

Syndrom nádorové anorexie a kachexie

doc. MUDr. Miroslav Tomáška, CSc.

Interní hematologická klinika LF MU a FN Brno

Nádorová kachexie je syndrom progresivní ztráty tělesné hmoty, který způsobuje významnou morbiditu i mortalitu onkologických nemocných. Metabolické změny podmíněné aktivitou prozánětlivých cytokinů, vedoucí v konečném důsledku k vyčerpání svalové a tukové hmoty, jsou nezřídka přítomné již na počátku choroby, a proto je třeba považovat nádorovou kachexii za časný fenomén. Přítomnost reakce akutní fáze vysvětluje, proč je samotná nutriční terapie málo účinná, zejména u pokročilé malnutrice. V časných fázích je však nádorová kachexie přinejmenším částečně preventabilní. Nejjednodušším způsobem nutriční podpory je včasné a systematické užívání perorálních nutričních doplňků s vysokým obsahem bílkovin, s cílem zabránit další ztrátě hmotnosti. U těžších případů bude v blízké budoucnosti nezbytný multimodální přístup, zahrnující nutriční terapii, farmakologické zmírnění reakce akutní fáze a podporu anabolických dějů stimulací fyzické aktivity, případně podáváním anabolických steroidů. Protizánětlivý efekt n-3 polynenasycených mastných kyselin, obsažených v rybím oleji, může u některých pacientů přispět ke snížení ztráty hmotnosti, k udržení netukové tělesné hmoty a ke zlepšení kvality života nemocných.

Klíčová slova: nádorová kachexie, anorexie, nutriční podpora.

Cancer anorexia/cachexia syndrome

Cancer cachexia is a syndrome of progressive weight loss which causes significant morbidity and mortality in cancer patients. Metabolic derangements conditioned by proinflammatory cytokines, ultimately leading to muscle and fat depletion, are frequently operating early after tumor onset so cancer cachexia has to be viewed as an early phenomenon. The presence of acute phase response accounts for limited effectiveness of nutritional therapy alone especially in advanced malnutrition. However, cancer cachexia in early stages is at least partially preventable. The easiest way of nutrition support is an early and systematic use of high-protein oral nutritional supplements to prevent further weight loss. For more severe cases, multimodal treatment containing nutritional therapy, pharmacological amelioration of acute phase response and anabolic support by physical activity and/or anabolic steroids will be necessary in the near future. The use of n-3 polyunsaturated fatty acids contained in fish oil may contribute to lower the loss of weight, maintain of lean body mass and improve quality of life.

Key words: cancer cachexia, anorexia, nutrition support.

Charakteristika nádorové kachexie

Nádorová kachexie je závažný paraneoplastický syndrom, který postihuje přibližně 50 % neléčených onkologických pacientů (1). Protože je charakteristická pro pokročilý nádorový onemocnění, bývá mylně považována za pozdní fenomén a za kachexii je označován až stav plně vyvinutého tělesného chátrání.

V posledních letech se stává stále více zřejmým fakt, že metabolická a molekulární porucha, charakteristická pro kachexii, se v mnoha případech rozvíjí již záhy po vzniku nádoru, a to i u nemocných bez ztráty celkové hmotnosti. Nádorová kachexie je proto dnes považována za časný fenomén a její klinický obraz se nezřídka vyskytuje i u lokalizované choroby.

Spektrum klinické manifestace u nádorové kachexie kolísá od převažující anorexie s nízkým příjmem stravy až po převažující ztrátu tělesné hmoty, k níž může docházet i když je příjem stravy vcelku zachován. Anorexie může být někdy tak výrazná, že téměř úplně znemožní příjem stravy. Měřený příjem stravy však nemá těsnou korelaci ke stupni kachexie. Navíc snížený příjem stravy může být pouhou adaptací na sníženou tělesnou hmotnost a sníženou fyzickou aktivitu.

Protože se oba popsané projevy, anorexie a ztráta tělesné hmotnosti, velmi často navzájem doprovázejí a vytvářejí tak vlastně společný syndrom, používá zahraniční literatura pojem **syndrom nádorové anorexie a kachexie** (*cancer anorexia/ cachexia syndrome, CACS*).

Ztráta tělesné hmotnosti je reprezentována více či méně proporcionální ztrátou svalové tkáně a tukové tkáně. Nápadným rysem je zvláště progresivní ztráta svalové hmoty, která je obvykle ireverzibilní. V těžkých případech může nemocný ztratit až 75 % příčně pruhovaného svalstva a 80 % celotělového tuku (2). Deplece svalů sdílí některé rysy se sarkopenií ve stáří (3).

Důsledkem úbytku tělesné hmotnosti je celková tělesná slabost a porucha funkce orgánů, včetně srdečního svalu a dýchacího svalstva (tabulka 1). Kachexie je nezávislá na velikosti nádoru. Symptomy kachexie reprezentují spíše biologické chování nádoru než pouze jeho rozsah. Klinický význam kachexie spočívá především v tom, že negativně ovlivňuje celkovou prognózu nádorového onemocnění. U 20 % zemřelých onkologických pacientů je kachexie v sekčním nálezu hlavní příčinou smrti (1).

Navzdory vysoké prevalenci a významnému vlivu na morbiditu i mortalitu je klinický vý-

znam nádorové kachexie v klinické praxi dosti přehlížen a terapie je nezřídka zahajována až v pokročilém stadiu, kdy je její efekt již omezený.

Význam nádorové kachexie

Přítomnost kachexie u nádorového onemocnění má silný prognostický význam. Signifikantní ztráta hmotnosti je nezávislým ukazatelem prognózy, i když je do multivariátní analýzy zahrnuto klinické stadium a typ nádoru. Negativní vliv nádorové kachexie na prognózu choroby je často větší, než vliv histologického typu nádoru nebo stadia choroby. Existuje inverzní korelace mezi stupněm kachexie a přežíváním nemocného.

Už tak malá ztráta hmotnosti, jakou je 5 %, má u velkého souboru nemocných významný nepříznivý vliv na průměrné dlouhodobé přežívání onkologických nemocných (1). Tato ztráta

Tabulka 1. Projevy syndromu nádorové anorexie a kachexie

anorexie
progredující ztráta tělesné hmotnosti (proporcionální ztráta svalové a tukové hmoty)
celková tělesná slabost (asténie)
špatný výkonnostní stav (<i>performance status</i>)
psychická deprese, apatie
anémie

zhoršuje měřitelné fyziologické parametry, jako jsou imunitní odpověď nebo srdeční a plicní funkční testy.

Pokud ztráta hmotnosti přesáhne 15 %, dochází již ke klinicky významnému úbytku fyziologických funkcí (1). Porucha funkce zažívacího traktu se projevuje snížením střevní motility a poklesem produkce trávicích enzymů, což může dále zhoršovat využití živin ze stravy.

Při ztrátě hmotnosti převyšující 30 % je již ztráta netukové tělesné hmoty (nezbytné pro přežití) tak velká, že se pacient dostává do blízkosti smrti, jejíž příčinou může být (nezávisle na stavu nádoru) kachexie (1).

Velmi závažné je, že nemocní s nádorovou kachexií mají zvýšené riziko nežádoucích účinků onkologické léčby a mají více komplikací. Dobře dokladovaným faktem je horší odpověď na protinádorovou léčbu a zvýšené riziko jejího selhání u nemocných s kachexií proti nemocným v dobrém nutričním stavu (1).

Prognostický význam symptomů nádorové kachexie již u lokalizovaného nádoru nejlépe vyplývá ze studie 250 nemocných s karcinomem ledviny, klasifikovaným jako T1N0M0. Alespoň jeden ze čtyř symptomů (anorexie, ztráta hmotnosti, tělesná slabost nebo snížená hladina albuminu) se v době diagnózy vyskytl u 14,8 % nemocných, u nichž pak bylo zjištěno signifikantně vyšší riziko rekurence nádoru (rizikový poměr, *hazard ratio*, HR 3,0, $p = 0,032$) a kratší specifické přežívání (HR 4,4, $p = 0,011$), a to i při zohlednění velikosti nádoru, histologického stupně malignity a výkonnostního stavu pacienta. Podle multivariantační analýzy byly nezávislými signifikantními prognostickými faktory kachexie, velikost nádoru a stupeň malignity

Tabulka 2. Metabolické abnormality u nádorové kachexie

Metabolismus sacharidů
převaha anaerobního odbourávání glukózy za vzniku laktátu
zvýšení glukoneogeneze (endogenní produkce glukózy z laktátu, aminokyselin a glycerolu)
zvýšený obrat glukózy (vzestup aktivity Coriho cyklu: glukóza-laktát-glukóza)
glukózová intolerance, inzulinová rezistence
Metabolismus lipidů
lipolýza v tukové tkáni, úbytek tělesného tuku
snížená aktivita lipoproteinové lipázy (snížené ukládání tuku do tukové tkáně)
zvýšené hladiny lipidů v plazmě
Metabolismus proteinů
zvýšený rozpad bílkovin kosterního svalu (katabolismus bílkovin)
snížení syntézy svalových bílkovin
zvýšená syntéza bílkovin akutní fáze v játrech

(*grade*), přičemž pro přežívání bez relapsu měla nejvýraznější negativní vliv kachexie (4).

Neméně významným faktem je, že nádorová kachexie se sdružuje s horším výkonnostním stavem (*performance status*) a sníženou kvalitou života.

Patogeneze nádorové kachexie

Příčina nádorové kachexie dnes není známa, ale je téměř jisté, že její povaha je multifaktoriální a že jejím podkladem je komplexní metabolická porucha. Metabolické změny jsou u nádorové kachexie podstatným rozdílem proti prostému hladovění (tabulka 2).

Asi polovina nemocných s nově diagnostikovaným nádorem má známky **reakce akutní fáze**, jejíž úroveň může být měřena hladinou C-reaktivního peptidu (CRP). Reakce akutní fáze se pozitivně sdružuje se ztrátou tělesné hmotnosti, s přítomností hypermetabolizmu, s anorexií a nepříznivou prognózou (5). Nepříznivý význam zvýšené hladiny CRP byl prokázán u řady různých nádorů (plic, mnohočetného myelomu, maligního lymfomu, nádorů ovaria, ledvin a zažívacího traktu). U gastroezofageálních nádorů byla před operační hladina CRP přesnějším ukazatelem krátkodobé prognózy za 1 rok po chirurgické resekci než stadium choroby.

Reakce akutní fáze je provázena snížením hladiny albuminu, který se takto stává negativním reaktantem akutní fáze. **Hypoalbuminémii** však není možno vysvětlit snížením jeho tvorby, protože celková syntéza albuminu je u nádorové kachexie zachována na podobné úrovni jako u zdravých jedinců. Mechanizmem poklesu hladiny albuminu je spíše transkapilární únik při zvýšené mikrovaskulární permeabilitě.

Reakce akutní fáze je indukována prozánětlivými cytokiny, uvolňovanými do cirkulace jak buňkami nádoru, tak řadou buněk v okolí nádorového ložiska. Tři různé kategorie mediátorů, zúčastněných při nádorové kachexii, ukazuje tabulka 3.

Nádor sám zpočátku produkuje prozánětlivé cytokiny na lokální úrovni. V okolí nádoru tyto

Tabulka 3. Mediátory kachektického procesu

Prozánětlivé cytokiny	tumor nekrotizující faktor- α , TNF- α interleukin-1, IL-1 interleukin-6, IL-6 interferon- γ , IFN- γ	jsou produkovány monocyty/makrofágy hostitele ovlivňují negativně apetit nekorelují se stupněm kachexie
Specifické nádorové produkty	proteolýzu indukující faktor, PIF lipidy mobilizující faktor, LMF	jsou produkovány nádorem nemají žádný vliv na apetit silně korelují se stupněm kachexie
Neuroendokrinní stresová odpověď	kortisol myostatin	

mediátory vyvolávají aktivaci imunitního systému organismu, jehož cílem je lokální omezení růstu nádoru.

Abnormální reakce na přítomnost nádoru pak může vést až k systémové zánětlivé odpovědi.

Je mimořádně zajímavé, že indukce prozánětlivé cytokinové kaskády může nejen podporovat rozvoj nádorové kachexie, ale také vytvořit prostředí podporující růst nádoru. Zvýšené sérové koncentrace některých prozánětlivých cytokinů skutečně korelují s progresí nádoru. Na druhé straně však hladiny cytokinů v krvi nejsou spolehlivým ukazatelem kachektického procesu. Možným vysvětlením je epizodické uvolňování cytokinů a také fakt, že působí i parakrinním mechanismem na lokální úrovni (6).

Hlavním induktorem syntézy bílkovin akutní fáze v hepatocytech je IL-6. Sérová koncentrace IL-6 koreluje s hladinou CRP. Na druhé straně má IL-6 antitumorózní potenciál. Paradoxní dvojí úloha IL-6 v interakci nádoru s organizmem spočívá v tom, že IL-6 může jak inhibovat růst nádoru, tak podporovat rozvoj nádorové kachexie.

Některé metabolické změny u nádorové kachexie, jako je zvýšená lipolýza v tukové tkáni a zvýšená degradace svalových bílkovin, mohou být vysvětleny účinkem TNF- α , který je produkován makrofágy pacienta při odpovědi na přítomnost nádoru. I když TNF- α není v cirkulaci zvýšený vždy, jeho blokáda specifickými protilátkami vede k částečnému zmírnění některých metabolických změn.

V experimentu má TNF- α potenciál vyvolávat symptomy kachexie, ale při opakované aplikaci se brzy vyvíjí tolerance a příjem stravy i hmotnost zvířat se upravují k normě. TNF- α může hrát úlohu v zahájení kachektického procesu, ale je nepravděpodobné, že by sám byl zodpovědný za kachexii u chronických stavů.

Úloha cytokinů je tedy důležitá, ale nemůže vysvětlit celý komplexní mechanismus nádorové kachexie bez zbytku. Kachexie také jistě není způsobena jedním cytokinem, ale spíše se na jejím vzniku podílí více cytokinů současně. Navíc

je v poslední době poznávána úloha protizánětlivých cytokinů (IL-4, IL-10 a dalších), které mohou mít potenciál potlačení kachektického procesu.

Svalová deplece je způsobena nerovnováhou mezi syntézou a rozpadem bílkovin, který se týká především myofibrilárních proteinů, aktinu a myosinu. Ze všech tří metabolických cest odbourávání bílkovin v buňce je zřejmě nejdůležitější ATP dependentní proteolýza systémem ubiquitin-proteasom, která se na degradaci svalových bílkovin podílí z 80–85 %. Tento systém proteolýzy využívá enzymatické kaskády, v níž se řada molekul ubiquitin kovalentně váže na proteinový substrát, který je potom degradován v tubulární struktuře proteasomu. Expresí ribonukleové kyseliny (mRNA) ubiquitinu ve vzorcích ze svalové biopsie před operací nádoru žaludku byla zvýšena i u nemocných se ztrátou hmotnosti menší než 5 %, přičemž nejvyšší hodnoty měli pacienti s pokročilým nádorovým onemocněním (7).

Jedním z aktivátorů systému ubiquitin-proteasom (vedle např. TNF- α) je proteolýzu indukující faktor (PIF). PIF je glykoprotein (24 kDa) produkovaný nádorovými buňkami, který je zjištělý v moči nemocných s nádory, pokud ztrácejí na váze více než 1 kg za měsíc. PIF působí přímo na svalovou tkáň tím, že aktivuje proteasom prostřednictvím intracelulárního přenašeče informace, 15-hydroxy-eikosatetraenové kyseliny (15-HETE). Na této úrovni je možno aktivaci proteasomu tlumit podáváním n-3 nenasycené mastné kyseliny eikosapentaenové (EPA). Protože PIF také stimuluje aktivaci nukleárního faktoru- κ B, zvyšuje produkci cytokinů IL-6 a IL-8 a podporuje tak rozvoj prozánětlivé odpovědi (5, 8).

Systémová zánětlivá odpověď je spjata s poklesem anabolické hormonální aktivity. Na této úrovni může mít významnou úlohu myostatin, negativní regulátor svalové hmoty, který je strukturálně příbuzný transformujícímu růstovému faktoru beta (transforming growth factor- β , TGF- β). Zvýšená exprese myo statinu ve svalové tkáni a jeho uvolňování do oběhu jsou spojeny se ztrátou hmotnosti pokusných zvířat. Předpokládá se, že inhibice myostatinu by mohla zvýšit objem svalové hmoty u nádorové kachexie (7).

Na progresivním úbytku tukové tkáně se podílí lipidy-mobilizující faktor (LMF), který je produkován nádorovými buňkami a je zjištělý v moči pacienta. Působí přímo na tukovou tkáň, kde stimuluje lipolýzu pravděpodobně prostřednictvím β -3 adrenoreceptorů. Zvýšená oxidace mastných kyselin přitom nemusí vést k využití

energie, pokud dochází k rozpojení buněčné respirace s fosforylací. Taková porucha by mohla být způsobena bílkoviny, regulujícími energetický metabolismus na mitochondriální úrovni (uncoupling proteins).

Blokáda β -3 adrenoreceptorů pomocí specifických antagonistů poskytuje při nádorové kachexii teoretickou možnost terapeuticky redukovat ztrátu tuku (9).

Patofyziologie nádorové anorexie

Prozánětlivé cytokiny mohou přestupovat hematoencefalickou bariéru, aktivovat centrální cytokinové systémy a vyvolávat anorexii. V experimentu je efekt cytokinů na vznik anorexie silnější, pokud jsou podány přímo do centrálního nervového systému (CNS).

Jedním z primárních mediátorů anorexie by mohl být IL-1, který v hypotalamu stimuluje uvolnění anorexigenního serotoninu, tlumí signalizaci neuropeptidu Y (viz níže) a vyvolává pocit časně sytosti, fenomén dobře známý u nádorové kachexie z klinické praxe. Ve zvířecích modelech hrají zvýšené hladiny IL-1 a také TNF- α podstatnou roli při vzniku nádorové anorexie. Také experimentálně zvýšená produkce IL-6 v CNS vede ke snížení příjmu stravy pokusných zvířat (6).

Fyziologicky závisí centrální signály apetitu na souhře dvou typů neuronů, které se nacházejí v nucleus arcuatus v hypotalamu. Orexigenní signály vycházejí z neuronů produkujících neuropeptid Y (NPY neuronů), anorexigenní signály pak z neuronů produkujících proopiomelanokortin (POMC neuronů). Na regulaci obou typů těchto signálů se významně podílejí periferní cirkulující hormony, leptin a grelin (6).

Anorexigenní peptid **leptin** cirkuluje v krvi v hladinách proporcionálních velikosti tělesného tuku. Je produkován adipocyty do krve a je významným faktorem regulujícím příjem stravy, tělesnou hmotnost a bilanci energie. Snižuje příjem stravy a zvyšuje výdej energie. Leptin vstupuje do mozkové cirkulace, kde v hypotalamu tlumí orexigenní peptidy (zejména NPY) a stimuluje anorexigenní peptidy (zejména POMC a z něho vznikající α -melanocyty stimuluující hormon, α -MSH). Cirkulující hladiny leptinu však u různých typů nádorů nejsou vysoké, naopak bývají sniženy a leptin sám není zodpovědný za nádorovou anorexii.

Grelin je jediným hormonem, který působí jako orexigen. Je produkován v žaludku v reakci na hladovění. Jeho cirkulující hladiny prudce stoupají před jídlem a naopak rychle klesají na konci jídla. Významná exprese grelinových receptorů je nalézána v hypotalamu na neuronech pro-

dukujících neuropeptid Y. Grelin antagonizuje anorexii indukovanou leptinem.

Bazální hladina grelinu u kachektických pacientů s plicním nádorem je zvýšená a podobně je tomu při anorexii po chemoterapii, nejspíše jako kompenzační mechanismus. Efekt aplikace grelinu onkologickým pacientům není znám.

Je zřejmé, že interakce mezi rostoucím nádorem a imunitním systémem organismu vede k dysbalanci mezi orexigenními a anorexigenními cestami. Periferní signály oznamující deficit energie se sice dostávají do hypotalamu, ale cytokiny způsobují, že hypotalamus nereaguje, což udržuje kachektický proces.

Klíčovou úlohu zde pravděpodobně má aktivace anorexigenního **melanokortinového systému** v hypotalamu vlivem cytokinů. Systém NPY by za normálních okolností byl schopen tlumit vliv melanokortinového systému, ale při nádorové anorexii je dysfunkční. U zvířat s nádorovou anorexií bylo sice zjištěno zvýšení mRNA pro NPY, nebylo však následováno zvýšením koncentrace NPY v hypotalamu (6).

Příznivý účinek u experimentální nádorové anorexie má antagonist melanokortinových receptorů (podtypu 3 a 4), po jehož aplikaci do CNS dochází k dlouhodobému zvýšení příjmu stravy pokusných zvířat. Melanokortinový systém se tak stává potenciálním cílem léčby nádorové anorexie a kachexie.

Další faktory působící při vzniku nádorové kachexie

Interakce nádoru s hostitelem nemusí být jediným faktorem vzniku kachexie. V poslední době je rozpoznávána významná úloha **věku pacienta** a habituální úrovně jeho fyzické aktivity (9).

Významná část nádorových onemocnění vzniká ve vyšším věku, který je obecně charakterizován změnami tělesného složení s úbytkem svalové hmoty, sarkopenií. **Sarkopenie** se fyziologicky rozvíjí již od věku kolem 50 roků. Jednou z možných příčin je pokles hladiny testosteronu. Za normálních okolností dochází postprandiálně k **anabolické odpovědi na přísun živin** (zvýšení celotělové syntézy bílkovin o 50 %), která kompenzuje ztrátu svalových bílkovin, pokud k ní při předchozím hladovění došlo. Ve stáří je anabolická odpověď na přísun živin oslabena a u nádorové kachexie je dále zhoršována při systémové zánětlivé odpovědi.

Fyzická aktivita představuje významný podnět pro syntézu svalových bílkovin. U nádorových onemocnění je fyzická aktivita často snižena, což může být způsobeno primárně vli-

Tabulka 4. Možnosti multimodálního přístupu k léčbě nádorové kachexie

Nutriční přístup		Farmakologický přístup
výživná strava		nesteroidní antiflogistika
nutriční supplement (sipping)		megestrol-acetát
enterální výživa	n-3 polynenasycené MK	kortikosteroidy
parenterální výživa	fyzická aktivita	anabolické androgenní steroidy

vem rostoucího nádoru, nebo může jít o adaptaci na snížený příjem energie. V každém případě však snížená tělesná aktivita může prohlubovat sarkopenii, protože se snižuje stimulační vliv svalové aktivity na anabolickou odpověď po přísunu aminokyselin. Při tělesné inaktivitě je proti běžné fyzické aktivitě k dosažení stejného postprandiálního anabolického efektu nezbytný vysoký přívod bílkovin (9).

Syntéza bílkovin akutní fáze, reprezentovaná fibrinogenem, je zvýšená i u nemocných s nádorovou kachexií, kteří ztrácejí tělesnou hmotnost. Zvýšení syntézy fibrinogenu je patrně nalačno a dále významně narůstá při enterální výživě. To by ovšem znamenalo, že výživa může stimulovat jeden ze základních mechanismů, které v konečném důsledku vedou ke ztrátě netukové tělesné hmoty.

Širší koncept patogeneze nádorové kachexie, zahrnující faktory věku a fyzické aktivity, má dopad na léčebnou strategii tohoto stavu.

Léčba nádorové kachexie

V klinické praxi zůstává dnes nádorová kachexie často neléčena až do pozdního stadia, kdy však už jsou terapeutické možnosti značně omezené. Samotná nutriční terapie u již rozvinuté nádorové kachexie je neúčinná. Vzhledem k závažným důsledkům podvýživy u pacienta s nádorovým onemocněním je proto třeba zdůraznit, že dnešní léčba nádorové kachexie závisí spíše na její prevenci než na zvládnutí již rozvinutého stavu.

Nádorová kachexie je přinejmenším částečně preventabilní fenomén. Pokud je **nutriční terapie** zahájena včas, ještě dříve než dojde k velké ztrátě hmotnosti a vyčerpání organismu, je možno zmírnit ztrátu hmotnosti nebo i udržet uspokojivý nutriční stav.

Základem nutriční terapie je podrobná **dietní rada** s doporučením **výživné stravy** bohaté na bílkoviny, důsledná léčba všech symptomů omezujících příjem stravy a popíjení energeticky denzního **supplementu se zvýšeným obsahem bílkovin**. Nutriční podpora musí být podávána systematicky po dostatečně dlouhou dobu, zejména tam, kde existuje reálná možnost úspěšné onkologické léčby. Efekt konvenční nutriční terapie u pacienta s nádorem provázeným systémovou zánětlivou odpovědí je menší, než

je tomu u neonkologických nemocných. V lačném stavu je katabolismus bílkovin u nemocných s nádorovou kachexií větší než u zdravých jedinců. Potřeba bílkovin je výrazně zvýšena mimo jiné i proto, že spektrum aminokyselin uvolněných ze svalové proteolýzy se liší od spektra aminokyselin potřebných pro syntézu bílkovin akutní fáze v játrech (*mismatch*). Přesto však po nutričním supplementu s vysokým obsahem energie i bílkovin, podávaném v krátkých intervalech po třiceti minutách, došlo k poklesu rozpadu bílkovin na úroveň blízkou normálním jedincům. Celotělová syntéza bílkovin byla dokonce vyšší než u zdravých jedinců bez předchozího úbytku hmotnosti, což ukazuje na význam nutričního přístupu. Dosud však nebyl stanoven žádný nutriční protokol, kterým by bylo možno zcela zabránit ztrátě hmotnosti u pacienta s nádorem.

Nezbytnou součástí nutriční podpory je fyzická aktivita, která stimuluje anabolický efekt podávané výživy.

U nemocných s výraznou systémovou zánětlivou odpovědí je vysokoproteinová výživa provázena nárůstem syntézy bílkovin akutní fáze. Proto se stává nezbytnou současná intervence zaměřená k potlačení zánětlivé odpovědi.

Nesteroidní antiflogistika (ibuprofen, indometacin) snižují hladiny bílkovin akutní fáze, IL-6 a kortisolu a do určité míry upravují kinetiku bílkovin u kachetizujících nemocných s nádorem. Snižují také klidový energetický výdej a mohou stabilizovat tělesnou hmotnost a kvalitu života u nemocných. Nově přicházejí do úvahy inhibitory cyklooxygenázy-2, jejichž exprese je zvýšena u řady nádorů, ale klinické studie o jejich efektu zatím chybí (5, 7).

Kyselina eikosapentaenová (EPA) je esenciální polynenasycená mastná kyselina řady omega-3, obsažená ve velkém množství v rybím oleji (přibližně 18 %). Má potenciál zmírnit systémovou zánětlivou odpověď a tlumit aktivitu proteasomu. Několik klinických studií ukázalo příznivý vliv n-3 polynenasycených mastných kyselin (*polyunsaturated fatty acids*, PUFA) na stabilizaci tělesné hmotnosti nemocných s nádorem pankreatu, zejména pokud nemocní současně dostávali nutriční supplement. U části nemocných byl pozorován mírný nárůst netukové tělesné hmoty a zlepšení kvality života (10, 11).

I když v poslední době dvě velké studie nepotvrdily předpokládaný účinek n-3 PUFA, předpokládá se, že tyto látky určitý efekt mají (12, 13). Při definitivním hodnocení záleží na ověření spolupráce nemocných, pokud se týká skutečně užívaného množství supplementu. Některé studie ukázaly závislost efektu na plazmatických hladinách n-3 PUFA a jindy byly zjištěny zvýšené hladiny n-3 PUFA i v krvi pacientů kontrolní skupiny, což naznačuje možnost užívání doplňků pacienty kontrolní skupiny bez vědomí lékařů. Hodnocení efektu je navíc problematické, protože se nemusí promítat do nárůstu tělesné hmotnosti, ale do zvýšení fyzické aktivity, aniž by došlo ke vzestupu hmotnosti (14, 15).

U nemocných s výraznou anorexií a nízkým příjmem stravy přichází do úvahy farmakologická stimulace apetitu. **Kortikosteroidy** (prednison nebo dexametazon) zlepšují proti placebo významně chuť k jídlu, ale neovlivňují pokračující ztrátu hmotnosti, jejich účinek je krátkodobý, přetrvávající v průměru pouze 4 týdny a mají četné nežádoucí účinky.

Gestagenní hormony, zejména **megestrol acetát** (MA), účinným způsobem zvyšují chuť k jídlu u nemocných s nádorovou anorexií a na rozdíl od kortikosteroidů jejich efekt přetrvává po celou dobu léčby a u podstatné části nemocných dochází i ke vzestupu tělesné hmotnosti.

Mechanismem účinku je ovlivnění centrálních příčin anorexie a fenoménu časného nasycení. MA může působit cestou neuropeptidu Y na úrovni hypotalamu. Část účinku spočívá v redukcí patologicky zvýšených hladin prozánětlivých cytokinů.

Signifikantní účinek megestrol acetátu byl opakovaně potvrzen několika velkými placebem kontrolovanými studiemi u pacientů s pokročilým nádorovým onemocněním (16). Vzestup tělesné hmotnosti se týká především tukové hmoty, u části nemocných může dojít i k retenci tekutin, ale nedochází k nárůstu netukové tělesné hmoty. Tomu zřejmě odpovídá i fakt, že MA neovlivňuje dva hlavní aspekty nádorové kachexie, jako jsou přežívání nemocných a celková kvalita života.

Kanabinoidy, látky z marihuany (zejména **dronabinol**), jsou známy svým hyperfagickým a antiemetickým účinkem. V poslední době provedená multicentrická studie III. fáze u nemocných s pokročilým inkurabilním nádorem však nepotvrdila proti placebo významný účinek ani na apetit, ani na kvalitu života (17).

Anabolické androgenní steroidy reprezentují velkou skupinu látek schopných stimulovat syntézu svalových bílkovin, mají

však významné nežádoucí účinky. Syntetické deriváty testosteronu (zejména nandrolon-dekanoát a oxandrolon) mají vyšší anabolický a nižší androgenní účinek než samotný testosteron. U onkologických pacientů bylo při jejich krátkodobém podávání (1–4 měsíce) dosaženo zmírnění ztráty hmotnosti a příznivého ovlivnění netukové tělesné hmoty, výkonnostního stavu i kvality života, bez významných nežádoucích účinků. Tyto slibné výsledky však vyžadují potvrzení efektu v kontrolovaných studiích, a to včetně zhodnocení dlouhodobého efektu i nežádoucích účinků (7).

Závěr

Konvenční nutriční podpora sama o sobě je obvykle nedostatečnou terapií nádorové cachexie, zejména v její pozdější, plně vyjádřené fázi. Optimálním přístupem je časná intervence spolu s účinnou protinádorovou terapií. V období tělesné inaktivity je vzhledem ke snížené anabolické odpovědi na podávané živiny nutný zvýšený příjem bílkovin. Při reakci akutní fáze je upřednostněna syntéza bílkovin v játrech před syntézou svalových bílkovin, a proto se vedle příjmu živin stává nezbytnou protizánětlivá intervence. Terapie by měla být multimodální. Měla by zahrnovat podávání vysokoproteinové

výživy v kombinaci s protizánětlivou léčbou za současné podpory fyzické aktivity s cílem stimulovat postprandiální anabolickou odpověď.

Literatura

1. Tisdale MJ. Cachexia in cancer patients. *Nature Reviews* 2002; 2: 862–871.
2. Barber MD, Ross JA, Fearon KCH. Cancer cachexia. *Surg Oncol* 1999; 8: 133–141.
3. Kotler DP. Cachexia. *Ann Int Med* 2000; 133: 622–634.
4. Kim HL, Han KR, Zisman A, Figlin RABelldegrun AS. *J Urol* 2004; 171: 1810–1813.
5. Deans C, Wigmore SJ. Systemic inflammation, cachexia and prognosis in patients with cancer. *Curr Opin Clin Nutr* 2005; 8: 265–269.
6. Ramos EJB, Suzuki S, Marks D, Inui A, Asakawa A, Meguid MM. Cancer anorexia-cachexia syndrome: cytokines and neuropeptides. *Curr Opin Clin Nutr* 2004; 7: 427–434.
7. Muscaritoli M, Bossola M, Bellantone R, Fanelli FR. Therapy of muscle wasting in cancer: what is the future? *Curr Opin Clin Nutr* 2004; 7: 459–466.
8. Tisdale MJ. The 'cancer cachectic factor'. *Support Care Cancer* 2003; 11: 73–78.
9. Skipworth RJE, Stewart GD, Dejong CHC, Preston T, Fearon KCH. Pathophysiology of cancer cachexia: Much more than host-tumor interaction? *Clin Nutr* 2007; 26: 667–676.
10. Grimble RF. Nutritional therapy for cancer cachexia. *Gut* 2003; 52: 1391–1392.
11. Fearon KCH. The anticancer and anticachectic effects of n-3 fatty acids. *Clin Nutr* 2002; 21 Suppl 2: 73–77.
12. Jatoi A, Rowland K, Loprinzi ChL. An eicosapentaenoic acid supplement versus megestrol acetate versus both for patients with cancer-associated wasting: a North Central Cancer Treatment Group and National Cancer Institute of Canada Collaborative Effort. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2469–2476.

13. Fearon KCH, Barber MD, Moses AG et al. Double-blind, placebo controlled, randomised study of eicosapentaenoic acid diester in patients with cancer cachexia. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3401–3407.

14. Moses AWG, Slater C, Preston T et al. Reduced total energy expenditure and physical activity in cachectic patients with pancreatic cancer can be modulated by an energy and protein dense oral supplement enriched with n-3 fatty acids. *Br J Cancer* 2004; 90: 996–1002.

15. Fearon KCH, Meyenfeldt MF, Moses AWG 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.

16. Mategon F, Jatoi A. Megestrol acetate for the palliation of anorexia in advanced, incurable cancer patients. *Clin Nutr* 2006; 25: 711–715.

17. Strasser F, Luftner D, Possinger K et al. Comparison of orally administered cannabis extract and delta-9-tetrahydrocannabinol in treating patients with cancer-related anorexia-cachexia syndrome: a multicenter phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial from the Cannabis-In-Cachexia-Study-Group. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3394–3400.

Článek je převzatý z:
Onkologie, 2008; 2(3): 174-178.

doc. MUDr. Miroslav Tomiška, CSc.

Interní hematoonkologická klinika

LF MU a FN

Jihlavská 20, 625 00 Brno

e-mail: mtomiska@fnbrno.cz