

# Nádorová kachexia – prínosy a riziká nutričnej podpory vo svetle medicíny založenej na dôkazoch

MUDr. Silvia Cingelová, PhD.<sup>1</sup>, MUDr. Ján Rajec, PhD.<sup>2</sup>, doc. MUDr. Michal Mego, PhD.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Onkologická klinika FNŠP, Trnava

<sup>2</sup>Ústav farmakológie a klinickej farmakológie LF UK, Bratislava

<sup>3</sup>II. onkologická klinika LF UK a NOÚ, Bratislava

Nádorová kachexia je multifaktoriálny syndróm definovaný postupným úbytkom svalovej hmoty a vedie k funkčnému poškodeniu organizmu. Prítomnosť kachexie významne koreluje s nepriaznivou prognózou pacienta. Nie je však jasné, či ovplyvnenie nádorovej kachexie (napríklad zvýšením diétného príjmu nutričnou podporou) vedie k zlepšeniu prognózy. V článku sme sa zamerali na prínosy a riziká nutričnej podpory pri nádorovej kachexii vo svetle medicíny založenej na dôkazoch.

**Kľúčové slová:** liečba nádorovej kachexie, nutričná podpora, polynenasýtené mastné kyseliny.

## Cancer cachexia – benefits and risks of nutritional support in cancer cachexia in the light of evidence-based medicine

Cancer cachexia is a multifactorial syndrome, defined by progressive muscle wasting and leads to functional impairment of the organism. Cachexia incidence significantly correlates with unfavorable prognosis. It is unclear, however, whether influencing the cancer cachexia (eg, by increased dietary intake of nutritional support) could lead to improved patient's prognosis. In this article we focused on the benefits and risks of nutritional support in cancer cachexia in the light of evidence-based medicine.

**Key words:** cancer cachexia treatment, nutritional support, polyunsaturated fatty acids.

Onkológia (Bratisl.), 2013; roč. 8(3): 173–179

### Úvod

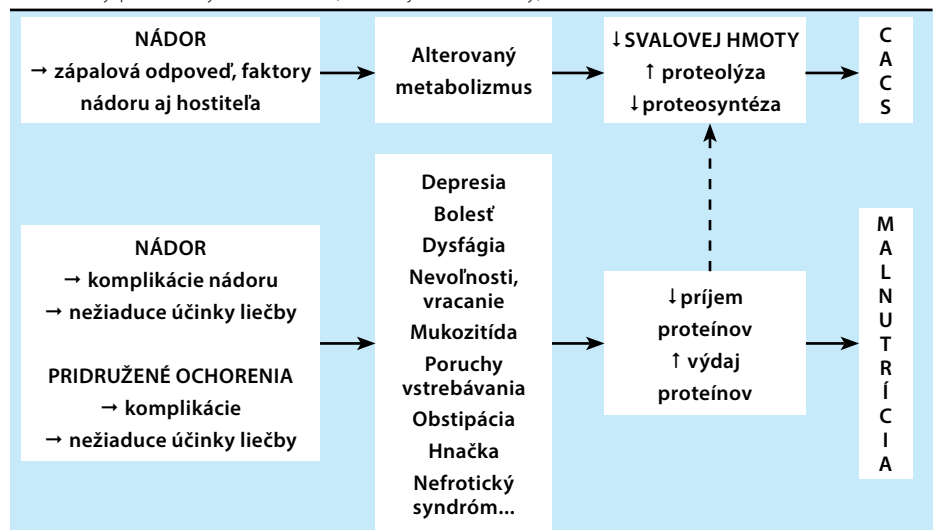
Pokrok v protinádorovej liečbe je očividný, napriek tomu zostávajú výsledky liečby pri metastatickej chorobe veľmi neuspokojivé. Neoddeliteľnú súčasť starostlivosti o onkologického pacienta predstavuje symptomatická a podporná liečba. Zahŕňa napr. podávanie analgetík v liečbe bolesti, korekciu anémie pri anemickom syndróme, podávanie antikoagulačnej liečby pri tromboembolizme alebo pokus ovplyvniť nádorovú kachexiu nutričnou intervenciou. V ostatnom období možno pozorovať snahu dosiahnuť protinádorový efekt ovplyvnením prejavov nádorového ochorenia. Ide o snahu analogickú k dieťaťu, ktoré očakáva vyliečenie chorého psa namočením jeho suchého nosa. Medicína založená na dôkazoch ukazuje, že takýto prístup nie je účinný, prípadne môže byť pre pacienta v určitých situáciách škodlivý. Jednou z týchto snáh môže byť aj ovplyvnenie nádorovej kachexie nutričnou intervenciou. Keďže pacienti s nádorovou kachexiou majú horšiu prognózu, teoreticky ovplyvnenie nádorovej kachexie pomocou nutričnej intervencie by malo viesť k zlepšeniu prognózy pacientov. V nasledujúcom článku sme sa zamerali na prínosy a riziká nutričnej podpory pri nádorovej kachexii vo svetle medicíny založenej na dôkazoch.

### Definícia

Nádorová kachexia je multifaktoriálny syndróm definovaný postupným úbytkom svalovej hmoty (pričom úbytok tukovej hmoty môže aj nemusí byť prítomný), ktorý nemožno zvrátiť konvenčnou nutričnou podporou a vedie k progresívnemu funkčnému poškodeniu organizmu. V patofyziológii sa uplatňuje negatívna proteo-

nová a energetická bilancia spôsobená rôznym stupňom kombinácie zníženého príjmu stravy a abnormálneho metabolizmu (1). Vzniká na podklade prebiehajúceho nádorového ochorenia a podľa súčasných poznatkov môže byť úplne vyliečená iba spolu s vyliečením nádoru (2). Vyskytuje sa u 30 – 85 % onkologických pacientov (v závislosti od typu nádoru), najčastejšie pri

**Schéma 1.** Kachexia-anorexia syndróm (Cancer cachexia - anorexia syndrome, CACS) vs. malnutričia a metabolizmus proteínov onkologického pacienta. V zjednodušenej schéme je hlavnou príčinou úbytku svalovej hmoty alterovaný metabolizmus na podklade nádorového ochorenia. K nedostatku proteínov prispieva rad sprievodných príznakov kachektického syndrómu (anorexia, patologická únava), ktoré sú tiež ovplyvnené systémovou zápalovou odpoveďou (horná časť schémy). Nutričný stav organizmu ešte zhoršujú faktory spôsobené lokalizáciou, veľkosťou a inými komplikáciami nádoru, komplikáciami onkologickej liečby, ako aj pridruženými ochoreniami a nežiaducimi účinkami liečby pridružených ochorení (v dolnej časti schémy).



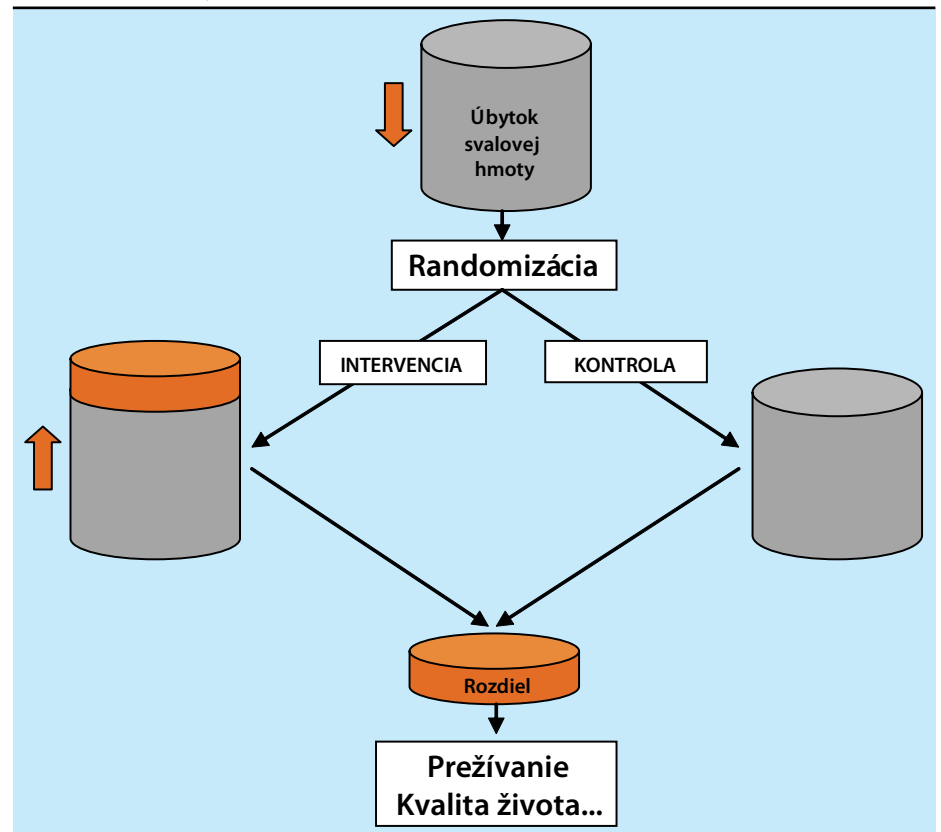
nádoroch horného gastrointestinálneho traktu, najmä pankreasu (až 85 % pacientov v čase stanovenia onkologickej diagnózy), a v pokročilých štádiách onkologického ochorenia (50 % – 80 % pacientov) (3). Predstavuje kontinuum troch klinicky relevantných štádií definovaných na základe klinických charakteristík pacienta: prekachexia, kachexia a refraktérna kachexia (1). Kachexia je často sprevádzaná úbytkom hmotnosti a podvýživou (malnutríciou); nie sú to synonymá, nie je však ľahké ich jednoznačne rozlíšiť (4).

### Patofyziológia

Mechanizmus vzniku kachexie stále nie je objasnený. Vplyv genetickej predispozície na vývoj kachexie je predmetom výskumu (5). Následkom nádorom indukovanej metabolickej a neuroendokrínnej deregulácie sa zvyšuje proteolýza a znižuje proteosyntéza v kostrovom svalu. Ďalšie príznaky kachektického syndrómu (anorexia, patologická únava) sú takisto ovplyvnené systémovou zápalovou odpoveďou, nemusia byť však vždy prítomné (6). Nutričný stav organizmu sekundárne zhoršujú faktory spôsobené lokalizáciou, veľkosťou a inými komplikáciami nádoru, komplikáciami onkologickej liečby, ako aj pridruženými ochoreniami a nežiaducimi účinkami liečby pridružených ochorení (schéma 1). K zložitosti problému prispievajú aj niektoré aspekty sociálneho a ekonomického postavenia pacienta (7, 8, 9).

Bezprostrednou príčinou kachexie je teda negatívna proteínová a energetická bilancia spojená s abnormálnym metabolizmom cukrov, tukov aj bielkovín (10). Tieto metabolické zmeny sú výsledkom pôsobenia faktorov nádoru, hostiteľa a ich vzájomnej interakcie (11). Už vo včasných štádiách kachexie je charakteristický cez ATP- a ubikvitínový proteolytický systém zvýšený katabolizmus svalových bielkovín, ktorý je indukovaný prokachektickými cytokínmi a PIF (proteolýzu indukujúci faktor, produkovaný nádorom) (11, 12). Syntéza svalových proteínov pritom môže byť nezmenená alebo znížená. Tieto zmeny sú zrejme zapríčinené preferenciou metabolizmu proteínov zápalovej odpovede pred stabilizáciou hmoty kostrového svalstva (12). Straty tukového tkaniva sú spôsobené lipolýzou, indukovanou najmä LMF (lipid mobilising factor, produkovaný nádorom) a zinok-alfa-2 glykoproteínom. U väčšiny kachektických pacientov je prítomný zvýšený pokojový energetický výdaj, ktorý je následkom predovšetkým nadmerného obratu proteínov (8) a nehospodárneho metabolizmu cukrov a tukov. Ešte viac prehľbuje negatívnu energetickú bilanciu, pretože straty energie nie sú kryté adekvátnym príjmom (11). V snahe kompenzovať tieto

**Schéma 2.** Ideálna randomizovaná štúdia, ktorá u pacientov s úbytkom svalovej hmoty testuje efektivitu liečby oproti neaktívnej kontrole (placebo, štandardná liečba). Cieľom je zistiť štatisticky významný rozdiel v prírastku svalovej hmoty a jeho vplyv na robustné klinické parametre – kvalitu života alebo celkové prežívanie.



energetické straty organizmus môže znižovať pohybový energetický výdaj, t. j. fyzickú aktivitu, čo takisto neprispieva k anabolizmu svalových bielkovín (12). Predmetom ďalšieho výskumu ostáva, či prípadným terapeutickým znížením pokojového energetického výdaja možno ovplyvniť fyzickú aktivitu, a tým aj kvalitu života pacienta (13). Výsledkom neuroendokrínnej deregulácie je nerovnováha medzi niektorými mediátormi anabolizmu (inzulín, rastový hormón a testosterón) a mediátormi katabolizmu (kortizol a myostatín). Onkologickí pacienti so stratami hmotnosti často majú inzulínovú rezistenciu, rezistenciu proti rastovému hormónu, hypogonádizmus, zvýšený sérový kortizol a signifikantne zvýšený pomer kortizol: inzulín a znížené hladiny testosterónu (12).

### Následky kachexie

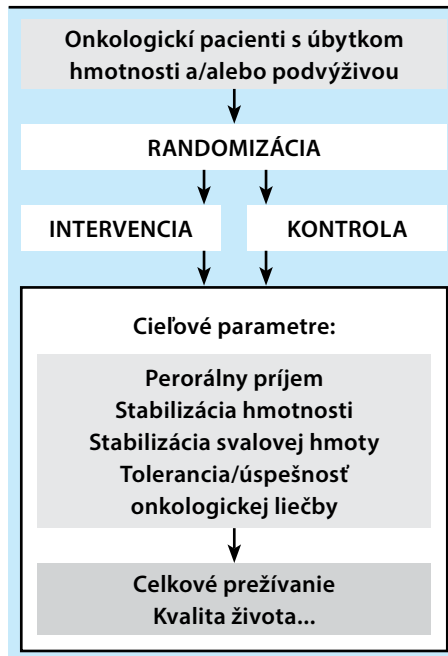
S kachexiou sa spája znížená pravdepodobnosť odpovede na onkologickú liečbu, horšia kvalita života pacientov a skrátené celkové prežívanie (survival) pacientov. Nie je však potvrdené, či ide o príčinnú súvislosť, alebo iba o koexistenciu týchto parametrov. Príčinou kachexie aj horšieho prežívania môže byť napr. agresívny profil nádoru, a teda nevieme, či ovplyvnením kachexie pri pretrvávajúcej progresii nádorového ochorenia môžeme zlepšiť napríklad prežívanie pacientov (14).

### Prínosy nutričnej podpory

Momentálne nie je jednoznačný konsenzus v manažmente kachexie vychádzajúci z poznatkov medicíny založenej na dôkazoch (15). I keď väčšina odborných spoločností odporúča nutričnú intervenciu s cieľom ovplyvniť nádorovú kachexiu (ESPEN, ASPEN), je pozoruhodné, že väčšina týchto odporúčaní je založená len na konsenze panelu expertov bez toho, aby boli podporené údajmi medicíny založenej na dôkazoch.

Na demonštráciu efektu intervencie je zo známych dôvodov najvhodnejšia randomizovaná, placebo kontrolovaná štúdia fázy III s adekvátnym počtom pacientov a adekvátnou štatistickou analýzou na báze intention-to-treat, prípadne metaanalýza. Ideálne by úspešnosť liečby potvrdila štúdia, ktorá u pacientov s dokumentovaným úbytkom svalovej hmoty testuje štatisticky významný vplyv intervencie na stabilizáciu svalovej hmoty v porovnaní s neaktívnou kontrolou. Prípadne vplyv tohto efektu na niektorý z robustných klinických parametrov, ako sú prežívanie alebo kvalita života (schéma 2). V literatúre však nenájdeme klinické štúdie, ktoré majú vo vstupných kritériách pacientov s kachexiou podľa úvodnej definície (1). Úbytok svalovej hmoty je dynamický parameter, vyžadujúci najmenej dve merania objemu svalovej hmoty s odstupom času. Nie je teda použiteľným vstup-

**Schéma 3.** Keďže v súčasnosti nie je pre úbytok svalovej hmoty štandardizovaný vstupný marker, autori štúdií sledujú pacientov s úbytkom telesnej hmotnosti alebo podvýživou. Cieľové parametre sú prírastok hmotnosti, prírastok svalovej hmoty, symptómy kachektického syndrómu (perorálny príjem, anorexia, patologická únava, výkonnostný stav), zlepšenie kvality života a prežívania.



ným parametrom. Riešením by bol napríklad vhodný index kostrového svalstva; referenčné hodnoty a štandardizované meranie takejto veličiny však momentálne nie sú k dispozícii (16). Pri súčasnej epidémii obezity v našich krajinách nie je ani index telesnej hmoty (BMI) presným markerom, keďže kachexiu vo včasnom štádiu môžu mať aj normostenickí alebo obézni pacienti. V dostupnej literatúre môžeme nájsť iba štúdie, ktoré testujú efektívnosť nutričnej podpory v populácii pacientov s úbytkom hmotnosti a/alebo podvýživou (dokumentovanou pomocou špecializovaných dotazníkov). I keď sú tieto parametre zaťažené subjektivitou, a meranie hmotnosti je skreslené zmenami v tukovej mase a extracelulárnej tekutine, ide o významné sprievodné znaky kachektického syndrómu.

Naším cieľom bolo nájsť randomizované štúdie, ktoré zisťovali prínos nutričnej intervencie u dospelých onkologických pacientov s úbytkom telesnej hmotnosti a/alebo podvýživou v rôznych klinických situáciách. Častými cieľovými parametrami boli tolerancia alebo úspešnosť onkologickej či chirurgickej liečby. Pri nutraceutikách bola snaha prostredníctvom ovplyvnenia zmeneného metabolizmu dosiahnuť stabilizáciu hmotnosti, svalovej hmoty a zmierniť symptómy kachektického syndrómu (anorexia, patologická únava, výkonnostný stav), ako aj zlepšiť kvalitu života a prežívania (schéma 3). Výsledky týchto štúdií sa môžu líšiť od tých s nutrične zmiešanou populáciou.

**Tabuľka 1.** Nutričná podpora podávaná v perioperačnom období pacientom s podvýživou, PN/EN vs. kontrola + úspešnejšia PN/EN, – úspešnejšia SPD, o nebol zachytený rozdiel, hPN – hypokalorická PN pooperačne. (Upravené podľa: (23))

Štúdia	Počet pacientov	Intervencia	Typ nádoru	Mortalita	Komplikácie		
					Celkové	Infekčné	GIT
Holter 1977 (20)	56	PN vs. SPD	GIT	o	o		
Müller 1986 (21)	113	PN vs. SPD	pažeráka, žalúdka		+		
Fan 1994 (22)	124	PN vs. SPD	hepatocelulárny karcinóm	o	+		
Bozzetti 2000 (18)	90	PN vs. SPD	GIT	+	+		
Meijerink1992 (A) (17)	151	PN/EN vs. SPD	žalúdka, hrubého čreva a rekta	o		+	
Wu 2006 (19)	468	PN/EN vs. hPN	GIT	+	+		

**Tabuľka 2.** Nutričná podpora podávaná v perioperačnom období pacientom s podvýživou, PN vs. EN + úspešnejšia PN, – úspešnejšia EN, o nebol zachytený rozdiel. (Upravené podľa: (23))

Štúdia	Počet pacientov	Intervencia	Typ nádoru	Mortalita	Komplikácie		
					Celkové	Infekčné	GIT
Meijerink 1992 (B) (17)	151	PN vs. EN	žalúdka, hrubého čreva a rekta	o	o		
Bozzetti 2001 (24)	317	PN vs. EN	GIT		–	–	+

### Podávanie nutričnej podpory pacientom s podvýživou v perioperačnom období

Mnohé randomizované klinické štúdie testovali úspešnosť perioperačnej parenterálnej nutričnej podpory (PN) v porovnaní s enterálnou nutričnou podporou (EN, tu sa myslí podávaná sondou) a štandardnou perorálnou diétou (SPD). Väčšina týchto štúdií nepotvrdila rozdiel v mortalite alebo v podiele pooperačných komplikácií (23). Niektorí autori dokonca zaznamenali zvýšenú mortalitu alebo morbiditu pri podávaní PN (23), no išlo o štúdie s nutrične zmiešanou populáciou. Z nutričnej podpory však **môžu profitovať niektorí pacienti so stredne ťažkou/ťažkou malnutríciou, pri predoperačnom podávaní 7 – 14 dní a pri zväžení možných rizík prípadného posunutia termínu operácie a rizík samotnej PN. Benefit sa ukazuje aj pre pacientov, ktorí podstupujú veľkú brušnú operáciu.** U pacientov s malnutríciou bol prínosom pri podávaní nutričnej podpory (PN aj EN) menší podiel celkových komplikácií (18, 19, 21, 22), v štúdií (17) aj menej infekčných komplikácií, a v štúdiách (18, 19) aj nižšia mortalita (tabuľka 1). EN v porovnaní s PN má u pacientov s funkčným gastrointestinálnym traktom výhodu v zachovaní integrity gastrointestinálneho traktu a v zjednodušenom manažmente glykémie. Má síce vyšší podiel gastrointestinálnych nežiaducich účinkov, ale menej infekčných komplikácií (24). V mortalite sa rozdiel nezaznamenal (17), (tabuľka 2). Väčšina klinických štúdií nepotvrdila benefit perioperačnej EN v porovnaní so SPD v zmysle morbidity alebo mortality. Týkali sa však populácie z hľadiska výživy

heterogénnej, u pacientov s podvýživou bránia štúdiám etické dôvody (23).

Nutričná podpora so špeciálnym zložením (glutamín, arginín, RNA a esenciálne mastné kyseliny) okrem svojej funkcie „stravy“ ovplyvňuje aj imunologické parametre. Štúdie (25, 26) preukázali výhody imunomodulačnej EN oproti PN/EN v znížení podielu infekčných komplikácií a celkových komplikácií. U.S. Summit on Immune-Enhancing Enteral Therapy vydal odporúčanie založené na štúdiách s kombinovaným podávaním arginínu, RNA a esenciálnych mastných kyselín (23) pre ich podávanie pacientom s malnutríciou 5 – 7 dní pri gastrointestinálnych operáciách alebo veľkých operáciách hlavy a krku. Iné ako perioperačné údaje k tejto EN nemáme k dispozícii.

### Nutričná podpora pacientov s podvýživou počas podávania protinádorovej liečby

Z výsledkov viacerých štúdií s nutrične zmiešanou populáciou vyplýva, že nutričná podpora neznižuje podiel nežiaducich účinkov chemoterapie, nezlepšuje odpoveď nádoru na liečbu ani prežívania. Pre významný podiel infekčných komplikácií PN sa rutinné využitie PN v tejto indikácii považuje za rizikové (23, 41).

U pacientov s nádormi gastrointestinálneho traktu, pažeráka, pľúc a s podvýživou nebol rozdiel v tolerancii alebo odpovedi na onkologickú liečbu a až na jednu výnimku (27) neprispela nutričná intervencia ani k stabilizácii hmotnosti. V prežívaní bol rozdiel v neprospech PN (tabuľka 3). Prehľady štúdií (33, 34) preukázali vyšší podiel komplikácií

parenterálnej výživy oproti enterálnej výžive, bez zlepšenia vo výsledkoch onkologickej liečby. V populácii pacientov s úbytkom hmotnosti štúdie autorov Baldwin a kol. (31) a Persson a kol. (32) nepotvrdili prínos diétného poradenstva a perorálnych nutričných doplnkov výživy v zmysle stabilizácie hmotnosti, prežívania alebo kvality života, i keď zaznamenali významné zlepšenie perorálneho príjmu oproti začiatku štúdie, (tabuľka 3). Štandardný problém v tomto type štúdií je limitovaná spolupráca pacientov – len 20 % pacientov užívalo predpísanú štúdióvu liečbu podľa protokolu, čo sa môže podpísať na hodnotiteľnosti výsledkov.

Rádioterapia nádorov hlavy, krku, brucha alebo panvy môže mať devastujúci účinok na tráviaci trakt. Máme však len nekonzistentné údaje o využití nutričnej podpory u pacientov s úbytkom hmotnosti počas rádioterapie. Prínos rutinného podávania PN alebo EN počas rádioterapie hlavy, krku, brucha alebo panvy nebol potvrdený. V dostupných štúdiách síce podávanie EN/PN viedlo k stabilizácii hmotnosti, ale bez štatisticky významného vplyvu na úspešnosť liečby či prežívanie (36, 37, 38). Zaujímavosťou sú štúdie autorov Ravasco a kol. (39, 40), ktoré v nutrične zmiešanej populácii pacientov s nádormi krku a kolorekta dokumentovali rovnaké alebo lepšie výsledky diétného poradenstva ako PND vo zvýšení energetického príjmu, kvality života a tolerancie rádioterapie.

Nutričná podpora by mala byť rezervovaná pre pacientov, ktorí majú sťažený perorálny príjem ako následok komplikácií samotného nádoru alebo liečby, napríklad s ťažkou enteritídou alebo mukozitídou (23, 41).

### Nutričná podpora v paliatívnej liečbe

Pri inkurabilnom pokročilom ochorení je podávanie nutričnej podpory indikované len zriedka. Prínos diétného poradenstva nebol zatiaľ stanovený. Z etických dôvodov je zložitá realizovať randomizovanú klinickú štúdiu v tejto skupine pacientov. Primárnym cieľom paliatívnej liečby by malo byť zachovanie najlepšej možnej kvality života pacienta a je potrebné zvážiť riziká nutričnej podpory, ktoré ju môžu v konečnom dôsledku znížiť (viď nižšie) (23).

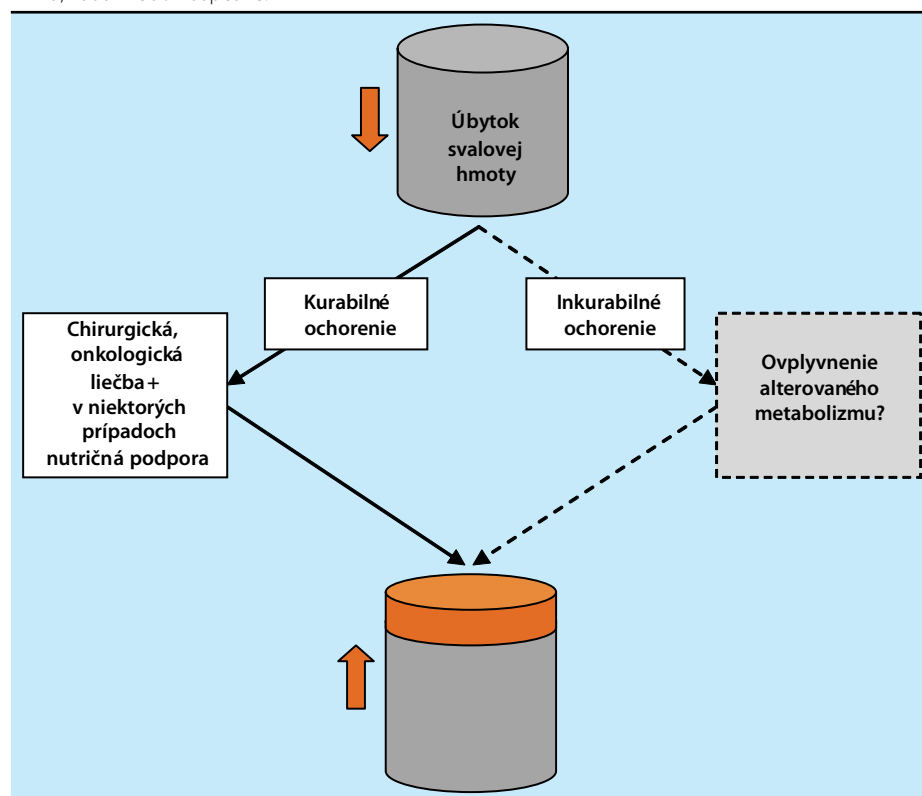
### Perorálne výživové doplnky s omega-3-polynenasýtenými mastnými kyselinami

Kachexia je komplexný, dlho sa vyvíjajúci proces spustený systémovou zápalovou odpoveďou. Po vyliečení nádorového ochorenia sa normalizujú metabolické abnormality indukované tumorom a jeho interakciou s hostiteľom, čím sa zvráti aj kachexia. Ak vyliečenie nie je

**Tabuľka 3.** Nutričná podpora podávaná pacientom s podvýživou počas chemoterapie, PN/EN/PND/DP vs. SPD kontrola + úspešnejšia intervencia, – úspešnejšia SPD, o nebol zachytený rozdiel. PND – perorálne nutričné doplnky, DP – diétno poradenstvo (Upravené podľa: (23), (15))

Štúdia	Počet pac.	Intervencia	Typ nádoru	Hmotnosť	Tolerancia protinád. liečby	Liečebná odpoveď	Prežívanie	Kvalita života
Bozzetti 1998 (27)	50	EN vs. SPD	pľúc, hrubého čreva a rekta	+	o	o	o	
Jin 1999 (28)	92	PN vs. SPD	GIT	o				
Jordan 1981 (29)	65	PN vs. SPD	pľúc		o	o	–	
Nixon 1981 (30)	50	PN vs. SPD	hrubého čreva a rekta		o	o	–	
Persson 2002 (31)	142	DP + PND vs. SPD	žalúdka, hrubého čreva a rekta	o			o	o
Baldwin 2008 (32)	358	SPD vs. DP vs. PND vs. DP + PND	GIT, pľúc	o			o	o

**Schéma 4.** V súčasnosti je kachexia reverzibilná len spolu s vyliečením nádorového ochorenia; pokusy o liečbu kachexie pri inkurabilnom ochorení, napríklad ovplyvnením zmeneného metabolizmu, zatiaľ neboli úspešné.



možné, intuitívne by malo byť druhým najlepším riešením zvýšenie diétného príjmu nutričnou podporou (46). V prehľade nefarmakologických štúdií (9) autori Brown a kol. sledovali prínos zvýšeného perorálneho príjmu prostredníctvom diétného poradenstva a/alebo perorálnych vysoko energetických nápojov. Zaznamenali síce vo všetkých štúdiách zvýšený príjem energie a proteínov oproti pôvodnému stavu, no bez

vplyvu na nutričný stav, hmotnosť, odpoveď na liečbu, prežívanie či kvalitu života. Ani úplné krytie pacientových nutričných potrieb, či už parenterálne alebo enterálne, zrejme neprekona metabolické alterácie charakteristické pre kachexiu (3). Viacero štúdií z 80. rokov neprekázalo žiadny prínos parenterálnej nutričnej podpory v liečbe kachexie (46). Pri inkurabilnom ochorení sa teda výskum začal sústrediť skôr na

**Tabuľka 4.** Lieky testované v liečbe kachexie (Upravené podľa: (42))

<b>Bežne používané lieky</b>	Progestagény: megestrol acetát/ medroxyprogesterón acetát Kortikosteroidy
<b>Lieky, ktorých predbežné výsledky sa v RCT nepotvrdili</b>	EPA Kanabinoidy Bortezomib
<b>Lieky s predbežne dokázanou efektivitou, stále však neoverenou</b>	Talidomid Grelín Inhibitory COX-2 Inzulín BCAA Oxandrolon
<b>Budúce trendy</b>	Antagonisty melanokortínu β2 antagonisty (formoterol) Anti-myostatín peptidy Anti-IL-6 SARMs

ovplyvnenie zmien metabolizmu (schéma 4), prehľad týchto liekov je v tabuľke č. 4.

Azda najslubnejšie predbežné výsledky mali preparáty s kyselinou eikozapentaénovou (EPA). EPA je polynenasýtená masťná kyselina (polyunsaturated fatty acid, PUFA), ktorá sa nachádza v morských rybách, ako sú sardinky, makrely a lososy. Ak sa EPA konzumuje v množstvách, ktoré sú vyššie ako v normálnej strave, nahrádza kyselinu arachidonovú a n-6 PUFA vo fosfolipidoch bunkových membrán. Následne tvorí substrát na syntézu leukotriénov a prostaglandínov s menším proinflatórnym efektom s vplyvom na proliferáciu, fagocytózu a produkciu cytokínov (11). Keďže podávanie EPA nepreukázalo efekt vo zvýšení proteosyntézy vo svaloch, dopĺňa sa vysoko proteínovým, vysokoenergetickým nápojom, ktorý by mal stimulovať proteosyntézu.

Pilotné štúdie dokumentovali zlepšenie apetítu, prírúbanie svalovej hmoty a zlepšenie prežívania (11), ktoré však následné klinické štúdie fázy III (43, 44, 45) a metaanalýza (46) nepotvrdili. V porovnaní s placebom nebol zaznamenaný štatisticky významný efekt z hľadiska stabilizácie hmotnosti alebo svalovej hmoty, apetítu, perorálneho príjmu či kvality života (tabuľka 5). Štatisticky významné predĺžené prežívanie, ktoré dokumentoval Gogos a kol. (47), iné štúdie nezistili (44, 45). Známym problémom v týchto štúdiách bolo, že veľa pacientov neužívalo predpísanú liečbu pre zhoršenie celkového stavu (44) a veľký počet (takmer 50 %) pacientov štúdiu prerušilo. Pre nutričné štúdie je typické, že testovaný nutričný je pre účastníkov zväčša voľne dostupný a aj časť pacientov v kontrolnej skupine v štúdiu (44) ho zrejme užívala (čo dokazovala zvýšená hladina EPA v sére).

**Tabuľka 5.** Randomizované kontrolované štúdie, ktoré testovali efektivitu EPA v porovnaní s placebom. Primárny cieľový parameter štúdie je vyznačený ■ + úspešnejšia intervencia, – úspešnejšia kontrola, o nebol zachytený rozdiel (Upravené podľa: (46))

Štúdia	Počet pac.	Intervencia	Typ nádoru	Stabilizácia hmotnosti	Stabilizácia svalovej hmoty	Kvalita života	Prežívanie
Bruera 2003 (43)	91	EPA vs. placebo	viac typov	o	o	o	
Fearon 2003 (44)	200	PND + EPA vs. PND	pankreasu	o	o	o	o
Fearon 2006 (45)	243	4 g EPA vs. 2 g EPA vs. placebo	pľúc, GIT	o	o		o
Gogos 1998 (47)	60	EPA + DHA vs. placebo	viac typov				+

**Tabuľka 6.** Komplikácie parenterálnej výživy (49)

Komplikácie parenterálnej výživy	
Mechanické	pneumotorax, poškodenie a. subclavia, vzduchová embólia, katérová embólia
Metabolické	hyperglykémia, poruchy rovnováhy elektrolytov ako napr. ťažká hypokaliémia a hypofosfatémia, realimentačný syndróm, abnormality v pečeneových testoch
Infekčné	katérová sepsa a následná febrilná neutropénia
Trombotické	blokáda katétra, trombóza v. cava superior
Gastrointestinálne	zmeny mikroflóry, porucha črevnej imunity, porucha slizničnej bariéry

**Tabuľka 7.** Komplikácie sondovej enterálnej výživy (48)

Komplikácie enterálnej výživy	
Pri zavádzaní sondy	iritácia, úzkostné stavy, skrútenie, zavedenie do pľúc, perforácia dýchacích ciest, pažeráka, čreva, krvácanie, peritonitída, presakovanie, infekcia operačnej rany, dislokácia sondy
Mechanické	iritácia, útlak, zápal, dekubity, upchatie sondy
Klinické	hnačka, brušná distenzia, kontaminácia enterálneho prípravku, aspirácia, aspiračná pneumónia, sínusitída, gastroezofageálny reflux, pneumatosis intestinalis, nekroza tenkého čreva
Nutričné a metabolické	hyperglykémia, poruchy rovnováhy elektrolytov ako napr. ťažká hypokaliémia a hypofosfatémia, realimentačný syndróm

### Potenciálne riziká nutričnej podpory

Nutričná podpora je medicínska intervencia, nie je teda bez rizika. Komplikácie parenterálnej a enterálnej nutričnej podpory sú zhrnuté v tabuľke č. 6 a tabuľke č. 7. Komplikácie enterálnej výživy v porovnaní s parenterálnou sú menej závažné a menej časté (48).

Podľa platnej legislatívy v SR a EÚ nepodliehajú perorálne výživové doplnky takej prísnej regulácii ako lieky, keďže vlastne ide o potraviny, ktoré sú koncentrovaným zdrojom živín (50). Vzhľadom na ich povahu nie je predpoklad závažných nežiaducich účinkov. Dôvody na klinické štúdiu, ktorá má ako cieľový parameter nežiaduce účinky takejto nutričnej podpory, nie sú preto dostatočne motivujúce. I keď sa PND nepodávajú sondou, nežiaduce účinky sa pri ich užívaní vyskytujú, najmä na začiatku užívania. Najčastejšie sú to nevoľnosti, vracanie, pocit plnosti, hnačka a zápcha.

Osobitnou kapitolou sú potenciálne interakcie s liekmi a inými výživovými doplnkami. Interakcie medzi liekmi a nutričnými sú časté a môžu mať vplyv na efektivitu liečby alebo nežiaduce účinky liečby (51), existencia rozličných foriem liekov, ich metabolitov a inaktívnych zložiek prispieva

k nepredvídateľným vedľajším účinkom. Známe sú napríklad interakcie enterálnej výživy s fenytoínom, ciprofloxacínom, sukralfátom a warfarínom. Vysokoproteínová diéta má zrejmy vplyv na klírens niektorých liekov metabolizovaných pečeňou (napríklad propranolol). Doplnky výživy môžu zhoršovať vylučovanie chemoterapie obličkami (51).

Podráždenie gastrointestinálneho traktu je častý sprievodný jav užívania EPA, môže byť prítomná enteritída (potenciálne ťažká pri veľmi vysokých dávkach), eruktácie, flatulencia, reflux, pocit zlého trávenia, nadúvanie, brušné kŕče (43). Rybia pachut' po užití je takisto často spomínaný efekt. Paradoxne by pre tieto ťažkosti mohlo nastať zhoršenie nutričného stavu pacientov, v štúdiu (44) sa však toto podozrenie nepotvrdilo.

Opatrnosť sa vyžaduje u pacientov s alergiou na niektoré druhy rýb (alebo inú zložku nutričného), u diabetikov pre potenciálny vzostup glykémie (dostupné štúdie však nedokumentujú dlhodobější účinok EPA na glykémiu alebo hladinu glykovaného hemoglobínu u diabetikov), u pacientov s rizikom krvácania pre predĺžený čas krvácania (pokles tvorby tromboxánu A<sub>2</sub>, agregácie trombocytov, predlžujú čas krvácania, zvyšujú fibrinolýzu a znižujú hladinu von

Willebrandovho faktora), aj u pacientov na liečbe antikoagulantami (i keď pri nízkych dávkach je to nepravdepodobné, pri vyšších dávkach sa znamenalo zvýšené riziko hematórie a epistaxa), a u pacientov s veľmi vysokou hladinou LDL v sére (52) a nie sú skúsenosti podávania EPA pacientom s poškodením pečene. Niektoré štúdie zaznamenali zníženie tlaku krvi po užívaní EPA, efekt je zrejme dávkovo závislý, pri vyšších dávkach sa vyžaduje opatrnosť pri podávaní pacientom s nízkym tlakom krvi a s medikáciou na znižovanie tlaku krvi (antihypertenzívami) (52, 53, 54).

Existujú obavy, že intenzívna enterálna alebo parenterálna nutričná podpora môže podporovať rast nádoru. Autori štúdie (55) zaznamenali zvýšenie proliferácie a vychytávanie glukózy v nádore u skupiny s PN v porovnaní s normálnou stravou, momentálne však nie sú dostupné vhodné klinické štúdie na definitívne potvrdenie tohto faktu (12). Nedávne štúdie však preukázali, že u pacientov s nádormi pankreasu a s podváhou sa pri nutričnej podpore syntéza zápalových proteínov v pečeni nielenže neupravila, ale dokonca sa zvýšila, čím môže potenciálne akcelerovať straty kostrového svalstva (12). Tento mechanizmus môže prispievať k nedostatočnej efektívnosti konvenčnej nutričnej podpory (12).

## Záver

Podľa medicíny založenej na dôkazoch je teda momentálne **preukázaný prínos** nutričnej podpory len u pacientov, ktorí sú:

1. zjavne podvyživení alebo je u nich riziko vzniku podvýživy počas protinádorovej liečby **a zároveň**
2. majú potenciálne vyliečiteľné ochorenie alebo je u nich predpoklad dlhého obdobia bez ochorenia po protinádorovej liečbe (56).

Zdôvodnenie pre nutričnú podporu možno najšť aj pre podvyživených onkologických pacientov, **ktorí podstupujú veľkú brušnú operáciu, počas transplantácie kostnej drene a u pacientov s nádormi hlavy a krku počas protinádorovej liečby a za určitých okolností u pacientov s nádormi pažeráka** (56). Na **rutinné** podávanie nutričnej podpory za účelom korekcie kachexie (mimo klinické štúdie) momentálne **nemáme** podklady na základe medicíny založenej na dôkazoch, pretože pri nedostatku dôkazov o účinnosti môžu prevládať **riziká** nutričnej podpory nad možným benefitom. I keď v mnohých oblastiach problematiky výživy onkologických pacientov nie sú k dispozícii kvalitné klinické štúdie, u všetkých pacientov so zvýšeným rizikom podvýživy by malo byť štandardom odborné nutričné poradenstvo a systematické sledovanie stavu výživy pacienta (57).

Kachektickí pacienti netvoria homogénnu skupinu; podiel jednotlivých mechanizmov na vzniku kachexie sa u jednotlivých pacientov líši. V budúcich štúdiách bude zrejme testovaný individualizovaný multimodálny prístup „ušíť“ na pacienta zložený z farmakologickej intervencie, podpory výživy, diétného poradenstva a vhodného cvičenia (58). Multimodálna liečba nemusí mať vždy signifikantne horšiu toleranciu ako unimodálna (58, 59). Podrobnejšie objasnenie patofyziológie vzniku kachexie a nájdenie spoľahlivých biomarkerov na včasnú detekciu kachexie uľahčí situáciu v dizajne klinických štúdií; do klinického skúmania by mohli byť zaradení pacienti v skorších štádiách ochorenia, čím by sa zrejme zvýšil podiel subjektov, ktoré ukončia štúdióvu liečbu. Výsledky spresní randomizácia a stratifikácia podľa konkomitantnej onkologickej i neonkologickej liečby, ktorá má potenciálny vplyv na zmeny nutričného stavu pacienta.

## Literatúra

1. Fearon KCH, Strasser F, Anker SD a kol. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol.* 2011; 12: 489–495.
2. Bosaeus I. Nutritional support in multimodal therapy for cancer cachexia. *Support Care Cancer* 2008; 16: 447–451.
3. Tisdale MJ. Mechanisms of cancer cachexia. *Physiol Rev.* 2009; 2: 381–410.
4. Baldwin C. Nutritional support for malnourished patients with cancer. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care* 2011; 5: 29–36.
5. Tan BH, Ross JA, Kaasa S, et al. Identification of possible genetic polymorphisms involved in cancer cachexia: a systematic review. *J Genet.* 2011; 90: 165–177.
6. Laviano A, Meguid MM, Inui A a kol. Therapy insight. Cancer anorexia cachexia syndrome: when all you can eat is yourself. *Nat Clin Pract Oncol* 2005; 2: 158–165.
7. O'Mara A, St. Germain D. Improved outcomes in the malnourished patient: We're not there yet. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104(5): 1–2.
8. Theologides A. Cancer cachexia. *Cancer* 1979; 43: 2004–2012.
9. Brown JK. A systematic review of the evidence on symptom management of cancer-related anorexia and cachexia. *CLIR* 2002; (29)3: 517–528.
10. Fearon KCH, Voss AC, Hustead DS. Definition of cancer cachexia: effect of weight loss, reduced food intake, and systemic inflammation on functional status and prognosis. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 1345–1350.
11. Donohoe CL, Ryan MA, Reynolds JV. Cancer cachexia: Mechanisms and clinical implications. *Gastroenterology research and practice* 2011; 1–13.
12. Fearon KCH, Skipworth RJE. The scientific rationale for optimizing nutritional support in cancer. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2007; 19: 371–377.
13. Moses AGW, Slater C, Preston T, a kol. Reduced total energy expenditure and physical activity in cachectic patients with pancreatic cancer can be modulated by energy and protein dense oral supplement enriched with n-3 fatty acids. *Br J Cancer* 2004; 90: 996–1002.
14. Baldwin C, Spiro A, Ahern R, a kol. Oral nutritional interventions in malnourished patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104: 1–15.
15. Halfdanarson TR, Thordardottir E, West CP, Jatoti A. Does dietary counseling improve quality of life in cancer patients?

A systematic review and meta-analysis. *J Support Oncol.* 2008 May-Jun; 6(5): 234–7.

16. Kyle UG, Bosaeus I, Lorenzo AD, a kol. Bioelectrical impedance analysis – part II: utilization in clinical practice. *Clin Nutr* 2004; 23(6): 1430–1453.
17. Meijerink WJ, von Meyenfeldt MF, Rouflart MM, Soeters PB. Efficacy of perioperative nutritional support. *Lancet* 1992; 340(8812): 187–188.
18. Bozzetti F, Gavazzi C, Miceli R, a kol. Perioperative total parenteral nutrition in malnourished, gastrointestinal cancer patients: a randomized, clinical trial. *J Parenter Enteral Nutr.* 2000; 24(1): 7–14.
19. Wu GH, Liu ZH, Wu ZH, a kol. Perioperative artificial nutrition in malnourished gastrointestinal cancer patients. *World J Gastroenterol.* 2006; 12(15): 2441–2444.
20. Holter AR, Fischer JE. The effects of perioperative hyperalimentation on complications in patients with carcinoma and weight loss. *J Surg Res.* 1977; 23(1): 31–34.
21. Muller JM, Keller HW, Brenner U a kol. Indications and effects of preoperative parenteral nutrition. *World J Surg.* 1986; 10(1): 53–63.
22. Fan ST, Lo CM, Lai EC, Chu KM, Liu CL, Wong J. Perioperative nutritional support in patients undergoing hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 1994; 331(23): 1547–1552.
23. August DA, Huhmann MB. ASPEN Clinical Guidelines: nutrition support therapy during adult anticancer treatment and in hematopoietic cell transplantation. Guidelines from the ASPEN on the use of nutritional support in the management of cancer patients. *J Parenter Enteral Nutr* 2009; 33: 472–500.
24. Bozzetti F, Braga M, Gianotti L, Gavazzi C, Mariani L. Post-operative enteral versus parenteral nutrition in malnourished patients with gastrointestinal cancer: a randomized multicentre trial. *Lancet* 2001; 358(9292): 1487–1492.
25. Braga M, Gianotti L, Vignali A, a kol. Artificial nutrition after major abdominal surgery: impact of route of administration and composition of the diet. *Crit Care Med.* 1998; 26(1): 24–30.
26. Braga M, Gianotti L, Nespoli L a kol. Nutritional approach in malnourished surgical patients: a prospective randomized study. *Arch Surg.* 2002; 137(2): 174–180.
27. Bozzetti F, Cozzaglio L, Gavazzi C, a kol. Nutritional support in patients with cancer of the esophagus: impact on nutritional status, patient compliance to therapy, and survival. *Tumori.* 1998; 84(6): 681–686.
28. Jin D, Phillips M, Byles JE. Effects of parenteral nutrition support and chemotherapy on the phasic composition of tumor cells in gastrointestinal cancer. *J Parenter Enteral Nutr.* 1999; 23(4): 237–241.
29. Jordan WM, Valdivieso M, Frankmann, a kol. Treatment of advanced adenocarcinoma of the lung with fluorouracil, doxorubicin, cyclophosphamide, and cisplatin (FACP) and intensive iv hyperalimentation. *Cancer Treat Rep.* 1981; 65(3–4): 197–205.
30. Nixon D, Moffitt S, Lawson D, a kol. Total parenteral nutrition as an adjunct to chemotherapy for metastatic colorectal cancer. *Cancer Treatment Reports.* 1981; 65(5): 123–128.
31. Persson CR, Johansson BB, Sjoden PO, a kol. A randomized study of nutritional support in patients with colorectal and gastric cancer. *Nutr Cancer* 2002; 42(1): 48–58.
32. Baldwin C, Spiro A, McGough C, a kol. The NUT study: the effect of dietetic and oral nutritional interventions on survival and quality of life in patients with weight loss undergoing palliative chemotherapy for gastrointestinal or lung malignancy, a randomised controlled trial. *Proc Nutr Soc.* 2008; 67(OCE3): E136.
33. McGeer AJ, Detsky AS, O'Rourke K. Parenteral nutrition in cancer patients undergoing chemotherapy: a meta-analysis. *Nutrition* 1990; 6: 233–240.
34. Koretz RL, Lipman TO, Klein S. American Gastroenterological Association. AGA technical review on parenteral nutrition. *Gastroenterology* 2001; 121: 970.

35. Nixon DW, Lawson DH, Kutner M, a kol. Hyperalimentation of the cancer patient with protein-calorie undernutrition. *Cancer Research* 1981; 41: 2038–45.
36. Lee JH, Machtay M, Unger LD, a kol. Prophylactic gastrostomy tubes in patients undergoing intensive irradiation for cancer of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 124: 871.
37. Daly JM, Hearne B, Dunaj J, a kol. Nutritional rehabilitation in patients with advanced head and neck cancer receiving radiation therapy. *Am J Surg* 1984; 148: 514.
38. Shang E, Weiss C, Post S, Kaehler G. The influence of early supplementation of parenteral nutrition on quality of life and body composition in patients with advanced cancer. *J Parenter Enteral Nutr* 2006; 30: 222–30.
39. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Vidal PM, a kol. Impact of nutrition on outcome: a prospective randomized controlled trial in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy. *Head Neck*. 2005; 27(8): 659–668.
40. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Vidal PM, a kol. Dietary counseling improves patient outcomes: a prospective, randomized, controlled trial in colorectal cancer patients undergoing radiotherapy. *J Clin Oncol*. 2005; 23(7): 1431–1438.
41. Arends J, Bodoky G, Bozzetti F, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: nonsurgical oncology. *Clin Nutr* 2006; 25: 245–259.
42. Tazi EM, Errihani H. Treatment of cachexia in oncology. *Indian J Palliat. Care* 2010; 16(3): 129–137.
43. Bruera E, Strasser F, Palmer JL, a kol. Effect of fish oil on appetite and other symptoms in patients with advanced cancer and anorexia/cachexia: a doubleblind, placebo-controlled study. *Journal of Clinical Oncology* 2003; 21(1): 129–34.
44. Fearon KCH, von Meyendfeldt MF, Moses AGW, a kol. 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: 1479–86.
45. Fearon KC H, Barber MD, Moses AG, a kol. Double-blind, placebo-controlled, randomized study of eicosapentaenoic acid diester in patients with cancer cachexia. *Journal of Clinical Oncology* 2006; 24(21): 3401–7.
46. Dewey A, Baughan C, Dean T a kol. Eicosapentaenoic acid (EPA, an omega-3 fatty acid from fish oils) for the treatment of cancer cachexia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1. Art. No.: CD004597.
47. Gogos CA, Ginopoulos P, Salsa B a kol. Dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids plus vitamin E restore immunodeficiency and prolong survival for severely ill patients with generalized malignancy. *Cancer* 1998; 82(2): 395–402.
48. Šucha R, Lichvárová I, Duchoň R, a kol. Enterálna výživa v chirurgii. *Onkológia (Bratisl.)* 2011; 6(5): 292–295.
49. Devita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 7th ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins 2005: 945.
50. [online]. Dostupné na: <<http://www.sukl.sk>>. prístup 3. 3. 2012
51. Sacks G. Drug-nutrient considerations in patients receiving parenteral and enteral nutrition. *Practical gastroenterology* 2004; 7: 39–48.
52. [online]. Dostupné na: <[http://www.mayoclinic.com/health/fish-oil/NS\\_patient-fishoil](http://www.mayoclinic.com/health/fish-oil/NS_patient-fishoil)>. prístup 3. 3. 2012
53. [online]. Dostupné na: <[http://wiki.cancer.org.au/australia/COSA:Head\\_and\\_neck\\_cancer\\_nutrition\\_guidelines/Summary\\_of\\_recommendations](http://wiki.cancer.org.au/australia/COSA:Head_and_neck_cancer_nutrition_guidelines/Summary_of_recommendations)>. prístup 3. 3. 2012
54. [online]. Dostupné na: <[http://www.adaevidencelibrary.com/evidence.cfm?format\\_tables=0&evidence\\_summary\\_id=250275&highlight=Gogos&home=1](http://www.adaevidencelibrary.com/evidence.cfm?format_tables=0&evidence_summary_id=250275&highlight=Gogos&home=1)>. prístup 3.3.2012
55. Baron PL, Lawrence Jr W, Chan WM, a kol. Effects of parenteral nutrition on cell cycle kinetics of head and neck cancer. *Arch Surg* 1986; 121(11): 1282–6.
56. Jatoi A a kol. The role of nutritional support in patients with cancer. Anorexia and cachexia. in: UpToDate 2011. [online]. Dostupné na: <<http://www.uptodate.com/>>. prístup: 20. 06. 2011
57. Tomiška M, Vorlíček J. Zásady nutriční podpory onkologických pacientů in: Jurga LM a kol.: Klinická a radiačná onkológia založená na dôkazoch. *Martin: Osveta* 2010; 1: 1664.
58. Del Fabbro E. More is better: A multimodality approach to cancer cachexia *Oncologist* 2010; 15(2): 119–121.
59. Mantovani G, Maccio A, Madeddu C, a kol. Randomized phase III clinical trial of five different arms of treatment in 332 patients with cancer cachexia. *Oncologist* 2010; 15(2): 200–211.

---

**MUDr. Silvia Cingelová, PhD.**

Onkologická klinika FNŠP

A. Žarnova 11, 917 75 Trnava

cingel1@chello.sk

---