

PERORÁLNÍ SUSPENZE MEGESTROL ACETÁTU V LÉČBĚ ANOREXIE U POKROČILÉHO NÁDOROVÉHO ONEMOCNĚNÍ

ORAL SUSPENSION OF MEGESTROL ACETATE IN THERAPY OF ANOREXIA IN ADVANCED CANCER PATIENTS

TOMÍŠKA M.¹, KUBEŠOVÁ H.¹, TOMÍŠKOVÁ M.², SALAJKA F.³, VORLÍČEK J.¹

¹ INTERNÍ HEMATOONKOLOGICKÁ KLINIKA FN BRNO, PRACOVISTĚ BOHUNICE

² NEMOCNICE TRN BABICE N.SVITAVOU

³ KLINIKA TRN FN BRNO, PRACOVISTĚ BOHUNICE

Souhrn: *Východisko:* Nová léková forma megestrol acetátu, perorální suspenze, může být účinným stimulatorem chuti k jídlu u nemocných s nádorovou anorexií, kteří trpí poruchou polykání, chronickou nevolností a nebo je pro ně užívání většího množství tablet jinak obtížné. *Typ studie a soubor nemocných:* Autoři hodnotí v prospektivní studii vliv suspenze megestrol acetátu na kvalitu života a ukazatele nutričního stavu u 19 nemocných s pokročilými nádory plic a zažívacího traktu, provázenými kachektizací, u nichž již byly vyčerpány možnosti protinádorové léčby. *Výsledky:* Suspenze megestrol acetátu v jednorázové denní dávce 480-840 mg podávané ráno po dobu 2-12 týdnů byla nemocnými dobře tolerována. Celková kvalita života hodnocená dotazníkem QLQ-C30 byla po měsíci terapie zlepšena u 60% léčených. Podle vizuální analogové škály bylo zlepšení apetitu signifikantní již po 14 dnech terapie ($p=0,0001$) a přetrvávalo v dalším průběhu léčby. Trend ke zvýšení tělesné hmotnosti s mediánem rozdílu +3,4 kg byl patrný po 2 měsících léčby, kdy mělo 73% nemocných hmotnost vyšší proti vstupní hodnotě, i když rozdíl nedosáhl statistické významnosti. Autoři upozorňují na signifikantní pokles ranní kortisolémie přetrvávající po celou dobu léčby megestrol acetátem ($p=0,0004$), který ukazuje na průvodný útlum hypothalamo-hypofyzární osy a riziko rozvoje hypokorticismu v případech současného stresu a nebo při náhlém vysazení léku. *Závěr:* Perorální suspenze megestrol acetátu může být efektivní paliativní terapií syndromu nádorové anorexie s kachexií u mnoha nemocných s velmi pokročilým nádorovým onemocněním.

Klíčová slova: megestrol acetát - nádorová kachexie - paliativní léčba

Summary: *Introduction:* Oral suspension of megestrol acetate may be a useful appetite stimulant in patients with advanced cancer, where taking larger amount of pills may be unacceptable for a patient. *Design of the study:* The authors evaluated in a prospective study the influence of oral suspension of megestrol acetate on quality of life and nutritional status in 19 patients with far advanced cancer, mostly of lung and gastrointestinal tract locations, all beyond the scope of anticancer treatment. *Results:* One daily dose of 480-840mg of megestrol acetate in oral suspension was well tolerated for up to 3 months of therapy. After one month, overall quality of life according to the QLQ-C30 questionnaire was improved in 60% of treated patients. Appetite was the most successfully influenced parameter with significant improvement by visual analogue scale after 14 days of therapy ($p=0.0001$) and this effect continued during further treatment. There was a trend to the increase of body weight by the median difference of +3.4 kg after 2 months, with 73% of patients having higher weights than prior therapy (non-significant). Serum cortisol levels were significantly decreased during megestrol acetate therapy which suggested induction of adrenal suppression that could lead to hypocorticism either in stressed condition or after cessation of medication. *Conclusion:* Oral suspension of megestrol acetate may be an effective palliative treatment for many patients with far advanced cancer suffering from anorexia/cachexia syndrome.

Key words: megestrol acetate - cancer cachexia - palliative therapy

Úvod

Charakteristický klinický obraz anorexie a ztráty tělesné hmotnosti provázené úbytkem svalové i tukové hmoty a poklesem výkonnosti nemocného je znám jako syndrom nádorové anorexie a kachexie. Tento syndrom je jedním z hlavních projevů pokročilého nádorového onemocnění a často předchází smrti nemocného (3, 6, 32). U více než 20% případů může být hlavní příčinou smrti onkologického pacienta (6).

Mezi prvními léky podávanými se snahou ovlivnit nádorovou anorexií byly kortikosteroidy, testované proti placebo již v roce 1974. Řada následujících prací prokázala dočasné zlepšení apetitu u nemocných s pokročilým nádorem, ale žádná ze studií neprokázala u těchto nemocných signifikantní zvýšení tělesné hmotnosti (6, 13, 16).

Významné postavení v léčbě syndromu anorexie/kachexie dnes zaujímají gestagenní hormony, především megestrol acetát a medroxyprogesteron acetát. Nejméně deset randomizovaných placebem kontrolovaných studií prokázalo vzestup apetitu, zvýšení příjmu stravy, ale také vzestup tělesné hmot-

nosti i zlepšení pocitu well-being po léčbě gestagenními hormony (4, 5, 7, 15, 16, 24, 26, 28, 29). Mechanismus účinku gestagenů pravděpodobně zahrnuje redukci syntézy a uvolňování některých cytokinů a serotoninu jako mediátorů nádorové anorexie a kachexie (19, 20, 21).

Megestrol acetát (MA) je v současné době neúčinnějším a nejlépe dokumentovaným chuťovým stimulatorem u nemocných s pokročilým nádorem a s AIDS (27, 30, 31). Efekt závisí na dávce v rozmezí 160-800 mg/den (17). Účinek nastupuje již v prvním týdnu léčby, přičemž maximálního efektu je dosaženo průměrně za 8 týdnů terapie (27). Vzhledem k vysoké morbiditě pacientů s pokročilým nádorovým onemocněním může však být příjem dalších tablet pro nemocného obtížný, což může snižovat adherenci k léčbě a její konečný efekt.

Nová léková forma MA v perorální suspenzi může být pro nemocné v těžkém stavu výhodnější než forma tabletová (30, 34). Biologická dostupnost účinné látky je navíc proti tabletám až o 20% vyšší (16). Předkládaná práce hodnotí efekt suspenze MA v paliativní léčbě pokročilé nádorové anorexie

s kachexií. Sledován byl apetit, kvalita života, základní parametry nutričního stavu a některé laboratorní testy.

Soubor nemocných

Celkem 22 pacientů s pokročilým maligním nádorovým onemocněním bylo v jednom centru multicentrické studie randomizováno do dvou větví, lišících se dávkou suspenze MA. Nemocným ve větvi A byla od počátku podávána fixní maximálně účinná dávka suspenze 840mg jednorázově denně ráno, zatímco ve větvi B byli nemocní léčeni individualizovanou dávkou, zpočátku 480mg denně, která byla při nedostatečném účinku při kontrolách postupně zvyšována na 720 mg a posléze 840mg denně.

Vstupními kritérii byla histologicky potvrzená diagnóza nádoru s vyloučením hormonálně dependentních tumorů, pokročilé stádium choroby s vyčerpanými možnostmi onkologické léčby, progredující symptomatologie s nechťenou ztrátou 5-15% původní tělesné hmotnosti, pokud tato ztráta odpovídala nádorové anorexii, dále adekvátní hematologické, jaterní a ledvinové parametry, výkonnostní stav dle WHO (performance status, PS) do 2 a předpokládaná délka života alespoň 3 měsíce. Vylučující kritéria tvořila především současná cytostatiká, hormonální nebo kortikoidní léčba, preexistující edémy, nedávná anamnéza akutního infarktu myokardu nebo tromboembolické nemoci a nekontrolovaná hypertenze či cukrovka s hyperglykemií. Studie byla schválena lokální Etickou komisí a všichni nemocní podepsali před vstupem Informovaný souhlas.

Jeden nemocný z vlastní vůle léčbu po randomizaci nezačal a další dva zemřeli brzy po jejím zahájení za příznaků rychlé progresy nádorové choroby. Z 19 nemocných, u nichž bylo možno hodnotit efekt léčby, bylo 11 randomizováno do větve A a 8 do větve B s nižší individualizovanou dávkou. Z těchto osmi pacientů dokončilo s nezměněnou dávkou 480 mg/den jeden měsíc léčby pouze 6 nemocných a dva měsíce 2 nemocní. Charakteristiku 19 hodnocených pacientů, většinou s diagnózou maligního nádoru plic nebo zažívacího traktu, ukazuje Tab.1. Převaha mužů je dána charakterem onemocnění, výkonnostní stav byl u dvou nemocných dodatečně ohodnocen stupněm 3.

Tab.1. Vstupní charakteristika souboru nemocných.

Počet hodnocených nemocných	19
Věk, medián (rozsah) roků	59 (44-78)
Muži / ženy	15 / 4
Diagnóza:	
Bronchogenní karcinom	9
Nádor zažívacího traktu	6
Nádor ledvin	2
Mesoteliom pleury	1
NonHodgkinský lymfom	1
Doba od příznaků do diagnózy, medián, měsíce	9
Nutriční parametry, mediány hodnot (rozsah):	
Tělesná hmotnost, kg	60,2 (34,5 - 96,8)
Index tělesné hmotnosti, BMI, kg/m ²	20,1 (13,8 - 32,7)
Procento ideální tělesné hmotnosti, %	91,1 (66,9 - 148,5)
Úbytek tělesné hmotnosti, %	13,2 (4,7 - 25,4)
Performance status dle WHO:	
stupeň 1	6
stupeň 2	11
stupeň 3	2

Metodika

Nemocní byli ústně i písemně informováni o správném užívání suspenze, kterou odměřovali injekční stříkačkou a užívali perorálně jednorázově denně v ranních hodinách. Množství skutečně užitého léku bylo kontrolováno měřením nevyužitých částí obsahu v navracených obalech. Při pravidelných kontro-

lách po 2 týdnech a od druhého měsíce po 4 týdnech bylo pečlivým klinickým vyšetřením pátráno po otocích a zaznamenáváno i diskrétní prosáknutí. Tělesná hmotnost byla měřena u nemocných ve spodním prádle s přesností na 0,1 kg na pákové váze seřízené technikem a vstupní tělesná výška měřítkem na stěně s přesností na 1 cm. Při každé kontrole byly také měřeny další antropometrické hodnoty, obvod střední části nedominantní paže s přesností na 1 mm a dále Harpendenským kaliperem 4 kožní řasy podle Durnina a Womerslyho (8). Korigovaná plocha svalů paže byla kalkulována podle Heymsfielda ze vzorce (10):

$$kPSP = (OP - \pi \cdot K\dot{R}T)^2 / 4\pi - K$$

kPSP, korigovaná plocha svalstva paže; K $\dot{R}T$, kožní řasa nad tricepssem; K, konstanta odečítaná pro nepravidelný tvar průřezu paže a plochu kosti, u mužů K=10, u žen K=6,5.

Procento tuku v těle bylo určeno z tabulek podle součtu 4 standardních kožních řas. Normální hodnoty uvedených antropometrických parametrů závisí na věku a pohlaví, takže lze pouze orientačně uvést hraniční hodnoty pro diagnostiku malnutrice (K $\dot{R}T$ u mužů <10mm, u žen <15mm; kPSP u mužů <40cm², u žen <35cm²). Téměř všechna antropometrická měření byla provedena jedním lékařem s dlouholetou praxí s danou technikou.

Laboratorní hodnoty byly vyšetřovány z ranního krevního odběru nalačno, který byl ve všech případech proveden v rozmezí 7.-9. hodiny. Ranní kortizolémie byla z tohoto odběru stanovována metodou fluorescenční polarizační imunoanalýzy, FPIA, na analyzátoru TDx firmy Abbot.

Maximální síla stisku ruky byla měřena dynamometrem D.OS-2T brněnské firmy Recens podle vlastní metodiky, při níž střídavě na pravé a levé ruce ze 4+4 naměřených hodnot stanovujeme aritmetický průměr ze 3 nejlepších hodnot na každé ruce a vyjadřujeme v procentech populační normy pro daný věk a pohlaví. Hodnoty nižší než 85% normy jsou považovány za snížené a mohou odpovídat svalové slabosti a atrofii při malnutrici.

Kvalita života byla hodnocena pomocí základního modulu dotazníku European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), Quality of Life Questionnaire verze 1.0 (QLQ-C30) (1). Tento dotazník obsahuje 30 otázek rozdělených do několika skupin. Funkční škály hodnotí pět oblastí, a to fyzické funkce (5 otázek), práci a volný čas (2 otázky), emoční funkce (4 otázky), poznávací funkce (2 otázky) a sociální funkce (2 otázky). Celkového zdraví a kvality života nemocného se týkají dvě otázky. Dotazník dále hodnotí přítomnost a intenzitu jednotlivých příznaků, a to vyčerpání, nevolnosti a zvracení, bolesti, dušnosti, nespavosti, nechutenství, zácpy a průjmu.

Tento dotazník byl vyplňován za asistence zaškolené dietní sestry během ambulantních kontrol nemocného vždy zásadně před klinickým vyšetřením lékařem, ve snaze minimalizovat možné zkreslení údajů nemocného. Chuť k jídlu byla navíc měřena pomocí Vizualní analogové škály s rozsahem 0-100 mm (visual analogue scale, VAS), rovněž vždy před klinickým vyšetřením.

Statistika

Hodnocení výsledků jednoho centra multicentrické studie neumožňuje pro omezený počet nemocných statistické srovnání dvou různých náhodně zvolených způsobů terapie. Vzhledem k tomu, že obě iniciální dávky MA jsou považovány za účinné a individualizovaná dávka větve B se nakonec přibližovala k fixní dávce větve A, je statistické šetření efektu podávání léku provedeno v celém souboru nemocných. Soubor je dodatečně rozčleněn podle skutečné doby léčby do podskupin, přičemž 15 nemocných bylo zhodnoceno po 4 týdnech medikace, 12 nemocných po 8 týdnech a 7 nemocných po 12 týdnech dokončené léčby MA. Statistická významnost rozdílů průměrů je vyjádřena pomocí Studentova T-testu na hladině

nách významnosti 5% a 1%. U signifikantních parametrů je současně vyjádřen procentuální podíl léčených nemocných, kteří se proti vstupním hodnotám zlepšili. Podíl zlepšených nemocných je vyjádřen také analýzou celé skupiny nemocných podle léčebného záměru (intention to treat).

V hodnocení subjektivně vnímaných účinků MA pomocí dotazníku EORTC QLQ-C30 jsme se soustředili na parametry, které by podle dosavadních klinických zkušeností s léky této skupiny mohly být terapií bezprostředně ovlivněny (27). Sledovali jsme proto vývoj čtyř parametrů: 1) celkového zdraví a kvality života, 2) únavy, 3) fyzického fungování a 4) chuti k jídlu. Velikost změny byla v souladu s publikovanými údaji hodnocena jako nevýznamná (do 5 bodů), málo významná (5-10 bodů), středně (10-20 bodů) nebo velmi významná (nad 20 bodů), (25).

Výsledky

Prezentovaný soubor tvoří vybranou skupinu nemocných s nepříznivou prognózou při pokročilém nádorovém onemocnění s progredující kachektizací, čemuž odpovídá vysoká mortalita souboru. Osm pacientů (36%) zemřelo do 2 měsíců od vstupu do studie, jeden z nich však léčbu po randomizaci vůbec nezahájil. Další dva nemocní předčasně ukončili léčbu, v jednom případě pro výrazné otoky břeců a v druhém případě nemocný sám vysadil lék po pěti týdnech užívání pro nedostatečný účinek. Plánovanou dvouměsíční léčbu tak dokonči-

lo pouze 12 nemocných (55%). Medián délky terapie MA v celém souboru činil 56 dnů a medián doby celkového přežití dosáhl 63 dnů.

Navzdory závažné morbiditě i mortalitě je v našem souboru nemocných nejvýraznější změnou při léčbě perorální suspenzí MA zlepšení chuti k jídlu. Již po 14 dnech medikace byl podle VAS apetit zlepšen u 18 z 19 nemocných (94,7%) s mediánem změny +21 mm, $p=0,0001$. Tento účinek přetrvává i v dalším průběhu léčby, když podíl nemocných zlepšených proti vstupní hodnotě je po 4 týdnech 81,3% a po 8 týdnech 81,8% (Tab.2). Graf 1 ukazuje změny apetitu v podskupině nemocných léčených MA 12 týdnů. Při hodnocení všech 22 randomizovaných nemocných podle léčebného záměru (intention to treat) je podíl zlepšených po 2 týdnech léčby 81,8%, po 4 týdnech 59,1% a po 8 týdnech 41%.

Medián změn tělesné hmotnosti proti výchozímu stavu jeví s dobou trvání léčby postupný nárůst z +0,3 kg za 2 týdny na +3,4 kg za 8 týdnů a +3,1 kg za 12 týdnů, ale žádná z těchto změn nedosahuje statistické významnosti. Přesto má nadpoloviční většina pacientů po celou dobu léčby vyšší tělesnou hmotnost proti počáteční hodnotě a po 2 měsících je takto zlepšeno 72,4% léčených. U 4 nemocných došlo brzy po zahájení léčby MA ke vzniku zřetelného otoku břeců. Vyloučením těchto 4 nemocných z analýzy vývoje tělesné hmotnosti zůstává medián změn tělesné hmotnosti pozitivní, když po 4 týdnech léčby činí +0,2 kg, po 8 týdnech +1,5 kg a po 12 týdnech +3,1 kg.

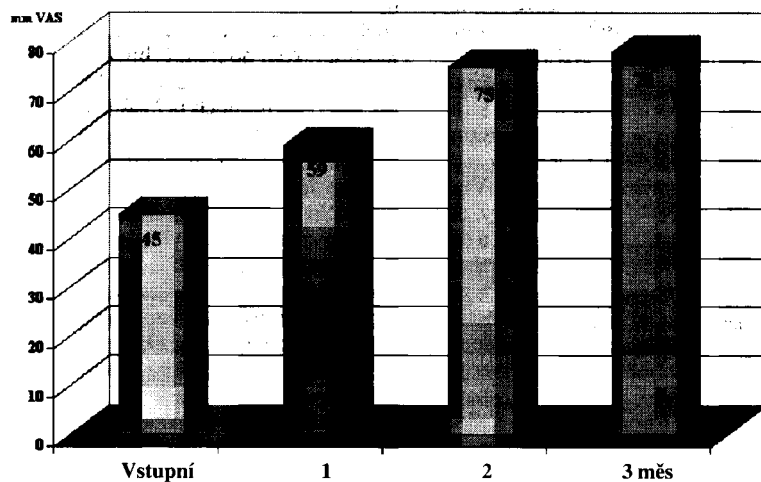
Pečlivá antropometrická měření ukazují trend k nárůstu tukové tělesné hmoty. Medián změny kožní řasy nad tricepsem proti vstupní nízké hodnotě 8,5mm činí +0,5mm po 4 týdnech, +1,0mm po 8 týdnech a +2,5mm po 12 týdnech ($p=0,033$ v podskupině 7 nemocných) a podobně se chová i procentuální podíl tuku v těle, stanovený pomocí součtu 4 kožních řas (Tab. 2). Medián změny plochy svalstva paže proti výchozí hodnotě 27,5 cm² je u 15 nemocných po měsíci léčby -1,4 cm², když tento pokles již dosahuje statistické významnosti ($p=0,028$). V dalším průběhu již plocha svalstva významně neklesá, když medián změny proti výchozímu stavu po osmi týdnech terapie dosahuje -1,0 cm² a po 12 týdnech -0,2 cm². Po měsíci léčby je plocha svalstva paže zlepšena pouze u 20% a po 3 měsících u 42,9% léčených.

Měření funkce svalstva ruky pomocí maximální síly stisku nevykazuje v našem souboru nemocných signifikantní změny. Medián výchozí hodnoty činí pouze 56,9% tabulkové normy, zatímco medián změn jednotlivců je po 4 týdnech terapie +3,6% ($p=0,1$), po 8 týdnech -0,1% a po 12 týdnech +3,4% ($p=0,14$ v podskupině 7 nemocných). Přesto má po 4 týdnech terapie 60% nemocných a po 12 týdnech dokonce 71,4% nemocných mírně zlepšené hodnoty maximální síly stisku ruky proti výchozímu stavu. Tab.2 shrnuje všechny uvedené změny v podskupině 12 nemocných léčených po dobu 8 týdnů.

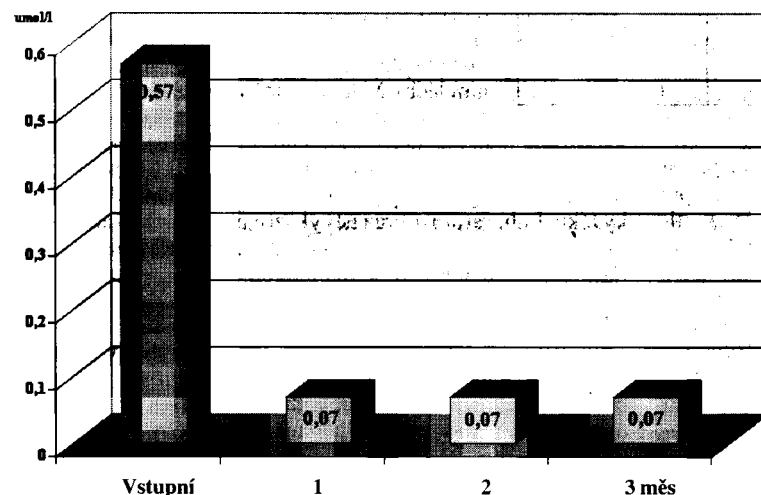
Laboratorní parametry, především sérový albumin a prealbumin, ale ani CRP nevykazují při léčbě MA u našich nemocných signifikantní změny. Pouze v malé podskupině 7 nemocných pokračujících v léčbě 12 týdnů je po této době patrný vzestup albuminémie o 2,0 g/l z výchozí hodnoty 41,0 g/l ($p=0,021$). Sérové hodnoty bilirubinu, glukózy a jaterních enzymů AST a ALT zůstávají při léčbě beze změny (Tab.3).

Naproti tomu je léčba MA provázána výrazným signifikantním poklesem kortisolémie v celém souboru nemocných i v podskupinách. Medián

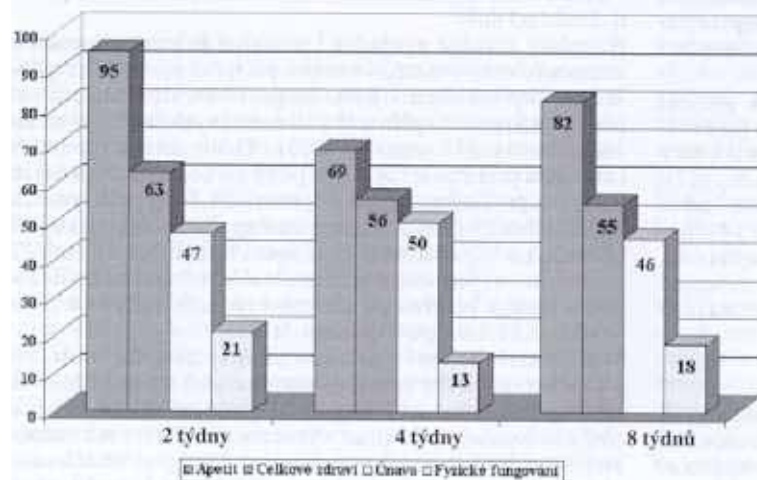
Graf 1. Vývoj mediánu apetitu podle VAS (0–100 mm) při léčbě MA v podskupině nemocných léčených 3 měsíce, n = 7.



Graf 2. Změny kortisolémie při léčbě suspenzí MA v podskupině nemocných léčených 3 měsíce, n = 7, p = 0,03.



Graf 3. Procentuální podíl zlepšených nemocných při léčbě MA podle hlavních ukazatelů kvality života proti výchozímu stavu.



Tabulka 2. Nutriční stav 12 nemocných léčených megestrol acetátem po dobu 2 měsíců.

	Vstupní hodnoty průměr ±SD	1 měsíc léčby průměr ±SD	2 měsíce léčby průměr ±SD
Chuf k jídlu VAS, mm	36,8 ^a ±18,7	62,5 ^a ±19,7	60,0 ^b ±25,5
Tělesná hmotnost kg	61,5 ±14,3	63,4 ±14,4	63,8 ±15,2
Kožní řasa, triceps mm	9,3 ±3,9	9,8 ±3,7	10,7 ±4,5
Procento těl. tuku %	13,3 ±6,6	13,5 ±6,7	14,3 ±7,1
Plocha svalu paže cm ²	29,8 ±10	28,9 ±9,1	29,0 ±11,2
Max. síla stisku ruky % tabulkové hodnoty	59,2 ±18,4	62,7 ±22,8	58,4 ±27,4

SD, směrodatná odchylka, ^a p<0,01, ^b p<0,05

Tabulka 3. Laboratorní hodnoty v séru při léčbě megestrol acetátem, 12 nemocných.

	Vstupní hodnoty	1 měsíc léčby	2 měsíce léčby
Albumin g/l, průměr ±SD	40,4 ±4,3	40,6 ±4,1	40,5 ±6,4
Prealbumin g/l, průměr ±SD	0,18 ±0,12	0,21 ±0,1	0,21 ±0,11
CRP mg/l, průměr ±SD	54,4 ±61	57,7 ±72,9	52,1 ±59,1
Kortisol umol/l, průměr ±SD	0,81 ^a ±0,33	0,28 ^a ±0,37	0,43 ^b ±0,59
Kortisol umol/l, medián	0,7	0,09	0,07

SD, směrodatná odchylka, ^a p<0,01, ^b p<0,05

výchozí hodnoty 0,66 umol/l se snižuje již po 4 týdnech terapie na 0,13 umol/l, p=0,0004. Graf 2 ukazuje vývoj mediánu kortisolémie u sedmi nemocných léčených MA po dobu 12 týdnů.

Hodnocení kvality života

Kvalita života byla zhodnocena výše uvedeným způsobem pomocí dotazníku QLQ-C30 po 2 týdnech, po 4 a po 8 týdnech trvání léčby MA (Graf 3).

Po 2 týdnech terapie z 19 hodnocených udávalo 12 pacientů (63%) zlepšení celkového zdraví a kvality života (malé zlepšení 4, střední 5, velké 3 nemocní), zatímco u 5 (26%) se tento parametr zhoršil (malé zhoršení 3, střední 2). Únava se zlepši-

la u 9 nemocných (47%, z toho střední zlepšení u dvou a velké 7 nemocných) a zhoršila u 6 pacientů (32%, z toho střední 4 a velké zhoršení 2). Parametr fyzického fungování se zlepšil pouze u 4 nemocných (21%) a zhoršil u šesti, přičemž u všech nemocných šlo o velkou změnu. Nejvýraznější změnou však byl ústup nechutenství již za 2 týdny léčby u 18 nemocných (95%), přičemž zhoršení nenastalo u žádného pacienta.

Po 4 týdnech léčby nadále mezi 15 nemocnými lehce převažovalo zlepšení celkového zdraví a kvality života proti vstupním hodnotám (56%, malé zlepšení 1, střední 5, velké 3 nemocní), došlo však k dalšímu zhoršení fyzického fungování (44% nemocných, všichni s velkým zhoršením). U poloviny nemocných přetrvává zmíněná únava a u 69% trvá výrazný ústup nechutenství.

Po 8 týdnech léčby MA byl proti výchozímu stavu z 11 hodnocených pacientů pocit celkového zdraví a kvality života stále zlepšen u šesti (55%, malá změna 2, střední 2 a velká 2 nemocní) a zhoršen u pěti (45%). Celková únavnost se zmínila u 5 nemocných (45%), zatímco další zhoršení nastalo u 4 pacientů, u všech výrazně. Fyzické fungování bylo proti vstupnímu vyšetření horší u 6 nemocných (55%, až na jednoho nemocného všichni s velkou změnou), zatímco zlepšení udali pouze dva nemocní (18%). Nejvýraznější změnu představuje opět hodnocení nechutenství, když 9 nemocných (82%) udalo přetrvávající velké zlepšení apetitu po 2 měsících terapie MA.

Celková kvalita života podle léčebného záměru (intention to treat) byla zlepšena po 4 týdnech terapie u 41% a po 8 týdnech u 27% všech randomizovaných pacientů.

Vedlejší účinky léčby

Z celkového počtu 19 byly v průběhu terapie MA u deseti nemocných pečlivým vyhledáváním zjištěny otoky, k nimž ve všech případech došlo již v prvním měsíci léčby. V šesti případech byl otok velmi mírný až diskretní, lokalizovaný perimaleolárně a ve 4 případech (21%) šlo o výraznější otoky obou bérů. Tři z těchto 4 pacientů měli již na počátku mírný otok, který se v průběhu léčby MA dále zvětšoval a vynutil si současně podávání diuretik. U čtvrtého nemocného byl výrazný edém obou bérů důvodem k přerušení terapie MA již po 14 dnech. Ostatní nemocní snášeli preparát velmi dobře bez jakýchkoliv klinických známek retence tekutin. Nemocní s bronchogenním nádorem trpěli větší či menší dušností odpovídající příznakům tohoto nádoru, přičemž tři z nich měli maligní pleurální výpotek vzniklý již před zahájením léčby MA. V průběhu podávání MA nebylo pozorováno zvýšené doplňování výpotku u těchto nemocných ani nutnost jeho častější evakuace. Kromě popsanych 4 případů klinicky zřejmé

retence tekutin jsme nepozorovali žádné další nežádoucí účinky léku. Laboratorní obraz nevykazoval prakticky žádné změny jaterních enzymů ani bilirubinu či glykémie a nebyly zjištěny žádné změny v krevním obraze.

Diskuze

Studovaný soubor nemocných je charakteristický vysokou morbiditou i mortalitou při pokročilém nádorovém onemocnění. Morbiditu nejlépe dokumentuje vstupní performance status. Většina nemocných měla na počátku léčby PS 2 a pouze třetina z nich PS 1. Hlavním důvodem častého předčasného ukončení léčby byla progresse nádorového onemocnění.

Literární prameny udávají ve studiích podobného typu rovněž vysoký podíl předčasného ukončení léčby MA. V souboru Tchekmedyiana bylo po 2 měsících léčby hodnoceno pouze 53% nemocných, přičemž 37% zemřelo do 3 měsíců (28). Také v práci Vadella zůstávalo v léčbě MA po 2 měsících pouze 53% pacientů, když ostatní přerušili léčbu většinou pro progresi choroby, úmrtí nebo odmítnutí pokračovat (29). Loprinzi v podobné skupině nemocných uvádí, že ze 133 pacientů pouze 37% pokračovalo v léčbě MA alespoň 10 týdnů, když medián doby léčby ve studii byl 1,6 měsíců (15). Naše skupina nemocných má při srovnání s těmito soubory v průměru ještě o něco nižší PS, což je dáno zadáním studie s přísným trváním na již vyčerpaných možnostech onkologické léčby, zatímco mnohé literární práce nevyklučují nemocné se současnou protinádorovou terapií.

Z uvedených důvodů se stává hlavním cílem léčby MA u dané skupiny nemocných zlepšení subjektivního stavu a kvality života. Naše výsledky ukazují, že perorální suspenze MA má zřetelný potenciál ve zvýšení apetitu i u nemocných s velmi pokročilým nádorovým onemocněním. Signifikantní zvýšení chuti k jídlu je patrné v celém souboru nemocných a je prokazatelné jak pomocí vizuální analogové škály, tak i při hodnocení dotazníkem kvality života. V obou případech je po celou dobu medikace MA udáváno zlepšení apetitu proti výchozímu stavu nejméně u 80% léčených.

Subjektivní hodnocení celkového zdraví a kvality života je proti vstupnímu vyšetření zlepšeno u 55-63% léčených pacientů. Rovněž pocit celkové únavy a vyčerpání se při podávání MA zmínil u 45-50% nemocných. Naproti tomu parametr fyzického fungování byl lepší proti vstupním hodnotám pouze u 13-21% léčených, přičemž podíl zhoršených nemocných v průběhu terapie narůstal ze 32% na 55%. Postupné zhoršování parametru fyzického fungování podle dotazníku QLQ-C30 koresponduje se současným zhoršováním PS z průměrné výchozí hodnoty 1,8 na 2,2 po osmi týdnech léčby, což obojí pravděpodobně odráží progresi nádorového onemocnění.

Literární údaje o vlivu MA na kvalitu života shodně prokazují příznivé ovlivnění jejich některých položek, zejména apetitu, příjmu stravy, žaludeční nevolnosti a někdy i celkové nálady a pocitu well-being. Na druhé straně však většina autorů neprokazuje zlepšení celkové kvality života po MA (4, 6, 7, 26, 28, 33). Ne ve všech pracích však byly použity standardní nástroje hodnocení kvality života a někteří autoři soudí, že používané metody nejsou dostatečně citlivé k takovému průkazu u pacientů s pokročilým nádorovým onemocněním. Přesto existují údaje o pozitivním vlivu MA i na celkovou kvalitu života (2). Hodnocení kvality života našich nemocných může být ovlivněno nízkým počtem pacientů. Přesto statisticky vysoce významné zlepšení apetitu po MA bylo mnoha našimi nemocnými vnímáno velmi příznivě, což se může odrazit i ve zlepšení nálady, aktivity, celkové spokojenosti a zřejmě se projeví i v hodnocení celkové kvality života u části nemocných. I když hodnocení nutričního stavu není ve studii podobného typu prioritou, posoudili jsme v naší skupině nemocných s velmi pokročilým nádorem a nízkým výkonnostním stavem také základní ukazatele výživového stavu. Zvýšení tělesné hmotnosti nedosahuje statistické významnosti, ale přesto je přibližně u 2/3 nemocných v průběhu léčby MA patrný mírný postupný nárůst hmotnosti. Vývoj antropometricky měřeného tělesného složení ukazuje trend ke vzestupu tukové hmoty i u této nepříznivé skupiny nemocných, zatímco svalová hmota nedoznává významných změn. Tyto nálezy odpovídají literárním údajům (18, 22).

Vlastní metodikou jsme jednoduchým způsobem zhodnotili funkci svalstva měřením maximální síly stisku ruky dynamometrem. Medián výchozí hodnoty před léčbou MA je v celém souboru nemocných pouze 56,9% populační normy pro věk a pohlaví. V průběhu léčby sice nedochází k významným změnám maximální svalové síly, ale přesto má 45-70% pacientů lepší hodnoty než při vstupním vyšetření. V selektované malé podskupině 7 nemocných, kteří pokračovali v léčbě 12 týdnů, je patrný trend ke zvýšení hodnoty. Z principu metody jsou výsledky závislé nejen na svalové hmotě a funkčním stavu svalstva, ale jsou také ovlivněny psychickým stavem a náladou nemocného. V každém případě je však zlepšení hodnot možno považovat za pozitivní jev u nemocných s progredujícím nádorovým onemocněním, kde je jinak očekáván pokles svalové síly s postupem choroby. Popsaný trend ke zvýšení hodnot může být u dané skupiny nemocných překvapivý, ale je vysvětlitelný. Hill uvádí zlepšení parametrů funkce svalu u malnutričních pacientů již čtvrtý den účinné nutriční podpory, tedy nezávisle na úpravě objemu svalstva (11).

Jediným signifikantním laboratorním nálezem je výrazný pokles kortizolémie v průběhu léčby MA, který však odpovídá již dříve publikovaným údajům (14, 23). Leinung popsal pokles ranní kortizolémie po MA u nemocných s AIDS již v roce 1994 a navíc zjistil snížené hodnoty ACTH a také sníženou odpověď nadledvin na stimulaci exogenním ACTH při dlouhodobé léčbě MA (14). Tyto nálezy tedy odpovídají útlumu hypofýzy a centrální insuficienci nadledvin. Autor přisuzuje MA glukokortikoidní vlastnosti, které mohou při dlouhodobé léčbě vést k útlumu hypothalamo-hypofyzární osy. Také naše práce upozorňuje na nebezpečí adrenokortikální hypofunkce, která se může manifestovat při náhlém vysazení MA nebo i v průběhu léčby MA při současném stresu. Kromě otoků nebyly pozorovány žádné závažné nežádoucí účinky léčby MA (9). Komplikující žilní trombóza nebo plicní embolie nebyla zjištěna ani v jednom případě, ačkoli v různých autoři uvádějí, většinou nesignifikantní, zvýšení výskytu těchto komplikací (12, 15, 16, 26, 28).

Prezentované výsledky jsou výrazně ovlivněny volbou pacientů v terminální fázi nádorového onemocnění s již vyčerpanými možnostmi protinádorové léčby, když současná cytostatická léčba byla kontraindikací vstupu do studie. Na druhé straně však maximální efekt léčby MA lze očekávat až po osmi týdnech terapie a proto je dnes MA podle většiny autorů indikován v případě očekávané doby života nejméně 3 měsíce. Medián doby celkového přežívání našich nemocných však činil pouze 9 týdnů.

Závěrem je možno konstatovat, že perorální suspenze MA je účinným orexigenním lékem u nemocných s pokročilým progredujícím nádorem. Tato léčba příznivě ovlivňuje příznaky syndromu anorexie/kachexie u podstatné části léčených a u některých pacientů přispívá i ke zlepšení celkové kvality života. Suspenze MA je dobře tolerována většinou nemocných, i když v jednotlivých případech může dojít k retenci tekutin. Při léčbě MA je nutno brát do úvahy častý průvodný útlum hypothalamo-hypofyzární osy s možností rozvoje hypokorticismu v zátěži a nebo při náhlém vysazení léku.

Poděkování

Studie s novou formou MA v perorální suspenzi byla sponzorována firmou Bristol-Myers Squibb. Autoři děkují také dietní sestře D. Hrbkové za pečlivé monitorování všech nemocných.

Literatura

1. Aaronson N.K., Ahmedzai S., Bergman B., et al.: The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993, 85: 365-376.
2. Beller E., Tattersall M., Lumley T., et al.: Improved quality of life with megestrol acetate in patients with endocrine-insensitive advanced cancer: a randomised placebo-controlled trial. *Australian Megestrol Acetate Cooperative Study Group. Ann Oncol* 1997, 8: 277-283.

3. Beneš P.: Apetitová stimulancia v léčbě nádorové anorexie a kachexie. *Diabet Metab Endokrin Výživa* 1998, 1: 186-190.
4. Bruera E., Ernst S., Hagen N., Spachynski K., Belzile M., Hanson J., Summers N., Brown B., Dulude H., Gallant G.: Effectiveness of megestrol acetate in patients with advanced cancer: a randomised, double-blind, crossover study. *Cancer Prev Control* 1998, 2: 74-78.
5. Bruera E., Macmillan K., Kuehn N., Hanson J., and MacDonald R.N.: Controlled trial of megestrol acetate on appetite, calori.