

Monika Kosacka, Bożena Weryńska, Marcin Golecki, Renata Jankowska, Ewa Passowicz-Muszyńska

Katedra i Klinika Pulmonologii i Nowotworów Płuc Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. med. Renata Jankowska

Występowanie oraz patogeneza zespołu jadłowstrętu i wyniszczenia nowotworowego w raku płuca

The incidence and pathogenesis of cancer anorexia-cachexia syndrome in lung cancer

Abstract

The cachexia-anorexia syndrome (CACS) is common and important implication of cancer. It occurs in 30% to 80% cancer patients. At the time of diagnosis of lung cancer CACS is not yet very important problem, but the weight loss increases with progression of the cancer. CACS is characterized by anorexia, weight loss, weakness, impaired immune system and metabolic dysfunction. Weight loss is a potent stimulus to food intake in normal humans. The persistence of anorexia in cancer patients, therefore, implies a failure of this adaptive feeding response. The weight loss in patients with CACS differs from that in simple starvation or anorexia nervosa.

Most research effort has focused on the role of cytokines as mediators of CACS. The role of TNF- α , IL-1 and IL-6 in CACS development has been evaluated and confirmed in many research, but some investigators suggest that the changes in cytokines' levels could be the result rather than the cause of CACS. A few of the latest studies concentrate on the role of nuclear factor kappa B and prevention of CACS by its inhibitors.

CACS is an independent predictor of shorter survival and increases the risk of treatment failure and toxicity.

Key words: cancer anorexia-cachexia syndrome, lung cancer

Pneumonol. Alergol. Pol. 2008; 76: 360–365

Streszczenie

Zespół jadłowstrętu i wyniszczenia nowotworowego (CACS) stanowi częste i poważne powikłanie choroby nowotworowej. Występuje u 30–80% chorych. W chwili rozpoznania raka płuca nie stanowi jeszcze poważnego problemu, ale spadek masy ciała postępuje wraz z rozwojem choroby nowotworowej. Zespół ten charakteryzuje się jadłowstrętem, utratą masy ciała, osłabieniem, upośledzeniem funkcji układu immunologicznego oraz zaburzeniami metabolicznymi. Utrata masy ciała w warunkach prawidłowych pobudza apetyt i przyjmowanie pokarmu — zaburzenie tego mechanizmu jest jedną z cech CACS. Utrata masy ciała w CACS różni się od obserwowanej w przypadku głodzenia.

Wiele badań koncentruje się na ocenie roli cytokin w rozwoju CACS. Przedmiotem badań są głównie TNF- α , IL-1 i IL-6. W wielu doniesieniach potwierdzono ich rolę w rozwoju CACS, nie brakuje też jednak wątpliwości, czy zmiany obserwowane w ich stężeniach są przyczyną, czy raczej tylko skutkiem. Część najnowszych badań koncentruje się na roli czynnika jądrowego kappa B i zapobieganiu rozwojowi CACS przez zastosowanie jego inhibitorów.

Zespół jadłowstrętu i wyniszczenia nowotworowego jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym oraz zwiększa ryzyko powikłań leczenia onkologicznego.

Słowa kluczowe: zespół jadłowstrętu i wyniszczenia nowotworowego, rak płuca

Pneumonol. Alergol. Pol. 2008; 76: 360–365

Adres do korespondencji: Monika Kosacka, Katedra i Klinika Pulmonologii i Nowotworów Płuc Akademii Medycznej we Wrocławiu, ul. Grabiszyńska 105, 53-439 Wrocław, tel.: (071) 33 49 559, faks: (071) 33 49 596, e-mail: mika113@tlen.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 27.12.2007 r.
Copyright © 2008 Via Medica
ISSN 0867-7077

Wstęp

Zespół jadłowstrętu i wyniszczenia nowotworowego (CACS, *cancer anorexia-cachexia syndrome*) należy do najczęstszych przyczyn zgonu chorych na nowotwory złośliwe; w chwili śmierci stwierdza się go u 80% chorych z tej grupy [1]. Do jego najistotniejszych konsekwencji klinicznych należą: zwiększenie ryzyka powikłań leczenia chirurgicznego, chemioterapii i radioterapii oraz skrócenie czasu przeżycia [2].

Występowanie

Zespół wyniszczenia, czyli *cachexia* (grec. *kakos* — zły, *exis* — stan), może się rozwijać w przebiegu wielu chorób przewlekłych, w tym w niewydolności serca, nerek, w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc (POChP), reumatoidalnym zapaleniu stawów czy w AIDS — najlepiej poznano i opisano go jednak w chorobach nowotworowych. W Stanach Zjednoczonych zespół wyniszczenia dotyczy ponad 5 mln osób.

W zależności od źródeł podaje się, że CACS rozwija się u 30–80% pacjentów z chorobą nowotworową, ale w momencie śmierci stwierdza się go aż u 80% [3, 4]. Waller i Caroline zaproponowali podział nowotworów na 3 grupy w zależności od częstości występowania objawów wyniszczenia. W klasyfikacji tej rak płuca został zaliczony do grupy o umiarkowanej częstości występowania CACS, obok raka okrężnicy i gruczołu krokowego [5].

Doświadczenia własne [6] i część danych z literatury wskazują, że w chwili rozpoznania raka płuca zespół wyniszczenia na ogół nie stanowi jeszcze poważnego problemu, choć zdania na ten temat są podzielone. Obserwuje się średni spadek masy ciała o 5% [7]. Ubytek masy ciała o 10% stwierdza się u około 35% chorych [8]. Win i wsp. wykazali nawet, że wśród chorych na niskozaawansowanego raka płuca, którzy mogą być leczeni operacyjnie, większość stanowią osoby z nadwagą, a rokowanie nie ma związku z BMI [9]. W miarę rozwoju choroby obserwuje się jednak postępujące obniżenie masy ciała, po 5 miesiącach od rozpoznania średni ubytek masy ciała wynosi 12%, a masa chorych stanowi 88% masy sprzed choroby [7, 8]. W grupie poddanych chemioterapii chorych na zaawansowanego raka płuca obserwowano ubytek masy ciała aż u 58% chorych na raka drobnokomórkowego i u 59% chorych na raka niedrobnokomórkowego. Wykazano także, że u osób z utratą masy ciała występuje większe ryzyko powikłań chemioterapii, a czas przeżycia jest krótszy [10].

Definicja

Zespół wyniszczenia nowotworowego charakteryzuje się zmniejszeniem masy ciała (dotyczącym głównie tkanki mięśniowej i tłuszczowej), zaburzeniami łaknienia, ogólnym osłabieniem, szybkim męczeniem się, upośledzeniem funkcji układu odpornościowego, zaburzeniami metabolicznymi i złym stanem ogólnym [3]. Kryteria rozpoznania zespołu wyniszczenia są niejednoznaczne. Przyjmuje się zazwyczaj, że jest to niezamierzony ubytek masy ciała powyżej 5–10% w ciągu 3–6 miesięcy, BMI poniżej 20 u osób < 65 rż. i BMI < 22 u osób > 65 rż. oraz stężenie albumin < 35 g/dl. Do oceny stanu odżywienia często wykorzystuje się dodatkowe parametry antropometryczne:

- obwód ramienia (u mężczyzn powinien wynosić > 23 cm, a u kobiet > 22 cm);
- grubość fałdu skórno-mięśniowego nad trójgłowym ramieniem (dla mężczyzn > 10 mm, dla kobiet > 13 mm).

Zespół jadłowstrętu i wyniszczenia nowotworowego nie może być jednak utożsamiany jedynie z utratą masy ciała. Należy go traktować przede wszystkim jako złożone schorzenie metaboliczne, prowadzące do licznych zaburzeń i czyniące organizm bardziej wrażliwym na wiele niekorzystnych czynników, czego skutkiem może być większa liczba powikłań, złe rokowanie i wreszcie śmierć [1–3, 11].

Patogeneza

Patogeneza zespołu wyniszczenia jest złożona i ciągle nie w pełni wyjaśniona.

W rozwoju CACS odgrywają rolę między innymi hormony (leptyna, oreksyna), neuropeptydy (neuropeptyd Y), neurotransmitery (serotonina i dopamina), cytokiny (IL-1, IL-6, TNF- α , interferon γ) oraz zaburzenia metaboliczne, apoptozy oraz dieta [1–3, 12, 13]. Ze względu na obszerność tematu, w dalszej części pracy autorzy skupią się jedynie na wybranych aspektach patogenezy, ze zwróceniem szczególnej uwagi na nowe kierunki badań i związane z nimi potencjalne możliwości lecznicze.

Anoreksja i zmiany w układzie nerwowym

Zmniejszone przyjmowanie pokarmu, choć prawie zawsze występuje w przebiegu CACS, nie wyjaśnia jego istoty. W CACS zwraca uwagę, że w przeciwieństwie do innych sytuacji klinicznych, objawom niedożywienia i wzmożonego katabolizmu towarzyszy niechęć do przyjmowania pokarmów [2].

Zespół wyniszczenia może być nasilany przez ból, depresję, stany lękowe, zaburzenia smaku pod postacią obniżenia wrażliwości smakowej (*hypo-geusia*) lub jej zniekształcenia (*dysgeusia*), zaburzenia węchu pod postacią hiposmii lub dysosmii, awersję do przyjmowania określonych pokarmów czy przewlekłe nudności i wymioty [14].

Hormony i neuropeptydy zaangażowane w rozwój CACS działają w układzie nerwowym, głównie na poziomie podwzgórza, zakłócając równowagę między substancjami pobudzającymi i hamującymi apetyt [13].

U szczurów z zespołem CACS stwierdzono między innymi zaburzenia w regulacji liczby receptorów IL-1 β i IL-1 w podwzgórzu, ujemną korelację między stężeniem IL-1 w płynie mózgoworodzeniowym a przyjmowaniem pokarmu, a także wzrost produkcji dopaminy i serotoniny w podwzgórzu oraz obniżenie stężenia neuropeptydu Y. Po usunięciu guza obserwowano cofanie się powyższych zmian [15].

Wpływ na tkankę mięśniową i tłuszczową

Już dawno zauważono, że w przebiegu głodzenia oraz u chorych na anoreksję dochodzi przede wszystkim do zaniku tkanki tłuszczowej, natomiast w CACS zanika zarówno tkanka tłuszczowa, jak i mięśniowa.

Wzmógłony katabolizm i zmniejszona synteza białek mięśniowych prowadzą do zaniku tkanki mięśniowej. Badania Acharyya i wsp. sugerują, że wybrane czynniki kachektyczne, jak TNF- α i IFN- γ , nie działają w takim samym stopniu na wszystkie grupy białek mięśniowych, a jedynie selektywnie wpływają na łańcuch ciężki miozyny [16].

Zwrócono dodatkowo uwagę, że zaburzenia apoptozy, czyli zaprogramowanej śmierci komórki, leżą u podłoża wzmoczonej degradacji tkanki tłuszczowej i mięśniowej w CACS. Wykazano, że utrata tkanki tłuszczowej w chorobach nowotworowych wiąże się z nasiloną apoptozą komórek tłuszczowych [17], a jednym z czynników indukujących apoptozę komórek tłuszczowych jest TNF- α , którego rolę w rozwoju CACS potwierdzono wcześniej [18].

Duże nadzieje na wyjaśnienie patomechanizmu degradacji tkanki mięśniowej budzi czynnik indukujący proteolizę (PIF, *proteolysis inducing factor*), zwany też proteoglikanem 24K lub kwasnym peptydem. Wykryto go w moczu i surowicy osób z wyniszczeniem. Uważa się, że powoduje zmniejszenie masy ciała głównie kosztem mięśni poprzecznie prążkowanych, bez wpływu na apetyt i ilość przyjmowanego pokarmu. Podejmuje się

nawet próby zastosowania kwasu eikozapentaenoidowego (EPA, *eicosapentaenoic acid*) — antagonisty PIF — w leczeniu kacheksji [3, 19]. Najnowsze doniesienia poddają jednak w wątpliwość znaczenie PIF w rozwoju CACS [20].

Znaczenie cytokin

Czynnik martwicy nowotworów α

Podobieństwo zaburzeń metabolicznych obserwowanych u chorych z CACS do obserwowanych w chorobach infekcyjnych skierowało uwagę na reakcję zapalną i rolę cytokin w patogenezie wyniszczenia. Przedmiotem zainteresowania są głównie TNF- α , IL-1 i IL-6, ponieważ wiele badań wskazuje na ich związek z rozwojem zespołu wyniszczenia [21].

Czynnik martwicy nowotworów α (dawniej określany mianem kachektyny) występuje w organizmie w dwóch postaciach — jako białko transbłonowe o masie cząsteczkowej 26 kDa i jako forma rozpuszczalna o masie cząsteczkowej 17 kDa. Produkowany jest głównie przez makrofagi i monocyty. Jednym z najsilniejszych bodźców do wytwarzania TNF- α jest liposacharyd ścian bakterii. Do czynników pobudzających jego produkcję zalicza się także interferon γ , IL-1 oraz sam TNF- α w procesie autoregulacji. W przypadku wielu nowotworów, w tym raku płuca, wykazano, że wysokie stężenie TNF- α występuje u chorych z obniżonym BMI, obniżonym stężeniem białka całkowitego i albumin oraz hemoglobiny [22–24]. W badaniach doświadczalnych na zwierzętach wykazano, że do rozwoju CACS prowadzi przede wszystkim regularne podawanie TNF- α w małych dawkach, a nie jednorazowe — w dużych [25].

Czynnik ten odgrywa znaczącą rolę w degradacji tkanki tłuszczowej oraz w zaniku tkanki mięśniowej. Indukuje między innymi apoptozę komórek tłuszczowych oraz hamuje syntezę lipazy lipoproteinowej [18].

Interleukina 6

U chorych na raka płuca wykazano, że wysokie stężenie interleukiny 6 (IL-6) koreluje z wyższym stopniem zaawansowania choroby nowotworowej, niższym stopniem sprawności, mniejszą masą ciała i gorszym rokowaniem [26, 27].

Kayacan i wsp. nie stwierdzili wprawdzie różnic w stężeniach TNF- α i IL-6 u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z zespołem wyniszczenia i bez, ale wykazali, że korelują one z BMI [28]. Ponadto zastosowanie przeciwciał przeciwko IL-6 w modelu zwierzęcym hamuje rozwój kacheksji [29].

Interleukina 1

Interleukina 1 (IL-1) stanowi grupę substancji, w skład której wchodzi ponad 10 cytokin.

Większość cech biologicznych charakterystycznych dla całej rodziny posiada IL-1 β i często te dwa określenia są używane wymiennie. Głównym źródłem IL-1 są monocyty i makrofagi, a jej produkcję indukuje większość czynników, które pobudzają także produkcję TNF- α . Interleukina 1 bierze udział w kontroli metabolizmu glukozy, regulacji syntezy serotoniny oraz przyspiesza degradację białek mięśniowych [3]. Jej działanie zostało potwierdzone także na poziomie CUN [15].

Czynnik jądrowy κ B i nowe perspektywy terapeutyczne

Wiele cytokin prozapalnych wywiera swój efekt biologiczny poprzez czynnik jądrowy κ B (NF- κ B, *nuclear factor- κ B*). Występuje on w cytoplazmie w postaci kompleksu z inhibitorem, pod wpływem czynników stymulacyjnych dochodzi do odłączenia się inhibitora i NF κ przechodzi do jądra komórkowego, gdzie pełni funkcję czynnika transkrypcyjnego dla wielu genów prozapalnych, w tym dla genów interleukin: IL-1 β , IL-2, IL-6 oraz TNF- α i interferonu γ .

Czynnik jądrowy κ B stanowi zatem punkt, w którym łączą się szlaki działania wielu mediatorów reakcji zapalnej, co czyni go interesującym „celem” w poszukiwaniu nowych metod terapeutycznych. Wiadomo, że aktywność NF- κ B hamują salicylany oraz glikokortykosteroidy [30, 31].

Badania doświadczalne na zwierzętach ujawniły, że podanie indometacyny zapobiega ubytkowi masy ciała, zanikowi mięśni, obniża aktywność NF- κ B oraz stężenie TNF- α i IL-6 w surowicy [31]. Podobne efekty przyniosło zastosowanie kolejnych inhibitorów NF- κ B: DHMEQ (*dehydroxymethyle poxyquinomicin*) oraz PDTC (*pyrrolidine dithiocarbamate*) [32, 33].

Leptyna

Leptyna, proteina odkryta w 1944 roku, jest uwalniana z adipocytów i ma silne właściwości hamowania łaknienia z jednoczesnym pobudzeniem procesów zużywania energii (zaliczana jest do substancji anoreksogenicznych). Obydwa procesy zachodzą za pośrednictwem OUN, a przede wszystkim podwzgórza, dokąd leptyna dociera, pokonując barierę krew-mózg. Leptyna bierze udział w utrzymaniu prawidłowej masy ciała i zapasów energetycznych na poziomie fizjologicznym.

U chorych na zaawansowanego raka płuca wielu badaczy potwierdza obniżone stężenie leptyny [34, 35], a część wskazuje na jego dalszy spa-

dek w trakcie chemioterapii, niezależnie od odpowiedzi na to leczenie [35]. Związek stężenia leptyny z rozwojem wyniszczenia nie jest jednak jednoznaczny. Tas i wsp. nie wykazali różnic w stężeniu leptyny w zależności od stopnia wyniszczenia nowotworowego. Aleman stwierdził natomiast, że stężenie leptyny zależy od całkowitej masy tłuszczowej [34].

Grelina

Wiele badań w zespole wyniszczenia w przebiegu różnych schorzeń wskazuje na kompensacyjny wzrost stężenia greliny, peptydu syntetyzowanego głównie przez komórki neuroendokrynne dna żołądka, odpowiedzialnego między innymi za utrzymanie dodatniego bilansu energetycznego poprzez pobudzenie apetytu i zmniejszenie zużycia tkanki tłuszczowej. W przypadku zespołu wyniszczenia w POChP podejmuje się nawet próby leczniczego zastosowania greliny [36]. W przypadku raka płuca wykazano wyraźnie wyższe stężenie greliny w surowicy chorych wyniszczonych oraz wzrost jej stężenia u pacjentów, u których w trakcie chemioterapii doszło do obniżenia apetytu i zmniejszenia przyjmowania pokarmów [37].

Karnityna

Karnityna jest zbudowana z dwóch aminokwasów — metioniny i lizyny.

U zdrowych osób około 75% karnityny dostarcza pożywienie, jej źródłem są przede wszystkim pokarmy mięsne, 25% karnityny pochodzi z jej endogennej syntezy, głównie w wątrobie, nerkach, sercu i mięśniach szkieletowych [38].

W przypadkach pacjentów z wyniszczeniem w przebiegu nowotworów wywodzących się z różnych narządów, w tym raka płuca, wykazano obniżone stężenie karnityny. Może to wynikać zarówno ze zmniejszonego przyjmowania jej z pożywieniem, jak i z niedostatecznej syntezy w organizmie i prawdopodobnie odgrywa rolę w rozwoju zespołu wyniszczenia [38, 39]. Budzi to pewne nadzieje na zastosowanie L-karnityny w leczeniu zespołu wyniszczenia. Przemawiają za tym doświadczenia z jej zastosowaniem u osób z obniżoną siłą mięśniową, w tym niezwykle obiecujące wyniki jej podawania u chorych na POChP w połączeniu z ćwiczeniami fizycznymi, co spowodowało zwiększenie tolerancji wysiłku oraz siły mięśni [40]. W przypadku zastosowania L-karnityny u osób z zaawansowanym procesem nowotworowym stwierdzono poprawę apetytu, zwiększenie suchej masy ciała, poprawę jakości życia oraz zmniejszenie zmęczenia [41]. Należy jednak zachować ostrożność przy wyciąganiu wniosków, ponieważ więk-

szość tych badań przeprowadzono na stosunkowo niewielkiej grupie chorych.

Stale wątpliwości

Mimo wielu doniesień o wyraźnym związku z CACS takich substancji, jak leptyna, TNF- α czy IL-1, pojawiają się wątpliwości, czy zmiany obserwowane w ich stężeniach są przyczyną rozwoju CACS, czy raczej tylko jego skutkiem.

Badania eksperymentalne na zwierzętach, w których myszom podawano immunoglobuliny anty-TNF- α i anty-IL-1, sugerują, że TNF- α i IL-1 wpływają przede wszystkim na progresję choroby nowotworowej, a przez to wtórnie na rozwój zespołu wyniszczenia [42]. Wykazano także, że stężenie leptyny w zaawansowanym raku płuca zależy od całkowitej masy tłuszczowej, a dodatkowo odwrotnie koreluje z białkiem ostrej fazy (CRP, *C-reactive protein*) i prozapalnymi cytokinami: IL-6, TNF- α , IL-12, IL-10 czy IFN- γ [34]. Argumentem dodatkowo podważającym rolę TNF- α w rozwoju zespołu wyniszczenia nowotworowego może być niepowodzenie, jakim zakończyła się próba zastosowania etanerceptu (przeciwciało anty-TNF- α) w terapii tego zespołu [43].

Część badaczy podkreśla także, jak trudno jest rozróżnić działanie poszczególnych cytokin i wskazuje, że postulowana w rozwoju CACS rola IL-1 może wynikać jedynie z pobudzenia wytwarzania TNF- α i IL-6 [3].

Wpływ diety na rozwój CACS

Ostatnio zwrócono uwagę na znaczenie diety w rozwoju CACS.

W badaniach doświadczalnych na zwierzętach wykazano, że podawanie kwasów tłuszczowych omega-3 zmniejsza wpływ prozapalnych cytokin na podwzgórze i poprawia apetyt [15]. U szczurów, którym podawano kwasy tłuszczowe omega-3, stwierdzono wzrost ekspresji neuropeptydu Y o 38% w jądrze łukowatym podwzgórze i o 50% w jądrze przykomorowym, a spadek ekspresji α -MST o 64% w jądrze łukowatym i o 29% w jądrze przykomorowym [12]. Wiadomo, że neuropeptyd Y należy do najsilniejszych substancji oreksogennych, czyli pobudzających apetyt [2].

W przypadku chorych na raka płuca poczyniono obiecujące obserwacje wskazujące na skuteczność leczenia dietetycznego. Wykazano, że podawanie kwasów tłuszczowych zawartych w oleju rybnym zmniejsza zmęczenie, poprawia apetyt i zmniejsza stężenie CRP, natomiast podawanie oleju rybnego łącznie z celokoksybem powoduje przyrost masy ciała i zwiększenie siły mięśniowej [44].

Podsumowanie

Zespół jadłowstrętu i wyniszczenia nowotworowego z pewnością jeszcze długo będzie budził zainteresowanie, zarówno ze względu na częstość występowania, niekorzystny wpływ na rokowanie i leczenie w chorobach nowotworowych, jak i w aspekcie podejmowania prób lepszego zrozumienia jego patogenezy i wykorzystania tej wiedzy do stworzenia nowych opcji terapeutycznych.

Piśmiennictwo

- Nelson K.A. The cancer anorexia-cachexia syndrome. *Semin. Oncol.* 2000; 27: 64–68.
- Jarosz J. Wyniszczenie nowotworowe. *Med. Paliat.* 2002; 1: 3–8.
- Rucińska M., Wojtukiewicz M. Zespół wyniszczenia nowotworowego. *Nowotwory* 1999; 49: 53–62.
- Radzikowska E. Leczenie zespołu wyniszczenia w przebiegu raka płuca. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 1999; 67: 1–2, 70–75.
- Waller A., Caroline N.L. Nutrition and hydration. W: *Handbook of palliative care in cancer.* Butterworth-Heinemann. Woburn 2000; 61–76.
- Jankowska R., Kosacka M. Wyniszczenie nowotworowe u pacjentów z rakiem płuca. *Wiad. Lek.* 2003; 56: 308–312.
- Lindsey A.M., Piper B.F. Anorexia and weight loss: indicators of cachexia in small lung cancer. *Nutr. Cancer* 1985; 7: 65–76.
- Sarna L., Lindsey A.M., Dean H., Brecht M.L., McCorkle R. Weight change and lung cancer: relationships with symptom distress, functional status and smoking. *Res. Nurs. Health.* 1994; 17: 371–379.
- Win T., Ritchie A.J., Wells F.C., Laroche C.M. The incidence and impact of low body mass index on patients with operable lung cancer. *Clin. Nutr.* 2007; 26: 440–443.
- Ross P.J., Ashley S., Norton A. i wsp. Do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for lung cancer? *Br. J. Cancer* 2004; 90: 1905–1911.
- Saini A., Al-Shanti N., Stewart C.E. Waste management-cytokines, growth factors and cachexia. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2007; 18: 345.
- Ramos E.J., Romanova I.V., Suzuki S. i wsp. Effects of omega-3 fatty acids on orexigenic and anorexigenic modulators at the onset of anorexia. *Brain Res.* 2005; 1046: 157–164.
- Ramos E.J., Suzuki S., Marks D., Inui A., Asakawa A., Meguid M.M. Cancer anorexia-cachexia syndrome: cytokines and neuropeptides. *Curr. Opin. Nutr. Metab. Care* 2004; 7: 427–434.
- Plata-Salamon C.R. Central nervous system mechanisms contributing to the cachexia-anorexia syndrome. *Nutrition* 2000; 16: 1009–1112.
- Guijarro A., Laviano A., Meguid M.M. Hypothalamic integration of immune function and metabolism. *Prog. Brain Res.* 2006; 153: 367–405.
- Acharyya S., Ladner K.J., Nelsen L.N. i wsp. Cancer cachexia is regulated by selective targeting of skeletal muscle gene products. *J. Clin. Invest.* 2004; 114: 370–378.
- Prins J.B., Walker N.I., Winterford C.M., Cameron D.P. Human adipocyte apoptosis occurs in malignancy. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1994; 205: 625–630.
- Prins J.B., Niesler C.U., Winterford C.M. i wsp. Tumor necrosis factor-alpha induces apoptosis of human adipose cells. *Diabetes* 1997; 46: 1939–1944.
- Cariuk P., Lorite M.J., Todorov P.T., Field W.N., Wigmore S.J., Tisdale M.J. Induction of cachexia in mice by a product isolated from the urine of cachectic cancer patients. *Brit. J. Cancer* 1997; 76: 606–613.
- Monitto C.L., Dong S.M., Jen J., Sidransky D. Characterization of a human homologue of proteolysis-inducing factor and its role in cancer cachexia. *Clin. Cancer Res.* 2004; 10: 5862–5869.
- Tisdale M.J. Pathogenesis of cancer cachexia. *J. Support Oncol.* 2003; 1: 159–168.
- Nakashima J., Tachibana M., Ueno M., Miyajima A., Baba S., Murao M. Association between tumor necrosis factor in serum and cachexia in patients with prostate cancer. *Clin. Cancer Res.* 1998; 4: 1743–1748.
- Tsakaguchi K., Yoneda T., Yoshikawa M. i wsp. Interaction between nutrition and production of IL-1 beta, TNF-alpha and

- IL-6 by peripheral blood monocytes in patients with lung cancer. *Nikkon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1996; 34: 778–784.
24. Karayiannakis A.J., Syrigos K.N., Polychronidis A., Pitiakoudis M., Bounovas A., Simopoulos K. Serum levels of tumor necrosis factor-alpha and nutritional status in pancreatic cancer patients. *Anticancer Res.* 2001; 21: 1355–1358.
 25. Darling G., Fraker D., Jensen C. i wsp. Cachectic effects of recombinant human necrosis factor in rats. *Cancer Res.* 1990; 50: 4008–4013.
 26. Martin F., Santolaria F., Batista N. i wsp. Cytokine levels (IL-6 and IFN-gamma), acute phase response and nutritional status as prognostic factors in lung cancer. *Cytokine* 1999; 11: 80–86.
 27. Songur N., Kuru B., Kalkan F., Ozdilekcan C., Cakmak H., Hizel N. Serum interleukin-6 levels correlate with malnutrition and survival in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Tumori* 2004; 90: 196–200.
 28. Kayacan O., Karnak D., Beder S. i wsp. Impact on development of cachexia in newly diagnosed NSCLC patients. *Am. J. Clin. Oncol.* 2006; 29: 328–335.
 29. Strassman G., Fong M., Kenney J. i wsp. Evidence for the involvement of interleukin 6 in experimental cancer cachexia. *J. Clin. Invest.* 1992; 89: 1681–1684.
 30. Więclawek A., Wydmuch Z., Mazurek U., Besser P., Pacha J. Czynniki aktywujące NF-kappa B w procesach zapalnych. *Ann. Acad. Med. Siles* 2006; 60: 66–70.
 31. Zhou W., Jiang Z.W., Tian J., Jiang J., Li N., Li J.S. Role of NF-kappa B and cytokine in experimental cancer cachexia. *World J. Gastroenterol.* 2003; 9: 1567–1570.
 32. Kuroda K., Horiguchi Y., Nakashima J. i wsp. Prevention of cancer cachexia by a novel nuclear factor (kappa) B inhibitor in prostate cancer. *Clin. Cancer Res.* 2005; 11: 5590–5594.
 33. Nai Y.J., Jiang Z.W., Wang Z.M., Li N., Li J.S. Prevention of cancer cachexia by pyrrolidine dithiocarbamate (PDTC) in colon 26 tumor-bearing mice. *JPN J. Parenter. Enteral Nutr.* 2007; 31: 18–25.
 34. Aleman M.R., Santolaria F., Batista N. i wsp. Leptin role in advanced lung cancer. A mediator of the acute phase response or a marker of the status of nutrition? *Cytokine* 2002; 19: 21–26.
 35. Tas F., Duranyildiz D., Argon A. i wsp. Serum levels of leptin and proinflammatory cytokines in advanced stage non-small cell lung cancer. *Med. Oncol.* 2005; 22: 353–358.
 36. Nagaya N., Itoh T., Murakami S. i wsp. Treatment of cachexia with ghrelin in patients with COPD. *Chest* 2005; 128: 1187–1193.
 37. Shimizu Y., Nagaya N., Isobe T. i wsp. Increased plasma ghrelin level in lung cancer cachexia. *Clin. Cancer Res.* 2003; 9: 774–778.
 38. Malaguarnera M., Risino C., Gargante M.P. i wsp. Decrease of serum carnitine levels in patients with or without gastrointestinal cancer cachexia. *World J. Gastroenterol.* 2006; 12: 4541–4545.
 39. Vinci E., Rampello E., Zanolli L., Oreste G., Pistone G., Malaguarnera M. Serum carnitine levels in patients with tumoral cachexia. *Eur. J. Intern. Med.* 2005; 16: 419–423.
 40. Borghi-Silva A., Baldissera V., Sampaio L.M. i wsp. L-carnitine as an ergogenic aid for patients with chronic obstructive pulmonary disease submitted to whole-body and respiratory muscle training programs. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2006; 39: 465–474.
 41. Gramignano G., Lusso M.R., Madeddu C. i wsp. Efficacy of l-carnitine administration on fatigue, nutritional status, oxidative stress and related quality of life in 12 advanced cancer patients undergoing anticancer therapy. *Nutrition* 2006; 22: 136–145.
 42. Gelin J., Moldawer L.L., Lonroth Ch., Sherry B., Chizzonite R., Lundholm K. Role of endogenous tumor necrosis factor alpha and interleukin 1 for experimental tumor growth and development of cancer cachexia. *Cancer Res.* 1991; 51: 415–4121.
 43. Jatoti A., Dakhil S.R., Nguyen P.L. i wsp. A placebo-controlled double blind trial of etanercept for the cancer anorexia/weight loss syndrome: results from N00C1 from the North Central Cancer Treatment Group. *Cancer* 2007; 110: 1396–1403.
 44. Cerchietti L.C., Navigante A.H., Castro M.A. Effects of eicosapentaenoic and docosahexaenoic n-3 fatty acids from fish oil and preferential Cox-2 inhibition on systemic syndromes in patients with advanced lung cancer. *Nutr. Cancer* 2007; 59: 14–20.