

Specyfika leczenia żywieniowego chorych z nowotworem złośliwym układu krwiotwórczego

Podstawy żywienia klinicznego w onkologii

Warszawa, Centrum Onkologii, 6-7.12.2019

Dr n. med. Agnieszka Piekarska

MITY I FAKTY

- Dieta przeciwbiałaczkowa?
- Witaminy i suplementy?
- Dieta neutropeniczna i dekontaminacja przewodu pokarmowego chroni przed infekcjami?
- Żywienie pozajelitowe czy drogą przewodu pokarmowego u pacjentów z mucositis?
- Modulowanie układem immunologicznym za pomocą żywienia może zapobiec lub ograniczyć GVHD?

Z życia wzięte....

- kobieta 26-letnia, 7 miesiąc ciąży
- **duszność** stopniowo narastająca
- Rtg- płyn w jamie opłucnowej, **masa patologiczna w śródpiersiu** → drenaż opłucnej, mediastinoskopia
- diagnoza: **chłoniak/białaczka limfoblastyczna T-komórkowa**
- sterydoterapia, CC 8 mies. ciąży
- przeniesienie do Kliniki Hematologii i Transplantologii UCK w Gdańsku



MITY

- rozwinięty rynek „alternatywnych diet przeciwnowotworowych” (makrobiotyczne, wegańskie.. etc)

Anticancer

A NEW WAY OF LIFE

Dr. Servan-Schreiber's Story What Is Anticancer? The Book Articles & Research Anticancer Action Videos & Podcasts In The Media Home

Anticancer 2.0

Learn about Anticancer's ground-breaking project with MD Anderson

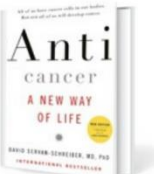


DONATE NOW!

YOU can help improve cancer care! [CLICK HERE](#)

Author of Anticancer: A New Way of Life

All of us have cancer cells in our bodies. But not all of us will develop cancer.



THE #1 BEST-SELLING BOOK ON CANCER IN THE WORLD

EXPLORE A NEW WAY OF LIFE WITH DAVID SERVAN-SCHREIBER, MD, PHD

When David Servan-Schreiber, a dedicated scientist and doctor, was diagnosed with brain cancer, his life changed. Confronting what medicine knows about the illness and the little-known workings of his body's natural cancer fighting capacities, and marshaling his own will to live, Servan-Schreiber found himself on a fifteen-year journey from disease and relapse into scientific exploration and, finally, to health.

Anticancer Newsletter

Enter your email address to receive the Anticancer e-newsletter and the latest cancer research by Dr. David Servan-Schreiber:

Subscribe

Latest Posts & Research

Omega-3s May Slow Down the Progression of One of the Most Common Childhood Solid Cancers

The Interphone Study Shows We Still Need to be Careful with Cell Phones

Medical Establishment Acknowledges Role of Chemicals and Pesticides in Cancer Epidemic

Cancer Prevention: Some Fruits & Vegetables Bring Specific Protection

Recent National Cancer Institute Analysis is Partial & Over-interpreted: *It is Not About the Effectiveness of a Single food But*

Anticancer

A NEW WAY OF LIFE

Dr. Servan-Schreiber's Story What Is Anticancer? The Book Articles & Research Anticancer Action Videos & Podcasts In The Media Home

Anticancer 2.0

Learn about Anticancer's ground-breaking project with MD Anderson



DONATE NOW!

YOU can help improve cancer care! [CLICK HERE](#)

Published Articles & Research:

- We Can All Fight Cancer Better - *The Huffington Post* Feb, 2010
- 20 New Anticancer Rules - *The Huffington Post* Feb, 2010
- Edible Healing: Food Cures for Cancer (A Complete Anticancer Guide) - *Prevention.com* 2009
- Fighting Cancer With Fruit - *The Daily Beast* October, 2009
- The Anti-Cancer Body and Diet - *Psychologies Magazine* July, 2009
- Think Yourself Better - *Psychologies Magazine* July, 2009
- The Anticancer Lifestyle - *AARP Magazine* March, 2009
- Anticancer 101: Secrets from Dr. Servan-Schreiber - *SmartManDaily.com* 2009
- We can stop the cancer epidemic - *The New York Times* September, 2008
- Cancer is a Preventable Disease of our Western Life-style - *Articlebase.com* September, 2008
- An Anticancer Diet - *Daily News Central* October, 2008
- Cancer: a Matter of "terrain", not Genes - *Articlebase.com* August, 2008

Anticancer Newsletter

Enter your email address to receive the Anticancer e-newsletter and the latest cancer research by Dr. David Servan-Schreiber:

Subscribe

Getting the Book

Amazon

Barnes and Nobles

Walmart

Borders

Independent Booksellers

Sony

Audible

Overstock

Harper Collins Canada

Amazon Canada

Indigo Canada

Anticancer Praise

"Compelling personal cancer story... Clear explanations of basic cancer science... Easy ways to make anticancer lifestyle choices... Well-researched, referenced and accessible to an average reader"

About.com

Dr. Servan-Schreiber's Blog Posts & Research Based Insight:

- Omega-3s May Slow Down the Progression of One of the Most Common Childhood Solid Cancers

MITY



The #1 most powerful anti-cancer food was garlic.

OUR MISSION BLOG MORE ▾ 🔍

JOIN US

POPULAR ARTICLES



Why Healing Your Gut (and Keeping Your Gut Happy) Is Essential for Good Health

599,772 Readers



Everything You Need to Know About Jackfruit — An Odd Yet Nutritious and Sustainable Food

390,694 Readers



25 Cancer Stem Cell Killing Foods Smarter Than Chemo & Radiation

536,035 Readers

Garlic stopped cancer growth COMPLETELY against these tumor cell lines:

- Breast cancer
- Brain cancer
- Lung cancer
- Pancreatic cancer
- Prostate cancer
- Childhood brain cancer
- And stomach cancer

Leeks were #1 against kidney cancer. Garlic was #2.

But not just garlic and leeks, almost all vegetables from the **Allium** and **Cruciferous** families completely stopped growth in the various cancers tested.

Here they are:

Allium vegetables:

- Garlic
- Leeks
- Yellow and Green Onions

Cruciferous vegetables:

- Broccoli

STAY CONNECTED



LIKE US ON
Facebook



FOLLOW US ON



MITY

- rozwinięty rynek „**alternatywnych diet przeciwnowotworowych**”
(makrobiotyczne, wegańskie.. etc)

NIEBEZPIECZEŃSTWO:

- ryzyko **niewystarczającej podaży** białkowo-kalorycznej
- dla niektórych **alternatywa terapii przeciwnowotworowej** o udowodnionej skuteczności

FAKTY

Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine

Volume 2014, Article ID 494136, 8 pages

<http://dx.doi.org/10.1155/2014/494136>

Review Article

The Effects of Herbs and Fruits on Leukaemia

Tayebeh Azam Saedi,^{1,2} Sabariah Md Noor,³ Patimah Ismail,⁴ and Fauziah Othman²

Anticancer Agents Med Chem. 2019;19(1):101-111. doi: 10.2174/1871520619666181224121004.

Current Perspectives in the Application of Medicinal Plants Against Cancer: Novel Therapeutic Agents.

Gezici S¹, Şekeroğlu N².

Terapia indukcyjna HyperCVAD/MA + PegAsp

DIETA NEUTROPENICZNA????????

Low-Bacterial / Low-Microbial Diet

24

- Order is up to the discretion of the physician
- Foods not allowed:
 - fresh fruits and vegetables
 - nuts and dried fruits
 - foods from multi-serving containers
 - deli meats and undercooked meats



Foods Restricted on the Neutropenic Diet

- Raw vegetables



- Raw nuts, roasted nuts in their shells, freshly ground nut butters



- Meat that isn't well done



- Deli meats

- Takeout and fast food



- Unpasteurized juice, milk or cheese

- Aged cheese (brie, blue cheese, Roquefort, etc.)



- Fruits that cannot be peeled

- Eggs that aren't hard-boiled



- Yogurt

Nut illustration by iamStudio / iStock / Getty Images Plus
Other illustrations by GreenTana / iStock / Getty Images Plus
Information from 'A Randomized Trial of the Effectiveness of the Neutropenic Diet Versus Food Safety Guidelines on Infection Rate in Pediatric Oncology Patients'

MITY A FAKTY

- głęboka **immunosupresja** po chemioterapii, szczególnie po alloHCT
- ryzyko ciężkich **powikłań infekcyjnych** – reaktywacji zakażeń latentnych, translokacji kolonizujących potencjalnych patogenów lub pochodzących z ZEWNĘTRZNEGO ŹRÓDŁA
- Enterobacter, Pseudomonas, Klebsiella izolowane z żywności, przede wszystkim owoców i warzyw
Wright C et al. Appl Environ Microb 1976, Casewell M et al. J Clin Pathol 1978
- restrykcyjna „**dieta neutropeniczna**” nadal rekomendowana w wielu ośrodkach hematologicznych (**bez świeżych owoców/warzyw**, świeżego sera, niepasteryzowanego mleka, orzechów, nasion, ziaren, niedogotowanego mięsa/ryb....)

ALE

- jelito nie jest sterylne
- wiele organizmów występujących w świeżych warzywach i owocach jest częścią **mikroflory przewodu pokarmowego** i **sterylizowane jedzenie może zaburzyć skład mikrobioty**
- **nadmierne ograniczenia dietetyczne** prowadzą do **nieadekwatnej do potrzeb podaży** i zwiększa **ryzyko niedożywienia**

FAKTY- obalanie mitów

- **podobny wskaźnik infekcji w „the cooked group” vs. „the raw food”** u 153 pacjentów dorosłych i pediatrycznych po chemioterapii z powodu AML lub MDS

(badanie randomizowane)

Gardner A et al. Randomised comparison of cooked and noncooked diets...J Clin Oncol. 2008

- badanie przeprowadzone w USA u biorców HCT (auto/allo) (726 pacjentów) – **znacząco mniej infekcji u pacjentów na ogólnej diecie**

Trifilio S et al. Questioning the role of neutropenic diet following HCT Biol Blood Marrow Transpl. 2012

- meta-analiza – **wyższe relatywnie ryzyko infekcji i gorączki w grupie z dietą neutropeniczną**

Sonbol MB et al. Nutr Cancer 2015 ; Sonbol MB et al. BMJ Supportive&Palliative Care 2019

W ZAMIAN REKOMENDOWANE BEZPIECZNE PRAKTYKI POSTĘPOWANIA Z POKARMEM

Safe Food Handling: What you need to know- FDA diet guidelines Oct 2017

FAKTY – VITAMINA A i D

- obie posiadają aktywne metabolity o właściwościach przypominających hormony
- Vit. D poprzez kalcytriol i swój receptor odgrywa:
 - klasyczne role w homeostazie Ca i Pi oraz metabolizmie kości
 - „nieklasyczne” funkcje immunomodulujące
- Vit. A poprzez kwas retinowy (RA) zwiększa ekspresję cząsteczek odpowiedzialnych na „gut-homing” CCR9 and $\alpha 4\beta 7$ na komórkach układu odpornościowego i reguluje odpowiedzi zapalne

Chen X et al. The Role of Micronutrients in Graft-VS.-Host Disease: Immunomodulatory Effects of Vitamins A and D. Front Immunol. 2018

FAKTY – VITAMINA D

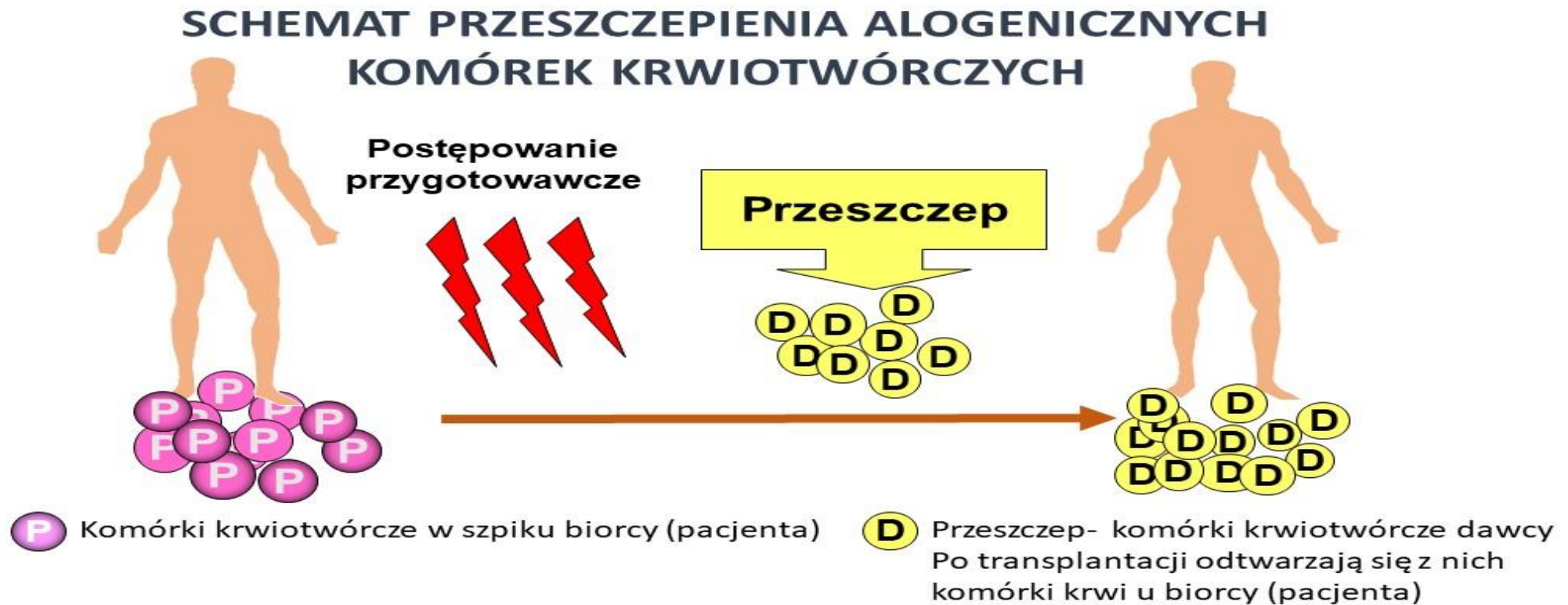
- ↓ proliferację/rozrost: AML, FL, B-cell ALL
- ↑ śmierć komórek: DLBCL, B-CLL, MM, cutaneous T-cell lymphoma (CTCL)
- ↑ różnicowanie: AML, FL
- ↑ efekt synergistyczny: z 5-azacytydyną w AML, z bexarotenem w CTCL
- ↓ produkcja cytokin prozapalnych: T-cell LGL, acquired AA

Kulling PM et al. Vitamin D in hematological disorders and malignancies Eur J Haematol. 2017

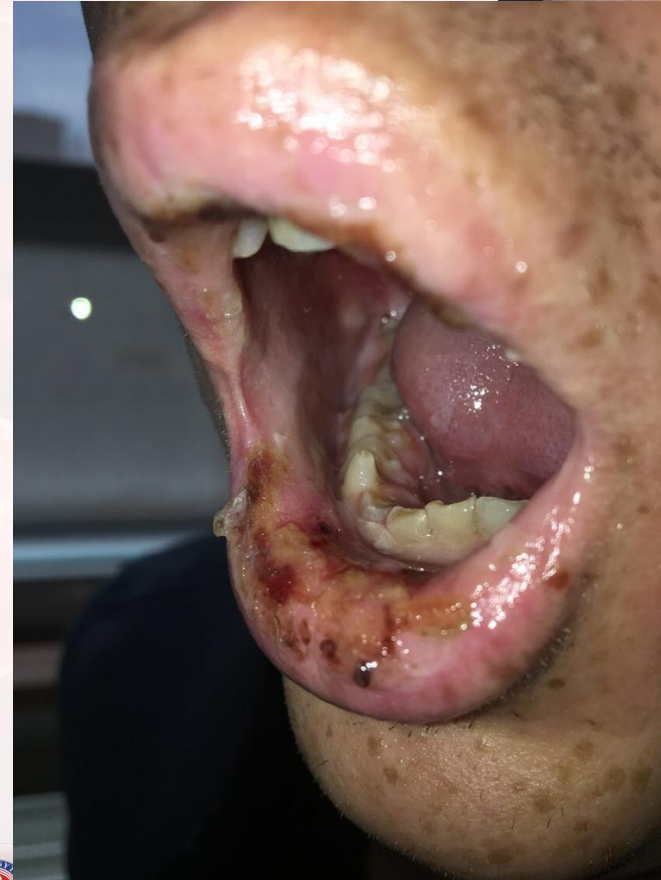
Medrano M et al. Vitamin D: Effect on Haematopoiesis and Immune System and Clinical Applications. Int J Mol Sci. 2018

Kwalifikacja do alloHCT – dawca niespokrewniony

RTx śródpiersia, TBI 12Gy+Cy 120



Mucositis III/IV stopnia



FAKTY

- efekty toksyczności ChT/RTx: **mucositis, nudności, wymioty, biegunka** prowadzące do niewystarczającej podaży doustnej i wchłaniania z przewodu pokarmowego
- Wytyczne ESPEN: **żywienie pozajelitowe (PN)** rekomendowane dla pacjentów z ryzykiem niedożywienia, którzy nie są w stanie otrzymać żywienia drogą przewodu pokarmowego z przewidywanym okresem doświadczania głodu przez okres dłuższy niż 7 – 14 dni

ALE

- **INTEGRALNOŚĆ PRZEWODU POKAMOWEGO** oraz **SKŁAD MIKROBIOTY**, szczególnie istotne u biorców HCT, łatwiejsze do utrzymania przy **żywieniu drogą przewodu pokarmowego**

Fuji S et al. Systematic Nutritional Support in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. Biol Blood Marrow Transplant. 2015.; Seguy D et al. Better outcome of patients undergoing enteral tube feeding after myeloablative conditioning for allogeneic stem cell transplantation. Transplantation 2012; Gonzales F et al. Better early outcome with enteral rather than parenteral nutrition in children undergoing MAC allo-SCT. Clin Nutr 2018

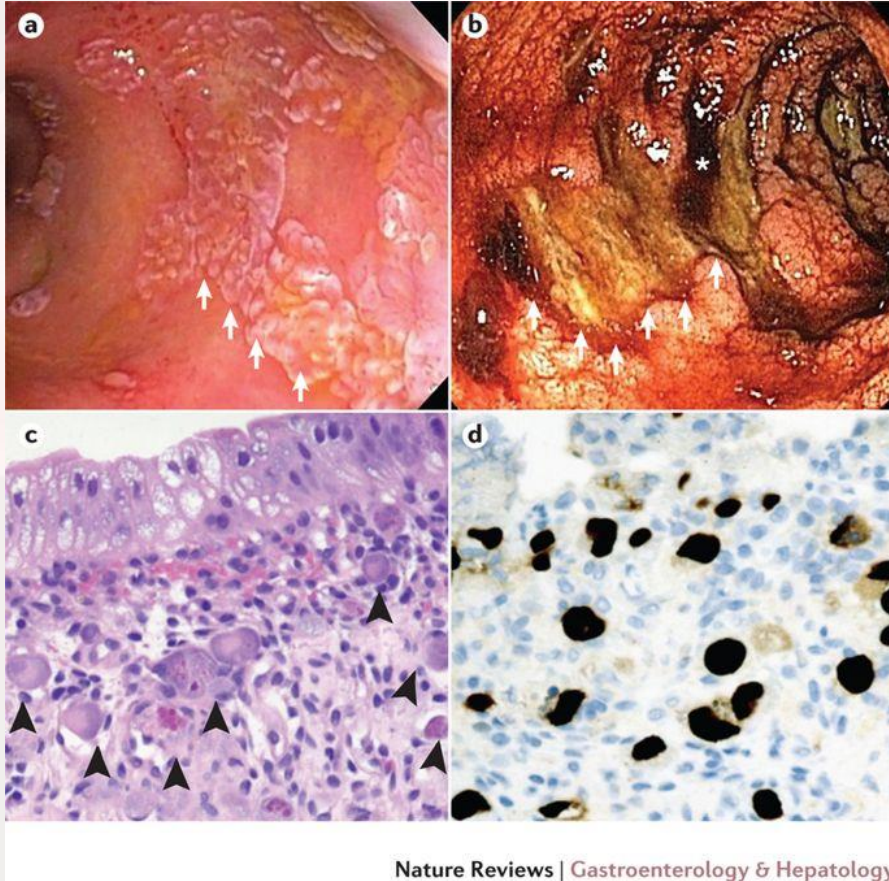
KOMPROMIS

- **wczesne interwencje żywieniowe** z wysoko-kalorycznymi i wysoko-białkowymi doustnymi suplementami żywieniowymi (oral nutritional supplements - **ONS**) od chwili raportowania przez pacjenta obniżonej doustnej podaży pokarmu
- **PN: „not too much not too early”** z zachowaniem środków ostrożności dotyczących zapobieganiu „refeeding syndrome”
- **połączenie ONS** ze stopniowo zwiększanym **częściowym** wsparciem żywieniowym za pomocą **PN**
- **opcja żywienia dojelitowego** – konieczność wprowadzenia **sondy** (metoda stosowana powszechnie u pacjentów pediatrycznych)
- **PN immunomodulujące z dodatkiem glutaminy** u pacjentów z mucositis – ostrożnie u pacjentów z dysfunkcją nerek (grade B ESPEN recommendations)
- **rygorystyczna kontrola stężenia glukozy (<180 mg/dL)** ze względu na ryzyko związane ze stanem hiperglikemii: **infekcje**, dysfunkcja komórek odpornościowych, **dysfunkcja nabłonków**, stan prozakrzepowy, katabolizm mięśni i tłuszczu, **wysokie stężenia cytokin prozapalnych** i w konsekwencji **rozwój GVHD**

Fuji S et al. Systematic Nutritional Support in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. Biol Blood Marrow Transplant. 2015.; Arends J et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. Clin Nutr 2017

aGVHD stopień IV (skóra, jelito)

cGVHD postać umiarkowana (skóra, oczy, jama ustna, płuca)



GRAFT vs HOST DISEASE

Niezgodność HLA pacjent/dawca → limfocyty T dawcy rozpoznają tkanki biorcy jako obce i przeprowadzają atak aloimmunologiczny

OSTRE (aGVHD)

STAN HIPERZAPALENIA, który najczęściej atakuje skórę, wątrobę i przewód pokarmowy (GI)

OBJAWY GI GVHD: **biegunka, wymioty i zespół złego wchłaniania** prowadzące do niedożywienia

PRZEWLEKŁE (cGVHD)

Złożone zaburzenie imitujące choroby autoimmunologiczne, będące mieszanką zaburzeń o charakterze auto- i aloimmunologicznych wywołanych brakiem tolerancji immunologicznej

OBJAWY GI cGVHD: **anoreksja, zaburzenia połykania, zaburzone wchłanianie**

FAKTY – Witaminy a GVHD

- **Vit. D (calcitriol):**

- promuje różnicowanie w kierunku bardziej tolerogenicznego profilu DC i ukierunkowuje limfocyty T w kierunku Tregs i Th2
- hamuje produkcję INF- γ i stymuluje wydzielanie IL-4 w komórkach NK
- **rola w zapobieganiu cGVHD** udowodniona w badaniach **prospektywnych** oraz znaczenie w **leczeniu cGVHD** wykazana w badaniach **retrospektywnych**
- dane dotyczące aGVHD bardziej zmienne

Chen X et al. The Role of Micronutrients in Graft-VS.-Host Disease: Immunomodulatory Effects of Vitamins A and D. *Front Immunol.* 2018; Cabarello-Velazquez T et al. Immunomodulatory effects of vitamin D after allogeneic stem cell transplantation.. *Clin Cancer Res.* 2016; Silva F et al. Effect of vitamin D treatment in chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant.* 2011

- **Vit. A (RA):**

- zwiększa **stabilność naturalnych Tregs** i wraz z TGF- β **promuje konwersję naiwnych komórek T cells w indukowane-Tregs**
- **kontrola migracji komórek T dawcy do jelit**, krytycznego narządu docelowego w GVHD

niższe poziomy Vit. A u dzieci związane były ze zwiększonym występowaniem GI-GVHD

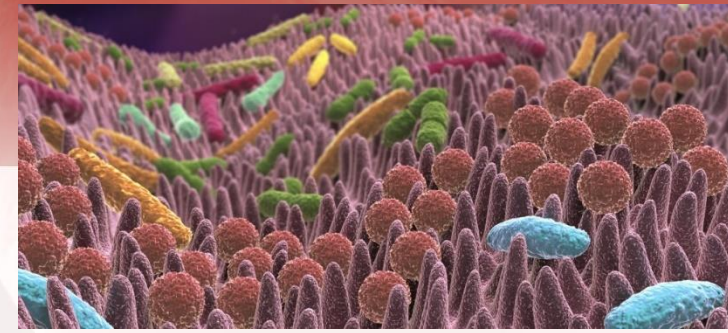
Dana T et al. *Lower levels of vitamin A are associated with increased gastrointestinal graft-versus-host disease in children Blood* 2017; Carpenter P *Vitamin A to reduce gut leak and GVHD? Blood* 2017

FAKTY – składniki żywieniowe

- **Kwasy tłuszczowe omega – czynnik immunomodulujący**
 - może osłabiać „burzę cytokinową” co ostatecznie może prowadzić do **złagodzenia ciężkości aGVHD**
 - jako **składnik PN** użyteczny do utrzymania proporcji podaży kalorycznych z lipidów u pacjentów z hipertriglicerynią
 - w terapii doustnej **ONS** zawierające kwasy omega-3
- **ONS wzbogacone w TGFβ? lekcja z choroby Crohn’a**
 - miejscowe działanie przeciwzapalne („miejscowa immunosupresja”)
 - wspomaganie **gojenia śluzówki**
 - **efekt prebiotyczny** wspomagający rozwój komensalnych bakterii jelitowych

Fuji S et al. Systematic Nutritional Support in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. Biol Blood Marrow Transplant. 2015; Ciampa BP et al. The Emerging Therapeutic Role of Medical Foods for Gastrointestinal Disorders. Gastroenterol Hepatol (N Y). 2017

FAKTY - MIKROBIOTA



Dysbioza jelitowa

- zaburzona równowaga mikrobiotyczna wywołana **niewłaściwą dietą i/lub antybiotykami szerokospektralnymi**
- **zaburzenia składu mikrobioty modulują układ immunologiczny**, wpływając na **podatność na infekcje** oraz **GVHD** – dwa główne powikłania potransplantacyjne

Potencjał w leczeniu modulującym mikrobioty:

- **PREBIOTYKI**

SCFAs (short-chain fatty acids) produkowane przez *Clostridiales species* są głównym źródłem energii dla kolonocytów i promują rozwój Tregs

- **PROBIOTYKI**

dane wskazujące na możliwy efekt ***Lactobacillus rhamnosus GG*** na wskaźnik translokacji bakteryjnych i GVHD

- **FMT** – badania kliniczne oceniające wpływ transplantacji zdrowej mikrobioty na SR-GI GVHD

Raghunathan *et al.* Intestinal dysbiosis and allogeneic hematopoietic progenitor cell transplantation *J Transl Med* (2016); Peng L *et al.* Effects of butyrate on intestinal barrier function in a Caco-2 cell monolayer model of intestinal barrier. *Pediatr Res.* 2007; Gerbitz A *et al.* Probiotic effects on experimental graft-versus-host disease: let them eat yogurt. *Blood* 2004; Spindelboeck W *et al.* Repeated fecal microbiota transplantations attenuate diarrhea and lead to sustained changes in the fecal microbiota in acute, refractory gastrointestinal graft-versus-host-disease. *Haematologica* 2017