

Prehrana u onkološkog pacijenta

Nutrition in cancer patient

Renata Dobrila-Dintinjana^{1*}, Arnela Redžović¹, Aleksandar Čubranić², Marijan Dintinjana³, Stjepko Pleština⁴

¹Klinika za radioterapiju i onkologiju, KBC Rijeka, Rijeka

²Zavod za gastroenterologiju, KBC Rijeka, Rijeka

³Ordinacija opće medicine dr. Marijan Dintinjana, Rijeka

⁴Klinika za onkologiju, KBC Zagreb, Zagreb

Primljeno: 1. 3. 2014.

Prihvaćeno: 15. 5. 2014.

*Dopisni autor:

Prof. dr. sc. Renata Dobrila-Dintinjana
Klinika za radioterapiju i onkologiju,
KBC Rijeka
Krešimirova 42, 51 000 Rijeka
e-mail: renatadobрила@windowslive.com

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

Sažetak. Tumorska kaheksija je sindrom koji se javlja u onkoloških pacijenata, a uzrokovan je nizom čimbenika. Klinički se manifestira gubitkom tjelesne težine i mišićne mase. Kaheksija je i najčešća sekundarna dijagnoza kod pacijenata s rakom te se često javlja i kao prvi znak same bolesti. Gubitak tjelesne mase ukazuje na lošu prognozu u oboljelih – između 40 i 80 % pacijenata pokazuje znakove gubitka tjelesne mase povezane s rakom, a do 30 % svih oboljelih od raka umire od pothranjenosti.

Cljučne riječi: anoreksija; eikosapentaenoična kiselina; kaheksija; megestrol-acetat

Abstract. Cancer cachexia syndrome is a syndrome which appears in oncologic patients and it is caused by a number of factors. Clinically is manifested with weight and muscle mass loss. Cachexia is the most common secondary diagnosis in cancer patients and is often the first sign of the malignant disease. Weight loss is an indicator of poor prognosis in patients with cancer – between 40 and 80 percent of patients show signs of weight loss associated with cancer, and up to 30 percent of cancer patients die of malnutrition.

Key words: anorexia; cachexia; eicosapentaenoic acid; megestrol-acetate

UVOD

Ovisno o primarnom sijelu tumora, sindrom anoreksije-kaheksije javlja se u 8 – 88 % pacijenata oboljelih od raka. Tumori glave i vrata te želuca i gušterače imaju najveći postotak pacijenata s kaheksijom¹.

ANOREKSIJA-KAHEKSIJA SINDROM (AKS)

Anoreksija je pojam koji označava gubitak apetita i nenamjerno smanjenje unosa hrane. Anoreksija se javlja kao prvi znak u poremećaju i prethodi stanju tzv. prekaheksije koja, ako se ne intervenira, prelazi u kaheksiju s progresivnim gubitkom mišićne mase i masnog tkiva². Kod više malignih tumora gubitak na tjelesnoj težini pokazao se kao nezavisan, loš prediktivni čimbenik preživljavanja, stoga sindrom kaheksije-anoreksije ima velik utjecaj ne samo na morbiditet i mortalitet već i na kvalitetu života pacijenata³. Tumorska kaheksija se javlja ovisno o primarnom tumorskom sijelu; pojavnost se može kretati od 8 – 88 %, sve je jače izražena kako je bolest proširenija i najizraženija je u terminalnoj fazi bolesti, iako ponekad može biti i prvi znak bolesti. Neposredno uzrokuje smrt u oko 20 – 40 % pacijenata oboljelih od raka. Uz današnje mjere nutritivne potpore, taj se postotak smanjuje i bliži broju od 20 %. Klinički se tumorska kaheksija manifestira anoreksijom i gubitkom na tjelesnoj težini. Slabost, neprimjereni umor, gubitak mase skeletnih mišića i masnog tkiva zapravo su kliničke manifestacije promjena u metabolizmu ugljikohidrata, masti, proteina i rezultat su odavanja energije u mirovanju. Prate ih promjene u biokemijskim i hematološkim testovima, pa tako utvrđujemo anemiju, hipertrigliceridemiju i hipoalbuminemiju, hiperlaktacidemiju i intoleranciju glukoze (razvoj inzulinske rezistencije)⁴⁻⁵.

UZROČNI ČIMBENICI AKS-A

Smanjeni unos hrane javlja se kod opstrukcija u probavnom putu, kod emeze uvjetovane kemoterapijom, kod bola, promjena u psihičkom stanju i drugih distresnih simptoma koji su prisutni u onkoloških pacijenata. Svi ti čimbenici vode k sekundarnoj tumorskoj kaheksiji. AKS se osobito često javlja ili pogoršava tijekom sistemnog anti-tumorskog liječenja. AKS je izraženiji kod upo-

trebe klasičnih kemoterapeutika koji su toksični za brzo proliferirajuće stanice i tkiva (npr. sluznica probavnog sustava). U blažem obliku iste učinke ima i liječenje radioterapijom, pa tako kao teške posljedice kemo/radioterapije imamo emezu, stomatitis, grčeve u crijevima i bolove u trbuhu, a uz promjenu okusa hrane javlja se i averzija prema njoj. Ako pacijent mršavi, a ne možemo to povezati s gore navedenim čimbenicima, tada se radi o primarnoj tumorskoj kaheksiji gdje je mršavljenje odraz povišene potrošnje

Sindrom anoreksije-kaheksije javlja se u 8 – 88 % onkoloških pacijenata, ovisno o sijelu tumora i stupnju širenja bolesti. Gubitak težine je neovisan prediktivni čimbenik preživljavanja.

energije u mirovanju i pojačane ekspresije pro-upalnih citokina⁶⁻⁷.

PATOFIZIOLOGIJA AKS-A

Tumorska kaheksija je pro-upalno stanje koje se bitno razlikuje od gladovanja. Citokini (čimbenik tumorske nekroze alfa, interleukini, interferon gama) i faktori inhibicije leukemije potiču proizvodnju pro-upalnih citokina. Sama patofiziologija kaheksije vrlo je složen mehanizam; a kaheksija je vjerojatno odraz spleta brojnih metaboličkih promjena uzrokovanih pro-upalnim citokinima. U patofiziologiji AKS-a istaknutu ulogu imaju čimbenik nekroze tumora, interleukin-1 (IL-1), interleukin 6 (IL-6), interferon-gama (od mononukleara pacijenata) i molekule iz stanica tumora (čimbenik mobilizacije lipida, engl. *lipid-mobilising factor*; LMF i čimbenik indukcije proteolize, engl. *prolactin inhibitory factor*; PIF). Tumorska kaheksija dovodi do poremećaja imunološke funkcije i kvalitete života, a velik problem je nemogućnost podnošenja aktivnog onkološkog liječenja⁸⁻⁹. Možemo zaključiti da su metaboličke promjene (proteoliza, glukoneogeneza, rezistencija na inzulin, lipoliza) koje pogoduju nastanku AKS-a rezultat interakcije čimbenika koje je izlučio sam tumor (PIF, LMF itd.) i čimbenika koje je izlučio domaćin kao obranu od tumora (citokini IL-1, IL-6, čimbenik tumorske nekroze alfa, interferon gama). Produbljanju težine primarne kaheksije pridonosi

svojim simptomima i sekundarna kaheksija, a i ostali distresni simptomi¹⁰.

DIJAGNOZA AKS-A

Svakom onkološkom pacijentu treba procijeniti nutritivni status¹¹⁻¹⁴. Postoji više metoda probira za ocjenu nutritivnog statusa; brze metode (Nutrition Risk Screening-2002 ili NRS-2002, Northern Secwepemc te Qelmuw ili NSTQ itd.) ili detaljna pregledom antropometrijska mjerenja, mjerenja sastava tijela i druge metode. U kliničkoj

Sindrom anoreksije-kaheksije uzrokuje poremećaj imunološke funkcije i kvalitete života, otežava provođenje liječenja, uzrokuje veću toksičnost liječenja i vjerojatno skraćuje preživljenje.

praksi težimo jednostavnim modelima kao što je Fearonov: ako je pacijent nenamjerno izgubio na tjelesnoj težini više od 5 % u 3 do 6 mjeseci, ako je unosio manje od 1500 kcal/dan i ako su vrijednosti C-reaktivnog proteina (CRP) 10 i više, radi se o razvoju tumorske kaheksije. Ako metodama probira procijenimo da je pacijent u nutritivnom riziku ili s obzirom na kliničku sliku predmnijevamo nutritivni rizik (kemoterapijsko liječenje), ili ako će pacijent biti izložen bilo dijagnostičkom postupku bilo većem/velikom operativnom zahvatu, pribjegavamo primjeni nutritivne potpore (specijalne formule s hranidbenim pripravcima), a ako stanje pacijenta napreduje prema (pre)kaheksiji, tada moramo uključiti i farmakološku terapiju (pripravak koji sadrži eicosapentaenoičnu kiselinu i oreksigeno sredstvo – megestrol acetat)¹⁴⁻¹⁵. Navedeni tretman treba primjenjivati dok se ne pokažu znaci stabilnog kliničkog oporavka pacijenta (redovito vršiti nutritivni probir!) ili dok ne prođu čimbenici rizika (npr. završi se s kemoterapijskim liječenjem). Pacijentima kod kojih bolest napreduje prema terminalnoj fazi nije indicirano davati oreksigena sredstva, ali se bazična nutritivna potpora enteralnim pripravcima treba zadržati dok je pacijent podnosi¹⁴⁻¹⁵.

TERAPIJA AKS-A

Kako je patofiziološki mehanizam nastanka tumorske kaheksije bitno različit od mehanizma

malnutricije nastale gladovanjem, povećan unos kalorija nije dostatan za liječenje tumorske kaheksije, niti „superprehrana“ može zaustaviti i „preokrenuti“ proces kaheksije, ali osigurava dovoljan broj kalorija i nutritivnih dodataka. Ako pacijent ima funkcionalni probavni sustav, idealno ga je hraniti „kroz usta“ ili, ako je to nemoguće (pacijenti s uznapredovalim karcinomom glave i vrata ili jednjaka i želuca), kroz sondu ili na perkutane stome. Parenteralna prehrana je skupa, ima visoku stopu razvoja komplikacija i morbiditet koji se kreće do 15 % i, osim u izuzetnim slučajevima, nije prikladna za uporabu u onkoloških pacijenata. Do otkrića učinaka eikosapentaenoične kiseline (EPA) (iz grupe omega-3 polinezasićenih masnih kiselina) činilo se da je borba s tumorskom kaheksijom izgubljena; nikakva sredstva i postupci nisu pomagali ako je kaheksija bila izražena. EPA smanjuje proizvodnju pro-upalnih citokina (IL-6, IL-1 i čimbenik nekroze tumora) kako u pacijenata s rakom tako i kod zdravih pojedinaca, a također inhibira učinke čimbenika indukcije proteolize¹². Niz studija dokazao je da EPA zauzima gubitak tjelesne težine u pacijenata oboljelih od raka. Učinak nije trajan, a ovisi i o daljnjem razvoju osnovne bolesti.

Oreksigeno sredstvo megestrol acetat spada u skupinu steroidnih hormona – progesterona. Megestrol acetat značajno povećava apetit, a time je lakše unositi neophodne kalorije. Djelovanjem megestrol acetata bitno je povećana kvaliteta života i popravljen njegov socijalni status, a time i zadovoljstvo cijele obitelji. Megestrol acetat se dobro podnosi, u dijela pacijenata uzrokuje edeme, ali u studijama i kliničkom radu edemi nisu dovoljan razlog pacijentima da prestanu s uzimanjem megestrol acetata. Početna doza lijeka je 400 do 800 mg (10 – 20 ml) jednom dnevno. Od drugih nuspojava spominju se nesаница i oslabljeni libido, a tek sporadično se spominju i tromboembolijske komplikacije. Prije otkrića megestrol acetata kao oreksigenog sredstva za poboljšanje apetita upotrebljavali su se kortikosteroidi. Njihova uloga je ograničena s obzirom na niz ozbiljnih nuspojava koje mogu uzrokovati. Danas se provodi više studija kojima je za cilj dokazivanje nutritivne učinkovitosti kanabinoida (dronabinol), bortezomiba (inhibitor transkripcijskog čimbenika

NF-κB) te nesteroidnih protuupalnih lijekova. Prokinetici (metoklopramid i sl.), pentoksifilin, hidrazin sulfat i ciproheptadina (antiserotoninski agens) u studijama nisu pokazali pozitivan učinak. Intenzivno se proučavaju s prvim naznakama pozitivnog odgovora: grelin, beta 2 agonisti (salbutamol ili salmeterol), melanokortin antagonisti (koče stvaranje čimbenik tumorske tumora alfa), anti IL-6 protutijela, selektivni androgen receptor modulator, talidomid, oksandrolon (anabolni steroidi) itd. Grelin je prirodni ligand za receptor hormona rasta. Aktivacijom receptora dolazi do otpuštanja hormona rasta (HR) i neuropeptida Y. Dvije kontrolirane kliničke studije pokazale su da anamorelin (agonist receptora HR) povećava apetit i tjelesnu težinu kod kahetičnih pacijenata¹⁰⁻¹². Kada smatramo da će enteralna prehrana vjerojatno biti potrebna duže od 4 tjedna, preporučuje se postavljanje gastrostome/jejunostome bilo endoskopskim ili kirurškim putem. Enteralna prehrana je kontraindicirana u slučajevima teške emeze, jakog bola u trbuhu, profuznih proljeva, mehaničke opstrukcije te drugih poremećaja u crijevima); enteralna prehrana može biti kontraindicirana, pa se u navedenim situacijama koristi parenteralna prehrana.

PARENTERALNA PREHRANA

Ako je bitno smanjen unos hrane kroz 7 – 10 dana, a ne može se uvesti enteralna prehrana (ili je ona kontraindicirana), potrebno je primijeniti parenteralnu prehranu (PN). Kandidati za PN su pacijenti koji imaju nefunkcionalni probavni sustav (gastrointestinalne fistule, opstrukciju, emezu, proljev, ileus, krvarenja) ili težak mukozitis/ezofagitis, ili su općenito u teškom stanju pothranjenosti¹⁶⁻¹⁷. Kontraindikacije za upotrebu PN-a u onkoloških pacijenata su nemogućnost osiguranja intravenskog pristupa te loša prognoza, odnosno terminalna faza proširene maligne bolesti¹⁸. Ako je pacijent hemodinamski nestabilan s velikim metaboličkim poremećajima ili je oliguričan, a neće se dijalizirati, uporabu PN-a valja razmotriti vrlo oprezno. Komplikacije su uglavnom vezane uz intravenski pristup te uz regulaciju vrijednosti šećera u krvi. Kod pacijenata koji primaju kemoterapiju povećan je rizik od infekcije koji se održava i kada je isključen kateter,

sugerirajući da PN sam može povećati osjetljivost na infekcije¹⁸. Više studija je pokazalo da su učinci PN-a u tim slučajevima više štetni nego korisni, pa to područje primjene PN-a ostaje kontroverzno.

Radioterapija također povećava rizik od pothranjenosti, a težina gubitka tjelesne težine ovisi o primarnom sijelu tumora, o području zračenja i dozi, trajanju i veličini polja zračenja. Pacijenti koji se liječe radioterapijom mogu imati izraženu emezu, proljeve, mukozitise, disfagiju te malap-

Nutritivna potpora uz megestrol acetat i eicosapentaenoičnu (EPA) kiselinu značajno povećava apetit, unos kalorija i nutritivni status. EPA ima i antitumorsko djelovanje.

sorciju, stoga se moglo pretpostaviti da bi PN donio boljitak tim pacijentima, no istraživanje u pacijenata gdje se zračilo područje glave/vrata i primijenio PN nije dokazalo bilo kakvu dobrobit¹⁹. Korištenje PN-a u palijativne svrhe kod pacijenata oboljelih od karcinoma rijetko se koristi²⁰. Pacijenti ranije umiru od tumora nego od gladi te zbog toga nema koristi od PN-a, no on ponekad (više porodici nego pacijentu) pruža osjećaj olakšanja „jer pacijent prima neku prehranu”. Takav postupak ponekad dovodi do minimalnog produženja života, ali bez povećanja njegove kvalitete, stoga vodi prema distanziji²¹.

ZAKLJUČAK

Nutritivna savjetovanja, nutritivna i farmakološka potpora privremeno zaustavljaju gubitak težine i poboljšavaju apetit, kvalitetu života i društveni život, ali to poboljšanje nema utjecaj na sam tijek bolesti. Neka novija istraživanja govore u prilog produljenju života pacijenata koji su bili adekvatno nutritivno zbrinuti. Budući da u današnjem društvu hranjenje nije samo fiziološka potreba već kulturni i društveni događaj koji se odražava na društveni život pacijenta i njegove okoline, nutritivna potpora pridonosi poboljšanju kvalitete života samog pacijenta i njegove obitelji i njegovatelja¹⁵.

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju da ne postoji sukob interesa.

LITERATURA

1. Laviano A, Meguid MM, Inui A, Muscaritoli M, Rossi-Fanelli F. Therapy insight: Cancer anorexia-cachexia syndrome when all you can eat is yourself. *Nat Clin Pract Oncol* 2005;2:158.
2. Penet MF, Winnard PT Jr, Jacobs MA, Bhujwalla M. Understanding cancer-induced cachexia: imaging the flame and its fuel. *Curr Opin Support Palliat Care* 2011;5:327-33.
3. Van Cutsem E, Arends A. The causes and consequences of cancer-associated malnutrition. *J Eur J Oncol Nurs* 2005;9:51.
4. Bing C. Lipid mobilization in cachexia: mechanisms and mediators. *Curr Opin Support Palliat Care* 2011;5:356-60.
5. Inui A. Pathogenesis and treatment of cancer anorexia cachexia, with special emphasis on aged patients. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi* 2000;4:460-7.
6. Esper DH, Harb WA. The cancer cachexia syndrome: a review of metabolic and clinical manifestations. *Nutr Clin Pract* 2005;20:369.
7. Van Cutsem E, Arends J. The causes and consequences of cancer-associated malnutrition. *Eur J Oncol Nurs* 2005;9:51-63.
8. Scheede-Bergdahl C, Watt HL, Trutschnigg B, Kilgour RD, Haggarty A, Lucar E et al. Is IL-6 the best pro-inflammatory biomarker of clinical outcomes of cancer cachexia *Clin Nutr* 2011;31:85-8.
9. Mantovani G, Maccio A, Madeddu C, Gramignano G, Serpe R, Massa E et al. Randomized phase III clinical trial of five different arms of treatment for patients with cancer cachexia: interim results. *Nutrition* 2008;24:305.
10. Tuca A, Jimenez-Fonseca P, Gascón P. Clinical evaluation and optimal management of cancer cachexia. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013;88:625-36.
11. Calder PC. Immunomodulation by omega-3 fatty acids. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2007;77:327-35.
12. La Guardia M, Giammanco S, Di Majo D, Tabacchi G, Tripoli E, Giammanco M. Omega 3 fatty acids: biological activity and effects on human health. *Panminerva Med* 2005;47:245-57.
13. Wigmore SJ, Ross JA, Falconer JS, Plester CE, Tisdale MJ, Carter DC et al. The effect of polyunsaturated fatty acids on the progress of cachexia in patients with pancreatic cancer. *Nutrition* 1996;(Suppl):27-30.
14. Dintinjana RD, Guina T, Krznarić I, Radić M, Dintinjana M. Effects of nutritional support in patients with colorectal cancer during chemotherapy. *Coll Antropol* 2008;32:737-40.
15. Krznarić I, Juretić A, Šamija M, Dintinjana-Dobrila R, Vrdoljak E, Samaržija M et al. Croatian guidelines for use of eicosapentaenoic acid and megestrol acetate in cancer cachexia syndrome. *Lijec Vjesn* 2007;129:381.
16. DeChicco RS, Steiger E. Parenteral nutrition in medical/surgical oncology. Chicago: The American Dietetic Association, 2000,119-25.
17. Bozzetti F, Braga M, Gianotti L, Gavazzi C, Mariani L. Postoperative enteral versus parenteral nutrition in malnourished patients with gastrointestinal cancer: a randomised multicentre trial. *Lancet* 2001;358:1487-92.
18. Shils ME, Olson JA, Shike M, Ross AC. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 9th Edition. Baltimore: Williams & Wilkins, 1999.
19. Rabinovitch R, Grant B, Berkey BA, Berkey BA, Raben D, Ang KK et al. Impact of nutrition support on treatment outcome in patients with locally advanced head and neck squamous cell cancer treated with definitive radiotherapy: a secondary analysis of RTOG trial 90-03. *Head Neck* 2006;28:287-96.
20. August DA, Huhmann MB; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Board of Directors. A.S.P.E.N. clinical guidelines: nutrition support therapy during adult anticancer treatment and in hematopoietic cell transplantation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009;33:472-500.
21. Cass-Garcia M, Hodul PJ, Almhanna K. Use of total parenteral nutrition (TPN) in terminally ill gastrointestinal (GI) cancer patients (pts) compared to other malignancies (OM): A single-institution experience. *J Clin Oncol* 2013;(suppl 4):31.