávaný s omeprazolem k ochraně sliznice žaludku (81–86 %). Dexamethazon – podávaný jednou denně – je i výhodný pro jeho profil vedlejších účinků, kterých je i přesto široká škála (např. infekční komplikace, diabetes a poruchy metabolismu, gastrointestinální potíže, myopatie atd.) zvyšující se s dávkou a delší dobou léčby. Randomizovaná kontrolovaná studie o použití dexamethazonu u pacientů s mozkovými metastázami a edémem bez známek mozkové herniace neprokázala rozdíl v léčebném efektu mezi dávkou 4 mg, 8 mg a 16 mg denně (7). Proto u pacientů s prolongovanou léčbou kortikoidy, což je většina pacientů s mozkovým nádorem, se snažíme podávat vždy co nejmenší dávku, která je ještě dostatečná ke kontrole symptomů nitrolební hypertenze současně s cílem redukovat nežádoucí účinky dlouhodobé kortikoterapie. Doposud neexistuje žádné jednoznačné doporučení na velikost jednotlivých dávek a intervalů podání. Avšak, je-li to možné, je v rámci terapie vhodné dodržet jednorázové dávky ráno (cirkadiánní terapie). Redukce denní dávky by měla být rychlá – v prvních 10 dnech se snížením přibližně každý 3. den. Toto tempo lze zpomalit po 10. dni, kdy dávku snižujeme každý 4.–7. den. Během tohoto procesu by měl být pacient a jeho okolí poučeni o riziku znovuobjevení symptomů základního onemocnění. U pacientů s nádorem mozku hraje ve farmakoterapii pro nitrolební hypertenzi také významnou roli i osmoterapie, kdy jejím nejčastějším zástupcem je manitol. Manitol lze aplikovat pouze intravenózně, u symptomatického pacienta s nitrolební hypertenzí je vhodné podání co nejdříve, v iniciální dávce 1–2 g/kg t.h.m./1. den, dále první 3 dny à 8 hodin, 4. den à 12 hodin a 5. den podat 1x, a poté jej vzhledem tzv. rebound fenoménu vysadit. Vzhledem k jeho rychlému účinku a omezené délce efektu – v délce přibližně 5–7 dní – jsou možnosti jeho využití, na rozdíl

od kortikosteroidů, v PP poměrně omezené. Nevýhodou také je, že během této terapie je nutné sledovat systémový tlak, bilanci tekutin, základní iontogram a glykemii u diabetiků.

Mimo terapii kortikosteroidy u pacientů s nádorem mozku jsou k dispozici také neopioidní analgetika a koanalgetika. Použití opioidů pro mírnou až těžkou bolest může zahrnovat perorální, parenterální nebo transdermální formy podání podle aktuálních potřeb a možností pacienta. V terminální fázi PP užívání opioidů (zejména jejich subkutánní, transdermální formy) převládá. Dávkování analgetické terapie závisí na povaze a závažnosti aktuálního zdravotního stavu a na individuální odpovědi pacienta na tuto terapii.

Epilepsie

Ke klinickým projevům gliomů hlavně při jejich supratentoriální lokalizaci patří i sekundární parciální nebo generalizované epileptické záchvaty, které jsou před operací nejčastějším klinickým příznakem (80 %) u LGG. V případě jejich předoperačního výskytu je zahájena antiepileptická farmakoterapie, ve které se pokračuje i po operaci a během následné onkologické léčby. Pokud pacient epileptické záchvaty v anamnéze nemá, tak se doporučuje antiepileptická profylaxe pouze po dobu jednoho týdne po operaci (8). Až u 90 % pacientů s HGG se vyskytuje epileptická aktivita v průběhu jejich onemocnění, kdy se intenzita a četnost záchvatů v průběhu onemocnění spíše zvyšuje, nebo se záchvaty mohou nově vyskytnout až v průběhu terminálního stadia. Progrese epileptické aktivity je jedním z nejčastějších důvodů pro opakované rehospitalizace (9). Při volbě léčby je výběr antiepileptika pro pacienta s nádorem mozku zásadní, protože některá z antiepileptik (karbamazepin, fenytoin, fenobarbital a primidon) indukují aktivitu cytochromu P-450, což může negativně ovlivnit metabolismus, a tím i účinnou hladinu současně podávaných jiných léčiv a to i včetně dexamethazonu, benzodiazepinů a stejně tak i cytotoxických léčiv podávaných v rámci chemoterapie. Oproti tomu žádný vliv na aktivitu cytochromu P-450 nebyl popsán u antiepileptika nové generace levetiracetamu, který přestože vykazuje silnou antiepileptickou aktivitu, jeví se – s ohledem na možnou interakci se současně podávaný-

mi jinými léky – jako jeden z nejbezpečnějších přípravků ze skupiny antiepileptik. Jeho účinek se projevuje i u některých pacientů s rezistencí na jiná antiepileptika. Medikace antiepileptiky je hlavně v terminální fázi onemocnění negativně ovlivněna poruchou vědomí a polykání. Ti pacienti, kteří nejsou schopni přijmout perorální antiepileptika, potřebují alternativní způsoby jejich podání, aby se zabránilo subterapeutické koncentraci účinné látky. Jednou ze skupin antiepileptik, kterou máme v této situaci k dispozici, jsou benzodiazepiny. V současné době nejsou k dispozici data preferující některou z forem pro podání benzodiazepinů v terminálním stadiu nemoci (8). Midazolam podávaný nazálně, diazepam s rektální aplikací a clonazepam aplikovaný buktálně ukázali u epileptických záchvatů souvisejících s mozkovým nádorem stejnou účinnost (10). Intravenózně podaný levetiracetam představuje efektivní a vhodnou léčbu u pacientů s dysfagií v nemocniční péči, zatímco intramuskulárně podaný fenobarbital je efektivní léčbou i v domácí péči. U pacientů s refrakterní epilepsií v terminálním stadiu PP může být použita i paliativní sedace midazolamem aplikovaným subkutánně.

Trombembolická nemoc

Onkologické onemocnění je všeobecně známou příčinou zvýšeného rizika trombembolické žilní nemoci (TEN), která může zhoršit jeho průběh a prognózu. Skupina nemocných s nádorem mozku patří do podskupiny s nejvyšším rizikem výskytu TEN v rámci všech onkologických pacientů. Pacienti s gliomem měli podle velké retrospektivní studie (11) incidenci TEN 8 %, podle prospektivní studie se TEN vyskytla u 21–26 % pacientů s HGG v prvním roce průběhu onkologického onemocnění a u 32 % ve druhém roce (12). Toto riziko se v průběhu času zvyšuje. Neurologický deficit s motorickým postižením může vést k hluboké žilní tromboze, a proto v období prvních šesti měsíců po operaci je vyšší pravděpodobnost vzniku TEN. Pokud jde o profylaxi TEN, obvykle se provádí pomocí nízkomolekulárního heparinu. S ohledem na riziko intrakraniálního krvácení by profylaxe měla být zahájena za více než 24 hodin po operaci mozku a obvykle se podává po dobu 7–10 dní (13). Při terapii heparinem je nutné monitorovat po-

čet trombocytů a při delším podávání hrozí i krvácení do kůže, sliznic a do vnitřních orgánů, největší riziko těchto komplikací je pak u pacientů s ledvinovým selháním. Doposud žádná studie neprokázala výhodu z prodloužení profylaxe TEN v postoperačním období. Nejčastější kontraindikací profylaxe TEN u pacientů s gliomem mozku je vyšší riziko a vznik intrakraniálního krvácení, trombocytopenie a obvyklé kontraindikace k podávání heparinu. V případě TEN stále neexistuje konsenzus o délce trvání antikoagulační léčby. Trvání antikoagulační léčby jako sekundární profylaxe u pacientů po TEN by mělo být plánováno individuálně, přičemž by se mělo zvážit riziko vzniku jejich komplikací v porovnání k riziku vzniku recidivy TEN (14). Doposud také nejsou k dispozici žádné údaje o nových perorálních antikoagulanciích (NOAK) u pacientů s nádory mozku a jejich potenciálních interakcí s cytostatiky nebo antiepileptiky.

Poruchy chování a nálady

U pacientů s onkologickým onemocněním jsou velmi časté poruchy nálady, ale oproti celé skupině onkologicky nemocných, má deprese vyšší prevalenci u pacientů s HGG (15). U pacientů s primárním nádorem mozku se změny osobnosti v 6měsíční prevalenci vyskytují u 60 % nemocných a klinicky definovaná deprese až u 28 %, kdy se tato prevalence může lišit v závislosti na testech použitých k jejímu zhodnocení (16). Předchozí psychiatrické onemocnění spolu s ženským pohlavím představují u pacientů s gliomem rizikové faktory rozvoje deprese (17). Deprese závažně ovlivňuje kvalitu života pacientů a tím se může negativně podílet i na progresi základního onemocnění. Bylo prokázáno, že chirurgický zákrok s odstraněním nádoru může sekundárně částečně zmírnit depresi nemocného, to současně i v závislosti na jeho celkovém stavu a kondici před operací (16). Doposud není k dispozici žádná randomizovaná studie zaměřená na farmakoterapii depresivních pacientů s primárním tumorem mozku (18). Celá řada studií různé metodologie s hodnocením sekundárních depresivních symptomů u pacientů s primárním nádorem mozku uvádí omezenou evidenci ve prospěch farmakoterapie methylfenidátu, oxcarbazepinu, bupropionu, ginkgo biloba a donepezilu (13).

Pokud jde o nefarmakologickou terapii, bylo prospektivní jednocentrovou studií prokázáno, že ambulantní multimodální psychosociální intervence má signifikantně pozitivní benefit na pacienty s mozkovým nádorem (19). Z celé řady ostatních studií věnovaných vlivu nefarmakologické terapie se ukazuje, že masážní terapie, dobrá informovanost a souhlas pacienta s terapií onkologického onemocnění a telefonická podpora při akutní psychické dekompenzaci mohou mít omezeně pozitivní vliv na zmírnění deprese a úzkosti u těchto pacientů (13). Poruchy chování u pacientů s mozkovým nádorem většinou závisí na anatomické lokalizaci nádoru. Tato závislost ale není doposud prokázána pro depresi a úzkost (16). Podobně jako u deprese se ukázalo, že i u pacientů s gliomem úzkost koreluje s předchozím psychiatrickým onemocněním a ženským pohlavím. Navíc byla prokázána i její korelace s nižší úrovní vzdělání a nejistotou ohledně další léčby onkologického onemocnění. Má se za to, že benzodiazepiny jsou efektivní při léčbě úzkosti, ale zvláště při jejich dlouhodobém užívání hrozí tolerance a závislost s možným abstinčním syndromem. Ukázalo se, že nejvyšší míra psychického stresu a zátěže pro pacienta s nádorem mozku je spojena s okamžikem oznámení počáteční onkologické diagnózy, a také při recidivě klinických potíží. Podle literatury si 28 % až 52 % pacientů s HGG stěžuje na psychologické potíže. To souvisí s velmi špatnou prognózou, o které jsou informováni, ztrátou fyzické kondice a kognitivních funkcí během komplexní onkologické terapie, současně s nejistotou ohledně jejich budoucnosti (20). Navíc pacienti s HGG vykazují ve srovnání s celou skupinou onkologických pacientů i vyšší riziko psychiatrických komplikací. Psychiatrické onemocnění pacienta s gliomem mozku v předchorobí představuje silný prediktor psychiatrických komplikací v průběhu jeho léčby (17). Zvláště u pacientů s HGG dochází v průběhu jejich onkologického onemocnění k poměrně náhlému odchodu z pracovního a společenského života, což se často pojí se ztrátou jeho různých rolí. Tyto ztráty na základě zhoršujícího se zdravotního stavu vedou k pocitu izolace, osamělosti a zranitelnosti. Zhoršení fyzických a psychických schopností se ztrátou jejich osobní soběstačnosti a nezávislosti vedou

k pocitu bezmoci a ztráty osobní důstojnosti. Ztráta jistoty a čekání na nejistou budoucnost způsobuje nemocnému frustraci, se kterou se musí stále vyrovnávat (21). V tomto období úzkost pacientů a změny jejich nálady představují dynamický psychologický proces s obtížnou adaptací. S ohledem na tyto skutečnosti by měl být u pacientů s primárním nádorem mozku prováděn systematický screening jejich psychologických potíží, protože tyto jsou v porovnání se základním onkologickým onemocněním obvykle podceňovány. Velice důležité je, aby si tuto skutečnost – mimo rodinu – uvědomovali i poskytovatelé zdravotní péče, a aby se i oni snažili porozumět pacientovým potřebám a volili adekvátní komunikaci a péči (20). Pokud je tímto způsobem nastavena podpůrná péče, bylo prokázáno, že pacienti mohou mít pozitivní benefit z individuální a skupinové psychologické terapie (22). Další psychologickou intervencí při řešení psychologických problémů pacientů s gliomem mozku může být i pozitivně nápomocná kognitivně-behaviorální terapie (KBT) (23). Závěrem lze říci, že integrovaná koordinace komplexní zdravotní péče ve vazbě s psychologickou péčí a správnou komunikací mezi všemi těmito poskytovateli zdravotní péče může u pacientů minimalizovat pocit jejich nejistoty, podpořit jejich sebevědomí a snížit pocity úzkosti a psychické potíže.

Únava

U pacientů s mozkovými nádory je také běžným příznakem únava spojená s onkologickým onemocněním. Vyskytuje se kdykoliv v průběhu onkologického onemocnění u 25–90 % pacientů s gliomem (24). Biologické mechanismy vedoucí k únavě nemocného jsou složité a doposud nejsou zcela objasněny. Potenciálními mechanismy jsou zvýšené hladiny zánětlivých cytokinů v krvi ovlivňující neuroendokrinní funkce i snížené hladiny glutaminu a tryptofanu v mozku s nebo bez narušení cirkadiálního rytmu. Únava a somnolence jsou častými příznaky ovlivňujícími většinu pacientů s gliomem mozku. Mají přímou souvislost s horší kvalitou života a významně se zvyšují po radioterapii (13). V současné době nejsou přesvědčivé důkazy podporující farmakologickou nebo nefarmakologickou léčbu silné únavy dospělých pacientů s mozkovými nádory (25).

U pacientů se střední únavou vykazovala 6týdenní studie hodnotící vliv modafinilu oproti placebo sice snížení stupně únavy v obou ramenech, ale bez signifikantního přínosu modafinilu oproti placebo (26). Dvě randomizované studie zkoumaly vliv methylfenidátu nebo modafinilu na únavu u pacientů podstupujících radioterapii u mozkových metastáz a ne zjistily výrazné snížení únavy, ačkoli analýzy post-hoc zaznamenaly zlepšení po 4 týdnech sledování u pacientů s vysokou základní únavou a trendem ke zlepšení i po 6týdenním sledování ve skupině s modafinilem (13). Mezi nefarmakologické intervence patří pravidelné fyzické cvičení, chůze, jóga, kognitivní terapie a jiné intervence, které mohou být užitečné při zmírnění únavy. Pro zachování normálního spánkového cyklu je vhodné i doporučení vyhýbat se delšímu spánku během dne.

Kognitivní funkce

Normální kognitivní funkce – jako jsou paměť, pozornost, rychlost zpracování informací, exekutivní funkce, schopnost vyjádření a porozumění, prostorová orientace – jsou nezbytným předpokladem pro adekvátní komunikaci, osobní a společenskou soběstačnost, spolu s aktivní účastí v každodenním životě. U pacientů s gliomy mozku jsou kognitivní poruchy častější než u ostatních onkologických pacientů (27). Poruchy kognitivních funkcí mohou být způsobeny nejen narušením neurokognitivní sítě mozku (přímým následkem jak samotného nádoru na základě jeho biologických vlastností, anatomické lokalizace a velikosti), ale také sekundárně následkem operačního řešení a komplexní onkologické terapie – chemoterapie a zvláště radioterapie (16). Významný vliv na kognici mají také individuální charakteristiky pacienta, jako je jeho věk, úroveň vzdělání, podpůrná medikace (např. antiepileptika, kortikosteroidy) a psychologické potíže. Hodnocení sekundárního vlivu onkologické terapie na kognitivní funkce je velmi obtížné, neboť v závislosti na diagnostických kritériích a testech, má až 91 % pacientů s nádory mozku kognitivní poruchu různého stupně již před zahájením komplexní onkologické léčby (28). U pacientů s mozkovým nádorem nebyl prokázán pozitivní vliv preventivní farmakoterapie na sekundární zhoršení kognitivních funkcí následkem radioterapie. Progrese poruchy kognitivních funkcí souvisí s progresí nádoru,

poruchy se častěji vyskytují u starších pacientů a současně zvyšují pravděpodobnost rozvoje deprese, únavy a tím i horší kvality života (16). Neexistuje shoda ohledně farmakoterapie pomocí různých používaných psychostimulancií. Zdá se, že použití methylfenidátu souvisí s kognitivním zlepšením u pacientů s nádorem mozku (29), inhibitory donepezilu a acetylcholinesterázy mohou zlepšit pozornost, ale tyto výsledky nebyly doposud potvrzeny randomizovanou kontrolovanou studií (13). Prokázalo se, že použití kortikosteroidů může zlepšit paměťové funkce, zatímco užívání antiepileptik je mohou ovlivnit negativně (27). U pacientů s HGG nebyl prokázán přímý pozitivní vliv fyzioterapie a ergoterapie na kognitivní zlepšení, ale byl prokázán pozitivní vliv kognitivní rehabilitace a tréninku virtuální reality na kognitivní stav, zvláště se zlepšením jejich pozornosti, verbální paměti a prostorové orientace. Tyto intervence mají výraznější efekt hlavně u mladších pacientů (13).

Neurologický deficit

Cílem neurorehabilitace v rámci PP je umožnit pacientům dosáhnout a udržet si optimální fyzickou, intelektuální, psychologickou a tím i sociální funkční úroveň. Pacienti s nádorem na mozku mají obvykle různé a mnohočetné neurologické deficity v závislosti na biologických a anatomických vlastnostech nádoru. Bylo prokázáno, že neurorehabilitace může zlepšit funkční nezávislost a tím zároveň zlepšit i kvalitu života pacienta. Stejně tak neurorehabilitace po radioterapii může vést ke zlepšení neurologických funkcí, přetrvávajícímu po dobu až 6 měsíců, avšak bez vlivu na celkové přežití nemocného (13). Žádná randomizovaná studie doposud nezkoumala význam specializované pooperační rehabilitace u pacientů po operaci s primárním nádorem mozku. Většina studií je retrospektivně zaměřena na pacienty s neurologickým deficitem, který vyžaduje specializovanou neurorehabilitaci za hospitalizace (30) a jen několik studií zkoumá vliv ambulantní rehabilitace (31). Přehled 11 retrospektivních studií ukazuje průměrně 36 % zlepšení funkční nezávislosti u pacientů s primárním mozkovým nádorem během rehabilitace za hospitalizace s její střední délkou 1,5 měsíce (32). Až 41 % pacientů s mozkovým nádorem během své terapie vyzkouší komplementární a alternativní medicínu za použití různých vitaminových doplňků,

homeopatie a bylinek, i když většinou nejsou přímé důkazy o jejich účinnosti. Výjimkou ale může být například užívání kyseliny boswellové z přírodního zdroje – stromu *Boswellia* (*Boswellia serrata*), neboť v prospektivní randomizované studii byl prokázán její pozitivní vliv na redukci mozkového edému u pacientů po radioterapii v kombinaci s kortikoterapií (33). Tímto účinkem může pomoci snížit dávku kortikoidů. Studie věnované fyzioterapii prokázaly, že masážní terapie významně snižuje hladinu stresu u těchto pacientů, což vede ke zlepšení jejich individuální pohody se zmírněním obav z jejich nemoci (16). I když neexistuje žádný důkaz na podporu alternativní medicíny, tak zdravotníci by se tomuto tématu neměli vyhýbat, a naopak by měli o použití těchto doplňkových terapií, jejich možných vedlejších účincích a případné interakci se standardní onkologickou terapií aktivně diskutovat jak s pacienty, tak s jejich příbuznými (13).

Závěr

Nyní je již všeobecně přijímán fakt, že časné zapojení multidisciplinární PP do komplexní onkologické péče má významný vliv na kvalitu a tím může pozitivně ovlivnit i délku života. Tento koncept platí i pro neuroonkologické pacienty a měl by jim být včas nabídnut jako standardní postup v rámci jejich komplexní onkologické léčby. Pro pacienty s HGG – s ohledem na progresivní průběh tohoto onemocnění – by měla být PP zahájena ihned po operaci současně se zahájením jejich onkologické terapie. U pacientů s LGG, kdy průběh jejich nemoci je mnohem pozvolnější, nejsou jednoznačná doporučení pro zahájení multidisciplinární PP. Ta by měla být indikována a zahájena v závislosti na jejich aktuálním zdravotním a psychickém stavu s cílem co nejdéle udržet dobrou kvalitu jejich života v průběhu onemocnění. Ke zkvalitnění PP pro neuroonkologické pacienty v rámci celé ČR může přispět i spolupráce mezi Neuroonkologickou sekcí ČLS JEP a Českou společností paliativní medicíny ČLS JEP.

*Podpořeno z programových projektů
Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č.*

NV19-03-00501, NV19-03-00559,

*NU22-03-00290 a současně i MZ ČR-RVO
(FNBr, 65269705).*

LITERATURA

1. Louis D, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: A Summary. *Neuro-Oncology*. 2021;23(8):1231-1251.
2. Kiss I, et al. *Modrá kniha České onkologické společnosti*, 28. aktualizace. Brno: Masarykův onkologický ústav; 2022.
3. Weller M, van den Bent M, Preusser M, et al. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2021;18:170-186. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41571-020-00447-z>.
4. Uzman-Korevaar M, Snijders TJ, de Graeff A, et al. Prevalence of symptoms in glioma patients throughout the disease trajectory: a systematic review. *J Neurooncol.* 2018;140:485-496. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11060-018-03015-9>.
5. Koekkoek JAF, Dirven L, Sizoo EM, et al. Symptoms and medication management in the end of life phase of high-grade glioma patients. *J. Neurooncol.* 2014;120:589-595.
6. Zimmermann C, Riechelmann R, Krzyzanowska M, et al. Effectiveness of specialized palliative care: a systematic review. *Jama.* 2008;299(14):1698-709.
7. Vecht CJ, Hovestadt A, Verbiest HB, et al. Dose-effect relationship of dexamethasone on Karnofsky performance in metastatic brain tumors: a randomized study of doses of 4, 8, and 16 mg per day. *Neurology.* 1994;44(4):675-680.
8. Walbert T, Chasteen K. Palliative and supportive care for glioma patients. *Cancer Treat. Res.* 2015;163:171-184.
9. Pompili A, Telera S, Villani V, et al. Home palliative care and end of life issues in glioblastoma multiforme: Results and comments from a homogeneous cohort of patients. *Neurosurg. Focus.* 2014;37:E5.
10. Dirven L, Sizoo EM, Taphoorn MJ. Anaplastic gliomas: End-of-life care recommendations. *CNS Oncol.* 2015;4:357-365.
11. Semrad TJ, O'Donnell R, Wun T, et al. Epidemiology of venous thromboembolism in 9489 patients with malignant glioma. *J Neurosurg.* 2007;106:601-608.
12. Simanek R, Vormittag R, Hassler M, et al. Venous thromboembolism and survival in patients with high-grade glioma. *Neuro Oncol.* 2007;9:89-95.
13. Pace A, Dirven L, Koekkoek JAF, et al. European Association for Neuro-Oncology (EANO) guidelines for palliative care in adults with glioma. *Lancet Oncol.* 2017;18:e330-e340.
14. Chee CE, Ashrani AA, Marks RS, et al. Predictors of venous thromboembolism recurrence and bleeding among active cancer patients: a population-based cohort study. *Blood.* 2014;123(25):3972-3978.
15. Sizoo EM, Pasman HRW, Dirven L, et al. The end-of-life phase of high-grade glioma patients: A systematic review. *Care Cancer.* 2014;22:847-857.
16. Ford E, Catt S, Chalmers A, et al. Systematic review of supportive care needs in patients with primary malignant brain tumors. *Neuro Oncol.* 2012;14:392-404.
17. Acquaye AA, Vera-Bolanos E, Armstrong TS. Mood disturbance in glioma patients. *J. Neurooncol.* 2013;113:505-512.
18. Rooney A, Grant R. Pharmacological treatment of depression in patients with a primary brain tumour. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2013;3:CD006932.
19. Ownsworth T, Chambers S, Damborg E, et al. Evaluation of the making sense of brain tumor program: a randomized controlled trial of a home-based psychosocial intervention. *Psycho-oncology.* 2015;24(5):540-547.
20. Trad W, Koh ES, Daher M, et al. Screening for Psychological Distress in Adult Primary Brain Tumor Patients and Caregivers: Considerations for Cancer Care Coordination. *Front. Oncol.* 2015;5:3-10.
21. Philip J, Collins A, Brand CA. „I'm just waiting...”: An exploration of the experience of living and dying with primary malignant glioma. *Support. Care Cancer.* 2014;22:389-397.
22. Andrewes HE, Drummond KJ, Rosenthal M, et al. Awareness of psychological and relationship problems amongst brain tumour patients and its association with carer distress. *Psychooncology.* 2013;22:2200-2205.
23. Poggi G, Liscio M, Pastore V, et al. Massimino M. Psychological intervention in young brain tumor survivors: The efficacy of the cognitive behavioural approach. *Disabil. Rehabil.* 2009;31:1066-1073.
24. Robin Grant, Paul DB. Fatigue randomized controlled trials – how tired is „too tired” in patients undergoing glioma treatment? *Neuro-Oncology.* 2016;18(6):759-760.
25. Attia A, Rapp SR, Case LD, et al. Phase II study of Ginkgo biloba in irradiated brain tumor patients: effect on cognitive function, quality of life, and mood. *Journal of neuro-oncology.* 2012;109(2):357-363.
26. Boele FW, Douw L, de Groot M, et al. The effect of modafinil on fatigue, cognitive functioning, and mood in primary brain tumor patients: a multicenter randomized controlled trial. *Neuro-oncology.* 2013;15(10):1420-1428.
27. Catt S, Chalmers A, Fallowfield L. Psychosocial and supportive-care needs in high-grade glioma. *Lancet Oncol.* 2008;9:884-891.
28. Tucha O, Smely Ch, Preier M, et al. Cognitive Deficits before Treatment among Patients with Brain Tumors, *Neurosurgery.* 2000;47(2):324-334.
29. Meyers CA, Weitzner MA, Valentine AD, et al. Methylphenidate therapy improves cognition, mood, and function of brain tumor patients. *J. Clin. Oncol.* 1998;16:2522-2527.
30. Roberts PS, Nuño M, Sherman D, et al. The Impact of Inpatient Rehabilitation on Function and Survival of Newly Diagnosed Patients With Glioblastoma. 2014;6:514-521.
31. Pace A, Villani V, Di Pasquale A, et al. Home care for brain tumor patients. *Neuro-oncology practice.* 2014;1(1):8-12.
32. Formica V, Del Monte G, Giachetti I, et al. Rehabilitation in neuro-oncology: a meta-analysis of published data and a mono-institutional experience. *Integrative cancer therapies.* 2011;10(2):119-126.
33. Kirste S, Treier M, Wehrle SJ, et al. Boswellia serrata acts on cerebral edema in patients irradiated for brain tumors. *Cancer.* 2011;117:3788-3795. Available from: <https://doi.org/10.1002/cncr.25945>.