

Zaburzenia odżywiania w chorobie nowotworowej, określane często jako zespół CAC (ang. *Cancer Anorexia/Cachexia Syndrome*), spotyka się u blisko 75% chorych na jednym z etapów choroby. Rozwijająca się kacheksja prowadzi nie tylko do pogorszenia stanu klinicznego, upośledzenia jakości życia, ale może także uniemożliwiać podejmowanie leczenia przyczynowego, tam gdzie byłoby to możliwe i stwarzałyby szanse na wyleczenie lub długotrwałą remisję choroby. Nowoczesne leczenie wyniszczenia nowotworowego, przy liczbie chorych poddawanych tej terapii, szybko generuje koszty, osiągając trudny do zaakceptowania poziom refundacyjny. Czy stosowanie octanu megestrolu jest rzeczywiście uzasadnione u wszystkich chorych z zaburzeniami odżywiania w przebiegu nowotworu? Właściwy dobór chorych, czas trwania terapii, ale także stosowanie innych – czasami równie skutecznych – form leczenia mogą być próbą racjonalizacji postępowania w tym zakresie.

Słowa kluczowe: wyniszczenie nowotworowe, octan megestrolu, refundacja.

Leczenie wyniszczenia nowotworowego – dobrodziejstwo dla chorych a przekleństwo dla NFZ? Krytyczna analiza zjawiska terapii wyniszczenia nowotworowego w Polsce

Cancer related cachexia management – blessing for patients and curse for the National Health Fund? A critical analysis of cachexia treatment in Poland

Krzysztof Krzemieniecki

Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

Wstęp

Zaburzenia odżywiania w chorobie nowotworowej, określane często jako zespół CAC (ang. *Cancer Anorexia/Cachexia Syndrome*), spotyka się u blisko 75% chorych na którymś z etapów choroby [1]. Około 45% osób hospitalizowanych w przebiegu nowotworu traci więcej niż 10% wagi, jaką mieli przed zachorowaniem, a 25% osób nawet więcej niż 20% [2]. Zaburzenia te najczęściej dotyczą zaawansowanego i terminalnego okresu choroby nowotworowej, ale mogą także towarzyszyć niewielkim i wczesnym zmianom nowotworowym, które mogą mieć zdolność produkowania dużych ilości mediatorów kacheksji, prowadząc do szybkiego wyniszczenia organizmu. Rozwijająca się kacheksja powoduje nie tylko pogorszenie stanu klinicznego, upośledzenie jakości życia, ale może także uniemożliwiać podejmowanie leczenia przyczynowego, tam gdzie byłoby to możliwe i stwarzałyby szanse na wyleczenie lub długotrwałą remisję choroby. Utrata masy ciała ponad 5% znamienne pogarsza rokowanie [1, 3, 4]. Postępujące wyniszczenie staje się często przyczyną całkowitego uzależnienia pacjenta od otoczenia, zmusza do angażowania dodatkowych środków finansowych celem zapewnienia stałej, całodobowej opieki, a często wymaga dodatkowych konsultacji psychologicznych i psychiatrycznych. Analiza skuteczności leczenia kacheksji może wskazywać, że jego wczesne włączenie, czyli tzw. postępowanie proaktywne, pozwala nie tylko zahamować jej postęp, ale także odwrócić wszystkie mechanizmy metaboliczne prowadzące do niej oraz zapobiec konsekwencjom rozwiniętego zespołu wyniszczenia [5]. Poza istotą kliniczną ma to konkretny wymiar finansowy. Okazuje się jednak, że w Polsce nakłady na finansowanie terapii octanem megestrolu osiągnęły poziom refundacji dla wielu bardzo skutecznych i nowoczesnych leków onkologicznych, pozwalających na przyczynowe leczenie choroby nowotworowej. Jak więc pogodzić teorię z codzienną praktyką kliniczną, w dodatkowym zderzeniu ze szczerym budżetem Narodowego Funduszu Zdrowia? Czy polscy lekarze przeceniają rolę octanu megestrolu i nadużywają tego leku? Czy monopolizacja terapii wyniszczenia nowotworowego lekami z grupy pochodnych progesteronu ma udział w tej sytuacji? Czy istnieje możliwość racjonalizacji aktualnego postępowania klinicznego u chorych z wyniszczeniem? Próba odpowiedzi na te pytania to nie próba pogodzenia ognia z wodą, ale próba uwzględnienia dobra wyniszczono-

Cancer anorexia/cachexia syndrome (CAC) is found in almost two thirds of all cancer patients in the course of their disease. Worse clinical status and decrease in the quality of life in this subset of patients are the most common consequences of cachexia. Nutritional disorders can be responsible for anticancer treatment discontinuation in many patients with potentially treatable disease. The modern treatment modalities for CAC syndrome and number of patients suitable for such treatment generate high reimbursement costs. Are there any strong rationales to use megestrol acetate in all cachectic patients? The most clinically accurate selection criteria for CAC syndrome therapy and its timing as well as use of other strategies improving patients' nutrition can lead to validation of local guidelines for management of this important clinical issue.

Key words: cancer anorexia/cachexia syndrome, megestrol acetate, reimbursement.

nego chorego z dobrem ogółu chorych, na podstawie poznanych mechanizmów prokachetycznych i wieloletnich, własnych doświadczeń z leczeniem tej grupy chorych.

Mechanizmy rozwoju wyniszczenia nowotworowego

Mimo prowadzonych intensywnie badań nad zespołem CAC, wciąż nie znamy do końca pełnego mechanizmu jego powstawania. Toczący się proces nowotworowy oddziałuje na chorego zarówno miejscowo, jak i systemowo, prowadząc do zaburzeń w przyjmowaniu pożywienia, jego przyswajaniu i metabolizowaniu. Wiadomo z pewnością, że w proces ten zaangażowany jest system cytokinowy, mediujący uogólnioną reakcję zapalną organizmu, której wykładnikiem jest wzrost m.in. stężenia interleukiny 1 (IL-1), interleukiny 6 (IL-6), czynnika martwicy nowotworów (ang. *tumour necrosis factor* – TNF), a także zwiększenie stężenia białka ostrej fazy (ang. *C-reactive protein* – CRP). Kluczową rolę wydaje się odgrywać TNF, który może zapoczątkowywać kaskadę przemian metabolicznych prowadzących ostatecznie do wyniszczenia. Jego obecność sprzyja uwalnianiu IL-1, która w dodatnim sprzężeniu zwrotnym jeszcze bardziej aktywizuje TNF. Obie te cytokiny wspólnie prowadzą do uwolnienia z fibroblastów IL-6, odpowiedzialnej za produkcję białek ostrej fazy. Innym efektem działania TNF jest indukowanie dodatkowych mediatorów hipermetabolizmu i hiperkatabolizmu, które stanowią metabolity przemian prostaglandyn. Aktywacyjną rolę w stosunku do TNF wykazuje tu interferon γ . Ten hipotetyczny mechanizm indukowania kacheksji potwierdziły badania doświadczalne, polegające na przewlekłym podawaniu TNF zwierzętom, co prowadziło do rozwoju wyniszczenia w ich organizmach [2, 5, 6].

Coraz więcej doniesień wskazuje na możliwość występowania różnych, niezależnych mechanizmów prowadzących do kacheksji. Cytokiny odgrywają niewątpliwą rolę w mediowaniu kacheksji, jednak kontrowersje dotyczą zakresu, w jakim oddziałują na zmiany masy i składu ciała pacjenta. Ostra faza odpowiedzi procesu zapalnego (ang. *acute phase response* – APR) okazuje się mieć związek zarówno z anoreksją, jak i hipermetabolizmem wyniszczonych chorych. Ostra faza odpowiedzi procesu zapalnego może być modulowana nie tylko przez cytokiny prozapalne, ale także przez nowotworowo-specyficzne czynniki prokachetyczne, jak np. PIF (ang. *proteolysis inducing factor*). Glikoproteina PIF indukuje degradację białek miofibrylarnych mięśni szkieletowych poprzez zwiększoną ekspresję czynników regulacyjnych szlaku ubikwityna-proteasom. Kompleksy ubikwitynowe uczestniczą w precyzyjnym rozpoznawaniu i znakowaniu białek mających ulec degradacji oraz w ich translokacji do proteasomu 26, w którym odbywa się degradacja białek zasocjowanych z ubikwityną. Opisano możliwość hamowania szlaku proteolizy białek, związanego z ubikwityną i zależnego od ATP, poprzez podawanie kwasu eikozapentaenowego (EPA). Postulowany mechanizm działania EPA to hamowanie uwalniania kwasu arachidonowego pod wpływem zależnej od PIF fosfolipazy A_2 oraz metabolizowania go do związku chemicznego pełniącego funkcję mediatora katabolicznego [7, 8].

Osobnym, niezależnym mechanizmem utraty beztłuszczowej masy ciała chorego na nowotwór może być proteoliza białek mięśni szkieletowych, wywołana czynnikami mobilizującymi białka (ang. *protein mobilizing factors* – PMF), uwalnianymi wprost przez komórki nowotworowe. Z kolei degradacja tkanki tłuszczowej może być wywołana analogicznymi czynnikami mobilizującymi lipidy (ang. *lipid mobilizing factors* – LMF) [9]. Jest to groźny mechanizm rozwoju kacheksji, gdyż nie wymaga on współdziałania innych czynników lub mediatorów wyniszczenia.

Indywidualna skłonność do rozwoju wyniszczenia nowotworowego wiąże się także z czynnikami hormonalnymi, oddziaływaniem mediatorów chemicznych na podwzgórze czy układ serotoninowy. Dalsza komplikacja etiopatogenezy wyniszczenia wiąże się ze stanem emocjonalnym chorego, sprzyjającym anoreksji, ale także z jatrogennym oddziaływaniem na chorego (leki kataboliczne, zmiany śluzówkowe, zespół zaburzeń wchłaniania itd.).

Niektórzy sprowadzają opisane tutaj mechanizmy rozwoju kacheksji do zaburzeń w układach regulacyjnych. Zaburzenia wydzielania insuliny i glukagonu są określane jako zaburzenia regulacji hormonalnej typu *z dnia na dzień*. Natomiast tzw. regulacja zależna od fazy życia obejmuje wydzielanie estrogenów, androgenów, hormonu wzrostu, prolaktyny, katecholamin, kortykoidów i hormonów tarczycy. Regulacja stresowa poprzez mediatory prozapalne obejmuje IL-1, IL-6 oraz TNF. Wreszcie regulacja poprzez specyficzne mediatory prokachektyczne obejmuje PMF oraz LMF. Współzależności między tymi układami regulacyjnymi decydują o tempie narastania i głębokości zaburzeń metabolicznych, a w konsekwencji wyniszczenia [10].

Tak bardzo różnorodne czynniki etiopatogenetyczne sugerują możliwość zastosowania różnych form terapii, z których tylko niektóre wpływają realnie na sytuację kliniczną chorego i jego stan odżywienia.

Przegląd metod leczenia wyniszczenia nowotworowego

Celami leczenia wyniszczenia nowotworowego są:

- możliwie szybkie zahamowanie procesów zmniejszenia łaknienia i utraty masy ciała,
- utrzymanie dobrego samopoczucia i należytej kondycji chorego,
- zahamowanie, opóźnienie lub zminimalizowanie zaburzeń układu odpornościowego,
- u wybranych chorych zwiększenie szansy pozytywnej odpowiedzi na leczenie onkologiczne, poprzez optymalizację stanu chorego w okresie leczenia.

Na przestrzeni ostatnich 20 lat podejmowano próby realizacji tych celów za pomocą wielu leków. Podawano cyproheptadynę, antagonistę serotoniny, która poprawiała u chorych łaknienie, ale nie wpływała na zaburzony metabolizm i ostatecznie nie poprawiała odżywienia chorego [4, 11]. Podjęwano także próby stosowania siarczanu hydralazyny, będącego inhibitorem karboksylazy fosfoenolopirogronianowej. Miało to prowadzić do zmniejszenia zapotrzebowania na energię, zmniejszenia katabolizmu białek oraz inaktywacji TNF. Niestety, teoretyczny model działania leku nie sprawdził się w praktyce klinicznej [4, 11]. Negatywnie zakończyły się także próby podawania pentoksyfiliny, jednej z pochodnych metyloksantynowych, która w badaniach obniżała poziom matrycowego RNA dla TNF, ale pozostawała bez wpływu na stan odżywienia chorego [4, 9]. Pewne, ale niewielkie zwolnienie tempa wyniszczenia nowotworowego obserwowano po zastosowaniu hormonu szyszynki, melatoniny, dla której postulowanym mechanizmem działania jest obniżenie sekrecji TNF [9]. Zdaniem autora ważniejsze znaczenie ma regulacyjna rola melatoniny dla cyklu dzień – noc, którego zaburzenia stwierdzane są u wielu chorych na zaawansowane nowotwory. Przywrócenie właściwej pory nocnego odpoczynku i aktywności dziennej może mieć pozytywny wpływ na odżywianie chorego.

Obecnie do leków mających potwierdzoną skuteczność w grupie chorych z CAC zalicza się kortykosteroidy, pochodne progesteronu oraz prokinetyki. Kortykosteroidy przydatne są szczególnie u chorych w terminalnym okresie choroby nowotworowej. Ich wpływ na poprawę łaknienia jest

niepewny. Postuluje się tu mechanizm ogólnej aktywizacji organizmu, a w szczególności hamowanie wydzielania metabolitów przez komórki nowotworowe i zmniejszenie reakcji immunologicznych gospodarza, co wpływa korzystnie, ale krótkotrwale na stan chorego. Zwykle korzystny efekt obserwowany jest już w pierwszym tygodniu leczenia i stopniowo zanika po 3–4 tyg., ale często jest wystarczający w tej grupie chorych [12].

U części chorych zaburzenia łaknienia spowodowane są szybkim uczuciem nasycenia po spożyciu małej objętości pożywienia lub nawracającym odruchem wymiotnym. Innym elementem wpływającym negatywnie na motorykę przewodu pokarmowego, pasaż pokarmowy, a tym samym łaknienie jest stosowanie opioidowych leków przeciwbólowych oraz trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych. W tych przypadkach pomocne jest stosowanie metoklopramidu czy domperidonu, należących do tzw. leków prokinetycznych, czyli poprawiających motorykę przewodu pokarmowego.

Grupą leków najskuteczniejszych w zwalczaniu CAC są pochodne progesteronu, a wśród nich octan megestrolu. Liczne badania wykazały, że stymuluje on znacząco łaknienie, redukuje uczucie zmęczenia i korzystnie wpływa na poprawę samopoczucia. W trakcie jego stosowania zwiększa się pobór energii i dochodzi do przyrostu masy tłuszczowej ciała. Obserwuje się tylko nieznaczny wpływ na przyrost beztłuszczowej masy ciała, ale aktualne wytyczne rekomendują proste, nieobciążające ćwiczenia fizyczne, w okresie wzrostu aktywności chorego po włączeniu octanu megestrolu. Prowadzi to addytywnie do przyrostu masy mięśniowej. Postulowany mechanizm działania octanu megestrolu to zahamowanie wydzielania cytokin prozapalnych, głównie IL-1 oraz TNF [13]. Najpełniejszy efekt obserwowany jest po ok. 6 tyg. leczenia. Skojarzenie octanu megestrolu z podawaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych może zwiększyć jego skuteczność, zwłaszcza w grupie chorych na nowotwory przewodu pokarmowego oraz terenu głowy i szyi [14].

Stosunkowo nową formą terapii wyniszczenia nowotworowego jest zastosowanie kwasu eikozapentaenowego (EPA), który jest wielonienasyconym kwasem tłuszczowym z grupy omega 3. Badania kliniczne wykazały wielokierunkowy mechanizm działania EPA. Zmniejsza on aktywność zarówno czynnika indukującego proteolizę (PIF), jak i indukującego lipolizę (LMF), stymuluje wydzielanie insuliny oraz działa przeciwzapalnie, powodując spadek w surowicy poziomu prostaglandyny PGE-2 oraz leukotrienów LT-B4, stymulujących produkcję TNF, IL-1 oraz IL-6 [15]. Ostatecznym efektem jest poprawa stanu odżywienia, którą obserwuje się po minimum 3-tygodniowej kuracji. Na rynku dostępne są różne preparaty i zawierają one dodatkowo błonnik, niektóre aminokwasy, witaminy i sole mineralne.

Właściwa strategia postępowania u chorych z zaburzeniami odżywiania towarzyszącymi chorobie nowotworowej – fakty i kontrowersje

Jednym z najistotniejszych elementów pozwalających na pełne i długotrwałe opanowanie zaburzeń odżywiania w omawianej grupie chorych jest wczesne ich rozpoznanie i postępowanie proaktywne. Dynamiczna ocena masy ciała, wiążąca jej ubytek z czasem, w jakim do niego dochodzi,

pozwała ocenić tempo narastania zmian i wraz z oceną poziomu albumin oraz indeksu masy ciała, ustalić moment rozpoczęcia terapii. Pojęcie działania proaktywnego, a więc wyprzedzającego narastanie wyniszczenia, pojawiło się wraz z obserwacją, że rozwinięta kaskada zdarzeń metabolicznych w nasilonej kacheksji zazwyczaj nie pozwala już na odwrócenie tego stanu, a uzyskana odpowiedź na leczenie jest mierna [5]. Jest to jeden z elementów kontrowersyjnych, gdyż oponenti tego stanowiska zarzucają, że w takich przypadkach konieczne będzie bardzo długotrwałe leczenie, co znacząco zwiększa koszty oraz ryzyko niepożądanych działań ubocznych. Jednak wczesne włączenie leczenia pozwala na szybkie opanowanie pierwszych zmian metabolicznych. Zazwyczaj 6-tygodniowa terapia pozwala przywrócić wcześniejszą równowagę. Zwolennicy leczenia podtrzymującego sugerują podawanie najniższej skutecznej dawki jeszcze przez kilka tygodni. Każda forma terapii ma adresata. W tym wypadku takie postępowanie powinno dotyczyć chorych poddawanych leczeniu przyczynowemu lub leczonych wyłącznie paliatywnie, ale z oczekiwanym czasem przeżycia powyżej 6 mies.

W grupie chorych o szczególnie złym rokowaniu, u których zaniechano terapii przyczynowej nowotworu, można zastosować odmienny model postępowania. Pierwszym krokiem jest weryfikacja, czy takie czynniki, jak poziom bólu, suchość śluzówek, odwodnienie, bezsenność, depresja czy lęk, wpływające na odczuwanie głodu i łaknienie, znajdują się pod kontrolą. Często poprzez oddziaływanie na te czynniki można poprawić stan odżywienia chorych bez wdrażania innych metod. Pewną poprawę może także przynieść właściwa interwencja żywieniowa. Należy określić skład jakościowy, ilościowy i kaloryczny dotychczas przyjmowanego pożywienia. W wyniku tej oceny może okazać się, że chory stosuje jedną z diet eliminacyjnych, które stanowią formę terapii nowotworów często rekomendowaną przez tzw. medycynę alternatywną. Innym powodem zaburzeń w składzie pożywienia mogą być błędy w nawykach żywieniowych, które – nałożone na zmiany wywołane procesem nowotworowym – powodują utratę masy ciała. W tej grupie chorych interwencja żywieniowa oparta o skalkulowaną dietę, uwzględniającą indywidualne preferencje chorego, możliwości jego odżywiania, stan kliniczny i ewentualnie wzbogaconą o odżywki aminokwasowo-tłuszczowe, może stanowić wystarczające postępowanie, które musi być połączone z monitorowaniem wagi ciała chorego i może wymagać okresowych zmian w składzie i rodzaju pożywienia, wraz ze zmieniającą się sytuacją kliniczną. W razie braku skuteczności wprowadzonych zmian w odżywianiu, kolejnym krokiem może być włączenie octanu megestrolu w dawce 400 mg/dobę z ewentualnym zwiększaniem dawki do 800 mg/dobę w zależności od uzyskanego efektu. Zwykle 2-miesięczna terapia prowadzona najmniejszą efektywną dawką pozwala opanować zaburzenia odżywiania i w skojarzeniu z właściwą interwencją żywieniową znacząco poprawić stan chorego. Istotne jest prowadzenie leczenia możliwie najniższą dawką w celu ograniczenia powikłań, a w szczególności zmian zakrzepowo-zatorowych. W przypadku braku poprawy po 6-tygodniowej terapii, po dojsciu do dawki pułapowej 800 mg/dobę należy rozważyć odstawienie octanu

megestrolu, przyjmując, że mamy do czynienia z opornością na ten lek, którą stwierdza się u ok. 20% chorych [5, 16]. Dotyczy to szczególnie chorych, u których wiodącym mechanizmem rozwoju wyniszczenia jest zwiększona aktywność proteosomu 26. W tych wypadkach większą skuteczność oferują preparaty kwasu eikozapentaenowego. Można je także stosować wszędzie tam, gdzie istnieją przeciwwskazania do zastosowania octanu megestrolu. Warunkiem skuteczności tej terapii jest nieprzerwana, 3-tygodniowa podaż preparatu w celu wysycenia organizmu. Obecnie dostępne w Polsce preparaty nie są refundowane, co przy ich aktualnej cenie stanowi znaczące ograniczenie dla chorych. Wprowadzenie przynajmniej częściowej odpłatności mogłoby zwiększyć ich dostępność, a większy ich udział w rynku terapeutyków wyniszczenia nowotworowego, mógłby ograniczyć koszty refundacyjne związane z niewłaściwym stosowaniem innych leków przeciwkachektycznych, podawanych chorym z wyboru jako leki w pełni refundowane.

Osobny problem stanowią chorzy w terminalnym stadium choroby, z bardzo krótkim spodziewanym okresem przeżycia. Błędem jest tu stosowanie leków, których korzystny efekt metaboliczny i terapeutyczny ujawnia się dopiero po ok. 6 tyg. Lekiem z wyboru jest tu zazwyczaj lek steroidowy, ewentualnie w skojarzeniu z prokinetykiem. Zazwyczaj kilkunastodniowa skuteczność tej terapii jest wystarczająca do uzyskania zamierzonego celu terapeutycznego.

Na uwagę zasługuje fakt, że jednoczesne stosowanie leku z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych poprawia efektywność octanu megestrolu u chorych na nowotwory przewodu pokarmowego oraz terenu głowy i szyi.

Niektórzy oponenti farmakologicznego leczenia wyniszczenia podkreślają, że są to leki niewydłużające życia chorych na nowotwory. Analiza danych literaturowych pokazuje, że tylko u niewielkiej grupy chorych stosowanie takiej terapii może mieć korzystny wpływ na przeżycie [5]. W onkologii stosuje się jednak wiele leków niewydłużających na przeżycie chorych, ale nikomu nie przychodzi na myśl odrzucenie z tego powodu np. leków przeciwbólowych. Dlaczego więc wyniszczenie, które stanowi ogromny problem kliniczny dla chorego, traktuje się odmiennie? Można dyskutować o metodach postępowania, ale nie można odrzucać idei leczenia wyniszczenia. W wielu wypadkach takie leczenie wpływa korzystnie na poziom jakości życia, co nie zawsze udaje się wykazać w analizie literatury, ale to głównie za sprawą bardzo dużej heterogeniczności materiału klinicznego i stosowanego algorytmu terapeutycznego [5].

Podsumowanie

Wyniszczenie towarzyszące chorobie nowotworowej ma złożony patomechanizm i wymaga, tak jak każde rozpoznanie chorobowe, właściwego zdiagnozowania i określenia taktyki postępowania, uwzględniającego stan zaawansowania nowotworu, dalsze możliwości leczenia przyczynowego oraz spodziewany czas przeżycia chorego. W zależności od tych czynników postępowanie może mieć charakter proaktywny lub objawowy, a zakres terapii może być ograniczony do interwencji żywieniowej lub uwzględnić zróżnicowaną terapię farmakologiczną, uzależnioną od aktualnej sytuacji klinicznej. Właściwie prowadzone i skuteczne leczenie ma

wymiar farmakoekonomiczny. Odpowiednio odżywiony chory wymaga mniejszych nakładów finansowych na opiekę czy rehabilitację. Cieszy się dłuższą możliwością samodzielnej egzystencji. Jednak, co najważniejsze, chorzy na niektóre zaawansowane nowotwory (rak drobnokomórkowy płuc, piersi, jajnika, nowotwory limfatyczne) mogą być poddawani dalszym rzutom terapii paliatywnej, pod warunkiem adekwatnego stanu sprawności organizmu. Wyrównanie zaburzeń odżywiania w tej grupie chorych stanowi element optymalizacji ich stanu klinicznego i takie postępowanie wspomagające może stworzyć szanse na dalsze leczenie nowotworu. Sytuację tę należy oddzielić od stanu zaawansowanej, terminalnej choroby nowotworowej, gdzie sięganie po takie metody leczenia wspomagającego jest błędem oraz nadużyciem środków refundacyjnych. Jak zawsze wiedza i doświadczenie kliniczne pomagają w dokonaniu właściwego doboru terapii. Dlatego naszym obowiązkiem jest stałe samokształcenie, a w przypadku niejasnej decyzji – konsultacja z bardziej doświadczonym lekarzem. Te stare, ale zawsze aktualne zasady mogą wielokrotnie stanowić klucz do właściwej terapii, przy jednoczesnym uniknięciu konfliktu interesów z systemem refundacyjnym. Niestety, najnowsze wydanie zaleceń postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych nie precyzuje wyraźnych rekomendacji, w jakiej grupie chorych i na jakim etapie rozwoju wyniszczenia wkraczać z jego leczeniem, co mogłoby ułatwić codzienną praktykę mniej doświadczonym lekarzom [17].

Piśmiennictwo

- Mantovani G. Cachexia and anorexia. *Support Care Cancer* 2000; 8: 506-9.
- Lizak A, Kałmuk A, Huras B, Prudło I. Zespół wyniszczenia nowotworowego – etiopatogeneza w świetle aktualnej wiedzy. *Współczesna Onkol* 2003; 6: 441-7.
- Tchekmedyan NS, Zahyna D, Halpert C, Heber D. Clinical aspects of nutrition in advanced cancer. *Oncology* 1992; 49 (suppl. 2): 3-7.
- Tisdale MJ. Cancer anorexia and cachexia. *Nutrition* 2001; 17: 438-442.
- Bernstein E, Ortiz Z. Megestrol acetate for the treatment of anorexia – cachexia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 2: CD004310.
- Bruera E, Sweeney C. Cachexia and asthenia in cancer patients. *Lancet Oncol* 2000; 1: 138-47.
- Lazarus DD, Destree AT, Mazzola LM, et al. A new model of cancer cachexia: contribution of the ubiquitin – proteasome pathway. *Am J Physiol* 1999; 277: 332-41.
- Pajonk F, McBride WH. The proteasome in cancer biology and treatment. *Radiat Res* 2001; 156: 447-59.
- Mantovani G, Macció A, Massa E, Madeddu C. Managing cancer-related anorexia/cachexia. *Drugs* 2001; 61: 499-514.
- Yeh S, Schuster M. Megestrol acetate in cachexia and anorexia. *Int J Nanomedicine* 2006; 1: 411-6.
- Argilés JM, Meijnsing SH, Pallarés-Trujillo J, Guirao X, López-Soriano FJ. Cancer cachexia: a therapeutic approach. *Med Res Rev* 2001; 21: 83-101.
- Bruera E. ABC of palliative care: anorexia, cachexia and nutrition. *BMJ* 1997; 315: 1219-22.
- Maltoni M, Nanni O, Scarpi E, Rossi D, Serra P, Amadori D. High-dose progestins for the treatment of cancer anorexia-cachexia syndrome: a systemic review of randomized clinical trials. *Ann Oncol* 2001; 12: 289-300.
- Lundholm K, Gelin J, Hyltander A. Anti-inflammatory treatment may prolong survival in undernourished patients with metastatic solid tumours. *Cancer Res* 1994; 54: 5602-6.
- Tisdale M. Inhibition of lipolysis and muscle protein degradation by EPA in cancer cachexia. *Nutrition* 1996; 12: S31-S33.
- Karcic E, Philpot C, Morley JE. Treating malnutrition with megestrol acetate: literature review and review of our experience. *J Nutr Health Aging* 2002; 6: 191-200.
- Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych: praca zbiorowa. Krzakowski M, Herman K, Jassem J, Jędrzejczak W, Kowalczyk JR, Podolak-Dawidziak M, Reinfuss M. (red.). *Via Medica*, Gdańsk 2007; 434-6.

Adres do korespondencji

dr med. **Krzysztof Krzemieniecki**
 Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
 Oddział w Krakowie
 ul. Garncarska 11
 31-115 Kraków
 e-mail: krzemieniecki@plusnet.pl