

Zespół wyniszczenia jest częstym powikłaniem występującym u pacjentów z chorobą nowotworową. Prawie 45 proc. pacjentów hospitalizowanych z powodu choroby nowotworowej zgłasza utratę masy ciała o więcej niż 10 proc. w porównaniu do wyjściowej, a 25 proc. pacjentów o ponad 20 proc.

Główny objaw zespołu wyniszczenia u chorych na nowotwory złośliwe, jakim jest ubytek masy ciała, jest konsekwencją systemowego i miejscowego wpływu nowotworu. W przebiegu zespołu wyniszczenia dochodzi do zmian w dowozie pożywienia, zmiany zapotrzebowania oraz prawidłowego zużycia substratów energetycznych i budulcowych. Dynamika rozwoju zespołu wyniszczenia nowotworowego jest bardzo różna, zależy od rodzaju choroby nowotworowej, jej lokalizacji oraz zastosowanego leczenia onkologicznego. Zaburzenia metaboliczne i hormonalne, które stwierdza się w zespole wyniszczenia są analogiczne do stanu głodzenia i/lub zadziałania urazu na ustrój.

Zastosowanie intensywnego żywienia parenteralnego jako jedynej metody leczenia kacheksji nie powoduje poprawy samopoczucia ani ustąpienia objawów wyniszczenia. Odżywianie parenteralne nie ma wpływu na czas przeżycia chorych. Aktualna wiedza na temat etiopatogenezy zespołu wyniszczenia nowotworowego udowadnia, że kluczową rolę w uruchomieniu kaskady zaburzeń metabolicznych odgrywiają cytokiny, z główną cytokiną TNF (tumour necrosis factor) – czynnik martwicy guza. Bardzo istotną rolę odgrywają ponadto mediatory reakcji zapalnej oraz endogenne peptydy, które powstają w wyniku odpowiedzi ustroju na obecność guza.

Znajomość patomechanizmu zespołu wyniszczenia oraz możliwości terapeutycznych pozwala na wdrożenie adekwatnego i interdyscyplinarnego leczenia zespołu wyniszczenia nowotworowego. Celem takiego postępowania jest zwiększenie szansy chorego na leczenie przyczynowe,

Zespół wyniszczenia nowotworowego

– etiopatogeneza w świetle aktualnej wiedzy

The cancer cachexia syndrome

– *aetiopathogenesis and current knowledge*

Barbara Huras, Andrzej Kałmuk,
Adam Lizak, Izabela Prudło

Oddział Onkologii, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Częstochowie

Zespół wyniszczenia nowotworowego stanowi częste i istotne powikłanie choroby nowotworowej oraz jej leczenia. Rozwija się u ponad połowy chorych na zaawansowane nowotwory. Można go zdefiniować jako zaburzenie bilansu energetycznego, czyli równowagi pomiędzy podażą a wydatkowaną energią. Konsekwencją zespołu wyniszczenia są nie tylko zaburzenia metaboliczne, upośledzenie funkcji układu odpornościowego, ale również obniżenie jakości życia, wynikające z ogólnego osłabienia i negatywnego wpływu na stan psychiczny chorego [1]. Nie jest pewne, czy rozwijający się zespół wyniszczenia nowotworowego prowadzi do skrócenia czasu życia chorych, faktem jest natomiast, że bardzo często kacheksja jest powodem dyskwalifikacji chorego z leczenia przyczynowego [2, 12].

Patomechanizm powstania zespołu wyniszczenia nowotworowego jest złożony i nie do końca poznany. Ubytek masy ciała u chorych na nowotwory złośliwe jest skutkiem systemowego i miejscowego wpływu nowotworu, który prowadzi do zmian w dowozie pożywienia, zapotrzebowania oraz prawidłowego zużycia substratów energetycznych i budulcowych [3].

Kluczową rolę przypisuje się cytokinom i reakcji zapalnej, która

powstaje w wyniku odpowiedzi organizmu na obecność guza [4, 5].

Dynamika rozwoju wyniszczenia w chorobach nowotworowych jest bardzo różna. Zależy od rodzaju choroby nowotworowej (bardzo często występuje w raku trzustki, żołądka, płuc, w chłoniakach), jak i od lokalizacji choroby nowotworowej (mechaniczne utrudnienie w przyjmowaniu pokarmów, ich trawieniu i wchłanianiu). Zależy również od metod prowadzonego leczenia.

Z objawów klinicznych pierwszą oznaką choroby jest często brak apetytu i ubytek masy ciała. Około 45 proc. osób hospitalizowanych z powodu raka traci więcej niż 10 proc. wagi, jaką mieli przed zachorowaniem, a 25 proc. osób nawet więcej niż 20 proc. Ocena wielkości ubytku masy ciała ma bardzo istotne znaczenie przy podejmowaniu decyzji o leczeniu przyczynowym, przeciwnowotworowym. Uważa się, że ubytek do 5 proc. masy wyjściowej nie ma dla ustroju ujemnych skutków, chorzy z ubytkiem 10–30 proc. stanowią grupę średniego ryzyka, a chorzy z ubytkiem powyżej 35 proc. to grupa wysokiego ryzyka [3].

Głównymi objawami kacheksji jest anoreksja oraz postępujący ubytek masy ciała. Zaburzenia metaboliczne i hormonalne, które temu towarzyszą, są odpowiedzialne za ogólne osłabienie, spadek odporno-

a w fazie terminalnej choroby na poprawę jakości życia. Aktualna wiedza tłumaczy mechanizm zmian metabolicznych i hormonalnych, powstających w zespole wyniszczenia oraz wyjaśnia, dlaczego kacheksja rozwija się u pacjentów z niektórymi typami nowotworów.

Słowa kluczowe: kacheksja, anoreksja, niedożywienie, utrata masy ciała.

ści, niedokrwistość, obrzęki, odleżyny, przygnębienie czy depresję.

Główną rolę w uruchomieniu kaskady przemian metabolicznych w wyniszczeniu nowotworowym odgrywa cytokina TNF (*tumor necrosis factor* – czynnik martwicy guza). Jest to plejotropowa cytokina o charakterze prozapalnym, wpływająca na szereg komórek układu immunologicznego poprzez indukcję produkcji innych cytokin. Nazywana jest również kachektyną. TNF jest uwalniania przez limfocyty i/lub monocyty/makrofagi w wyniku reakcji zapalnej lub uszkodzenia tkanek w organizmie obciążonym nowotworem [6, 8]. Doświadczalnie udowodniono, że podawanie zwierzętom w sposób ciągły kachektyny doprowadza do powstania wyniszczenia [5]. Kachektyna zwiększa uwalnianie interleukiny-1 (IL-1), która z kolei nasila toksyczne działanie kachektyny. Interleukina-1 uznana jest za *hormon* ujemnego bilansu azotowego. Interleukina-1 i kachektyna uwalniają z fibroblastów interleukinę-6 (IL-6), regulującą produkcję białek ostrej fazy w wątrobie. Ponadto za biologiczną aktywność kachektyny odpowiada produkowany przez uczynnione limfocyty interferon gamma (INF-gamma). Kachektyna indukuje również inne mediatory hipermetabolizmu i hiperkatabolizmu, metabolity ścieżek przemian prostaglandyn i wolnych rodników [7, 9]. Doświadczalnie udowodniono, że wysokie stężenie w osoczu cytokin, a przede wszystkim TNF, IL-1, IL-6, występuje u chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym, u których stwierdza się objawy zespołu wyniszczenia [5, 10, 11]. U chorych z rakiem prostaty stwierdzono, że obniżony poziom albumin (poniżej 3,5 g/dl), stężenie białka całkowitego (poniżej 7,0 g/dl), niedokrwistość (Hb poniżej 11,0 g/dl), BMI poniżej 21 kg/m², koreluje ze znacząco wyższym poziomem TNF w surowicy krwi chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym i wyniszczeniem. Pacjenci ci wykazywali ponadto wyższy wskaźnik śmiertelności [12]. Dostępne publikacje dotyczące udziału cytokin i mediatorów reakcji zapalnej w rozwoju

zespołu wyniszczenia w chorobach nowotworowych, dostarczają wielu przekonujących faktów, które potwierdzają ich kluczową rolę w patomechanizmie zespołu wyniszczenia.

Stężenie w surowicy krwi rozpuszczalnego receptora interleukiny-1 (sIL-2R) było znacząco wyższe u pacjentów z chorobą nowotworową i zespołem wyniszczenia w porównaniu ze stężeniem sIL-2R u pacjentów z chorobą nowotworową bez zespołu wyniszczenia, czy też u osób zdrowych [13]. Wykazano również, że wyższemu stężeniu sIL-2R towarzyszy niższe stężenie prealbumin, transferyny, a wyższe stężenie TNF i neopteryny, co uznaje się za biochemiczne cechy zespołu wyniszczenia. Te odkrycia sugerują, że receptor sIL-2R może być używany jako ważny parametr oceniający progresję choroby nowotworowej, pogorszenie stanu odżywienia, a nawet czynnik predykcyjny [13].

Nie zawsze jednak można wykazać u pacjentów z zespołem wyniszczenia znacząco wyższe stężenie cytokin czy białek ostrej fazy. Uważa się, że może to być spowodowane krótkim okresem półtrwania czy zwiększonym klirensiem tych substancji. Udowodniono jednak, że specyficzne przeciwciała anti-TNF, anti-interferon gamma, anti-interleukina-6 oraz indometacyna czy inne niesteroidowe leki przeciwzapalne jako inhibitory cyklooksygenazy, mogą powstrzymać rozwój kacheksji [4, 9]. Ponadto stwierdzono związek pomiędzy wielkością utraty masy ciała u chorych z rakiem płuc a nasileniem reakcji zapalnej, czego wykładnikiem jest wzrost stężenia białek ostrej fazy [10]. Rejestrowano ponadto u tych chorych wzrost stężenia kachektyny, zmniejszenie masy komórkowej, wzrost produkcji hormonów katabolicznych (kortyzol), a zmniejszenie produkcji hormonów anabolicznych (IGF-1 – insulinopodobny czynnik wzrostu, testosteron) [10].

Innym, mniej dokładnie zbadanym czynnikiem, który uważany jest za mediator kacheksji jest PIF (*proteolytic inducing factor*), czyli czynnik indukujący proteolizę. Został on wyizo-

Cachexia syndrome is a common complication occurring in cancer patients. Almost 45% of patients hospitalized because of cancer lose more than 10% of their initial weight, and 25% of them lose more than 20% of weight.

The major symptom of cachexia in patients suffering from a malignant tumour, which is the loss of weight, is the result of systemic and topical effect of a tumour. In the course of cachexia food intake changes, and so do energy and substance substrate requirement and consumption. The pace of cachexia syndrome development varies. It depends on the kind of a tumour, its localization and the treatment undertaken. Metabolic and hormonal abnormalities which occur in cachexia are parallel to starvation and/or an action of an injury to an organism.

Application of an intense parenteral nutrition as the only way of dealing with cachexia does not cause any improvement in mood or regression of symptoms. Parenteral nutrition does not affect the patients' lifetime. The current knowledge about cachexia syndrome aetiopathogenesis proves that a key role in commencing the process of metabolic abnormalities is given to cytokines, including the major cytokine TNF, tumour necrosis factor. An essential role is also played by an inflammatory state reaction transmitter as well as endogenic peptides which occur as a result of the tumour presence in the organism.

The knowledge about cachexia pathomechanism and therapeutic possibilities allows implementing an adequate and interdisciplinary treatment of cachexia. The aim of such actions is to increase patients' chances for casual treatment, and in the last phase of the disease the improvement of a life quality.

The current knowledge explains the mechanism of metabolic and hormonal changes occurring in cachexia, and explains why cachexia develops in patients with certain types of tumour.

Key words: cachexia, anorexia, malnutrition, weight loss.

lowany z moczu u chorych z rakiem płuca i zespołem wyniszczenia. Jego stężenie zmniejszało się do nieoznaczalnego po radykalnej operacji, w rozsiewie procesu nowotworowego ponownie wykrywano PIF w próbkach moczu. Natomiast u chorych z rakiem płuc bez utraty masy ciała nie stwierdzano w moczu obecności czynnika PIF. Czynnikiem aktywującym proteolizę, a więc bezpośrednio syntezę PIF jest kachektyna TNF [9, 14].

W przeprowadzonej analizie materiału pobranego przez biopsję mięśnia prostego brzucha u pacjentów operowanych z powodu raka, stwierdzono zwiększoną ekspresję genów enzymów proteolitycznych, które powodują zanik mięśni indukowany chorobą nowotworową. Analiza opierała się na ocenie ilości mRNA dla proteaz, grupą kontrolną byli zdrowi ochotnicy [15].

W konfrontacji do wiedzy dotyczącej roli cytokin i mediatorów reakcji zapalnej w rozwoju kacheksji, należy przedstawić rolę wielonienasyconych kwasów tłuszczowych jako czynników antykachektycznych [14, 16, 21].

Wielonienasycone kwasy tłuszczowe są obecnie uznawane za czynniki antykachektyczne oraz czynniki redukujące ilość mediatorów reakcji zapalnej u osób zdrowych, jak i u chorych z przewlekłą chorobą zapalną. Dwa wielonienasycone kwasy tłuszczowe, a mianowicie kwas eikozapentaenowy EPA i kwas dokozaheksaenowy DHA, suplementowane u pacjentów z nieoperacyjnym rakiem trzustki i z klinicznymi cechami kacheksji, powodują redukcję poziomu interleukiny-6 i białka C ostrej fazy w surowicy krwi oraz czynnika PIF w moczu.

Ponadto stwierdzono zahamowanie ubytku masy ciała, a nawet jej przyrost, średnio o 2,9 kg w trakcie 8-tygodniowej kuracji. Stwierdzono również zmniejszenie podstawowej przemiany materii, poprawę bilansu azotowego, poprawę łaknienia [17].

Oprócz cytokin i mediatorów reakcji zapalnej uwalnianej w ustroju

obciążonym nowotworem złośliwym, zidentyfikowano inne czynniki kataboliczne biorące udział w rozwoju kacheksji, tj. PMFs (*protein mobilising factors*, czynniki mobilizujące białka) i LMFs (*lipid mobilising factors*, czynniki mobilizujące lipidy). Są one produkowane i uwalniane przez komórki nowotworowe.

PMFs oddziałują bezpośrednio na mięśnie szkieletowe. Pod ich wpływem dochodzi do zmniejszenia masy mięśni poprzecznie prążkowanych. LMFs oddziałują na tkankę tłuszczową i powodują wydalenie zwiększonej ilości wolnych kwasów tłuszczowych i glicerolu [6].

Przedstawione powyżej informacje wydają się wystarczająco tłumaczyć, dlaczego zespół wyniszczenia rozwija się w raku płuc (często przy małej masie guza) lub w lokalizacji poza przewodem pokarmowym. Uważa się, że jest to konsekwencją wzmożonej syntezy cytokin i innych mediatorów reakcji zapalnej, co jest bardzo charakterystyczne dla tych nowotworów [7, 10, 18, 22].

Zanim poznano wyżej opisane czynniki kachektyczne, które odgrywają kluczową rolę w patomechanizmie zespołu wyniszczenia, uwagę naukowców skupiały zaburzenia metaboliczne i hormonalne, stwierdzone u chorych z chorobą nowotworową i klinicznymi objawami zespołu wyniszczenia. Można je ująć w dwie podstawowe grupy. Jedną z nich jest bezwzględne zmniejszenie podaży substratów energetycznych i budulcowych, drugą zaś względne zmniejszenie podaży tych substratów. Bezwzględne zmniejszenie podaży substratów energetycznych i budulcowych, analogiczne do stanu głodzenia (typ A kacheksji), może być spowodowane anatomiczną niedrożnością, która pojawia się u chorych z chorobą nowotworową, dotyczącą bezpośrednio przewodu pokarmowego lub też z powodu ucisku z zewnątrz na przewód pokarmowy. Zmniejszenie światła przewodu pokarmowego powoduje, że chory nie może przyjąć pokarmu w odpowiedniej ilości. Często towa-

rzyszą temu zaburzenia trawienia i wchłaniania substratów, co jest konsekwencją samego procesu nowotworowego. Podobne zaburzenia mogą wystąpić jako objaw uboczny zastosowanej radioterapii bądź chemioterapii [3, 19, 20].

Drugim bardzo istotnym czynnikiem powodującym zmniejszenie podaży substratów jest anoreksja, która jest zjawiskiem występującym u większości chorych na nowotwory, bez względu na lokalizację.

Łaknienie jest zjawiskiem złożonym, w którym uczestniczą obwodowe i ośrodkowe bodźce dochodzące do brzusznej części podwzgórza. Zaburzenie łaknienia może dotyczyć tylko wybranych produktów, bardzo charakterystyczny jest wstręt do mięsa. Stwierdzono u chorych zmiany progu smaku dla niektórych pokarmów, zaburzenia węchu, nieprawidłową czynność ośrodków łaknienia i sytości w podwzgórzu. Zasadniczym składnikiem regulacji homeostazy masy ciała jest leptyna, hormon, który reguluje ilość przyjmowanych pokarmów i wydatek energetyczny za pośrednictwem neuropeptydów działających na podwzgórze. Cytokiny prozapalne, w tym głównie TNF, wydają się imitować hamujący wpływ leptyny na podwzgórze [9, 20]. U chorych na nowotwór złośliwy stwierdzono zmiany stężenia tryptofanu, co powoduje zwiększenie stężenia serotoniny w mózgu, a w konsekwencji zwiększenie aktywności serotoninergicznej i zmniejszenie łaknienia. Zastosowanie antagonisty 5 HT3-ondasetronu powoduje poprawę łaknienia, ale bez przyrostu masy ciała [23]. Brak apetytu może być również efektem tendencji hiperglikemicznej, która hamuje uczucie głodu [3]. Może wystąpić także tzw. odwracalna anoreksja, która towarzyszy stanom zapalnym w jamie ustnej, nudnościom i wymiotom, zaparciom stolca, nieopanowanym dolegliwościom bólowym, czy też czynnikiem psychogennym [24].

Utrata masy ciała w wyniku bezwzględnego zmniejszenia podaży substratów energetycznych i budulcowych odpowiada prostemu gło-

zeniu. Charakteryzuje się prawidłowym lub obniżonym zużyciem tlenu i prawidłową lub obniżoną podstawową przemianą materii. Przy niskim dowozie azotu, wydalanie przewyższa dowóz i bilans azotowy jest ujemny. Zwiększeniem podaży można uzyskać równowagę azotową, względnie dodatni bilans azotowy i zahamowanie procesu ubytku masy ciała czy nawet jego przybytek.

Względne zmniejszenie podaży substratów energetycznych i budulcowych to sytuacja, w której dowóz substratów jest prawidłowy lub wyższy dla zdrowego człowieka, procesy trawienia i wchłaniania przebiegają sprawnie, ale zapotrzebowanie jest dużo wyższe. Jest to konsekwencja zaburzeń metabolicznych, które charakteryzują się hipermetabolizmem i hiperkatabolizmem. Jest to typ B kacheksji, obserwowany także w stanach pourazowych. Hipermetabolizm i hiperkatabolizm różnią się między sobą dynamiką i wzajemnym stosunkiem procesów rozpadu i syntezy oraz reakcją na zwiększenie podaży substratów energetycznych. W hipermetabolizmie obserwuje się nieznaczny wzrost zużycia tlenu i podwyższenie podstawowej przemiany materii, natomiast w hiperkatabolizmie zużycie tlenu i podstawowa przemiana materii znacznie wzrastają. W obu tych sytuacjach metabolicznych wydalanie azotu przewyższa dowóz (bilans azotowy jest ujemny), przy czym większe nasilenie tych zaburzeń obserwowane jest w hiperkatabolizmie, w którym utrata masy ciała jest szybsza. W hipermetabolizmie poprzez zwiększenie podaży substratów można uzyskać stan równowagi azotowej, względnie dodatni bilans azotowy, natomiast w hiperkatabolizmie jest to niemożliwe. Zjawisko to tłumaczy, dlaczego hiperalimentacja nie prowadzi w tym typie kacheksji do odwrócenia zaburzeń metabolicznych, a w konsekwencji do przyrostu masy ciała. Należy podkreślić, że u chorych na nowotwory złośliwe ubytek masy ciała i następne wyniszczenie nigdy nie jest procesem prostym. Obserwuje się złożoność przyczyn z ewentualną dominacją jednego z czynników [3, 7, 9, 20].

Dla wyjaśnienia zjawiska spalania własnych tkanek w ustroju obciążonym nowotworem złośliwym, wykonano badania przemian pośrednich z wykorzystaniem związków znakowanych. W zakresie gospodarki węglowodanowej stwierdzano zwiększenie obrotu glukozy, w tym produkcji, jak i zużycia, z wykorzystaniem procesów nieekonomicznych pod względem energetycznym. Zwiększa się bowiem glikoliza beztlenowa, resynteza glukozy w cyklu Coriego z wykorzystaniem powstających w nadmiarze pirogronianów i mleczanów, zwiększa się proces glukoneogenezy, zmniejszają się zapasy glikogenu w wątrobie. Stężenie glukozy na czczo wykazuje tendencję wzrostową [6, 20].

Opisywany kierunek zmian jest podobny do stanów pourazowych. W metabolizmie białek wykazano zwiększony obrót białka, zarówno procesów syntezy, jak i rozkładu, z przewagą tych ostatnich. Zwiększony rozpad białka, głównie mięśni poprzecznie prążkowanych, dostarcza materiału budulcowego nie tylko dla stałej fizjologicznej odnowy białek, ale także dla syntezy białek tkanki nowotworowej i białek patologicznych, takich jak białka ostrej fazy [25]. Procesy te również wymagają energii.

W wyniku wzmożonego katabolizmu białek zmniejsza się ilość białka w ustroju i masa mięśniowa. Główną część substratów energetycznych uruchamia ustrój z zapasów tłuszczu, jest to bowiem bogate źródło kalorii. Szybkość spalania tłuszczów wzrasta 20–40 razy, nie ma jednak pewnych dowodów świadczących o zaburzeniach tych procesów [3].

W opisanych zmianach dotyczących procesów metabolicznych istotną rolę przypisuje się zmianom reaktywności insuliny, głównego hormonu anabolicznego ustroju. Stwierdza się obniżoną aktywność insuliny, mniejszą reaktywność tkanek obwodowych na insulinę, mniejsze wydzielanie insuliny przez trzustkę w odpowiedzi na bodziec. Towarzyszy temu wzrost aktywności glukagonu i charakterystyczny wzrost aktywności i stężenia hormonu wzrostu podobnie jak w stanach pourazowych [26].

Wraz z ubytkiem masy ciała zmniejsza się ilość oraz zmienia się wzajemny stosunek tłuszczu do masy komórkowej oraz przestrzeni pozakomórkowej, której zawartość odsetkowa wzrasta (wzrost odsetkowy zawartości osocza) [20, 22].

U chorych z chorobą nowotworową i kachekcją obserwuje się obniżone stężenie erytropoetyny [3, 27]. Zmiany składu białek osocza to dysproteinemia, charakteryzująca się hipalbuminemią oraz tendencją wzrostową alfa-1 i alfa-2 globulin. Wielokrotnie podwyższa się stężenie białka C-reaktywnego, beta-2 mikroglobuliny, obniża się natomiast stężenie prealbumin, fibrynogenu, transferyny, zmienia również się stężenie immunoglobulin [3, 6, 20]. Kacheksji nowotworowej towarzyszą zmiany w metabolizmie tryptofanu i serotoniny [11].

Przedstawiony patomechanizm zespołu wyniszczenia nowotworowego przybliża występujące w nim zaburzenia metaboliczne i hormonalne. Istnieje konieczność wczesnej kwalifikacji do leczenia tych zaburzeń, tym bardziej, że aktualnie dysponuje się lekami, które modyfikują metabolizm i wpływają na stan odżywienia organizmu [6, 8, 28].

Uzasadniają to korzyści płynące z efektów leczenia, poparte wielośrodkowymi badaniami klinicznymi. Daje to większą szansę chorym na pozytywną kwalifikację do leczenia onkologicznego, w tym chirurgicznego. W przypadku pacjentów w okresie nieuleczalności choroby, należy pamiętać o jakości życia, aspektach psychologicznych, socjologicznych, które towarzyszą nieuleczalnej chorobie i są bardzo wyraźnie potęgowane przez kachekcję. Wielokierunkowe postępowanie terapeutyczne wydaje się być w pełni uzasadnione.

Podziękowanie

Pragnę w imieniu własnym oraz współautorów bardzo serdecznie podziękować Szanownemu Panu Profesorowi dr. hab. med. Cezaremu Szczylikowi za czas poświęcony na wnikliwą i krytyczną ocenę pracy poglądowej *Zespół wyniszczenia nowotworowego w świetle aktualnej wiedzy*.

Akceptacja formy i treści przez Pana Profesora jest dla mnie szcze-

gólnym wyróżnieniem i motywacją do dalszej pracy.

Z wyrazami szacunku
Barbara Huras

PIŚMIENNICTWO

- Rucińska M, Wojtukiewicz MZ. Nowotwory 1999; 49 (1): 53-62.
- Simons JP, Schols AM, et al. *Effects of medroxyprogesterone acetate on food intake, body composition, and resting energy expenditure in patients with advanced, nonhormone-sensitive cancer*. Cancer 1998 Feb 1; 82 (3): 553-60.
- Marczyńska A. *Wyniszczenie w chorobie nowotworowej*. Urol Pol 1991; 44 (2): 73-81.
- Noguchi Y, et al. *Are cytokines possible mediators of cancer cachexia?* Surg Today 1996; 26 (7): 467-75.
- Mantovani G, et al. *Cytokine involvement in cancer anorexia/cachexia: role megestrol acetate and medroxyprogesterone acetate on cytokine downregulation and improvement of clinical symptoms*. Crit Rev Oncology 1998; 9 (2): 99-106.
- Mantovani G, et al. *Managing cancer-related anorexia/cachexia*. Drugs 2001; 61 (4): 499-514.
- Duda K, Kołodziejcki L, Kulpa J i wsp. *Mechanizm wyniszczenia metabolicznego u chorych na raka płuca*. Nowotwory 1993; 42 (4): 344-51.
- Bruera E. *Clinical Management of anorexia and cachexia in patients with advanced cancer*. Oncology 1992; 49 (2): 35-42.
- Bruera E, Sweeney C. *Cachexia and asthenia in cancer patients*. Lancet Oncol 2000; 1: 138-47.
- Simons JP, et al. *Weight loss and low body cell mass in males with lung cancer: relationship with systematic inflammation, acute phase response, resting energy expenditure, and catabolic and anabolic hormones*. Clin Sci Colch 1999; 97 (2): 215-23.
- Iwagaki H, Hizuta A, Uomoto M, et al. *Cancer cachexia and depressive states: a neuro-endocrine immunological disease?* Acta Med Okayama 1997; 51 (4): 233-6.
- Nakashima J, et al. *Association between tumour necrosis factor in serum and cachexia in patients with prostate cancer*. Clin Cancer Res 1998 Jul; 4 (7): 1743-8.
- Shibata M, Takekawa M. *Increased serum concentration of circulating soluble receptor for interleukin-1 and its effect as a prognostic indicator in cachectic patients with gastric and colorectal cancer*. Oncology 1999; 56 (1): 54-8.
- Lovel T. *Pathogenesis of cachexia in patients with advanced cancer*. Basic and advanced palliative medicine course. Puszczkowo 2000; 97-9.
- Williams A, et al. *The expression of genes in the ubiquitin-proteasome proteolytic pathway is increased in skeletal muscle from patients with cancer*. Surgery 1999; 126 (4): 744-9.
- Karmali RA. *Historical perspective and potential use of n-3 fatty acids in therapy of cancer cachexia*. Nutrition 1996 Jan; 12 (1): 2-4.
- Wigmore SJ, et al. *The effect of polyunsaturated acids on the progress of cachexia in patients with pancreatic cancer*. Nutrition 1996; 12 (1): 27-30.
- Vansteenkiste JF, et al. *Hormonal treatment in advanced non-small cell lung cancer: fact or fiction?* Eur Respir J 1996; 9 (8): 1707-12.
- Żylicz Z. *Zespół wyniszczenia nowotworowego*. Medicus Warszawa 1992; 1 (6): 25-27.
- Jarosz J. *Wyniszczenie nowotworowe*. Medipress Medycyna Paliatywna 2002; 1: 3-8.
- Wigmore SJ, Fearon KC, Maingay JP, et al. *Down-regulation of acute-phase response in patients with pancreatic cancer cachexia receiving oral eicosapentaenoic acid is mediated via suppression of interleukin-6*. Clin Sci Colch 1997; 92 (2): 215-21.
- Radzikowska E. *Leczenie zespołu wyniszczenia w przebiegu raka płuca*. Pneumon i Alergol Pol 1999; 67 (1/2): 70-5.
- Edelman MJ, et al. *Serotonergic blockade in the treatment of the cancer anorexia-cachexia syndrom*. Cancer 1999; 86 (4): 684-8.
- Twycross R. *Symptom Management in advanced cancer*. Radcliffe Medical Press UK 1997.
- Kanikowska D i wsp. *Mikroniejednorodność dwu białek ostrej fazy u chorych z zaawansowanym rakiem jajnika: badania wstępne*. Central Europ J Immun 1998; 23 (3/4): 237-42.
- Marczyńska A i wsp. *Stężenie hormonu wzrostu w osoczu chorych na nowotwory złośliwe a wyniszczenie ustroju*. Diag Lab 1991; XXVII 5: 52-7.
- Daneryd P, et al. *Protection of metabolic and exercise capacity in unselected weight-losing cancer patients following treatment with recombinant erythropoietin; a randomized prospective study*. Cancer Res 1998 Dec 1; 58 (23): 5374-9.
- Bruera E, et al. *A controlled trial of megestrol acetate on appetite, caloric intake, nutritional status and other symptoms in patients with advanced cancer*. Cancer 1990; 60: 1279-82.

ADRES DO KORESPONDENCJI

lek. med. Barbara Huras
Oddział Onkologii
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny
ul. Białska 104/118
42-200 Częstochowa