

# Zespół wyniszczenia nowotworowego

- Definicja, objawy, kryteria rozpoznawania i konsekwencje niedożywienia oraz kacheksji nowotworowej
- Opis postępowania w zespole wyniszczenia nowotworowego, w tym prewencji, wczesnego rozpoznawania oraz leczenia zarówno poprawiającego apetyt i kondycję chorego, jak i farmakologicznego



**dr hab. n. med. Monika Rucińska**

Katedra Onkologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

kontakt@medical-tribune.pl

Zespół wyniszczenia nowotworowego (kacheksja nowotworowa, zespół anoreksja/kacheksja) to poważna, długotrwała, postępująca utrata masy ciała związana z zaburzeniem bilansu energetycznego, występująca u chorych na nowotwory. Objawia się przede wszystkim brakiem apetytu, uczuciem szybkiego nasycania się, niezamierzoną utratą masy ciała, zaburzeniami metabolicznymi, obniżeniem odporności i ogólnym osłabieniem.

Ocenia się, że 75% pacjentów doświadcza zaburzeń odżywiania na którymś etapie choroby nowotworowej, co prowadzi do spadku masy ciała, u 40% chorych spadek ten jest znaczący (ponad 10% masy ciała sprzed choroby). W chwili rozpoznania wyniszczenie nowotworowe najczęściej dotyczy chorych na raka żołądka, raka jelita grubego, raka płuca i na nowotwory regionu głowy i szyi. W fazie terminalnej stwierdza się je nawet u 80% chorych. U około 20% pacjentów umierających z powodu nowotworu kacheksja stanowi rzeczywistą przyczynę zgonu; utrata masy ciała o 5% znacznie pogarsza rokowanie, a o 30% – wskazuje na duże ryzyko zgonu.

Konsekwencjami zespołu wyniszczenia nowotworowego są:

- pogorszenie stanu klinicznego
- odrzucanie leczenia onkologicznego, modyfikacja lub rezygnacja z leczenia
- mniejsza skuteczność leczenia onkologicznego
- zwiększone nasilenie powikłań i działań niepożądanych leczenia przeciwnowotworowego
- upośledzenie funkcji układu odpornościowego, spadek odporności
- niedokrwistość
- zaburzenia krzepnięcia
- osłabienie siły mięśniowej
- zanik mięśni oddechowych, pogorszenie sprawności wentylacyjnej
- ograniczenie kurczliwości mięśnia sercowego
- zanik kosmków, osłabienie perystaltyki jelit, zaburzenia trawienia i wchłaniania
- zaburzenia gojenia ran
- rozwój odleżyn
- nasilenie bólu
- ogólne osłabienie
- zmniejszenie aktywności fizycznej
- pogorszenie jakości życia
- skrócony czas przeżycia.

Skutki natury psychologicznej zespołu wyniszczenia nowotworowego to:

- zmiany w wyglądzie
- pogorszenie obrazu własnego ciała
- ograniczenia lub brak możliwości realizacji własnych potrzeb
- utrudnienia w wykonywaniu czynności dnia codziennego
- utrata możliwości samodzielnego funkcjonowania
- uzależnienie od pomocy innych, poczucie bycia ciężarem
- osłabienie więzi społecznych, wycofywanie się z życia towarzyskiego i rodzinnego
- zmiana pozycji w rodzinie i społeczeństwie
- konflikty z opiekunami
- poczucie osamotnienia i izolacji
- poczucie ciężkości choroby i zbliżającej się śmierci

- nasilenie niepokoju, lęku
- depresja.

## Patomechanizm zespołu wyniszczenia nowotworowego

Patomechanizm powstania zespołu wyniszczenia nowotworowego jest złożony i nie do końca poznany. Można przyjąć, że wyniszczenie jest skutkiem systemowego i miejscowego wpływu nowotworu oraz leczenia onkologicznego, co prowadzi do zmian w:

- dostarczaniu pożywienia
- zapotrzebowaniu na substancje odżywcze
- prawidłowym metabolizmie i zużyciu substratów energetycznych i budulcowych.

Powstaje swoiste błędne koło, tj. pacjent mniej je (z różnych przyczyn – od braku apetytu po przeszkody mechaniczne), traci na wadze, ma mniej siły, czuje się zmęczony, staje się mniej aktywny, nie ma ochoty ani siły na przygotowywanie posiłków i jedzenie. Natomiast zapotrzebowanie na substancje odżywcze w czasie rozwijającej się choroby nowotworowej i jej leczenia (co związane jest głównie z koniecznością regeneracji tkanek) wzrasta. W związku z leczeniem chirurgicznym występuje wzmożony katabolizm wynikający ze wzrostu stężenia kortyzolu i katecholamin we krwi w odpowiedzi na uszkodzenie ciała i stres związany z zabiegiem. Leczenie operacyjne może prowadzić do utrudnionego trawienia i wchłaniania (usunięcie żołądka, usunięcie trzustki, usunięcie fragmentu jelita – zespół krótkiego jelita). Leki chemiczne mogą bezpośrednio hamować metabolizm komórkowy. Dość powszechnymi powikłaniami chemioterapii są nudności, wymioty, biegunka, zaburzenia smaku. Po radioterapii pojawia się odczyn popromienny ze strony błon śluzowych i ślinianek, co może prowadzić do zaburzeń smaku i węchu, suchości śluzówek jamy ustnej i gardła, kłopotów z żuciem i przełykaniem, bólu przy połykaniu, biegunek, zespołu złego wchłaniania.

Dodatkowo zaburzone zostają prawidłowa dystrybucja i zużycie substratów energetycznych oraz budulcowych. Na skutek złożonych mechanizmów metabolicznych związanych z rozpadem komórek dochodzi do hipermetabolizmu białek, tłuszczów i węglowodanów; zwiększonemu katabolizmowi nie odpowiada zwiększona synteza, co prowadzi do niedostatku materiału budulcowego. W zakresie gospodarki węglowodanowej dochodzi do zwiększonego obrotu glukozy z wykorzystaniem procesów niekorzystnych pod względem energetycznym: zwiększa się glikoliza beztlenowa, nasila proces glukoneogenezy, zmniejszają się zapasy glikogenu w wątrobie. Obrót białka też się zwiększa, co dotyczy głównie rozpadu białek mięśni poprzecznie prążkowanych. Uruchomiane są zapasy energetyczne z tłuszczów poprzez ich szybkie spalanie. Na drodze lipolizy wolne kwasy tłuszczowe i glicerol uwalniane są do krwi. Inaktywacja lipazy lipoproteinowej hamuje powstawanie tłuszczów.

Ponadto w powstawaniu zespołu wyniszczenia w przebiegu nowotworów biorą udział:

- wydzielane przez komórki gospodarza na skutek stymulacji przez komórki nowotworowe:

## TEMAT NUMERU

- cytokiny (TNF $\alpha$ , IL1, IL6)
- hormony (leptyna, grelina, oreksyna)
- neuropeptydy (neuropeptyd Y)
- neurotransmitery (serotonina, dopamina)
- czynniki kataboliczne produkowane i uwalniane przez komórki nowotworowe:
  - czynniki mobilizujące lipidy (LMF – lipid mobilising factors)
  - czynniki mobilizujące białka (PMF – protein mobilising factors).

Czynnik martwicy guza  $\alpha$  (kachetyna; TNF $\alpha$  – tumor necrosis factor  $\alpha$ ) jest uwalniany przez limfocyty, monocyty i makrofagi w wyniku reakcji zapalnej lub uszkodzenia tkanek. Hamuje syntezę lipazy lipoproteinowej, co zmniejsza produkcję tłuszczów oraz przyspiesza metabolizm białek, zwłaszcza ich degradację w mięśniach szkieletowych i mięśniu sercowym. TNF $\alpha$  pobudza wątrobę do produkcji białek ostrej fazy, zwiększa insulinooporność tkanek obwodowych i zwiększa uwalnianie interleukiny 1 (IL1), która jest uznawana za hormon ujemnego bilansu azotowego, bierze udział w przebudowie tkanek i syntezie białek ostrej fazy. Zwrotnie IL1 nasila działanie kachektyny. Interleukina 1 poprzez oddziaływanie na komórki  $\beta$  trzustki podwyższa glikemię i przyspiesza metabolizm białek. Wpływa też na syntezę serotoniny. IL1 i TNF $\alpha$  uwalniają z fibroblastów interleukinę 6 (IL6), która reguluje produkcję białek ostrej fazy w wątrobie oraz hamuje lipazę lipoproteinową w tkankach i zmniejsza ilość krążących wolnych kwasów tłuszczowych. Leptyna, zaliczana do substancji anoreksogenicznych, będąca peptydem uwalnianym z adipocytów, informuje mózg o zasobach energetycznych organizmu; jej stężenie we krwi jest proporcjonalne do masy tkanki tłuszczowej. Po związaniu leptyny z receptorami w podwzgórze neurony przestają wytwarzać neurotransmitter (neuropeptyd Y), co prowadzi do hamowania łaknienia z jednoczesnym pobudzeniem procesów zużywania energii. Grelina, peptyd syntetyzowany głównie przez komórki neuroendokrynne dna żołądka, odpowiada za utrzymanie dodatniego bilansu energetycznego poprzez pobudzenie apetytu i zmniejszenie zużycia tkanki tłuszczowej. Neurotransmitter serotonina, wydzielany w podwzgórze, jest jednym z regulatorów apetytu i czynników wywołujących anoreksję. W przebiegu choroby nowotworowej dochodzi do zaburzeń metabolizmu serotoniny i wzrostu jej stężenia w surowicy.

Rozwój choroby nowotworowej prowadzi do długotrwałej aktywacji osi podwzgórze–przysadka–nadnercza oraz do osłabienia hamowania zwrotnego w obrębie tej osi. Efektem może być nasiloną produkcja kortykoliberyny (CRF – corticotropin releasing factor), co pobudza syntezę hormonu adrenokortykotropowego (ACTH – adrenocorticotropin hormone) i zwiększoną produkcję kortyzolu. Przewlekła hiperkortyzolemia nasila katabolizm białek, lipolizę i glukoneogenezę.

Prawdopodobną rolę w rozwoju kacheksji związanej z nowotworem odgrywa też insulina. Trzustka wydziela mniej insuliny, insulina wykazuje obniżoną aktywność, mniejsza jest reaktywność komórek na insulinę. Towarzyszy temu wzrost aktywności glukagonu i epinefryny, co prowadzi do aktywacji hormonozależnej lipazy.

Pochodzące z komórek nowotworowych czynniki mobilizujące białka oddziałują bezpośrednio na mięśnie szkieletowe, prowadząc do zmniejszenia masy mięśni poprzecznie prążkowanych. Natomiast czynniki mobilizujące lipidy bezpośrednio wpływają na tkankę tłuszczową i powodują uwalnianie zwiększonej ilości kwasów tłuszczowych i glicerolu.

Ponadto zespół wyniszczenia nowotworowego może być nasilany przez ból, stany lękowe, depresję.

## Kryteria rozpoznania niedożywienia i wyniszczenia nowotworowego

Do głównych kryteriów rozpoznawania niedożywienia należą:

- BMI <18,5 lub
- niezamierzony 5% ubytek masy ciała w ciągu 3-6 miesięcy bądź
- 10% ubytek masy ciała w ciągu 3-6 miesięcy oraz jedno z:
  - BMI <20 (<70 r.ż.) lub <22 (>70 r.ż.)
  - wskaźnik beztłuszczowej masy ciała <17 dla mężczyzn, <15 dla kobiet.

Dotatkowe kryteria rozpoznania to:

- stężenie albumin <3,5 g/dl
- obwód ramienia <23 cm u mężczyzn, <22 cm u kobiet
- grubość fałdu skórny nad mięśniami trójgłowym ramienia <10 mm u mężczyzn, <13 mm u kobiet.

Kryteria rozpoznania wyniszczenia nowotworowego wg European Association for Palliative Care (EAPC):

- utrata masy ciała  $\geq$ 5% w ciągu 6 miesięcy lub
- utrata masy ciała >2% w ciągu 6 miesięcy, jeżeli BMI <20.

## Postępowanie w wyniszczeniu nowotworowym

### Zapobieganie

W ramach prewencji wyniszczenia nowotworowego zalecane są:

- stała kontrola stanu odżywienia chorych na nowotwory
- odpowiednia kontrola rodzaju i ilości pokarmów przyjmowanych doustnie i ewentualna ich modyfikacja
- poradnictwo dietetyczne
- rozpoznanie i leczenie odwracalnych przyczyn upośledzających odżywianie (takich jak zmiany zapalne błon śluzowych jamy ustnej, nudności, wymioty, biegunki, zaparcia, ból, depresja).

### Wczesne rozpoznanie

Wczesne rozpoznanie wyniszczenia nowotworowego jest konieczne, by podjąć skuteczne leczenie. Zgodnie z zaleceniami EAPC wyniszczenie nowotworowe powinno się rozpoznać i rozpocząć terapię kacheksji już w momencie utraty masy ciała  $\geq$ 5% w ciągu 6 miesięcy lub nawet tylko >2% w tym samym czasie, jeżeli BMI wynosi <20 niezależnie od tego, czy pacjent jest już pod opieką specjalistów medycyny paliatywnej, czy jest w trakcie leczenia onkologicznego.

### Leczenie

1. Odpowiednia dieta – samo zwiększenie podaży białka i kalorii nie powstrzymuje procesów katabolicznych

## TEMAT NUMERU

odpowiedzialnych za rozwój wyniszczenia nowotworowego. Brak apetytu, jadłowstręt i ogólne osłabienie oraz inne powikłania samej choroby nowotworowej i jej leczenia uniemożliwiają pacjentom przyjmowanie należytą ilości pokarmów, nie mówiąc o jej zwiększeniu. Zaleca się, zależnie od sytuacji klinicznej i stanu chorego:

- utrzymanie diety doustnej, podawanie potraw, które chory lubi i na które aktualnie ma ochotę, w niewielkich ilościach, na małych talerzach, w wentylowanych pomieszczeniach oraz zadbanie, by potrawy te były kolorowe i o zdecydowanym smaku
  - stosowanie różnych odżywek
  - stosowanie diet przemysłowych w celu uzupełnienia posiłków, a nawet jego częściowego lub całkowitego zastąpienia
  - odżywianie pozajelitowe.
2. Utrzymanie aktywności fizycznej – dzięki odpowiednio dobranemu wysiłkowi fizycznemu i rehabilitacji ruchowej zapobiegającej atrofii mięśniowej możliwe są: przywrócenie procesów anabolicznych w mięśniach, zmniejszenie katabolicznego wpływu kacheksji, zmniejszenie nasilenia stanu zapalnego, poprawa stanu ogólnego.
  3. Leczenie stanów zapalnych – stosowanie odpowiednich antybiotyków i leków o działaniu przeciwzapalnym.
  4. Leczenie wspomagające i ograniczające działania niepożądane leczenia onkologicznego.
  5. Stosowanie leków ograniczających dolegliwości pacjenta – odpowiednie leczenie bólu, nudności, wymiotów, zaparc, depresji.
  6. Leczenie farmakologiczne zespołu wyniszczenia nowotworowego:
    - progestageny (octan megestrolu)
    - glikokortykosteroidy
    - inne substancje, których rola nie jest udowodniona: kwasy tłuszczowe omega-3, kanabinoidy, talidomid, agoniści greliny, olanzapina, melatonina.
  7. Oddziaływanie psychologiczne i edukacyjne.

### Octan megestrolu

Octan megestrolu jest syntetyczną pochodną chlormadynonu o silniejszym działaniu od działania progesteronu. W wielu badaniach wykazano korzyści z jego stosowania w leczeniu wyniszczenia nowotworowego. Obecnie zastosowanie octanu megestrolu jest rekomendowanym przez polskie (Polska Unia Onkologii [PUO], Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej [PTOK]), europejskie (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism [ESPEN]) i amerykańskie (National Comprehensive Cancer Network [NCCN]) towarzystwa naukowe postępowaniem farmakologicznym służącym ograniczeniu nasilenia anoreksji i zwiększeniu masy ciała u chorych na nowotwory z zespołem wyniszczenia.

Działanie octanu megestrolu odbywa się poprzez:

- bezpośrednią stymulację ośrodka głodu w OUN

### ABSTRACT

#### Cancer cachexia

Cancer cachexia is often seen in cancer patients and has an adverse effect on the course of the disease and the patient's overall health and quality of life. Prevention is necessary, as are diagnosis and early institution of appropriate treatment. Multifaceted action comprising education, good nutrition, stimulation of physical activity, remedies to ameliorate the untoward effects of cancer therapies, treatment of inflammatory conditions, pain, nausea and vomiting, depression, and pharmacotherapy (megestrol acetate) helps to improve appetite and stimulates weight gain, which in turn contributes to better overall health, has a beneficial effect on various aspects of the quality of life, and improves the chances for instituting necessary cancer therapies or facilitates palliative care.

- bezpośrednie działanie anaboliczne
- aktywność glikokortykoidową
- hamowanie wydzielania cytokin prozapalnych (IL1, IL6, TNF $\alpha$ ).

Głównymi efektami działania octanu megestrolu są:

- poprawa apetytu
- zwiększenie ilości spożywanych pokarmów
- przyrost masy ciała
- zwiększenie ilości tkanki tłuszczowej
- redukcja zmęczenia
- poprawa sprawności
- poprawa samopoczucia
- poprawa jakości życia.

Rekomendowaną dawką jest 800 mg octanu megestrolu na dobę podawanego jednorazowo rano na czczo (co odpowiada 20 ml preparatu). U większości pacjentów najlepszy rezultat działania leku jest zauważalny po kilku tygodniach stosowania (4-6 tygodni). Nie należy go odstawiać, kiedy stwierdza się poprawę apetytu, leczenie powinno być prowadzone tak długo, jak długo przynosi oczekiwane rezultaty.

### Glikokortykosteroidy

Glikokortykosteroidy stosowane były od dawna w wyniszczeniu nowotworowym ze względu na działanie przeciwzapalne i przeciwwymiotne, poprawiające apetyt i ogólne samopoczucie, jednak badania naukowe nie potwierdziły rzeczywistej skuteczności stosowania prednizolonu, deksametazonu ani metyloprednizolonu.

## Podsumowanie

Wyniszczenie nowotworowe jest zespołem często występującym u chorych na nowotwory i mającym niekorzystny wpływ na przebieg choroby, stan ogólny chorego i jego jakość życia. Konieczne są: prewencja, rozpoznanie i wczesne włączanie odpowiedniego postępowania. Wielokierunkowe działania obejmujące edukację, prawidłowe żywienie, stymulowanie aktywności fizycznej, postępowanie zmniejszające działania niepożądane terapii onkologicznych, leczenie stanów zapalnych, bólu, nudności i wymiotów, depresji oraz stosowanie farmakoterapii (octan megestrolu) pozwalają na poprawę apetytu i wzrost masy ciała, co skutkuje poprawą stanu ogólnego pacjenta i jakości życia w różnych jej aspektach, zwiększając też szansę zastosowania należnych terapii onkologicznych lub ułatwiając opiekę paliatywną.

Adres do korespondencji:  
dr hab. n. med. Monika Rucińska  
Katedra Onkologii,  
Wydział Lekarski Collegium Medicum,  
Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie  
al. Wojska Polskiego 37, 10-228 Olsztyn

© 2021 Medical Tribune Polska Sp. z o.o.