

Nádorová kachexia z pohľadu novej definície

MUDr. Andrea Škripeková

Interná klinika, Národný onkologický ústav, Bratislava

Nádorová kachexia znižuje toleranciu protinádorovej liečby a je asociovaná so skráteným celkovým prežívaním pacientov s pokročilým nádorovým ochorením. Podľa novej definície (1) je nádorová kachexia multifaktoriálne podmienený syndróm charakterizovaný progresívnou stratou svalovej hmoty (s alebo bez straty tukovej hmoty), ktorú nie je možné zvrátiť konvenčnou nutričnou podporou a vedie ku progresujúcemu funkčnému zhoršovaniu. Patofyziológia je charakterizovaná negatívnou energetickou a proteínovou bilanciou s redukcíou svalovej hmoty (s alebo bez straty tukovej hmoty), ktorá nemôže byť zvrátená jednoduchou nutričnou suplementáciou a vedie k progresívnemu znižovaniu funkčnosti. V súvislosti s rôznym klinickým vyjadrením rozoznávame tzv. fenotyp kachexie (slabosť, indukcia katabolizmu s metabolickými zmenami, anorexia) a štádiá kachexie (prekachexia, syndróm rozvinutej a syndróm refraktérnej kachexie). V manažmente diskutujeme hlavne medikamentózne ovplyvnenie – stimuláciou chuti do jedla, antiinflatórne látky, anaboliká a proticytokínové látky.

Kľúčové slová: nádorová kachexia, svalová hmota, nutričná suplementácia, katabolizmus, anorexia, farmakoterapia kachexie.

Cancer cachexia in the perspective of the new definition

Cancer cachexia is associated with reduced overall survival and reduced tolerance of anticancer therapy. Cancer cachexia was defined as a multifactorial syndrome defined by an ongoing loss of skeletal muscle (with or without loss of fat mass) that cannot be reversed by conventional nutritional support and leads to progressive functional impairment. Its pathophysiology is characterised by a negative protein and energy balance driven by a variable combination of reduced food intake and abnormal metabolism. The following key clinical features should be assessed to characterize fenotyp of cachexia (fatigue, catabolic drive with metabolic changes and anorexia and reduced food intake) and stages of cachexia (precachexia, cachexia and refractory cachexia). In the management of cancer cachexia we discuss the pharmacological options particularly – appetite stimulants, anti-inflammatories, anabolic agents and cytokine inhibitors.

Key words: cancer cachexia, skeletal muscle mass, nutritional support, catabolism, anorexia, pharmacotherapy of cancer cachexia.

Onkológia (Bratisl.), 2012; roč. 7(2): 115–119

Nádorová kachexia je v onkológii dlho známy fenomén, asociovaný so znížením funkčnosti organizmu, so znížením tolerancie protinádorovej liečby a so skráteným celkovým prežívaním (2, 3). Kachexia s depléciou svalovej hmoty sa v širšom kontexte pozoruje pri viacerých ochoreniach, napríklad pri akútnych zápalových procesoch spojených s kritickými stavmi alebo pri chronických zápalových stavoch ako je napríklad nádorové ochorenie, ale aj chronická kardiálna insuficiencia, chronická obštrukčná bronchopulmonálna choroba alebo infekcia HIV. Zdá sa, že chronický zápalový stav zahŕňa zdanlivo nezlučiteľné procesy, ako sú zmeny v hypotalamicko-pituitárnej osi, poruchy autonómneho nervového systému, hypermetabolizmus, oxidatívny stres, znížená syntéza proteínov a súčasne zvýšená ubikvitín-proteázomová degradácia svalovej bielkoviny, a v neposlednom rade indukovaná inzulínorezistencia (6).

Nádorová kachexia z pohľadu novej definície

V posledných rokoch sa kreovala nová definícia nádorovej kachexie. Na jej tvorbe sa opakovanne zúčastnil tím odborníkov (klinických onkológov, onkochirurgov, špecialistov v paliatívnej medicíne a nutričných špecialistov), ktorých konsenzom je táto definícia:

Nádorová kachexia je multifaktoriálne podmienený syndróm charakterizovaný progresívnou stratou svalovej hmoty (s alebo bez straty tukovej hmoty), ktorú nie je možné zvrátiť konvenčnou nutričnou podporou a vedie ku progresujúcemu funkčnému zhoršovaniu. V patofyziológii sa uplatňuje negatívna proteínová a energetická bilancia spôsobená rôznym stupňom kombinácie zníženého príjmu stravy a abnormálneho metabolizmu (1).

Diagnostické kritériá:

- strata hmotnosti viac ako 5 % za posledných 6 mesiacov (bez prítomnosti jednoduchého energetickej deplécie) alebo
- strata hmotnosti viac ako 2 % u osôb, ktorých BMI bolo pod hranicou 20 a/alebo
- sarkopénia.

Priame meranie svalovej hmoty sa odporúča pri prítomnosti retencie tekutín, veľkej tumoróznej masy alebo pri obezite. Môže sa robiť antropometrické meranie svalovej hmoty v strednej časti ramena, meranie lumbálneho svalového indexu CT vyšetrením (ktoré sa vykonáva zväčša rutinne pri sledovaní odpovede na protinádorovú liečbu) alebo meranie celotelového objemu tuku pomocou bioelektrickej impedancie.

„Fenotyp“ kachexie

V súvislosti s rôznym klinickým vyjadrením kachexie sa začína hovoriť o „fenotype“ kachexie. Keďže nádorová kachexia je multifaktoriálne podmienený syndróm a patofyziológia zahŕňa rôzne úrovne (zmeny na úrovni CNS, zmeny v metabolizme bielkovín, ale aj cukrov a tukov, rôzne vyjadrený podiel odpovede organizmu na nádorové ochorenie a cytokínov produkovaných nádorovou bunkou), nie všetci pacienti, ktorí majú znaky nádorovej kachexie, majú ten istý klinický obraz.

V klinickom obraze teda môže dominovať:

- anorexia a znížený príjem stravy,
- prevládanie katabolizmu, „catabolic drive“,
- strata svalovej hmoty a svalovej sily,
- znížená funkčnosť organizmu a psychosociálny efekt.

Anorexia

Nádorová anorexia môže byť výsledkom alterovaných periférnych neurohormonálnych signálov, ktoré ovplyvňujú chuť do jedla. Fyziologická kontrola energetickej prísunu je komplexná a zahŕňa aferentné signály z viacerých orgánov, napríklad z gastrointestinálneho traktu alebo z tukového tkaniva. K mediátorom sprostredkujúcim aferentáciu signálov o príjme stravy z periférnych tkanív do CNS patria:

- leptín, proinflatória látka tvorená prevažne bunkami tukového tkaniva. Jeho pôsobenie je anorexigénne cez downreguláciu neuropeptidu Y (NPY) a stimuláciu pro-opiomelanokortínu (POMC),
- inzulín,
- peptid YY z gastrointestinálneho traktu,
- ghrelín, oligopeptid tvorený prevažne v žalúdku a v tenkom čreve enteroendokrinnými bunkami. Jeho pôsobenie je orexigénne. Na rozdiel od leptínu stimuluje NPY (6, 7).

K centrálnej integrácii týchto signálov dochádza v hypotalame, kde sa nachádzajú dve populácie neurónov:

1. **orexigénne**, podporujúce príjem potravy a redukujúce zníženie energetického výdaja, kde je mediátorom neuropeptid Y a agouti-related proteín (AgRP),
2. **anorexigénne**, znižujúce príjem potravy a zvyšujúce spotrebu energie, kde je mediátorom pro-opiomelanokortín (POMC) a cocaine-amphetamine-related transcript (CART).

Tieto populácie neurónov vysielajú svoje axóny k rôznym častiam CNS za účelom doručenia orexigénnych/anorexigénnych signálov. Efektorové neurónové populácie, ktoré spracúvajú aferentné nervové signály sú napríklad v laterálnom hypotalame, ktorý obsahuje tzv. MCH neuróny (melanín-konzentrujúci hormón) a orexin/hypocretinové neuróny zabezpečujúce orexigénny efekt. Iná neurónová populácia exprimuje TRH (tyreotropin-releasing hormone), ktorý pôsobí anorexigénne cestou hypotalamus – hypofýza – štítna žľaza. Tretia neurónová populácia v CNS, nachádzajúca sa v nucleus paraventricularis, produkuje GABA (kyselina gamaaminomaslová), ktorá moduluje orexigénne a anorexigénne efektorové neuróny. TRH, CART (*cocaine-amphetamine-related transcript*) a kortikotropný hormón z hypotalamu patria medzi melanokortíny, ktoré vznikajú štípením POMC (pro-opiomelanokortín) (6).

Neschopnosť anabolizmu

Dominantnou klinickou črtou pri kachexii je zníženie hmotnosti u dospelých jedincov. Stráca sa predovšetkým svalová hmota (1). Indukcia proteolýzy v organizme sa za fyziologických podmienok deje dvoma spôsobmi:

1. Ubikvitínový systém

Tento systém zabezpečuje degradáciu abnormálnych proteínov a bielkovín s krátkym polčasom (napríklad tráviacich enzýmov, laktátdehydrogenázy alebo RNA polymerázy). Ubikvitín je malý proteín, ktorý sa naviaže na proteín, ktorý

má byť degradovaný, a spustí sa kaskáda aktivácií enzýmov s nutnosťou dodania energie z ATP, vyúsťujúca v deštrukciu nepotrebného proteínu.

2. Lyzozomálny systém

Je určený na degradáciu proteínov s dlhším polčasom, ako sú membránové alebo extracelulárne proteíny alebo celulózne organely, napríklad mitochondrie. Tento systém je nezávislý od prísunu ATP.

Degradácia proteínov nie je náhodná, je spúšťaná štrukturálnymi abnormalitami proteínov (10). Tento proces má niekoľko dôležitých homeostatických funkcií:

- Rýchle odbúravanie regulačných proteínov (napríklad transkripčných faktorov, enzýmov alebo inhibičných faktorov) je dôležité pre kontrolu bunkového rastu a metabolizmu (9).
- Rýchla degradácia špecifických proteínov umožňuje adaptáciu na nové fyziologické podmienky a zmeny v bunkovej kompozícii. Napríklad, počas hladovania sa znižuje syntéza pečeneňových enzýmov pre ukladanie glykogénu a súčasne sa zvyšuje syntéza enzýmov zabezpečujúcich glukoneogénu, ale napríklad po príjme potravy sa tento stav v priebehu niekoľkých hodín znova zmení (9).
- Proteínový obrat zabezpečuje nevyhnutnú kontrolu kvality intracelulárnych proteínov, keď sa selektívne eliminujú abnormálne zložené proteíny alebo poškodené proteíny ako výsledok mutácií, biochemických chýb a podobne (9, 10).
- Degradácia proteínov je nevyhnutná pre normálne fungovanie imunitného systému pri kontinuálnom monitorovaní abnormálnych proteínov v bunkách a v extracelulárnom priestore. Malá frakcia proteínov je počas proteínovej degradácie transportovaná na povrch buniek a viazaná na hlavný histokompatibilný komplex. Cirkulujúce lymfocyty kontinuálne monitorujú bunkový povrch a bunky prezentujúce nerozpoznané antigény deštruujú (9).

V podmienkach aktivácie proteolýzy pri kachexii a pri zápalovom stave je proteín jednak spotrebovaný ako zdroj energie (aminokyseliny pre glukoneogénu) a jednak dochádza k presunu proteínových zásob do oblasti prioritných pre prežitie jedinca. Ide o presun bielkovín do reaktantov akútnej fázy a do poškodených oblastí, v ktorých dochádza k reparácii zničených tkanív. Navyše sa odbúravanie proteínových zásob urýchľuje nutnosťou poskytnúť bunkám niektoré špecifické aminokyseliny nutné pre mediátorové funkcie a proliferáciu poškodených tkanív (9, 11).

Samotnú proteolýzu vo svalových bunkách reguluje ubiquitín-proteazómový systém, ktorý je sčasti ovplyvnený proinflatórnymi cytokínmi a priamo aktivovaný PIF-om (faktor indukujúci proteolýzu) derivovaným nádorovou bunkou.

Trvalá aktivácia proteolýzy v (pre)terminálnom štádiu nádorovej choroby vedie k súboru príznakov, ktoré vytvárajú klinický obraz refraktérnej kachexie. V tomto štádiu už nie je možné žiadnymi exogénnymi (enterálne a/alebo parenterálne) spôsobmi príjmu stravy zmeniť stav pacienta. Napriek zabezpečenému exogénemu príjmu živín, metabolizmus nie je schopný proteosyntézy. Napríklad, pri trvalo podávanej parenterálnej výžive u takého pacienta dochádza k vzniku refraktérnych edémov a napriek dostatočnému energetickému prísunu nestúpne sérový albumín.

Zápalový stav pri nádorovom ochorení a hyperkatabolizmus

Prozápalové faktory derivované nádorovými bunkami (TNF α , IL-1 β , IL-6, INF- γ) sú zrejme najvýznamnejšími katabolickými faktormi v organizme pacienta s nádorovým ochorením. Účinok cytokínov sa navzájom potencuje, napríklad bol opísaný synergický účinok TNF α a IFN γ na proteínový katabolizmus (6).

Najviac študovaným cytokínom spôsobujúcim svalovú proteolýzu je TNF α . Okrem iného aktivuje NF κ B (nuclear factor kappa B), ktorý aktivuje ubiquitín-proteazómový systém (9).

Klasifikácia nádorovej kachexie

Nádorová kachexia je proces s tromi stupňami klinickej relevancie – prekachexia, kachexia a refraktérna kachexia. Nie u všetkých pacientov sú klinicky vyjadrené tieto štádiá.

V štádiu **prekachexie (včasnej kachexie)** môžu byť iniciálne metabolické a klinické príznaky (napr. anorexia, porušená glukózová tolerancia) príčinou neúmyselného úbytku hmotnosti. Riziko progresie do horšieho klinického štádia závisí od rôznych faktorov: od typu nádorového ochorenia, od jeho klinického štádia, od odpovede na podávanú protinádorovú liečbu, od prítomnosti systémového zápalu a od zníženého príjmu stravy.

Klinické štádium **kachexie** je charakterizované úbytkom hmotnosti viac ako 5 % stabilnej hmotnosti za posledných 6 mesiacov, alebo úbytkom hmotnosti viac ako 2 % za 6 mesiacov, ak bol pôvodný BMI menej ako 20 kg/m² alebo už bola prítomná sarkopénia.

Štádium **refraktérnej kachexie** môže byť (pre)terminálnym štádiom generalizovaného nádorového ochorenia alebo symptómom rýchlo progredujúceho a refraktérneho generalizovaného

Tabuľka 1. Možnosti manažmentu nádorovej kachexie (4, 5, 13).

Zamerané na príjem stravy	Zamerané na symptómy
	Stimulácia chuti
Nutričné poradenstvo	Anaboliká
Psychologická podpora	Antiinflatórne látky
	Inhibítory cytokínov
	Liečba slabosti
	Repriorizácia hodnôt

ho nádorového ochorenia. Toto štádium je charakterizované prítomnosťou aktívneho katabolizmu alebo prítomnosťou faktorov, ktoré znemožňujú manažovať progresívny úbytok hmotnosti nutričnými intervenciami. V štádiu refraktérnej kachexie majú pacienti výkonnostný stupeň 3,4 podľa WHO a očakávaná dĺžka života je menej ako 3 mesiace. Terapeutické intervencie sa zameriavajú na zmiernenie dôsledkov a komplikácií.

V centre pozornosti začína byť stanovenie nástupu kachexie ešte pred prejavom sa komplexu klinických príznakov, ktoré vedú k ťažkej svalovej deplécii, k zníženému stavu výkonnosti, keď je multimodálna protinádorová liečba väčšinou neúčinná a navyše spojená s komplikáciami, a v centre pozornosti stojí paliácia symptómov progredujúceho nádorového ochorenia.

Manažment kachexie

Možnosti manažmentu syndrómu nádorovej kachexie sú limitované a komplexné zároveň (4, 5). Musia zahŕňať patofyziologické mechanizmy podieľajúce sa na rozvoji katabolizmu:

- zápalové procesy (nerovnováha medzi prozápalovými a protizápalovými cytokínmi),
- alterovaný metabolizmus (hypoxia v nádore vedúca k prispôbovaniu metabolizmu hostiteľa, hypermetabolizmus, inzulínová rezistencia),
- neurohormonálne zmeny (aktivácia stresovej neurohumorálnej osi),
- proteolytické a lipolytické faktory produkované nádorovou bunkou alebo organizmom samotným.

Keďže nádorová kachexia je spojená so zlou prognózou, často je manažment zameraný hlavne na zlepšenie symptómov a na kvalitu života (tabuľka 1). Ak však efektívnym zásahom u pacienta so syndrómom nádorovej kachexie zlepšime jeho stav výkonnosti a zasiahneme terapeuticky do procesov vedúcich k nezvratnému katabolizmu, môžeme zlepšiť aj jeho celkové prežívanie.

Za vizionársky dizajn štúdie považujeme napríklad štúdiu prezentovanú na ASCO 2010 a publikovanú v NEJM z augusta 2010 (12) o včasnej intervencii paliatívneho tímu popri komplexnej

multidisciplinárnej starostlivosti o pacienta s nemalobunkovým karcinómom pľúc, keď bol okrem lepšej kvality života v intervenčnej skupine zaznamenaný aj predĺžený stredný čas prežívania u pacientov, ktorým bola poskytnutá včasná paliatívna starostlivosť (11,6 mesiaca vs. 8,9 mesiaca, $P = 0,02$), hoci to nebol primárny cieľ tejto štúdie.

Nutričné suplementy

Kachexia nie je formou jednoduchšej malnutricie, pretože nielenže nie je zapríčinená len inadekvátnym nutričným príjmom, ale nie je možné ju ani terapeuticky ovplyvniť zvýšeným príjmom stravy (8). Toto platí o stave, ktorý býva označený ako refraktérny katabolizmus.

Štúdie s nutričnou intervenciou u pacientov s nádorovým ochorením dokázali, že zabrániť hmotnostnému úbytku možno najmä u tých pacientov, ktorí boli v štádiu prekachexie, teda u tých, ktorí mali iniciálne hmotnostný úbytok nižší ako 5 % alebo u tých, u ktorých nebolo elevované CRP (20). Preto aj úloha (obohatených) orálnych suplementov bola vyčlenená pre pacientov, ktorí majú stabilizované nádorové ochorenie a pre pacientov bez masívnej cytokínovej reakcie s aberáciou metabolizmu (a dostávajú aktívnu a účinnú protinádorovú liečbu) (19).

Medikamentózne ovplyvnenie kachexie

Stimulácia chuti do jedla

Kortikosteroidy. Klinické štúdie dokázali zlepšenie chuti do jedla a zmiernenie fyzickej slabosti. Nezlepšil sa však kalorický príjem, efekt trval krátko, ale všeobecne boli dobre tolerované (20). Pri použití kortikosteroidov treba mať na pamäti, že sa netvorí nová svalová hmota. Naopak, indukcia glukoneogenézy a priama proteolytická aktivita ich „vyraďujú z hry“ pri kachexii s proinflatórnou aktivitou a s indukovaným katabolizmom. Steroidy sa odporúča podávať len v štádiu refraktérnej kachexie na zmiernenie príznakov, napríklad v režime týždeň áno, týždeň pauza (my používame dávkovanie 4 mg dexamethasonu denne) (5).

Progestíny. Megestrolacetát a medroxyprogesterón sú najširšie používané orexigénne látky a už 15 rokov v randomizovaných klinických štúdiách vykazujú zlepšenie chuti do jedla, zvyšujú kalorický príjem a tiež zvyšujú hmotnosť, nie však svalovú hmotu tela. Dávkovanie je široké, pohybuje sa v rozpätí 160 – 1 600 mg/deň. Limitujúcim faktorom sú nežiaduce účinky, najmä účinok na aktiváciu tromboembolizmu, ktorý sa zvyšuje s dávkou, potencuje sa nízkym výkonnostným stavom (17, 20).

Kanabinoidy. V randomizovaných klinických štúdiách nepreukázali benefit, keď sa pridali ku megestrolacetátu. Ak sa skúmali samostatne, z hľadiska zvýšenia chuti do jedla a zlepšenia kvality života boli inferiórne voči megestrolacetátu. Ich predpokladaný mechanizmus účinku je v stimulácii endokanabinoidových receptorov, tiež sa uvádza redukcia syntézy prostaglandínov a inhibícia syntézy alebo sekrécie IL-1 (20).

Anaboliká

Deriváty anabolických steroidov oxandrolon a nandrolon znižujú hmotnostný úbytok, ale neboli študované v klinických štúdiách u pacientov s nádorovým ochorením (20).

Antiflogistiká

Nesteroidné antiflogistiká vykazujú v randomizovaných klinických štúdiách redukcii inflamatórných markerov, redukcii pokojového energetického výdaja a stabilizáciu celkovej tukovej hmoty organizmu (17, 20). Ich mechanizmus účinku nie je úplne objasnený, predpokladá sa downregulácia systémovej zápalovej odpovede organizmu na prítomnosť nádoru. COX-2 inhibítor meloxicam vykazoval biochemickú aktivitu proti PIF (*proteolysis induced factor*). Podobne efektívny bol v štúdiách aj celecoxib (23).

Inhibítory cytokínov

Cyproheptadín. Je antagonistom sérotonínu s antihistamínovými vlastnosťami. V jednej randomizovanej klinickej štúdií preukázal prírastok hmotnosti, druhá toto zlepšenie nepotvrdila (17, 20).

Talidomid. Pri talidomide sa predpokladá využitie imunomodulačného efektu downreguláciou TNF- α , NF κ B, proinflatórných cytokínov a tiež inhibícia COX-2 (cyklooxygenázy-2). V randomizovanej klinickej štúdií zmierňuje stratu hmotnosti, zvyšuje svalovú hmotu tela (20).

Pentoxifylín. Je inhibítor fosfodiesterázy a inhibuje transkripciu génu pre TNF (*tumor necrosis factor*). Jeho účinok v stimulácii chuti do jedla alebo v hmotnostnom prírastku sa však v randomizovanej klinickej štúdií nepotvrdil.

Eikosapentaénové kyseliny (EPA). In vitro zoslabujú proteolýzu inhibíciou PIF (*Proteolysis Inducing Factor*) a LMF (*Lipid Mobilising Factor*). Štúdie s EPA prebiehajú asi 15 rokov. Výsledky Cochranovej metaanalýzy randomizovaných klinických štúdií z roku 2007 nepodporujú dôkaz, že by EPA boli lepšie ako placebo. Pri podskupinovej analýze je však časť pacientov, ktorí suplementy obohatené EPA tolerujú a majú

z nich profit v zmysle zvýšenia svalovej hmoty tela (20). Iná randomizovaná klinická štúdia porovnávala účinok megestrolacetátu a obohatených orálnych suplementov s EPA. Prírastok na hmotnosti bol vyšší v skupine pacientov, ktorí dostávali megestrolacetát. Nezohľadňoval sa však pomer prírastku svalovej hmoty alebo neboli hodnotené zmeny v retencii vody. V tejto štúdii nebol rozdiel v celkovom prežívaní, chuti do jedla alebo v kvalite života medzi oboma skupinami (20).

Melatonín. Malá randomizovaná štúdia z roku 1997 s melatonínom ukázala mierny benefit v zmysle zlepšenia príznakov kachexie (aj keď tento termín nebol presne definovaný) (20).

Nové látky

Ghrelín. Je orexigénny peptid zložený z 28 aminokyselín, ktorý je tvorený v žalúdku a v proximálnej časti tenkého čreva. Tohto času je jediným známym cirkulujúcim hormónom, ktorý stimuluje chuť do jedla a podporuje príjem stravy (15). Plazmatické hladiny ghrelínu boli vyššie u pacientov, ktorí mali nižší BMI oproti tým pacientom, ktorí mali vyšší a normálny BMI. Bola realizovaná štúdia so siedmimi pacientmi (15, 17), ktorým podanie ghrelínu i.v. zvýšilo chuť do jedla a energetický príjem, ale kvôli i.v. podaniu, ktoré trvá 180 minút, a krátkemu biologickému polčasu ghrelínu sa nedá uvažovať o bežnom podávaní tohto prípravku (15). Nedávno bol vyvinutý orálny agonista ghrelínu, pri ktorom prebiehajú štúdie o zvýšení chuti do jedla a zvýšení svalovej hmoty organizmu (15). Naproti tomu sú tiež prítomné štúdie, ktoré úlohu ghrelínu v zvyšovaní chuti do jedla nepotvrdzujú (18).

Myostatin. Je to extracelulárny cytokín, ktorý je exprimovaný v skeletálnom svalstve a zohráva úlohu v negatívnej regulácii svalovej hmoty. Je tiež známy ako rastový/diferenciačný faktor GDF-8 a patrí k rodine rastových faktorov β (TGF- β). Väzbou na aktívny receptor IIB iniciuje niekoľko signálnych kaskád, ktoré vedú k inhibícii diferenciácie myoblastov a inhibícii svalového rastu. Zatiaľ prebieha vývoj antimyostatinových látok. Problémom je však interferencia iných rastových faktorov na aktívnom receptore. Nedávno boli publikované pozitívne výsledky u myši s tumorom C26, kde sa potvrdilo predĺženie prežívania a zvrátenia úbytku svalovej hmoty pri použití látky proti aktívnemu receptoru. V tejto štúdii sa preukázal aj pozitívny vplyv na myokard (14).

Anticytokínová targetová terapia. Zameriava sa na nové látky, menovite na humanizovanú protilátku proti hlavnému proin-

flamatórnemu cytokínu IL-6 a na IL-15, ktorý sa exprimuje v kostrovom svalstve, dokáže potlačiť DNA fragmentáciu spojenú s proteolýzou vo svaloch v pokusoch na zvieratách s nádorovou kachexiou a in vitro má anabolický efekt na svalstvo (21). Inhibitor ubikvitín-proteazómového systému bortezomid sa zatiaľ neukázal efektívny v indikácii terapie nádorovej kachexie.

Záver

Za kruciálne považujeme klasifikáciu klinických štádií kachexie a včasnú intervenciu v štádiu prekachexie, keď klinický obraz nie je vyjadrený komplexne, ale už vieme odhadnúť, ktorý „fenotyp“ kachexie sa vyvíja.

Štúdie zamerané na spomalenie a zmiernenie nádorovej kachexie narážajú najmä na problémy definovania populácie, u ktorej by sa látka mala skúmať. Ak ide o pacientov v aktívnej protinádorovej liečbe, bolo by vhodné pridať tieto látky do liečby v skupine liečených pacientov. Dosiaľ je to problematické vzhľadom na to, že by bol dizajn štúdie veľmi komplikovaný.

Bolo by dobré viesť štúdiu s presne definovaným pacientom, ktorý má zápalovú aktivitu vyjadrenú presunom tvorby proteínov do reaktantov akútnej zápalovej fázy, keď je ešte zachovaný anabolizmus organizmu, ale je už znížená hladina albumínu aj prealbumínu s intervenciou antifolostikami (cox2-inhibitory, nenasytené mastné kyseliny). Čiže, správne zacieliť a v správnom čase. Podatť protizápalové látky v čase klinicky rozvinutej kachexie s ireverzibilným katabolizmom je neskoro. Fenotyp včasnej kachexie vyjadrený významnou anorexiou sa pravdepodobne takto nebude dať zvládnuť. Takáto štúdia by mohla pripraviť pacienta s nádorovým ochorením na lepšiu toleranciu protinádorovej multimodálnej terapie a zlepšiť jeho život kvalitatívne a snáď aj kvantitatívne (12).

Kľúčové body na záver (podľa 21).

Nádorová kachexia má multifaktoriálnu patofyziológiu, ktorej základom je interakcia medzi nádorom a hostiteľom.

Cytokíny hrajú hlavnú úlohu v patogenéze nádorovej kachexie prostredníctvom komplexných a prekrývajúcich sa interakcií.

Pri nádorovej chorobe cytokíny ovplyvňujú chuť do jedla a indukujú významné zmeny v metabolizme tkanív, svalov a tuku. To smeruje do syndrómu nádorovej kachexie.

Vykonávali sa a aj prebiehajú štúdie snažiace sa ovládnuť tento proces rôznymi farmakologickými látkami. Hlavným cieľom je zlepšenie symptómov.

Do popredia záujmu sa dostávajú látky, ktoré inhibujú cytokíny a mohli by byť účinné v liečbe nádorovej kachexie.

Literatúra

1. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, Jatoi A, Lprinci C, MacDonald N, Mantovani G, Davis M, Muscaritoli M, Ottery F, Radbruch L, Ravasco P, Walsh D, Wilcock A, Kaasa S, Baracos VE. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncology* 2011; 12: 489–95.
2. Bachmann J, Heiligensetzer M, Krakowski-Roosen H, Buchler MW, Friess H, Martingoni ME. Cachexia worsens prognosis in patients with resectable pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg* 2008; 12: 1193–201.
3. Fearon KCH, Voss AC, Husted DS, on behalf of the Cancer Cachexia Study Group. Definition of cancer cachexia: effect of weightloss, reduced foodintake and systemic inflammation on functional status and prognosis. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 1345–50.
4. Kaasa S, Loge JH, Fayers P, et al. Symptom assessment in palliative care: a need for international collaboration. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3867–73.
5. Strasser F, Kaasa S. EAPC 2011, nepublikované.
6. DelFabbro E, Baracos V, Denmark-Wahnefried W, Bowling T, Hopkinson J, Bruera E, Nutrition and the Cancer Patient. Oxford University Press, 2010.
7. Bennani-Baiti N, Walsh D. Animal models of the cancer anorexia – cachexia syndrome. *SuppCareCancer* 2011; 19: 1451–1463.
8. Schils. *Modern Nutrition in Health and Disease*, Lippincott Williams&Wilkins 2006; 742.
9. Lecker SH, Solomon V, Mitch WE, Goldberg AL. Muscle Protein Breakdown and the Critical Role of the Ubiquitin-Proteasome Pathway in Normal and Disease States; 1999, *J Nutr* 129: 227–237.
10. Roach L. *Metabolism and Nutrition*. Mosby Elsevier 2010: 91–97.
11. Zadák Z. *Výživa v intenzívnej péči*. Grada Publishing 2008.
12. Temel J, Greer J, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson VA, Dahlin CM, Blinderman CD, Jacobsen J, Pirl WF, Billings JA, Lynch TJ. Early Palliative Care for Patients with Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *NEJM* 2010; 363: 733–742.
13. Doyle D, Hanks G, Cherny N, Calman K. *Oxford Textbook of Palliative Medicine*, Oxford University Press, 2005.
14. Elkina Y, von Haehling S, Anker SD, Springer J. The role of myostatin in musclewasting: an overview. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 2011; 143–151.
15. Hillman JB. Ghrelin Biology and Its Role in Weight-related Disorders, <http://www.discoverymedicine.com/Jennifer-B-Hillman/2011/06/17>
16. DeBoer MD. Use of Ghrelinas a Treatment for Inflammatory Bowel Disease: Mechanistic Considerations, *International Journal of Peptides*, vol 2011, article ID 18242.
17. Yavuzsen T, Davis MP, Walsh D, LeGrand S, Lagman R, Systematic Review of the Treatment of Cancer-Associated Anorexia and Weight Loss. *JCO* 2005; 23: 8500–8511.
18. Lippel F, Erdmann J, Steiger A, Lichter N, Czogalla PC, Bedlingmaier M, Tholl, Shchusdzia V. Low-dose ghrelin infusion – Evidence against a hormonal role in foodintake, *RegulPept* 2011, nov. 24. PMID: 22120829, PubMed.
19. Sydney M, et al. Evidence-Based Recommendations for Cancer Fatigue, Anorexia, Depression, and Dyspnea. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3886–3895.
20. Donohoe CL, Ryan AM, Reynolds JV. *Cancer Cachexia: Mechanisms and Clinical Implications*, *Gastroenterology Research and Practice*; 2011, Article ID 601434.
21. Ul Islam MS, Malik SN: Understanding the role of cytokines in cancer cachexia. *Eur. J. Pall. C.*; 2010; 17 (5): 217–217.

MUDr. Andrea Škripeková

Interná klinika, Národný onkologický ústav, Klenová 1, 832 01, Bratislava
andrea.skripekova@nou.sk