



Teadupõhise onkoloogia võimalikkusest kiirabis ja EMOs

Tõnu Jõgi

Diagnoos, staadium



- Kasvaja paige: rinnavähi elunevus > munasarja vähk > soolevähk > kopsuvähk, maovähk, emakakaela vähk jt. > pankrease vähk
- Morfoloogia G (Grade) 1-4 hästi diferentseerunust anaplastilise kasvajani
- TNM süsteem, näiteks opereeritud haige pT3 pN0 M0
- Staadium I-IV: osade paikmete puhul IV staadium puudub, IV staadium ei tähenda alati kaugmetastaase – näiteks maovähk cT4 N1-3 M0
- Aeg diagnoosist: soodne staadium kuid agressiivne morfoloogiline vorm suurendab võimalust hilise retsidiivi tekkeks; uus primaartuumor?

Onkospetsiifiline ravi

Regionaalhaigla



- Kirurgiline ravi
- Kiiritusravi
- Keemiaravi
- Bioloogiline ravi
- Hormoonravi
- Jälgimine

-
- Neoadjuvantne (eelkõige enne kirurgilist ravi)
 - Adjuvantne (eelkõige peale kirurgilist ravi)
 - Palliatiivne
 - Parim toetav ravi

Onkospetsiiflise ravi tulemused

Regionaalhaigla



- Rinnavähk: 5 aasta elunevus on aastatel 1975-2006 paranenud 19% lähenedes 90%-le.
Kiiritusravi vähendab loko-regionaalsete metastaaside teket 29% -> 8%, sellega väheneb 15 aasta suremus 5% võrra.
- Jämesoole vähk: adjuvantne keemiaravi vähendab retsidiivi tõenäosust 35-50%, palliatiivne keemiaravi pikendab keskmist elulemust 9 ->20 (31) kuud.
- Maovähk: perioperatiivne keemiaravi parandab 3 aasta haigusvaba tõenäosust 25%, 5 aasta haigusvaba elunevust 13%; palliatiivse keemiaraviga elunevuse pikenemine 6 -> 12 kuud, ->16 kuud kui Her2 retseptor positiivne.

Teaduspõhisuse teke onkoloogias ehk “Efektiivsus ja ohutus!”



- Kliinilised ravimuuringud: peamiselt III(II) faasi uuringud, ravimfirmade või uurija algatatud
- Raviefekti hindamine eelkõige radioloogiliste uuringute (KT, MRT) põhjal, tuumormarkerid sekundaarsed - *kuna patsiendil viimati tehtud?*
- Üldseisundi hindamine ECOG/WHO skaalaga
- Ravi kõrvaltoimete hindamine - CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) versioonid, viimane 4.0, gradatsioon 1-5



Grade

- 0** Täisaktiivne, võimeline tegema kõiki haiguse-eelseid toiminguid piiranguteta
- 1** Piirangud füüsilise pingutusega seotud tegevuste korral, kuid ambulatoorne ja suuteline tegema kergemaid või istuva iseloomuga töid, näiteks kergemad kodused tööd, kontoritöö
- 2** Ambulatoorne ja suuteline enesehoolduseks, kuid ei ole suuteline tööd tegema. Aktiivne rohkem kui 50% ülevaleoleku ajast
- 3** Suuteline ainult piiratud enesehoolduseks, aheldatud voodisse rohkem kui 50% ülevaleoleku ajast
- 4** Täielikult abitu. Ei ole suuteline enesehoolduseks. Täielikult voodisse aheldatud
- 5** Surnud

Kui kiiresti on toimunud? Mis võib olla põhjuseks?

- Haiguse progressioon*
- Onkospetsiifilise ravi tüsistus*
- Kaasuva haiguse iseseisev või onkospetsiifilisest ravist tingitud halvenemine
- Uus haigus, näiteks viirusinfektsioon – diarröa, mis muidu võiks ajaliselt sobida onkospetsiifilise ravi tüsistuseks
- Kombinatsioon eelnevatest

*mitte unustada, et lisaks “tavalisematele” ravivõtetele võib kasu olla ka kiiritusravist, stentimisest jm. ehk patsiendile võib olla kasulik tema hospitaliseerimine uuringuteks või suunamine vastuvõtule



- **Kirurgiline ravi:** aeg operatsioonist, üks või mitu kehaõõnt, kui laialdaselt on eemaldatud lümfisõlmi, naaber organeid või nende osasid – abtsessi (ägeda või kroonilise), lümfotsüsti teke, sool(t)e terviklikkuse katkestamine, anastomooside rajamine ja nende lekke võimalus.
Varased ja hilised tüsistused.
- **Kiiritusravi:** distant- või lähiravi ehk organi/õõne sisene [brahhüteraapia]. Kogudoos, fraktsiooni doos, väljade arv, kiiritusravist möödunud aeg. Kudede kiiritusreaktsioon, fistlite teke, kudede fibroosi teke ehk varased ja hilised tüsistused.



- **Süsteemne ravi** (keemiaravi, hormoonravi, bioloogiline ravi, “väikesed molekulid”): kuna on tehtud viimane ravikuur, kas varem on olnud sarnaseid tüsistusi?
- Keemiaravi enamasti kindla mahuga ja sama skeemiga ravikuuridena. Võib olla saanud mitut raviliini. Osadel tsütostaatikumidel summaarse annuse piirangud. Kudede, organite kahjustus – limaskestad, kopsufibroos, maks, neer jt., kehaomaste barjäärade katkemine, immunsupressioon. Pöörduvad ja pöördumatud muutused.
- Hormoonravi, bioloogiline ravi “väikesed molekulid” pideva ravina.

Kõrvaltoimed

CTCAE, System organ class

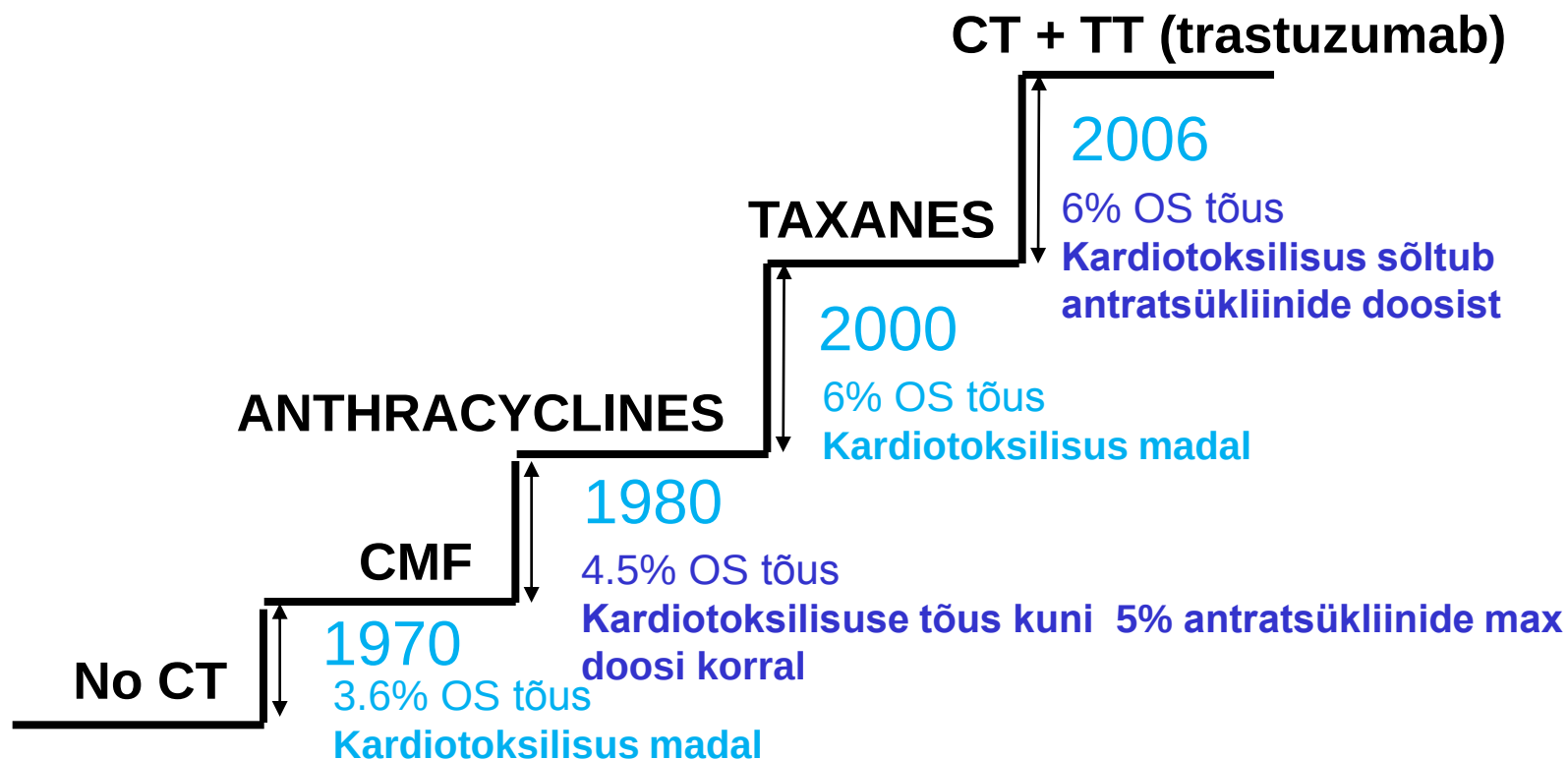
SOC	Page
Blood and lymphatic system disorders	3
Cardiac disorders	6
Congenital, familial and genetic disorders	15
Ear and labyrinth disorders	16
Endocrine disorders	19
Eye disorders	22
Gastrointestinal disorders	28
General disorders and administration site conditions	55
Hepatobiliary disorders	61
Immune system disorders	65
Infections and infestations	68
Injury, poisoning and procedural complications	87
Investigations	107
Metabolism and nutrition disorders	114
Musculoskeletal and connective tissue disorders	119
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	128
Nervous system disorders	129
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	141
Psychiatric disorders	142
Renal and urinary disorders	147
Reproductive system and breast disorders	153
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	164
Skin and subcutaneous tissue disorders	179
Social circumstances	188
Surgical and medical procedures	189
Vascular disorders	190



- Grade **1**: mõõdukas; asümptomaatiline või mõõdukad sümptomid; kliiniline või diagnostiline jälgimine ainult; sekkumine ei ole vajalik
- Grade **2**: keskmine; minimaalne, näidustatud lokaalne või mitteinvasiivne interventsioon; limiteerib eakohaseid igapäevaseid aktiivse elu toiminguid
- Grade **3**: äge või arstlikult tähtis, kuid ei ole vahetult eluohtlik; tingib hospitaliseerimist või pikendab hospitaliseerimise aega; sandistav; limiteerib endaga hakkama saamiseks vajalikke igapäevaseid aktiivse elu toiminguid
- Grade **4**: eluohtlikud tagajärjed; vajalik edasilükkamatu/kiire interventsioon
- Grade **5**: surm kõrvaltoimetest

RINNAVÄHI ADJUVANTRAVI EFEKTIIVSUSE TÕUS JA KARDIOTOKSILISUS

Regionaalhaigla



Cardiac disorders					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Definition: A disorder characterized by a defect in pulmonary valve function or structure.					
Restrictive cardiomyopathy	-	-	Symptomatic heart failure or other cardiac symptoms, responsive to intervention	Refractory heart failure or other poorly controlled cardiac symptoms	Death
Definition: A disorder characterized by an inability of the ventricles to fill with blood because the myocardium (heart muscle) stiffens and loses its flexibility.					
Right ventricular dysfunction	Asymptomatic with laboratory (e.g., BNP [B-Natriuretic Peptide]) or cardiac imaging abnormalities	Symptoms with mild to moderate activity or exertion	Severe symptoms, associated with hypoxemia, right heart failure; oxygen indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated (e.g., ventricular assist device); heart transplant indicated	Death
Definition: A disorder characterized by impairment of right ventricular function associated with low ejection fraction and a decrease in motility of the right ventricular wall.					
Sick sinus syndrome	Asymptomatic, intervention not indicated	Non-urgent intervention indicated	Severe, medically significant; medical intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a dysrhythmia with alternating periods of bradycardia and atrial tachycardia accompanied by syncope, fatigue and dizziness.					
Sinus bradycardia	Asymptomatic, intervention not indicated	Symptomatic, medical intervention indicated	Severe, medically significant, medical intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a dysrhythmia with a heart rate less than 60 beats per minute that originates in the sinus node.					
Sinus tachycardia	Asymptomatic, intervention not indicated	Symptomatic; non-urgent medical intervention indicated	Urgent medical intervention indicated	-	-
Definition: A disorder characterized by a dysrhythmia with a heart rate greater than 100 beats per minute that originates in the sinus node.					

Gastrointestinal disorders

Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Diarrhea	Increase of <4 stools per day over baseline; mild increase in ostomy output compared to baseline	Increase of 4 - 6 stools per day over baseline; moderate increase in ostomy output compared to baseline	Increase of ≥7 stools per day over baseline; incontinence; hospitalization indicated; severe increase in ostomy output compared to baseline; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by frequent and watery bowel movements.					
Dry mouth	Symptomatic (e.g., dry or thick saliva) without significant dietary alteration; unstimulated saliva flow >0.2 ml/min	Moderate symptoms; oral intake alterations (e.g., copious water, other lubricants, diet limited to purees and/or soft, moist foods); unstimulated saliva 0.1 to 0.2 ml/min	Inability to adequately aliment orally; tube feeding or TPN indicated; unstimulated saliva <0.1 ml/min	-	-
Definition: A disorder characterized by reduced salivary flow in the oral cavity.					
Duodenal fistula	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; altered GI function	Severely altered GI function; tube feeding, TPN or hospitalization indicated; elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by an abnormal communication between the duodenum and another organ or anatomic site.					

Neutropeenias ja palavikuga haige infektsioonivastase ravi juhised

Regionaalhaigla



Neutropeenia

neutrofiilide hulk $< 500/\text{mm}^3$ ($0,5 \times 10^9/\text{l}$) või $< 1000/\text{mm}^3$ oodatava langusega $< 500/\text{mm}^3$ järgneva 48 tunni jooksul

Palavik

aksillaarse kehatemperatuuri ühekordne tõus $> 38,3(\geq 38,2)^\circ\text{C}$ või $> 38,0^\circ\text{C}$ kestvusega $> 1\text{h}$

Madala ja kõrge riskiga neutropeenias haige

Madala riski kriteeriumid:

- Neutrofiilide arv üle $0,1 \times 10^9/l$
- Monotsüütide arv üle $0,1 \times 10^9/l$
- Rindkere röntgen - patoloogilise leiuta
- Normilähedased maksa ja neerude funktsiooni näitajad
- Neutropeenია kestus alla 7 päeva
- Oodatav neutropeeniast taastumine alla 10 päeva
- Ei esine tsentraalveeni kateetri infektsiooni
- Pahaloomuline kasvaja remissioonis
- Palavik alla 39°C
- Ei esine neuroloogilisi või teadvuse häireid
- Ei esine haiguse ilminguid
- Ei esine kõhuvalu
- Ei esine haiguse komplikatsioone (šokk, hüpoksia, kopsupõletik või teised olulised infektsioonid, oksendamine või kõhulahtisus)

Kõrge riski kriteeriumid:

Madalas riskigrupis eitavate tunnuste esinemine või

- ANC $<100/\text{mm}^3$, lastel ka AMC $< 100/\text{mm}^3$
- Kaasuv diabeet
- Kõrged tsütostaatilise ravi annused
- Süsteemne seeninfektsioon
- Hüpotensioon/ multiorganpuudulikkus
- Multiresistentne mikroob külvis
- Kõrge CRV algväärtus/dünaamikas
- Siiratud luuüdiga haige
- Kliiniliselt ebastabiilne

Kõrgele riskile viitavad:

Hüpotensioon (süstoolne vererõhk 90 mmHg või vasopressorite abil hoitav vererõhk)

Kopsukahjustus (arteriaalne hapnikurõhk vähem kui 60 mmHg lisahapnikuta või mehhaanilise ventilatsiooni vajadus)

Dissemineeritud intravaskulaarne koagulatsioon

Vajadus raviks intensiivravi üksuses

Segasusseisund või teadvuse häireid

Rindkere röntgenülesvõttel visualiseeruv ja ravi vajav kongestiivne südamepuudulikkus

Arütmia või ravi vajadus EKG muutuste tõttu

Verejooksust tingitud transfusioonivajadus

Neerukahjustus, vajab uuringuid ja/või ravi – infusioonravi, dialüüs jm.

Multiorganpuudulikkus

Kõrge CRV algväärtus/dünaamikas

Kliinilise seisundi halvenemine eelneva infektsiooni vastase ravi foonil

Kaasuv diabeet

Multiresistentne mikroob külvis

Süsteemne seeninfektsioon

Haiglatekkene palavik

Lümfopeenia

Kõrged tsütostaatilise ravi annused

Klaspersky riskiindeksi punktisüsteem.

<u>Näitaja</u>	<u>Punkte</u>
Haiguse väljendatus*	
sümptomeid ei ole või vähesed sümptoomid	5
mõõdukad sümptoomid	3
Hüpotensiooni ei ole	5
Kroonilist obstruktiivset kopsuhaigust ei ole	4
Soliidtuumor või varasema seeninfektsiooni puudumine**	4
Dehüdratatsiooni ei ole	3
Ambulatoorne patsient palaviku tekkel	3
Vanus <60 aastat***	2

Märkus. Maksimaalne punktisumma on 26. Riskiindeks ≥ 21 viitab komplikatsioonide tekke madalale riskile.

* valida üks kahest.

** maksimaalselt 4 punkti.

*** ei sobi patsientidele ≤ 16 aasta. Lastel viitavad olulise bakteriaalse infektsiooni tekke madalale riskile algne monotsüütide arv $\geq 100/\text{mm}^3$, kaasuvate haiguste puudumine, patoloogilise leiuta rindkere röntgenuuring.

* **Selgitus.** Haiguse väljendatus põhineb arsti hinnangul, hindamisskaala:

- sümptomeid ei ole
- vähesed sümptoomid
- mõõdukad sümptoomid *moderately ill*
- ägedad sümptoomid *severely ill*
- moribund

Tänu kolleegidele onkoloogidele

Darja Altuhhova, Anneli Elme, Marju Kase,
Kersti Kukk, Anita Kupp, Regina Rooneem,
Vahur Valvere