

Zespół wyniszczenia w przebiegu choroby nowotworowej z uwzględnieniem leczenia octanem megestrolu

Cachexia-anorexia cancer-related syndrome – megestrol acetate as a treatment option

Aleksandra Modlińska^{1,2}, Anna Wyszadko²

¹Zakład Medycyny Paliatywnej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

²Hospicjum Caritas św. Józefa w Sopocie

Streszczenie

Zespół jadłowstrętu i wyniszczenia nowotworowego (*cachexia-anorexia cancer related syndrome* – CACS), zwany też zespołem kacheksja–anoreksja, występuje u większości chorych w zaawansowanej fazie choroby nowotworowej. U podstaw rozwoju zespołu leży zmniejszenie apetytu wraz z nasileniem się procesów katabolicznych i hamowaniem anabolizmu. W przebiegu zespołu dochodzi do utraty masy mięśniowej z utratą lub bez utraty tkanki tłuszczowej. Na poziomie komórkowym proces rozwoju CACS wiąże się z uruchomieniem kaskady szeregu produktów guza nowotworowego i cytokin prozapalnych. Zespół kacheksja–anoreksja powoduje narastające osłabienie, skrócenie czasu przeżycia, obniżenie jakości życia, wpływa na stan psychiczny chorego i wzajemne relacje. Ciągłe trwają poszukiwania leku, który w optymalny sposób mógłby zatrzymać proces wyniszczenia nowotworowego. W artykule omówiono zasady rozpoznawania zespołu, przedstawiono dyskusję tocącą się nad uzyskaniem wspólnej definicji CACS oraz niektóre z częściej stosowanych opcji terapeutycznych. Poza tym omówione zostały dostępne leki oraz substancje będące w trakcie badań. Wskazano na ograniczenia stosowania glikokortykoidów i prokinetyków. Szerzej przedstawiono czynniki progestagenne, które hamując anoreksję, jednocześnie zwalczają zaburzenia metaboliczne w odpowiedzi na wieloczynnikowy charakter zaburzeń w CACS.

Słowa kluczowe: wyniszczenie, jadłowstręt, zaawansowana choroba nowotworowa, opcje terapeutyczne.

Abstract

Most patients in advanced stages of cancer suffer from cachexia-anorexia cancer related syndrome (CACS). At the core of development of this syndrome lies reduced appetite with increased catabolic processes and reduced anabolism. The course of the syndrome leads to the loss of skeletal muscle mass with or without loss of fat mass. At the cellular level CACS development process involves activating a number of tumor products and pro-inflammatory cytokines. This results in increasing fatigue, reduction of survival, lower quality of life, also affects the patient's mental state and relationships. A drug which could in an optimal way stop the process of cachexia-anorexia is still being researched. This article discusses the principles of diagnosis of CACS syndrome, shows the ongoing discussions on achieving a common definition of CACS and presents some of the most common treatment options. The study discusses the available drugs and substances which are still being under research. This work indicates the limits of the use of glucocorticoids and reduced prokinetics.

Progestational agents inhibit anorexia and also reduce lighting metabolic changes. This is a response to multifactorial nature of disorders in CACS. These medications are wider presented in this study.

Key words: cachexia, anorexia, advanced cancer, therapeutic options.

Adres do korespondencji

dr med. Aleksandra Modlińska, Zakład Medycyny Paliatywnej GUMed, Dębinki 2, 80-211 Gdańsk,
e-mail: aleksandra.modlinska@gumed.edu.pl

WPROWADZENIE

U większości pacjentów z chorobą nowotworową występuje szereg objawów, które ze względu na swoją złożoność określane są zwykle mianem zespołu jadłowstrętu i wyniszczenia nowotworowego (*cachexia-anorexia cancer related syndrome* – CACS) [1]. Kacheksja to utrata zarówno beztłuszczowej masy ciała (głównie mięśni szkieletowych), jak i tkanki tłuszczowej [2]. Przeciwnie niż ma to miejsce u osób zdrowych, objawom niedożywienia i wzmożonego katabolizmu towarzyszy niechęć do przyjmowania pokarmów, czyli anoreksja. Zmniejszanie masy ciała nie jest więc kompensowane przez wzmożony apetyt. Zespołowi kacheksja–anoreksja towarzyszą pogarszająca się jakość życia oraz narastające poczucie osłabienia i znużenia (*fatigue*).

WYSTĘPOWANIE ZESPOŁU JADŁOWSTRĘTU I WYNISZCZENIA NOWOTWOROWEGO

U pacjentów objętych opieką paliatywną zespół kacheksja–anoreksja z towarzyszącą astenią występuje częściej niż np. ból czy duszność i zajmuje miejsce w pierwszej piątce najbardziej niepokojących i uciążliwych objawów [2]. Wyniszczenie w chorobie nowotworowej może być odbierane jedynie w kategorii objawu (*symptom approach*). Tak postrzegane wiąże się ze zmianą wizerunku zewnętrznego (wyglądu), jadłowstrętem, wczesnym uczuciem nasycania się i pełności, postępującym osłabieniem. Konsekwencje sięgają jednak dużo dalej. Dochodzi do obniżenia odporności, zwiększenia ryzyka wystąpienia powikłań, hospitalizacje są częstsze i dłuższe, a konsultacje lekarskie coraz liczniejsze. Chorych z wyniszczeniem pojmowanym jako zespół objawów (*disease approach* – CACS) charakteryzuje krótszy przewidywany czas przeżycia, gorsza odpowiedź na leczenie cytotoksyczne i bardziej nasilone działania niepożądane leczenia [2–4]. Zespół kacheksja–anoreksja wiąże się z istotnym obniżeniem jakości życia i jest jedną z najlepiej udokumentowanych przyczyn zgonu pacjentów obarczonych chorobą nowotworową.

Zespół CACS stwierdza się u większości chorych w zaawansowanej fazie procesu nowotworowego, a częstość jego występowania zależy m.in. od typu i aktywności metabolicznej nowotworu. Zespół jest rozpoznawany u 80% chorych z nowotworami przewodu pokarmowego, trzustki, głowy i szyi oraz w 60% złośliwych guzów raka jelita grubego, płuca i gruczołu krokowego. Rzadziej pojawia się (40%) i zwykle dość późno w przypadkach zaawansowanego raka piersi, chłoniaka Hodgkina i w niektórych mięsakach. W chwili zgonu zespół stwierdza się u 80% osób z nowotworem, a dla co najmniej 20% umierających jest główną przyczyną zgonu [3–5]. Należy pamiętać,

że wyniszczenie bardzo często obserwuje się również w schyłkowej fazie wielu innych chorób przewlekłych, m.in. w przewlekłej chorobie obturacyjnej płuc, w niewydolności serca czy nerek, reumatoidalnym zapaleniu stawów bądź AIDS [6].

PATOFIZJOLOGIA

Obowiązujące obecnie stanowisko uznaje za CACS związany z leżącą u jego podłoża chorobą „szereg zaburzeń metabolicznych, który prowadzi do utraty masy mięśniowej z utratą lub bez utraty tkanki tłuszczowej” [7]. Wiodącą cechą zespołu jest utrata masy ciała u dorosłych (po uwzględnieniu stanu nawodnienia – retencji płynów) lub zaburzenia wzrastania u dzieci (z wyłączeniem zaburzeń endokrynologicznych) [6, 7]. W CACS występuje zmniejszone łaknienie (jadłowstręt) i zredukowane spożycie (*reduced nutritional intake*) z towarzyszącym uczuciem wczesnego nasycania się. Choć związek zmniejszonego apetytu z utratą masy ciała jest powszechnie rozumiany, to jednak nie wyjaśnia jego istoty i nie zawsze są na to wystarczająco silne dowody. Na ogół dostarczanie właściwej ilości energii nie zapobiega utracie masy ciała [8]. Zespołowi towarzyszy wzmożony rozpad białek mięśni, insulinooporność oraz cechy stanu zapalnego, choć w niektórych badaniach te ostatnie nie występowały w sposób jawny [9].

Proces rozwoju CACS wiąże się z uruchomieniem kaskady szeregu produktów guza nowotworowego i cytokin prozapalnych: interleukiny 1 (IL-1), IL-6, czynnika martwicy nowotworów (*tumour necrosis factor α* – TNF- α) i interferonu γ (IFN- γ), na poziomie miocytów, hepatocytów, adipocytów, komórek endotelium i neuronów [6, 10]. Ich synergistyczne działanie składa się na wspólny efekt metaboliczny w obrazie CACS. Stopień zaawansowania CACS zależy jednak nie tylko od występowania cytokin prozapalnych, lecz także od aktywności cytokin hamujących procesy zapalne, tj. IL-4, IL-10 i IL-12, oraz prawdopodobnie od IL-15 – czynnika anabolicznego dla mięśni szkieletowych. Zastosowanie IL-15 w modelach zwierzęcych prowadzi do przyrostu masy ciała i poprawy wyglądu [6]. Zaburzenia związane z masą nowotworu przyczyniają się do wyniszczenia poprzez zmianę metabolizmu lipidów i białek, przemian wodorowęglanów, a przede wszystkim przyspieszenia rozpadu białek mięśni szkieletowych [6].

W diagnostyce różnicowej uwzględnia się głódzenie, utratę masy mięśniowej zależną od wieku, zaburzenia wchłaniania, stany depresyjne czy nadczynność tarczycy. Niektórzy badacze zwracają również ostatnio uwagę na możliwy udział w rozwoju kacheksji czynników antynowotworowych, wpływających na zmianę składu ciała. Między innymi Artoun i wsp. obserwowali wśród chorych leczonych

sorafenibem – inhibitorem wielokinazowym o działaniu przeciwaproliferacyjnym i przeciwingiennym w raku wątrobowokomórkowym i nerkwokomórkowym – postępujące w czasie zmniejszenie masy mięśniowej ze spadkiem tzw. suchej masy mięśniowej (*lean tissue*) o 8% rocznie w porównaniu z placebo [11].

KRYTERIA DIAGNOSTYCZNE ZESPOŁU JADŁOWSTRĘTU I WYNISZCZENIA NOWOTWOROWEGO

Podając próby zdefiniowania CACS, bierze się pod uwagę szereg różnych parametrów klinicznych i dostępnych metod diagnostycznych. Ocenia się zapotrzebowanie kaloryczne, liczbę i skład posiłków, stopień wchłaniania składników pokarmowych czy tempo opróżniania żołądka (*gastric emptying*). Określeniu składu ciała służą metody absorpcjometrii (dwóch wiązek promieni rentgenowskich o różnych energiach – DEXA), bioimpedancji elektrycznej (BIA) oraz tomografii komputerowej. Klinicznej ocenie podlega utrata masy ciała w odniesieniu do wyjściowej lub należytnej (np. w otyłości), czas, w jakim nastąpił spadek masy ciała, rzadziej zaburzenia smaku czy węchu [6–13]. Określany jest wydatek energetyczny w spoczynku i wysiłku, stopień rozpadu białek, tolerancja glukozy, a przede wszystkim parametry stanu zapalnego, w tym stężenie białka C-reaktywnego (*C-reactive protein* – CRP). I tak, wg różnych źródeł na CACS wskazuje m.in. „niezamierzona utrata masy ciała” powyżej 5%, 6% [9] lub 10% w ciągu 6 miesięcy [13] czy 5% w ciągu 12 miesięcy [7] albo 2% w ciągu 2 miesięcy [9]. Rekomendacje *European Palliative Care Research Collaborative* (EPCRC), które omówiono w dalszej części pracy, sugerują rozpoznanie CACS, gdy utrata masy ciała przekracza 10%, spożycie kaloryczne jest mniejsze niż 1500 kcal na dobę, a stężenie CRP większe niż 10 mg/dl [14]. *The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism* (ESPEN) za kacheksję uznaje udokumentowane, niezamierzone zmniejszenie masy ciała o ponad 6% w ciągu 6 miesięcy, któremu towarzyszą procesy kataboliczne i brak poprawy pomimo zwiększonej podaży składników odżywczych [12]. Kryteria polskie w kwalifikacji chorych do leczenia żywieniowego to z kolei utrata powyżej 10% zwykłej masy ciała w ciągu 6 miesięcy przed przyjęciem do szpitala, stężenie albuminy < 30 g/l i/lub limfocytopenia < 1000/ml krwi obwodowej [13]. Podejmuje się ponadto próby sformułowania kryteriów kacheksji w odniesieniu do chorych szczupłych lub bardzo otyłych [12]. Utrata masy mięśniowej u tych ostatnich jest niezależnym czynnikiem predykcyjnym utraty sprawności i śmiertelności, mimo braku „zewnętrznych” cech wyniszczenia [4, 15]. Wśród chorych z niskim wskaźnikiem masy ciała (*body mass index* – BMI) lub z zani-

kaniem mięśni szkieletowych Fearon i wsp. proponują dla zdefiniowania kacheksji przyjęcie kryterium zmniejszenia masy ciała o więcej niż 2% [9].

Zgodnie z koncepcją *disease approach* zespół badawczy *North Central Cancer Treatment Group* (NCCTG) w swoim projekcie prowadzonym z udziałem ponad 2,5 tys. chorych za kryteria diagnostyczne CACS uznał nie tylko utratę masy ciała o co najmniej 5 funtów (ok. 2,27 kg) w ciągu ostatnich 2 miesięcy i/lub szacunkowe codzienne spożycie kalorii z < 20 kcal/kg m.c., lecz także pragnienie pacjenta, by zwiększyć apetyt i uzyskać przyrost masy ciała, oraz opinię lekarza, że przyrost masy da pacjentowi konkretne korzyści [16].

Również Evans i wsp. nie ograniczają rozpoznania CACS do związanej z chorobą zasadniczą utraty masy ciała – w tym przypadku o minimum 5% w ciągu 12 miesięcy lub BMI poniżej 20 kg/m² – ale wymagają ponadto spełnienia co najmniej 3 z 5 następujących kryteriów [7]:

- zmniejszenie siły mięśniowej,
- zmęczenie, znużenie (*fatigue*),
- jadłowstręt,
- niski stosunek beztłuszczowej masy ciała wyrażonej w kilogramach i wzrostu w metrach podniesionego do kwadratu, tj. tzw. wskaźnik beztłuszczowej masy ciała (*fat free mass index* – FFMI),
- zaburzenia biochemiczne – zwiększenie poziomu wskaźników stanu zapalnego: CRP, IL-6, TNF, sTNFR; niedokrwistość (HB < 12 g/dl), albumina poniżej 3,2 g/dl [7].

Jak wspomniano, istnieją dowody na zależność między toczącą się reakcją zapalną a kacheksją. Związek z CRP wydaje się przy tym silniejszy niż z innymi specyficznymi cytokinami lub wydatkiem energetycznym w spoczynku (*resting energy expenditure* – REE) [14]. Na podstawie powyższych założeń i pojmowania wyniszczenia w kategorii złożonego zespołu (*disease approach*) opracowano tzw. trójczynnikiowy model kacheksji (*3-factor profile*) [14]. Taki model pozwala na ocenę chorych zarówno pod względem funkcjonowania, jak i prognozy. Obejmuje on utratę masy ciała powyżej 10%, ze stężeniem CRP powyżej 10 mg/dl, przy spożyciu kalorycznym poniżej 1500 kcal/dobę [14].

Wobec różnych poglądów, podjęto próbę osiągnięcia pewnego konsensusu – wspólnego stanowiska, które mogłoby ułatwić badania nad problemami CACS w celu poprawy sytuacji chorego. W ramach EPCRC ukazał się przegląd systematyczny literatury z lat 1976–2007, dotyczący „niezamierzonej utraty masy ciała” przygotowany przez Blum i wsp. [8]. Potwierdzono, że żaden pojedynczy parametr nie wystarczy do oceny stopnia rozwoju CACS. Jadłowstręt i zmniejszenie spożywanych posiłków nie stanowią wystarczającego uzasadnienia, a ich związek ze spadkiem masy ciała okazał się zaskakująco niewielki. Być może uzasadnienia należy szukać w niejednorodnych metodach oceny składu żywienia,

a może we wpływie innych objawów (nudności, depresja itd.). Decydujący jest prawdopodobnie jednak udział występujących zaburzeń metabolicznych [8, 14]. Zrozumienie mechanizmów molekularnych, w tym udziału wielu mediatorów zapalnych, ma ułatwić badania nad CACS w celu opracowania optymalnych opcji terapeutycznych.

Uzyskane dane potwierdziły konieczność modułowego ujęcia problemów CACS z uwzględnieniem uzgodnionego, wspólnego stanowiska co do definicji i klasyfikacji. Zaproponowany w dyskusji panelowej i opublikowany w 2011 r. przez Fearona i grupę zaproszonych autorytetów konsensus przyjmuje następujące kryteria CACS [9]:

- utrata masy ciała powyżej 5% w ciągu minionych 6 miesięcy (przy braku celowego głodzenia; odchudzenia) lub
- dla BMI < 20 kg/m² – każda utrata masy ciała większa niż 2%, lub
- wskaźnik ASM (*appendicular skeletal muscle index*) [17] z uwzględnieniem ubytku masy mięśni związanej z wiekiem – < 5,45 kg/m² dla kobiet i < 7,26 kg/m² dla mężczyzn oraz każdy ubytek masy ciała > 2%; mimo niedostatku wartości referencyjnych co do składu ciała w przypadku występowania raka, przyjęto za obowiązującą zasadę, że dla uznania ubytku mięśni całkowita masa mięśniowa musi się znajdować poniżej 5 percentyla¹ [9].

Konsensus zwraca uwagę nie tylko na potrzebę opierania diagnozy CACS na utracie masy ciała, lecz także na konieczność oceny masy mięśniowej, o ile tylko jest to możliwe. Masa mięśni szkieletowych jest przy tym nie tylko jednym z kryteriów rozpoznawania zespołu, lecz także celem działań terapeutycznych [9]. Poza podlegającymi ocenie, wymienionymi wyżej czynnikami, kładzie się również nacisk na psychologiczny wymiar problemu CACS.

WYMIAR SPOŁECZNY I KULTUROWY

Występowanie CACS poza omawianym w prezentowanym artykule aspektem medycznym ma istotny i niemniej ważny wymiar społeczno-kulturowy [2]. Zmieniające się w zaawansowanej chorobie ciało to objaw postępu choroby, dostrzegany przez pacjentów i ich rodziny, którego nie mogą pominąć i do którego muszą się dostosowywać zarówno w zakresie możliwych aktywności, jak i oczekiwań [19–22]. Wyniszczenie wykracza poza ocenę stanu fizycznego (wyglądu), wpływając jednocześnie na otoczenie społeczne chorego, jego relacje z bliskimi

i sferę psychiczną [19]. Postawa pacjentów i ich najbliższych wobec CACS jest kształtowana przez kulturowe poglądy na temat roli żywienia jako fundamentu opieki nad słabszym i chorym. Jedzenie to okazja do podtrzymywania kontaktów społecznych, potwierdzenie dyktowanej tradycją gościnności, pewność, że nie zaniedbano niczego, co mogłoby pomóc choremu. Planowanie posiłku pozwala zaspokoić potrzebę udziału w podejmowanych decyzjach, zachować rolę (pozycję) w grupie społecznej. Ze strony personelu medycznego sytuacja wymaga okazania zrozumienia i uwzględnienia emocjonalnej reakcji rodziny na wyniszczenie jako symbolu postępującej choroby. Niebagatelnym zadaniem jest podjęcie próby pewnego zestawienia powszechnych opinii (*musi jeść, żeby żyć, umrze z głodu, niech Pan coś zrobi, doktorze!*) i stosowanych praktyk (tzw. wojna nad talerzem – *fighting over food*) z tym, co rzeczywiście spełnia zasady medycyny opartej na faktach (*evidence-based medicine* – EBM). Potrzeba informacji oznacza zarówno konieczność przystępnego wyjaśnienia sytuacji choremu i jego najbliższym, jak i kontynuowania dalszych badań dla pogłębiania własnej wiedzy [14, 16]. Pacjenci z CACS są na ogół nieustannie zachęceni, a często wręcz zmuszani do jedzenia przez osoby im bliskie. Posiłek staje się przedmiotem i przyczyną napięć między chorymi i ich opiekunami oraz narastania lęku [23–25]. Nierzadko ciężko chorzy sami zmuszają się do jedzenia, by sprawić przyjemność bądź ulgę swojej rodzinie. Warto przy tym pamiętać o głównym wniosku jednego z badań jakościowych chorych doświadczających wyniszczenia nowotworowego oraz ich bliskich – badani byli przekonani, że służba zdrowia nie odpowiada na potrzeby związane z problemem CACS [23]. Oczekiwali: dostrzeżenia przez pracowników służby zdrowia ich ubytku masy ciała, informacji na temat przyczyn i istoty takiego objawu oraz interwencji służących poradeniu sobie z wyniszczeniem [23]. Tymczasem kacheksja, jak wiele innych objawów, wiąże się z jakością życia, co powoduje, że skuteczne znoszenie lub łagodzenie dolegliwości z nią związanych jest istotne zarówno ze względu na chorych i ich bliskich, jak i ich wzajemne relacje – choćby w kontekście „wojny o jedzenie”.

LECZENIE ZESPOŁU JADŁOWSTRĘTU I WYNISZCZENIA NOWOTWOROWEGO

Leczenie CACS powinno się koncentrować na dwóch celach – zwiększeniu apetytu (ograniczenie

¹ Oceny można dokonać na podstawie pomiarów antropometrycznych, tj. powierzchnia przekroju masy beztłuszczowej ramienia (*mid-upper arm muscle area*; < 32 cm² dla mężczyzn i < 18 m² dla kobiet), wskaźnik ASM oraz inne parametry uzyskane metodami DEXA czy BIA [9, 17, 18]. Wskaźnik ASM został wprowadzony w latach 90. ubiegłego wieku. Jest to iloraz masy sumy mięśni szkieletowych kończyn górnych i dolnych (w kg) do wzrostu w metrach podniesionego do kwadratu. Za zagrożenie sprawności w wieku podeszłym uznano 5,45 kg/m² i 7,26 kg/m² odpowiednio dla kobiet i mężczyzn [17, 18]

jadłowstrętu) oraz możliwej korekcji zaburzeń metabolicznych. W postępowaniu należy uwzględnić zarówno metody nefarmakologiczne, jak i dostępne leki.

Postępowanie nefarmakologiczne w zespole jadłowstrętu i wyniszczenia nowotworowego

Leczenie nefarmakologiczne wyniszczenia obejmuje próby wdrażania poradnictwa żywieniowego poprzez przygotowanie edukacyjne personelu, porady udzielane choremu i jego najbliższemu, propagowanie materiałów informacyjnych, poradników czy źródeł elektronicznych. Przydatność i efekty takiego postępowania, zwłaszcza u chorych w zaawansowanej fazie nowotworów, jest dyskusyjne i wymaga dalszych badań, niemniej jednak powinno być brane pod uwagę. Ravasco i wsp. zauważyli na przykład poprawę jakości życia i tolerancji leczenia (zmniejszenie działań niepożądanych) u chorych na raka jelita grubego, którzy zostali objęci poradnictwem żywieniowym w jednym z badań klinicznych z randomizacją, dotyczącym *nota bene* radioterapii, a nie wyniszczenia *per se* [26]. Podobne efekty uzyskano w grupach chorych leczonych z powodu nowotworów głowy i szyi [27]. Zaleca się więc częste spożywanie niewielkich posiłków, spożywanie większej ilości pożywienia rano w porównaniu z posiłkiem wieczornym, a także unikanie ostro przyprawionych potraw. Należy unikać podawania posiłków w miejscach, w których chory narażony jest na intensywny zapach przygotowywanych potraw.

Leczenie farmakologiczne zespołu jadłowstrętu i wyniszczenia nowotworowego

Postępowanie farmakologiczne w CACS wywodzi się początkowo z prób zwiększenia apetytu, a przez to zwiększenia podaży kalorii. Obecnie podstawą poszukiwań jest dążenie do znalezienia środków z jednej strony hamujących procesy katabolizmu w tkance mięśniowej i tłuszczowej, z drugiej stymulujących procesy anaboliczne, w tym syntezę białek [6].

Jednym z pierwszych programów opartych na zasadach EBM było prowadzone przez Moertela i jego wsp. z Mayo Clinic badanie z zastosowaniem **glikokortykoidów** w leczeniu kacheksji [28]. W przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo badaniu z lat 70. ubiegłego wieku udowodniono korzystny wpływ steroidów na poprawę apetytu u chorych w zaawansowanej fazie raka. Wyniki zostały potwierdzone w kolejnych badaniach z zastosowaniem różnych steroidów w różnych dawkach w porównaniu z placebo. Obecnie najczęściej wybraną opcją wydaje się zastosowanie deksametazonu

w dawkach 2–8 mg. Jest ono ograniczone działaniami niepożądanymi i efektami ubocznymi steroidów – objawami dyspeptycznymi do owrzodzeń i krwawień z przewodu pokarmowego włącznie, skłonnościami do infekcji, w tym przede wszystkim grzybic, niewydolnością kory nadnerczy, zaburzeniami gospodarki węglowodanowej czy osłabieniem siły mięśniowej (miopatia). Wobec krótkiego czasu przeżycia chorych znaczenie praktyczne mają zwłaszcza powikłania wczesne (drożdżycy, hiperglikemia, owrzodzenie przewodu pokarmowego, zakażenia oportunistyczne).

Ograniczenia związane ze wspomnianymi wyżej działaniami niepożądanymi oraz stosunkowo krótki efekt zastosowania steroidów (zwykle do 4–6 tygodni) doprowadziły do poszukiwania kolejnych metod leczenia farmakologicznego CACS. Badania kliniczne, z podwójnie ślepą próbą, kontrolowane placebo wykazały, że syntetyczne pochodne progesteronu, tzw. czynniki progestagenne (medroksyprogesteron, **octan megestrolu**), mogą w ciągu kilku dni prowadzić do pobudzenia apetytu, zwiększenia podaży kalorii i przyrostu masy ciała u chorych z CACS [29, 30]. Opinii, jakoby przyrost masy ciała związany był wyłącznie z retencją płynów, przeczą dane uzyskane z badań *in vitro* i na modelach zwierzęcych. Octan megestrolu (OM) hamuje produkcję licznych cytokin – IL-1, IL-6, TNF- α [31] oraz serotoniny, wywierając tym samym wpływ na humoralne mechanizmy powstawania CACS. Efektem jest m.in. stwierdzone w badaniach na zwierzętach ograniczenie procesów proteolizy białek, a więc przyrost masy mięśniowej [32]. W zakresie 160–800 mg octanu megestrolu na dobę obserwowano zależny od dawki efekt zwiększenia apetytu. Przyjmowanie leku ułatwia zarówno płynna forma, w jakiej lek dostępny jest na rynku [6], jak i np. miętowy smak preparatu, łagodzący nieco posmak zawiesiny. Zalecaną obecnie dawką dobową jest 400–800 mg. Warto rozpocząć miareczkowanie od 400 mg (10 ml) zawiesiny na dobę ze stopniowym zwiększaniem do maksymalnie 800 mg lub zmniejszaniem dawki w miarę odpowiedzi klinicznej lub pojawianiem się działań niepożądanych. Zaleca się kontynuowanie leczenia przez co najmniej 8 tygodni.

Mimo że wysokie dawki progestagenów mogą wywierać działanie supresyjne na nadnercza z powodu łagodnej (nie do końca wyjaśnionej) aktywności glikokortykotropowej, to jednak działania niepożądane nie są ani tak częste, ani nasilone jak w przypadku glikokortykosteroidów. Z drugiej strony progestageny zwiększają ryzyko zakrzepowo-zatorowe w stopniu nieobserwowanym w przypadku glikokortykoidów. W badaniu prospektywnym z randomizacją porównującym efekt megestrolu w dawce dobowej 800 mg z deksametazonem podawanym 3 mg na dobę w czterech dawkach podzielonych potwierdzono podobny efekt kliniczny (poprawa apetytu) przy różnym profilu działań niepożądanych. W przypadku deksame-

tazonu obserwowano częstszą miopatię, cushingoidalną sylwetkę ciała i wrzody trawienne. Stosowanie megestrolu wiązało się z wyższym ryzykiem wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych [33].

W swoich rekomendacjach EPCRC [14] podjęło problem CACS w trzech obszarach – zmniejszona masa i siła mięśniowa, czynniki inne, tj. metaboliczne i insulinooporność, oraz wpływ kacheksji na jakość życia (*quality of life* – QL), sprawność (*Karnofsky' Performance Index*) oraz poczucie zmęczenia (*fatigue*). Za przydatne w ocenie CACS i podejmowaniu decyzji uznano stężenie CRP. Co do zaleceń terapeutycznych rezultaty okazały się jednak rozbieżne. W kategorii zaleceń „do it” („zrób to” – najwyższy poziom rekomendacji) znalazły się steroidy ze względu na korzystny wpływ na poprawę apetytu i jakość życia. Rekomendacja jest jednak poważnie ograniczona zaleceniem stosowania glikokortykoidów tylko w krótkotrwałej terapii (do 2 tygodni). Znalazły tu potwierdzenie wyniki wcześniejszych badań wskazujących na pozytywny, lecz krótki (do 4–8 tygodni) wpływ steroidów na poprawę QL, apetytu, samopoczucia, łagodzenie bólu i nudności, bez wpływu jednak na przyrost masy ciała. Rekomendacja „probably do it” („raczej zrób to” – wysoki poziom zaleceń) dotyczy **prokinetyków** (metoklopramid) i octanu megestrolu. Z tych pierwszych odnoszą korzyści chorzy z poczuciem wczesnego nasycenia się, objawami dyspeptycznymi, gastroparą czy przewlekłymi nudnościami [14]. Megestrol łączy w sobie mechanizmy składające się na powstawanie CACS – poprawia apetyt, wywierając jednocześnie korzystny wpływ metaboliczny, w tym hamowanie reakcji zapalnych leżących u podłoża zespołu. Rekomendacje kładą również nacisk na łączenie różnych form terapii oraz wdrażanie profilaktyki (poradnictwo żywieniowe, trening fizyczny), zwłaszcza u chorych z podwyższonym ryzykiem utraty masy ciała.

W fazie badań eksperymentalnych znajdują się leki blokujące syntezę lub działanie cytokin czy wpływające na centralne ośrodki głodu i sytości. Korzyści były jednak niezadowalające (poprawa apetytu bez hamowania wyniszczenia) lub nie było ich wcale. Podejmowane są próby wykorzystania oreksogenicznej aktywności greliny, endogennego ligandu dla receptora hormonu wzrostu w celu zwiększenia apetytu i przyjmowanych posiłków [6]. Wstępne wyniki wykazały bezpieczeństwo tej substancji, co pozwala na kontynuowanie badań w przyszłości [2, 34]. Kontynuowane są badania nad zastosowaniem antagonistów receptora melanokortyny u zwierząt. Zwiększenie stężenia neuropeptydu Y miałyby tą drogą, poprzez hamowanie szlaków sytości, prowadzić do poprawy apetytu, ograniczania ubytku masy ciała i podstawowego wydatku energetycznego [6].

Podejmowano ponadto próby włączania wielu innych środków farmakologicznych. Syntetyczne **kanabinoidy** (dronabinol) zwiększają apetyt, hamu-

ją nudności i poprawiają nastrój, co prowadzi do wzrostu masy ciała i poprawy jakości życia. Poprawę apetytu obserwowano po zastosowaniu cyproheptadyny u chorych z zespołem rakowiaka, prawdopodobnie w związku z hamowaniem działania nadmiaru serotoniny [6]. W badaniu z randomizacją z zastosowaniem talidomidu potwierdzono korzystny wpływ leku na hamowanie utraty całkowitej masy ciała i beztłuszczowej masy ciała u chorych na raka trzustki, prawdopodobnie w mechanizmie normalizacji stężenia TNF- α [35]. Stosowano m.in. pentoksyfilinę, cyproheptadynę, fluoksymesteron (androgeny), siarczan hydrazyny, etanercept (inhibitor TNF- α), kanabinoidy (dronabinol), rozgałęzione aminokwasy, insulinę czy uwzględniony w rekomendacjach EAPC metoklopramid. Na etapie eksperymentu znajdują się badania nad wieloma innymi cząsteczkami, których działanie mogłoby znaleźć zastosowanie w leczeniu zaburzeń molekularnych i metabolicznych w CACS [6, 9, 34, 35].

Niejednoznaczne jest stanowisko wobec wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 (eikozapentaenowy – EPA; doksozaheksaenowy – DHA) w kacheksji związanej z zaawansowaną chorobą nowotworową. Potwierdzono korzystny, negatywny wpływ EPA na odpowiedź związaną z białkami ostrej fazy poprzez hamowanie syntezy cytokin – IL-6, IL-1 oraz TNF. W badaniach nad żywieniem dojeliowym wzbogaconym EPA u chorych na nowotwory przewodu pokarmowego obserwowano zachowanie beztłuszczowej masy ciała (rak przełyku) [36] i poprawę jakości życia (zaawansowane nowotwory okrężnicy) [37]. Początkowe, zachęcające wyniki zastosowania EPA w CACS [18] – zwiększenie apetytu, poprawa wyglądu ciała, wydłużenie czasu przeżycia – nie znalazły jednak potwierdzenia w wieloośrodkowym badaniu kontrolowanym placebo, w którym nie stwierdzono pożądanego przyrostu masy ciała u wyniszczonych pacjentów z nowotworami przewodu pokarmowego i płuc [38]. Z kolei z metaanalizy dokonanej na podstawie wielu badań klinicznych wysnuto wniosek, że nie ma obecnie wystarczających dowodów na skuteczność (lub jej brak) zastosowania EPA. Porównanie EPA połączonego z wysokoenergetycznymi preparatami białkowymi z zastosowaniem tych preparatów razem z megestrolem nie daje dowodów na skuteczność EPA w łagodzeniu objawów wyniszczenia [39]. Opublikowany w tym roku przegląd systematyczny również nie przyniósł rozwiązania problemu. Zwrócono uwagę na braki metodologiczne publikowanych prac, konieczność ujednolicenia terminologii oraz wykorzystania właściwych, poddanych walidacji narzędzi badawczych. W lepiej przygotowanych badaniach nie uzyskano z kolei silnych dowodów na skuteczność EPA w zaawansowanej fazie choroby nowotworowej, choć podkreśla się korzyści z takiego postępowania, np. w okresie okołoperacyjnym [40].

Dalszych badań wymaga zależność efektu EPA od stosowanej dawki [16]. Brakuje też wystarczająco przekonujących dowodów na korzyść dodatkowej suplementacji witamin i minerałów w leczeniu kacheksji. Co więcej, w omawianej metaanalizie (łącznie 4123 pacjentów) wykazano ponownie wyraźne korzyści z zastosowania czynników progestagennych (megestrolu) co do poprawy apetytu i ograniczenia utraty masy ciała [39].

Leczenie żywieniem

Mimo udowodnionej skuteczności kortykosteroidów i progestagenów w CACS u chorych na raka u większości pacjentów nie udaje się uzyskać długotrwałego, istotnego efektu, toteż badaniu podlegają metody żywienia zarówno dojelitowego, jak i pozajelitowego. Na wcześniejszym etapie choroby, w przypadku operacyjnych nowotworów żołądka czy trzustki można po – zwykle rozległym – zabiegu podjąć żywienie dojelitowe z wykorzystaniem niskocząsteczkowych diet peptydowych [12]. Prowadzenie żywienia w nocy pozwala na wdrożenie rehabilitacji ruchowej w ciągu dnia, co wspomaga aktywność mięśni i sprzyja nasileniu procesów anabolicznych [12]. Nie zaleca się jednak stosowania hormonów anaboliżujących ani aminokwasów, charakteryzujących się specjalnymi właściwościami farmakologicznymi. Kilka badań z randomizacją nie wykazało jednak pozytywnego wpływu żywienia dojelitowego na jakość życia w zaawansowanym okresie choroby nowotworowej [1, 6]. W rezultacie specjaliści są raczej zgodni, że rutynowe stosowanie żywienia pozajelitowego lub dojelitowego nie może być uzasadnione w CACS u pacjentów w zaawansowanej fazie raka [1, 12].

Nie ma również dowodów na wymierne korzyści z zastosowania żywienia pozajelitowego w omawianej grupie chorych z CACS. Pojedyncze opisy przypadków i wyniki badań na małych grupach chorych sugerują pozytywny efekt takich działań w szczególnych sytuacjach pewnej „niewydolności” przewodu pokarmowego, w następstwie interwencji chirurgicznych, radioterapii czy zajęcia otrzewnej (*carcinomatosis*), jednak bez zagrażającej niewydolności innych narządów. Należy pamiętać o medycznych i psychologicznych skutkach decyzji o wdrożeniu żywienia pozajelitowego. Decyzja o zaprzestaniu leczenia bywa bowiem trudniejsza od wszczęcia procedury w sytuacji, gdy balansujemy na granicy uporczywej terapii lub kontynuowanie jej jest niemożliwe ze względów finansowych czy organizacyjnych [1].

PODSUMOWANIE

Zespół jadłowstrętu i wyniszczenia nowotworowego jest zespołem objawów, którego występowanie

wywiera istotny wpływ zarówno na kondycję fizyczną pacjenta, jak i jego stan psychiczny oraz relacje społeczne. Łagodzenie objawów kacheksji daje wymierne korzyści kliniczne oraz poprawia jakość życia chorego i jego najbliższych, choćby przez zmniejszenie ryzyka „wojny nad talerzem” i koncentrowania uwagi wokół zewnętrznych oznak postępującej choroby. Postępowanie terapeutyczne w CACS powinno uwzględniać wieloczynnikowy mechanizm rozwoju zespołu. Konieczne jest dążenie nie tylko do poprawy apetytu i zwiększenia ilości przyjmowanych pokarmów, istotne jest także, by w tym „żywieniowo-metaboliczno-farmakologicznym” wsparciu brał udział cały zespół terapeutyczny we współpracy z najbliższymi chorego. Działania farmakologiczne winny się koncentrować na niwelowaniu złożonych zaburzeń molekularnych i metabolicznych, w tym ograniczeniu katabolicznej aktywności cytokin pozapalnych na wczesnym etapie prawidłowo rozpoznanego CACS.

PIŚMIENNICTWO

- Bozzetti F., Mariani L. Defining and classifying cancer cachexia: A proposal by the SCRINIO Working Group. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009; 33: 361-367.
- Jatoi A. Weight loss in patients with advanced cancer: effects, causes, and potential management. *Curr Opin Support Palliat Care* 2008; 2: 45-48.
- Prado C.M., Baracos V.E., McCargar L.J., et al. Body Composition as an Independent Determinant of 5-Fluorouracil-Based Chemotherapy Toxicity *Clin Cancer Res* 2007; 13: 3264-3268.
- Prado C.M., Baracos V.E., McCargar L.J., et al. Prado sarcopenia as a determinant of chemotherapy toxicity and time to tumor progression in metastatic breast cancer patients receiving capecitabine treatment. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 2920-2926.
- Tisdale M.J. Mechanisms of cancer cachexia. *Physiol Rev* 2009; 89: 381-410.
- Argilés J.M., López-Soriano F.J., Busquets S. Mechanisms and treatment of cancer cachexia. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012; 30 [w druku].
- Evans W.J., Morley J.E., Argilés J., et al. Cachexia: A new definition. *Clin Nutr* 2008; 27: 793-799.
- Blum D., Omlin A., Baracos V., et al. Inflammation and nutritional intake: are they really needed to classify cancer cachexia? 11th Congress of the EAPC Wiedeń 2009.
- Fearon K., Strasser F., Anker S.D., et al. Definition and classification of cancer cachexia: An international consensus. *Lancet Oncol* 2011; 12: 489-495.
- Skipworth R.J.E., Stewarts G.D., Dejong C.H.C., et al. Pathophysiology of cancer cachexia: much more than host-tumour interaction? *Clin Nutr* 2007; 26: 667-676.
- Artoun S., Birdsall L., Sawyer M.B., et al. Association of skeletal muscle wasting with treatment with sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma: Results from a placebo-controlled study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1054-1060.
- Arends J., Bodoky F., Bozzetti K., et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: non-surgical oncology. *Clin Nutrition* 2006; 25: 245-259.
- Standardy żywienia pozajelitowego i żywienia dojelitowego PTŻPiD. PZWL 2005.
- Blum D., Omlin A., Baracos V.E., et al. European Palliative Care Research Collaborative. Cancer cachexia: a systematic literature

- review of items and domains associated with involuntary weight loss in cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2011; 80: 114-144.
15. Tan B.H., Birdsell L.A., Martin L., et al. Sarcopenia in an overweight or obese patient is an adverse prognostic factor in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 6973-6979.
 16. Loprinzi C.L., Ellison N.M., Goldberg R.M., et al. Alleviation of cancer anorexia and cachexia: studies of the Mayo Clinic and the North Central Cancer Treatment Group. *Semin Oncol* 1990; 17 (Suppl 9): 8-12.
 17. Baumgartner R.N., Koehler K.M., Gallagher D., et al. Epidemiology of sarcopenia among elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol* 1998; 147: 755-763.
 18. Krzywińska-Siemaszko R., Wieczorowska-Tobis K. Sarkopenia – w kierunku wystandaryzowanych kryteriów. *Geriatrics* 2012; 6: 46-49.
 19. Reid J., McKenna H., Fitzsimons D., McCance T. The experience of cancer cachexia: a qualitative study of advanced cancer patients and their family members. *Int J Nurs Stud* 2009; 46: 606-616.
 20. Sikorska I. Doświadczenie własnego ciała w biegu życia. W: *Zdrowie, stres, choroba w wymiarze psychologicznym*. Wrona-Polańska H. (red.). Impuls, Kraków 2008.
 21. Hinsley R., Hughes R. The reflections you get': an exploration of body image and cachexia. *Int J Palliat Nurs* 2007; 13: 84-89.
 22. Taylor S. Psychological issues in advancing and terminal illness. In: *Health psychology 5th edition*, University of California, Los Angeles 2003; 12.
 23. Reid J., McKenna H.P., Fitzsimons D., et al. An exploration of the experience of cancer cachexia: what patients and their families want from healthcare professionals. *Eur J Cancer Care* 2010; 19: 682-689.
 24. Reid J., McKenna H., Fitzsimons D., et al. Fighting over food: patient and family understanding of cancer cachexia. *Oncol Nurs Forum* 2009; 36: 439-445.
 25. Strasser F., Binswanger J., Cerny T., et al. Fighting a losing battle: eating-related distress of men with advanced cancer and their female partners. A mixed-methods study. *Palliat Med* 2007; 21: 129-137.
 26. Ravasco P., Monteiro-Grillo I., Vidal P.M., et al. Dietary counseling improves patient outcomes: A prospective, randomized controlled trial in colorectal cancer patients undergoing radiotherapy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1431-1438.
 27. Ravasco P., Monteiro-Grillo I., Marques Vidal P., et al. Impact of nutrition on outcome: A prospective randomized controlled trial in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy. *Head Neck* 2005; 27: 659-668.
 28. Moertel C.G., Schutt A.J., Reitemeier R.J., et al. Corticosteroid therapy of preterminal gastrointestinal cancer. *Cancer* 1974; 33: 1607-1609.
 29. Bruera E., Macmillan K., Kuehn N., et al. A controlled trial of megestrol acetate on appetite, caloric intake, nutritional status, and other symptoms in patients with advanced cancer. *Cancer* 1990; 66: 1279-1282.
 30. Tomiska M., Tomisková M., Salajka F., et al. Palliative treatment of cancer anorexia with oral suspension of megestrol acetate. *Neoplasma* 2003; 50: 227-233.
 31. Mantovani G., Maccio A., Esu S., et al. Medroxyprogesterone reduces the in vitro production of cytokines and serotonin involved in anorexia/cachexia and emesis by peripheral blood mononuclear cells of cancer patients. *Eur J Cancer* 1997; 33: 602-607.
 32. Busquets S., Serpe R., Sirisi S., et al. Megestrol acetate: its impact on muscle protein metabolism supports its use in cancer cachexia. *Clin Nutr* 2010; 29: 733-737.
 33. Loprinzi C.L., Kugler J.W., Sloan J.A., et al. Randomized comparison of megestrol acetate versus dexamethasone versus fluoxymesterone for the treatment of cancer anorexia/cachexia. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3299-3306.
 34. Garcia J.M., Polvino W.J. Effect on body weight and safety of RC-1291, a novel, orally available ghrelin mimetic and growth hormone secretagogue: results of a phase I, randomized, placebo-controlled, multiple-dose study in healthy volunteers. *Oncologist* 2007; 12: 594-600.
 35. Gordon J.N., Trebble T.M., Ellis R.D., et al. Thalidomide in the treatment of cancer cachexia: a randomised placebo controlled trial. *Gut* 2005; 54: 540-545.
 36. Ryan A.M., Reynolds J.V., Healy L. Enteral nutrition enriched with eicosapentaenoic acid (EPA) preserves lean body mass following esophageal cancer surgery: results of a double-blinded randomized controlled trial. *Ann Surg* 2009; 249: 355-363.
 37. Read J.A., Beale P.J., Volker D.H. Nutrition intervention using an eicosapentaenoic acid (EPA)-containing supplement in patients with advanced colorectal cancer. Effects on nutritional and inflammatory status: a phase II trial. *Support Care Cancer* 2007; 15: 301-307.
 38. Fearon K.C.H., Meyenfeldt M.F., Moses A.G.W., et al. Effect of a protein and energy dense n-3 fatty acid enriched oral supplement on loss of weight and lean tissue in cancer cachexia: a randomised double blind trial. *Gut* 2003; 52: 1479-1486.
 39. Berenstein E.G., Ortiz Z. Megestrol acetate for the treatment of anorexia-cachexia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 18: CD004310.
 40. Ries A., Trottenberg P., Elsner F. i wsp. A systematic review on the role of fish oil for the treatment of cachexia in advanced cancer: An EPCRC cachexia guidelines project. *Palliat Med* 2012; 26: 294-304.