

# FARMAKOLOŠKO ZDRAVLJENJE KAHEKSIJE PRI BOLNIKI Z RAKOM

Katja Kogovšek

Onkološki inštitut Ljubljana

## Izvleček

Kaheksija pri bolnikih s kroničnimi obolenji nastane kot rezultat več patofizioloških dejavnikov: delovanja provnetnih citokinov (dejavnik tumorske nekroze  $\alpha$  [TNF- $\alpha$ ], interleukin-1 [IL-1], interleukin-6 [IL-6], interferon- $\gamma$  [IFN- $\gamma$ ]), hiperkatabolizma, nevrohormonalnih sprememb, proteolize in lipolize. Ob stalni stresni presnovi pri onkološkem bolniku s kaheksijo pride do izgube telesne teže, zmanjšanja telesne funkcije, slabšega odgovora na specifično zdravljenje raka in ne nazadnje zmanjšanega preživetja.

Vemo, da so pri zdravljenju kaheksije pri bolnikih z rakom zgolj prehranski ukrepi nezadostni, da bi zaustavili telesni propad bolnika. Poleg zadostnega vnosa hranil pri kaheksiji poskušamo zaustaviti zvišan vnetni odziv v telesu, da bi s tem ponovno omogočili anabolno presnovo in izkoriščanje hranil. V zadnjem času se poleg prehranskih in farmakoloških ukrepov pri zdravljenju kaheksije poudarja pomen uporovne vadbe.

Telesno propadanje zaradi kaheksije bomo poskušali zmanjšati s farmakološkimi sredstvi, s spodbujevalci apetita/preprečevanjem anoreksije, z zaustavitvijo katabolizma mišične mase in s spodbujanjem anabolizma mišičnih beljakovin.

## Uvod

Možnost zdravljenja kaheksije z zdravili v zadnjih letih dobiva nove razsežnosti. Poleg simptomatskega oziroma podpornega zdravljenja z analgetiki, antiemetiki, prokinetiki ali zaviralci gibljivosti gastrointestinalnega trakta (GIT), antacidi, psihotropnimi zdravili, imamo ob poznavanju patofizioloških poti, ki vodijo v kaheksijo, prijemališča za specifično zdravljenje. V skladu z definicijo kaheksije lahko tako vplivamo na anoreksijo, izgubo puste mase in provnetne presnovne poti.

## Anoreksija

Pri bolnikih z rakom je izguba apetita lahko posledica osnovne bolezni ali pa specifičnega zdravljenja. Anoreksija pri onkoloških bolnikih s kaheksijo se največkrat razvije v sklopu nevrohormonalnega odgovora v centralnem živčevju

na kronično povišanje krožečih provnetnih citokinov. Razvoj zdravil, ki spodbujajo apetit, poteka na ravni melanokortinskega sistema v hipotalamusu, kjer želimo bodisi zavreti proopiomelanokortinsko (POMC) pot, kjer se sproščajo signali sitosti, bodisi spodbuditi pot, v kateri se sproščata oreksigena neuropeptid Y (NPY) in agoutiju sorodna beljakovina (AgRP). Poskusi stimulacije z različnimi zdravili, kot so megestrol acetat, pentoksifilin, kanabinoidi in drugimi, dolgoročno niso obrodili željenih učinkov (z zvečanim vnosom hranil vsaj zaustaviti katabolizem pri kaheksiji). Progestageni imajo poleg negativnega učinka na pusto telesno maso tudi pomembne stranske učinke (globoka venska tromboza, edemi, zavora delovanja nadledvične žleze). Trenutno potekajo raziskave z grelinom in njegovimi analogi (anamorelin), ki s svojim delovanjem na melanokortinski sistem obetajo dobre rezultate.

## **Provnetne presnovne poti in izguba puste mase**

Vemo, da pri kaheksiji preko različnih metabolnih poti pride do telesnega propadanja zaradi izgube puste telesne mase, tako mišičnine kot maščevja. Zaustavljanje propadanja puste mase lahko dosežemo z zaviralci sinteze provnetnih citokinov (zaviralci ciklooksigenaze 2, talidomid, statini, zaviralci angiotenzin-konvertaze), antagonistih citokinov (antagonisti Il-1, zaviralci TNF- $\alpha$ ). Nevarnosti teh strategij so predvsem povečanje izbruhov oportunističnih okužb (TBC), možnost pojava novih rakastih sprememb (limfomi), teratogenost.

### *Maščobne kisline omega-3*

V preteklih letih so obsežno raziskovali učinke maščobnih kislin omega-3 (MK  $\omega$ -3) (eikozapentaenojske [EPA] in dokozaheksaenojske [DHA]) pri kaheksiji. Dokazali so, da MK  $\omega$ -3 preko sprememb v strukturi celičnih membran, spremenjenih signalnih in presnovnih poti zmanjšujejo nastajanje provnetnih citokinov, zavirajo ubikvitin-proteasomsko vodeno razgradnjo beljakovin, zavirajo razgradnjo beljakovin z dejavnikom, ki sproža proteolizo (PIF), ter s tem pripomorejo k izboljšani mišični funkciji. Pregledni članki, ki so v preteklem desetletju proučevali omenjene učinke MK  $\omega$ -3, niso pokazali tako spodbudnih analiz, ugotovili so celo, da naj MK  $\omega$ -3 ne bi bile učinkovite. Pa vendar se pojavljajo ponovne analize, ki so izpostavile pomanjkljivosti do sedaj opravljenih raziskav, in sicer, da so bile opravljene pri bolnikih, ki so bili že v fazi neodzivne kaheksije, da je bila sodelovalnost vključenih bolnikov pri jemanju preparatov vprašljiva, da je bilo merjenje puste telesne mase nespecifično in medsebojno neprimerljivo.

### *Zaviranje razgradnje in spodbujanje izgradnje mišičnih beljakovin*

Spodbujanje izgradnje mišičnih beljakovin pri kahektičnem bolniku lahko dosežemo na več ravneh. Na prvem mestu je vredno omeniti zadosten vnos esencialnih aminokislin, ki so same po sebi anabolni dražljaj v telesu.

### *Testosteron in selektivni modulatorji androgenih receptorjev (SARM)*

Znano je, da testosteron aktivira hipertrofijo obeh tipov mišičnih vlaken. Na-domeščamo ga pri bolnikih, ki imajo nizke začetne vrednosti, in v kombinaciji z zadostnim vnosom hranil in redno uporabno vadbo lahko dosežemo ugodne učinke. Možni stranski učinki uporabe testosterona narekujejo iskanje alternativnih možnosti. Ena od njih so SARM-i, ki so trenutno še v fazi raziskav.

### *Miostatin*

Odkritje povečanja signalnih poti miostatina pri bolnikih s kaheksijo je odprlo nove možnosti aktiviranja negativne regulacije mioblastne proliferacije in diferenciacije.

## **Zaključek**

Zdravljenje kaheksije postaja z jasnim poznavanjem patofizioloških poti, ki vodijo v kaheksijo, vedno bolj specifično. Za opredelitev specifične terapije ob pravem časovnem mejniku v razvoju kaheksije pri bolniku z rakom bomo potrebovali rezultate trenutno potekajočih raziskav s tega področja. Z gotovostjo lahko rečemo, da bomo pozitivne učinke pri onkološkem bolniku s kaheksijo dosegli z uporabo ustreznega podpornega zdravljenja, MK  $\omega$ -3 in anabolnega spodbujanja s testosteronom, seveda v kombinaciji z zadostnim vnosom hranil in ob uporabni telesni vadbi ter specifičnem zdravljenju osnovne bolezni.

## **Viri in literatura**

1. Davis MP, Dickerson D. Cachexia and anorexia: cancer's covert killer. *Support Care Cancer*. 2000; 8: 180-7.
2. Fearon K, Strasser F, Anker SD, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol*. 2011 May;12(5):489-95.
3. Mazzotta P, Jeney CM. Anorexia-cachexia syndrome: a systematic review of the role of dietary polyunsaturated Fatty acids in the management of symptoms, survival, and quality of life. *J Pain Symptom Manage*. 2009; 37(6): 1069-77.
4. Yeh SS, Lovitt S, Schuster MW. Pharmacological treatment of geriatric cachexia: evidence and safety in perspective. *J Am Med Dir Assoc*. 2007; 8: 363-77. Review.
5. Morley JE, Thomas DR. Cachexia: new advances in the management of wasting diseases. *J Am Med Dir Assoc*. 2008; 9: 205-10.
6. Yeh SS, Blackwood K, Schuster MW. The cytokine basis of cachexia and its treatment: are they ready for prime time? *J Am Med Dir Assoc*. 2009; 9: 219-36.
7. Nass R, Gaylinn BD, Thorner MO. The ghrelin axis in disease: potential therapeutic indications. *Mol Cell Endocrinol*. 2011 Jun 20;340(1):106-10.
8. Elkina Y, von Haehling S, Anker SD, Springer J. The role of myostatin in muscle wasting: an overview. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2011 Sep;2(3):143-151.