

A daganatos kahexia

NAGYKÁLNAI TAMÁS¹, LANDHERR LÁSZLÓ²

¹Budapest, XV. ker. Önkormányzat Egészségügyi Intézményei, ²Uzsoki Utcai Oktató Kórház, Fővárosi Onkoradiológiai Központ, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Nagykálnai Tamás, XV. ker. Önkormányzat Egészségügyi
Intézményei, 1152 Budapest, Rákos út 77/A,
e-mail: nagykalnai.tamas@t-online.hu, tel.: 06-20-51-71-586

Közlésre érkezett:

2016. február 3.

Elfogadva:

2016. május 2.

A daganatos betegek kb. 50%-ánál anorexia/kahexia szindróma alakul ki, mely számos betegségben – többek között rákbetegségben – egy komplex klinikai szindróma formájában jelenik meg. A szindrómát szisztémás gyulladás jellemzi, elsősorban a test zsírének, a test tömegének csökkenésével. A tanulmányban röviden áttekintjük az anorexia/kahexia szindróma keletkezésének mechanizmusát, és felsoroljuk a jelenlegi farmakológiai lehetőségeket. Magyar Onkológia 60:281–287, 2016

Kulcsszavak: anorexia, kahexia, testtömegvesztés, szisztémás gyulladás, citokinek

About 50% of all patients with cancer eventually develop anorexia/cachexia syndrome, which represents a complex clinical syndrome occurring in several illnesses, including cancer. The syndrome is characterized by systemic inflammation and primarily loss of body fat and body mass. In this review we shortly summarize the pathomechanism of anorexia/cachexia syndrome and list the current pharmacological approaches.

Nagykálnai T, Landherr L. Cachexia in cancer patients. Hungarian Oncology 60:281–287, 2016

Keywords: anorexia, cachexia, loss of body mass, systemic inflammation, cytokines

BEVEZETÉS

A kahexia fogalma régen ismert (két és fél ezer éves a görög neve is: kakosz hexisz = κακός ἕξις = rossz kondíció, rossz erőnlét, rossz megjelenés). Nem tudjuk, hogy ki alkalmazta először a kifejezést, de Hippokratész a következőképpen fogalmazott: „a hús felemészthető és víz foglalja el a helyét... a hasüreg vízzel telik meg, a lábak megdagadnak, a vállak, a kulcsok, a mellkas és a combok elolvadnak és... a betegség fatális”. 1860-ban Charles Mauriac francia orvos úgy fogalmazott, hogy „a szívbetegeknél gyakran megfigyelhető másodlagos jelenség,... melyet konvencionálisan kardiális kahexiának nevezünk”. A 2009-ben irodalmi Nobel-díjjal jutalmazott bánsági származású német Herta Müller – hevenyészett fordításban – a következőket írja II. világháborús könyvében: „ha egyszer a hús eltűnik a testből, a csontok adják a tömeget, és a föld felé közeledsz” [1].

A különböző szakemberek többféle névvel illetik a kahexiát: anorexia, szarkopénia, malnutríció, hiperkatabolizmus stb. – melyek nem teljesen azonos tartalmúak és nem is teljesen fedik a képet, ezért különböző konszenzuskonferenciákon évek óta egyre finomítják a kahexia fogalmának definícióját. Egy 2008-as washingtoni konszenzusmeeting szerint a következő feltételek fennállása szükséges a kahexia diagnózisához: egy krónikus betegség fennállása plusz a testtömeg minimum 5%-ának elvesztése az utóbbi 12 hónapban, plusz a következők közül legalább 3 jelenléte: csökkent izomerő, fáradtság, anorexia, alacsony zsírszűrőtesttömegindex, biokémiai eltérések (gyulladás, anémia, csökkent albumin) [2].

A kahexia stádiumbeosztása céljából egyesek 5 alapvető faktort (testsúly és tiszta súlyvesztés, anorexia, gyulladásos, immunológiai és anyagcserezavarok, fizikális tünetek, életminőség) figyelembe véve alkottak CASCO-nak nevezett „cachexia score”-t [3]. Mások „cachexia index”-nek nevezett matematikai képletbe sűrítették a CT alapján mért vázizomzat indexét, a szérumalbumint és a neutrofil-limfocita arány értékeit [4].

A daganatos kahexia egyik új definíciója a következő: „a kahexia egy multifaktoriális szindróma, melyet a vázizomzat fokozatos elvesztése jellemez (a zsírszövetek csökkenésével vagy nélküle), amit konvencionális táplálékok fokozott bevitelével nem lehet visszafordítani, és ami a különböző testi funkciók progresszív romlásával jár” [5]. A kahexia alapvetően különbözik az éhezéstől, az életkorral járó izomsorvadástól, a primer depressziótól, a felszívódási zavaroktól és pl. a pajzsmirigy-túlműködéssel összefüggő fogyástól.

A különböző kórképekben végrehajtott különböző kahexiavizsgálatokban eltérő kritériumok alapján határozták meg a fogalmat: néhol a testtömeg 5, 7,5, ill. 10%-ának 3–12 hónapon belüli elvesztése, máshol a 21 kg/m² alatti BMI, illetve az „ideális” 90%-ánál kisebb testsúly volt a vizsgálatba vétel feltétele, ezért nehéz az egyes megfigyelések összehasonlítása is. A fejlett országokban (Észak-Amerika, Európa, Japán) a bármilyen betegségből származó kahexia előfordulási gyakorisága a lakosság mintegy 1%-ára tehető,

tehát legalább 9-10 millió kahexiás személy él jelenleg is ezeken a területeken.

Bár számos betegségben jelentkezik kahexia (daganatok, AIDS, COPD, Alzheimer-kór, reumatoid arthritisz, krónikus veseelégtelenség, krónikus szívelégtelenség, tuberkulózis, familiáris amiloid polineuropátia, higanymérgezés, hormonhiány stb.), de a daganatos betegségekben csökken rohamosan az izomtömeg, és rövid időn belül metabolikus problémák is kialakulnak. Legfőképpen a vázizomzat szinte teljes elvesztése a jellegzetes, de a szívizomzat is megsínyli a helyzetet. A daganatos betegségtől függően (leggyakrabban a nyelési zavart okozó szájüregi és garatrákban, nyelőcsőrákban, de tüdő- vagy hasnyálmirigyrákban is), de általánosságban minden előrehaladott daganatos betegségben legkevesebb a betegek 50%-ánál kahexia lép fel anorexiával, a zsírszövet és a vázizomzat jelentős csökkenésével. A testtömeg legalább 30%-ának elvesztése rendszerint halálos (éhezésben a testtömeg kb. 40%-ának elvesztése fenyeget halállal). Súlyos kahexia esetén a COPD-s betegek 10–15%-a, a krónikus szív- és vesebetegek 20–30%-a, a daganatos betegek 80%-a meg is hal [6].

A daganatos kahexia egy metabolikus szindróma, mely a testsúly csökkenése nélkül is fennállhat (ez a „prekahexia”), bár rendszerint az izomtömeg csökkenése előzi meg, és a daganatok kezelése során fellángol. Ráadásul obezitás mellett is kialakulhat, és ekkor elég nehéz felismerni.

Az alultápláltság és a kahexia között az az alapvető különbség, hogy az éhezés során megfelelő táplálékpótlással a fogyás teljesen visszafordítható, kahexiában viszont nem. Kahexiában a test felépítése átalakul, számos szervrendszer – elsősorban a zsírszövet és az izmok – homeosztázisa felborul. Rákban és COPD-ben inkább az izomfehérjék csökkent szintézise dominál, szívelégtelenséghez társuló kahexiában az izomzat pusztulása mellett gyengül a szintézis is, míg reumatoid arthritiszhez társult kahexiában a zsírszövet tömeg csökkenése mellett gyakran még növekszik is a zsírtömeg, ezért azonos maradhat a testsúly.

A képet szisztémás gyulladás, anorexia (orexisz = vágy, kedv, étvágy), inzulinrezisztencia, negatív fehérje- és energia-egyensúly jellemzi akaratlan fogyással. A neuroendokrin és gyulladásos rendszerek aktiválódása, csökkent fizikai aktivitás, a fokozott lipolízis, az étvágy csökkenése, a malabszorpció mind résztvevője a folyamatnak. A daganatos kahexia nemcsak jelentősen rontja a beteg életminőségét, hanem gyengül a kemoterápiára várható válasz, és rövidül az élet is.

A refrakter fázis elérése előtt a kahexia nem teljesen visszafordíthatatlan. Gyakran a nem megfelelően kontrollált fájdalom és a fájdalomcsillapítók okozta székrekedés miatt csökken a táplálékbevitel, és ez még viszonylag jól kezelhető mesterséges táplálékokkal és étvágygerjesztőkkel. A daganathoz társult inzulinrezisztencia, vagy diabétesz mellitusz szintén kezelhető, bár ezek a tényezők nem a legfontosabbak a folyamatban [7].

Az egyre progrediáló daganat sikeres kezelése megfordíthatná a kahexiás folyamatot, azonban ez egy előrehaladott

daganatnál már nem lehetséges, ezért ilyenkor leginkább tüneti kezelésre, palliációra kell törekednünk. Azt lehet mondani, hogy kahexiában az orvos dolga a „best supportive care”, azaz a szerteágazó tünetek komplex ellátása, hiszen végleges gyógyulás ilyenkor már nem lehetséges.

A KAHEXIA DIAGNÓZISA ÉS MECHANIZMUSA

Rutinos orvos már az első pillanatban felméri a daganatos beteg küllemét, általános állapotát. Az onkológiai okokból elvégzett CT- vagy MR-vizsgálatok egyben a kahexia megállapítására is alkalmasak lehetnének, ha ebből a szempontból is értékelésre kerülnének. Az izmok csökkenése akkor is jelezheti a kahexiát, ha a testsúly nem változott jelentősen, vagy pl. egy eredetileg elhízott betegről van szó. Az izmok csökkenése („szarkopénia” – szarx=hús és pénia=vesztés, hiány) és egyidejű gyengülése leginkább az öregedéssel jár együtt, de malabszorpció, endokrin okok, neurodegeneratív betegségek és leginkább daganatos kahexia áll a háttérben. A szarkopénia mindenképpen jelentősen fokozza a különböző egészségügyi kockázatokat és növeli a halálozást [8].

Az izomtömeg CT-vel, MRI-vel, DEXA-val, antropometriával, a zsírmentes lágyrészek káliumtartalmának mérésével, bioimpedancia-analízissel becsülhető fel, míg az izomerőt pl. a kéz szorítóerejének mérésével, a maximális kilégzési értékkel (peak expiratory flow), a járás sebességével ($\leq 0,8$ méter/sec a küszöb) stb. lehet mérni. A szubkután és a zsigeri zsírszövet is jelentősen csökken, szinte elfogy. A progresszió során a betegek többségénél a test zsírszöveteinek csökkenése még az izomzat csökkenése előtt megindul, ami a megmaradt BMI-től függetlenül rontja az életminőséget és lerövidíti az élettartamot. A kulcsmomentum a fokozott lipolízis és a csökkent zsírszintézis (csökkent lipogenezis) miatt csökkenő mennyiségű fehér zsírszövet (WAT). Kahexiás betegeken az adipociták mérete kisebb a stabil testsúlyú, vagy a nem daganatos betegek adipocitáinál, míg az összes zsírsejt mennyisége nem változik [9].

Növekszik a lipolízis és a zsíroxidáció, a fehér zsír barnává alakul. Csökken az adipogenezis, csökken a lipidek termelődése és depozíciója. A folyamatban szerepet játszanak maga a tumor által vagy a zsírszövet egyes sejtjei által termelt gyulladásos citokinek (IL-6), a tumornekrózis-faktor-alfa (TNF- α), az interleukin-1-béta (IL-1 β), valamint a cink-alfa2-glikoprotein (ZAG) is [10]. A pontos mechanizmus megértése és a zsírszövetek változásainak korai észlelése a jövőben segíthet a daganatos kahexia felismerésében és talán a hatásos kezelésében is [11].

A folyamat első helyén a gyulladás áll. Testünk energia-homeosztázisa pontosan szabályozott ellenőrzés alatt áll, a testsúlyt, az anyagcserét végső soron az agy ellenőrzi: a bejövő kognitív, vizuális, szenzoros és a perifériáról érkező jeleket specifikus hipotalamikus központok integrálják, és a test energiatartalékait, gasztrointesztinális aktivitását, táplálékbevitelét stb. ezek alapján szabályozzák. Az inflammáció hatására különböző szubsztrátok jelennek meg, növekszik

az izomszövet csökkenését okozó proinflammatorikus citokinaktivitás, melyet az akutfázis-fehérjék (pl. C-reaktív protein) és a fibrinogén emelkedése jelez, közben csökken az albuminszint. Nagyon komplex problémáról van szó. A CRP emelkedése és az albumin csökkenése egyaránt gyulladást jelez. Az IL-6 szintje a stabil súlyú betegekben alacsonyabb. Számos daganatban nem láttak a daganat állapotától függő jelentősebb IL-8- vagy TNF-elváltozást, másokban igen. (A folyamatban részt vevő citokinek, mint az IL-1, az IL-6, a TNF- α , az IFN- γ átjutnak a vér-agy gáton, és az agy endotélsejtjeinek lumenális felszínével érintkezve az étvágyat befolyásoló anyagok kibocsátását idézik elő.) A TNF- α és az IL-6 által okozott anorexia ciklooxigenázgátlókkal blokkolható, ami arra utal, hogy a prosztaglandinok lehetnek az étvágy elnyomásának közvetlen mediátorai [12]. Kahexiás állapotban nő az IL-1 és a TNF- α koncentrációja. Az IL-1 anorexiát indukál azáltal, hogy nő a plazmában a triptofánszint, mely emeli a szerotoninértéket, korai jóllakottságérzést és étvágytalanságot hozva létre. Az IL-6 befolyásolja a transzferrinszintet. A STAT fehérjecsaldó egyik tagja, a transzkripció 3 szignál transzducere és aktivátora (STAT3) szabályozzák a citokinek által beindított jelátviteli rendszereket, melyek sok-sok sejt típus fejlődését, proliferációját, differenciálódását, homeosztázisát befolyásolják. Izomvesztésben a STAT3 aktiválódása észlelhető. Állati modellekben igazolták, hogy a lipidkatabolizmus vélhetően nem a PKA, hanem az ATGL&K/mTOR jelátviteli úton keresztül történik.

A vázizomzat a legfontosabb egy felnőtt személy hőtermelésében, de a barna zsírszövetnek is (brown adipose tissue = BAT) jelentős szerepe van kahexiában: kahexiás halottakban 80%-ban, azonos életkorú átlagos személyekben csak 13%-ban észlelhető a BAT, tehát a fehér zsír (WAT) barnává alakulása lényeges tényező a folyamatban. Az anorexiához rendszerint komoly súlyvesztés társul. Ugyanakkor a 10%-nál nagyobb súlyt veszítő betegeknek 39%-ban nem volt egyidejűleg észlelhető anorexia, 16%-uk normálisan táplálkozott, és megfordítva: az anorexiás betegek 12%-ánál nem keletkezett súlyvesztés.

Egy 2011-es metaanalízisben a European Palliative Care Research Collaborative munkatársai 1275 absztraktból 71 közleményt tartottak alkalmasnak részletezésre, és 6325, nagyrészt gasztrointesztinális és tüdőrákos beteg anyagát dolgozták fel a daganatos kahexia jellemzőinek tisztázása céljából [13]. A metaanalízis szerint a katabolizmust jelző lipolitikus szérumfaktorok egyenes arányban állnak a súlyvesztéssel. Több tanulmányban indirekt kalorimetriával vizsgálták a nyugalmi energiafelhasználást (resting energy expenditure = REE) és a következőt találták: 9 vizsgálatban nem volt megfigyelhető összefüggés a súlyvesztéssel, 1 vizsgálatban viszont szignifikáns összefüggést lehetett megfigyelni.

A daganat progressziója során egyre több energiát igényel, a katabolizmus egyre nő. A tumor által termelt tejsav is segíti a kahexiát. Jelentősen csökken az izomtömeg (bár a zsírmentes testtömeg = „lean body mass” mérése sok tanulmányban

nem történt meg, és mérése egyébként is nehézkes), ráadásul a maradék izomzat ereje is csökken. A testsúlycsökkenéssel együtt járt az inzulinszint növekedése. Mások emelkedett glükózfelvételről, növekedett szénhidrát-oxidációról számoltak be. A zsírszövetekben termelődő leptin hatására csökken a táplálékfelvétel. A leptinnel való összefüggés bizonytalan: egyes helyeken pozitív az összefüggés, más tanulmányokban negatív. A keringő leptinkoncentrációk fordítottan arányosak a gyulladásos válasszal. A plazma grelinszintje többé-kevésbé magasabb kahexiásokban. Súlyvesztésben magasabb a zsírok oxidációjának aránya, növekszik a lipolízis, nő a zsír clearance arány, csökken a lipoprotein-lipáz, ami emelkedett trigliceridszintekkel jár. Növekszik a test fehérjéinek lebontása: csökken az alanin, glicin, treonin, de a valin és leucin normális szinten áll, és a fenilalanin változatlan egyensúlyban marad. Egyes vizsgálatokban a tesztoszteronszint csökkenését látták, de a hipogonadizmus és a súlyvesztés összefüggése nem igazolódott.

A kahexia igen bonyolult molekuláris mechanizmusát a barcelonai szakértő Argilés részletezte 2014-es közleményében [14]. A daganat növekedése alapvető metabolikus elváltozásokat indít el. A vázizomzat fehérjéinek degradációja során nagy mennyiségű aminosav jut a keringésbe. Az innen származó nitrogén (főleg alanin formájában) a májba jut, ahol a glükoneogenezis fenntartására és az akutfázis-fehérjék szintézisére használódik el. Az izmokból glutamin is kiáramlik, és a keringésen át a tumorba kerülve a fehérje- és a DNS-szintézis számára nitrogéndonorként szolgál. A rendelkezésre álló cukor mennyiségétől függően a daganat maga is oxidál némi glutamint. A lipázok aktivizálódása miatt a zsírszövet tömege csökken: a triacilglicerolok (TAG-ok) bomlása glicerolra és nem esszenciális zsírsavakra (NEFA-kra) vezet. Előbbi a máj glükoneogenezisének fenntartásában szerepel, utóbbiak kis mennyiségét a tumor használja fel. A daganat óriási mennyiségű glükózt használ, mely miatt sok tejsav keletkezik és elárasztja a keringést (a máj a tejsavat is glükoneogenezissre használja, részben épp a tejsavtermelődés miatti acidózis közömbösítésére). A máj és a tumor közötti laktátciklus nagy energiavesztéssel jár, mivel a tumorban a glükóz tejsavvá való alakítása nagyobb ATP-felhasználással jár, mint ami a fordítottjához (a tejsavból glükózzá való alakításhoz) kellene.

Az izomzat csökkenése aktiválja az apoptózist és csökkenti a regenerációt. A gyulladásos mediátorok (citokinek, miosztatin) és a tumoreredetű faktorok (pl. proteolízisindukáló faktor = PIF) a felszíni receptorok segítségével számos sejten belüli jelátviteli utat aktiválnak: a nukleáris faktor κB -n keresztül, a FOXO transzkripciócs család aktiválása révén növekszik a fehérjedegradáció. Növekszik az ubikvitin-ligázokat kódoló gének átírása, melyek a miofibrilláris fehérjék proteolízisében szerepelnek. Ugyanezen mediátorok (citokinek és PIF) a p38-on és a Janus-kinázon (JAK) keresztül növelik a kaszpázok aktivitását és így az apoptózist. Az inzulinszerű növekedési faktorról (IGF1) származó információ normális esetben a PI3K-n, az AKT-on és az mTOR-on át támogatja

a fehérjeszintézist, de izomvesztésben a csökkent IGF1-szint miatt csökken a fehérjeszintézis is. A miosztatin hatására szintén csökken a fehérjeszintézis – és a FOXO-n keresztül aktiválódik a fehérjebomlás, illetve a MAPK-kaszkádon keresztül aktiválódik az apoptózis. A peroxisome-proliferator-activated receptor- γ co-activator 1 α (PGC1 α) overexpressziója fokozza a respirációt és a kapcsolásban és energiateljesítményben részt vevő mitokondriális gének expresszióját. A daganatos beteg vázizomsejtjeinek mitokondriumaiban csökken az oxidatív kapacitás, megszakad a fehérjeszintézis, változik a membránfluiditás és a mitokondriális fehérjék oxidatív változásokon mennek át.

Carson a kahexia mechanizmusát részletesen taglaló közleményében az alábbiak szerint fogalmaz [15]. Az izmok oxidatív metabolizmusa igazoltan részt vesz az anyagcserében. A fehérjeforgalmon, autofágián, apoptózison keresztül a mitokondriumok biztosítják a vázizomzat homeosztázisát. Kezdetben az izomzat metabolikus fenotípusa befolyásolhatja a kahektizáló stimulusokra adott választ, de a daganatos kahexia végső stádiumában glikolitikus és oxidatív izomvesztés áll fenn. Rágcsálókban az izomsejtek csökkent mitokondriumtartalma és az oxidatív metabolikus kapacitás csökkenése jól kimutatott, de kahexiás emberben további vizsgálatok szükségesek. Egyelőre nem világos, hogy a károsodott mitokondriális működéshez társuló izomvesztés a mitokondriumok számának növelésével visszafordítható-e. Preklinikai modellekben bizonyított, hogy kahexiás vázizomokban a mitokondriumok biogenezise és fúziója csökken, fissziója és mitofágiája emelkedik, a dinamika és az oxidatív stressz károsodott. Csak a mitokondriumok elváltozásainak pontos ismeretében lehetne célzott kahexiaellenes terápiákat kidolgozni.

A klinikus számára könnyen áttekinthető összefoglalást adott a daganat növekedése és az immunrendszer aktiválódása következtében fellépő anyagcserezavarokról Mantovani még 1998-ban [16]:

- megnövekedett glükóz-, lipid- és fehérjeszükséglet;
- ezek bevitelére a táplálékkal az anorexia, a hányinger és hányás miatt nem lehetséges;
- a fehérje- és lipidraktárak csökkenésével járó glükoneogenezis, mely súlyvesztéshez vezet;
- hipoinzulinémia és/vagy perifériás inzulinrezisztencia, melynek következtében az új glükóz felhasználása nem lehetséges;
- az izomszövet elvesztése;
- a reaktív oxigén-speciesek (ROS-ok) oxidatív károsodást okoznak a DNS-en, a membránlipoproteineken, a sejtek metabolizmusát és katabolizmusát szabályozó enzimeken és koenzimeken.

A KAHEXIA KEZELÉSE

Bár a kahexia különbözik az éhezéstől, de a 250–400 kcal/nap kalória hiányt meg kell próbálni pótolni. A fehérjebevitelt az anabolikus rezisztencia áttörésére meg kell emelni leg-

alább napi 1,0–1,5 gramm fehérje/ttkg adagra. A standard daganatkezeléshez hozzáadott orális táplálékkiegészítés szignifikánsan meghosszabbítja a túlélést [17]. A teljes parenterális táplálást is lehetővé tevő tápszerek széles választéka áll ma már rendelkezésre, támogatottan felírhatók a daganatos betegnek.

A beteg fokozatos gyengülése ellenére a fizikai gyakorlás is megszívlelendő: a testgyakorlás növeli az inzulinérzékenységet, a fehérjeszintézist, és antioxidatív enzimaktivitást vált ki, elnyomja a gyulladásos választ és erősíti az immunműködéseket [18].

A kahexia gyógyszeres kezelése során számos hatóanyagot próbáltak ki több-kevesebb sikerrel: megesztrol-acetát, medroxiprogesteron, grelin, delta-9-tetrahidrokannabinol, melanokortinantagonisták, thalidomid, etanercept, ciproheptadin, pentoxifillin, eikozapentaénsav/ómega-3 zsírsavak, kortikoszteroidok, eritropoietin, ACE-gátlók, béta-blokkolók stb. [19], melyek közül néhányat az alábbiakban részletezünk.

A *megesztrol-acetát* (MA) és a *medroxiprogesteron-acetát* (MPA) kahexiára gyakorolt hatásossága megegyezik, de leginkább az MA van használatban ebben az indikációban. Az MA-t eredetileg Angliában szintetizálták 1963-ban orális fogamzásgátlás céljára, majd hormonérzékeny daganatok (emlőrák, endometriumrák) kezelésére törzskönyvezték. Az FDA 1993-ban törzskönyvezte AID mellé társuló anorexia, kahexia kezelésére. Egy 2005-ös irodalmi feldolgozás szerint rákban, AIDS-ben és egyéb eredetű kahexiában szenvedőkön az MA a placebohoz képest jelentősen hatásosabb, különös tekintettel a rákbetegség étvágyának javulására és súlygyarapodására [20]. 35 klinikai vizsgálat 3963 beteget tartalmazó 2013-as metaanalízise szerint az MA minden tekintetben meghaladja a placebo hatásosságát [21].

Az étvágy serkentése a ventromediális hipotalamuszban történik, ti. az MA stimulálja az étvágyfokozó neuropeptid-y szintézisét, kibocsátását és transzportját. Az MA továbbá downregulálja a proinflammatorikus citokinek szintézisét és kibocsátását. A súlygyarapodás részletes mechanizmusa nem ismert, de bizonyára összefügg az étvágygal. Fejnyaki tumoros, ciszplatinnal kezelt betegeknek adtak olasz kutatók MA-t 320 mg napi adagban a kemoterápiás ciklusok között. Mérték a testsúlyt, az étvágyat, a Karnofsky-féle performance státuszt (PS), az életminőséget, és minden javult, kivéve a PS-t. Az IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-6, TNF- α és az sIL-2R citokinértékek csökkentek, ami alátámasztja a citokinek szerepét az anorexia-kahexia kialakulásában [22].

A „szokásos” MA-adagok napi 160 mg és 1600 mg közé tehetők, az alacsonyabb dózissal kezdve, de a jobb hatás, kedvezőbb farmakokinetika és biztonságosság érdekében orális szuszpenziós formulát is kialakítottak [23]. Ennek koncentrációja 40 mg/ml, az orvos rendelése szerint napi 400–1600 mg (10–40 ml) adagok nevezhetők szokásosnak.

A medroxiprogesteron-acetát (MPA) nagyobb adagjai (500–1000 mg/nap) szintén étvágyjavulással és súlygyarapodással járnak. Sajnos az MA-nak és az MPA-nak is egyaránt

vannak nemkívánatos mellékhatásai: leginkább tromboembóliák fordulnak elő, de perifériás vizenyők, áttörésszerű vérzés, hiperglikémia, hipertónia, Cushing-kór is megjelenhet hosszú ideig alkalmazott nagy adagok után. A tromboembóliás kockázat miatt bizonyos betegeknél javasolható LMW heparin egyidejű adagolása is.

A *kortikoszteroidok* klinikai vizsgálatokban igazolták étvágygerjesztő, közérzetjavító, hányinger-csillapító hatásukat, de nem növelték a testsúlyt. Viszont a beteg egy kortikoszteroiddózis után szinte azonnal jobban érzi magát, ami valószínűleg a prosztaglandinaktivitás gátlásán keresztül, valamint az IL-1- és a TNF- α -termelés visszaszorításán keresztül jön létre.

Az *anabolikumok* között találjuk a növekedési hormont (GH), az inzulinszerű növekedési faktort (IGF-1), a tesztoszteront, a dihidrotesztoszteront és analógjaikat. A GH hatásos, de kritikus állapotban lévő betegeken veszélyes, az inzulinkezelés a kahexiás beteg inzulinrezisztenciája miatt szintén korlátozott, ezért inkább a fenti faktorok tirozinkináz receptorai utáni jelátvitelt (PI3K/Akt és MAPK) érdemes farmakológiai módon támadni. Az anabolikus androgének használata szintén korlátozott, leginkább az oxandrolon és a nandrolon ismert. Ezek a szerek emelik a májtranszaminázokat, csökkentik a HDL-koncentrációkat, kölcsönhatásba lépnek az orális antikoagulánsokkal, orális antidiabetikumokkal, mellékvesehormonokkal. Az oxandrolon orális 5–20 mg napi adagjai viszonylag biztonságosak, kevesebb a májkárosodás és a virilizáció.

Az *NSAID*-ket abból az elméleti megfontolásból használhatjuk, hogy a kahexia szisztémás inflammáción alapszik. Az NSAID-k gátolják a prosztaglandintermelést és a ciklooxygenázokat. Az ibuprofen (COX-1-gátló) önmagában vagy MA-val együtt gasztrointesztinális rákban csökkenti a CRP-szintet, növeli a testsúlyt, meghosszabbítja a túlélést. Az indometacin nem növeli a testsúlyt, de javul a performance státusz, a fájdalom, a túlélés, tehát az NSAID-k pozitívan hatnak anorexiában/kahexiában.

A *szелеktív COX-2-gátlókkal* biztonságosabban lehet a daganattal társult gyulladást befolyásolni. Állati modellekben hatásosan gátolják a daganatok keletkezését, ill. progresszióját. A celecoxib napi 300 mg-os adagjainak 4 hónapos adagolása után szignifikánsan csökkent a TNF- α proinflammatorikus citokin szintje, és jelentősen nőtt a tiszta testtömeg, javult az életminőség, a performance státusz, nőtt a kéz szorítóereje.

A *thalidomid* egy komplex immunmodulátor és antiinflammatorikus tulajdonságú vegyület. Downregulálja a TNF- α -t és a COX-2-t, gátolja a transzkripció nukleáris faktor kappa B-t (NF κ B), és az angiogenezist („Contergan-bébik”!). Egy 2012-es metaanalízis szerint a thalidomid a daganatos anorexia/kahexia szindróma hatásos gyógymódja [24].

Az *etanercept* egy rekombináns DNS által létrehozott szolubilis p75 TNF-receptor fúziós protein, melyet autoimmun betegségekben (reumatoid arthritisben, pszoriázisban

arthritisben, spondylosis ankylopoieticában) használnak. Önmagában adva kahexiában nem hatásos, de docetaxellal együtt adva csökken a fáradtság és könnyebben elviselhetők a tumorellenes kezelések is.

Az *anti-TNF- α monoklonális antitest* (infiximab) nem javított a kahexiás betegek állapotán, nem nőtt a testsúly, nem javult az aktivitás és nem hosszabbodott meg a túlélés sem.

Az *anti-IL-6 monoklonális antitest* ALD518 (BMS-945429) előrehaladott NSCLC-ben lassította a súlyvesztést és az anemizálódást.

A *kannabinoidok*. Az endokannabinoid rendszer a sejtek közötti jelátvitel révén jelentős szerepet játszik a szervezet homeosztázisában: szabályozza a táplálékbevitelt, koordinálja az energiaegyensúlyt. A marihuána fő pszichoaktív hatóanyaga, a delta-9-tetrahidrokannabinol (THC, dronabinol) növeli az étvágyat és a testsúlyt, csökkenti a kemoterápiához társuló hányingert. A kannabinoidok hatásmechanizmusa nem teljesen tisztázott, de az biztos, hogy az endorfinreceptorokon keresztül gátolják a prosztaglandinszintézist és/vagy az IL-1-szekréciót. Az MA napi 800 mg-os adagjai hatásosabban palliálják a daganatos és AIDS-es kahexiát a napi 2×2,5 mg dronabinolnál. A dronabinol mellékhatásai (aluszékonyság, mentális zavarok, kognitív zavarok stb.) viszont erősen korlátozzák adagolását az amúgy is opiáthatás alatt álló terminális állapotú betegeknél.

A *ghrelin* egy 28 aminosavat tartalmazó peptid, a gyomor speciális sejtjei termelik és a GH-szekretagóg-1a receptoron keresztül (GHS-1aR) stimulálja a növekedési hormon-szekréciót, támogatja a táplálékbevitelt és csökkenti a szimpatikus aktivitást. Daganatos betegekben eleve jóval magasabbak az acil-ghrelin-szintek, mint a nem daganatosokban. Kezdeti vizsgálatokban a ghrelin és a GHS-R-agonisták biztató eredményeket mutattak anorexia/kahexia szindrómában. A ghrelin 5 pmol/kg/min 3 órás infúziója jelentősen stimulálta az étvágyat. A *per os* adagolt GHS-R agonista RC-1291 növelte a daganatos betegek testsúlyát. A ghrelinmimetikum anamorelin egészséges önkénteseknek *per os* adva növelte a testsúlyt és az anabolikus hormonok szintjeit, 16 daganatos betegen pedig a kahexiaszindróma összes tünetének szignifikáns javulását okozta [25].

Melanokortinantagonisták. A melanokortin-4 (MC4) receptor fontos szerepet játszik a testsúly szabályozásában: a receptorok stimulálása fokozza az anyagcserét, anorexiához, majd kahexiához vezet. Állati modellekben az MC4-antagonisták hatásosan gátolják az anorexiát és a kahexiát.

Ómega-3-zsírsavak (N-3-FA), eikoz-penténsav (EPA). Az EPA a halolajban tömegesen található számos ómega-3, többszörösen telítetlen zsírsav egyike, napi 2–6 grammos adagban egészségesekben és daganatos betegekben egyaránt a COX- és a lipooxygenáz-utak blokkolásával downregulálja a proinflammatorikus citokinek (IL-1, TNF- α) termelődését. Ráadásul az EPA downregulálja az akutfázis-fehérje választ, valamint a proteolízisindukáló faktort és a lipidmobilizáló faktort. Az EPA hasnyálmirigyrákban lényegesen csökkentette a súlyvesztést, az IL-6 szuppressziója által csökkent a CRP.

A halolajjal foglalkozó 38 közlemény metaanalízise szerint nem bizonyítható, hogy az N-3-FA-knak bármilyen előnyös hatásuk lenne kahexiában, és bár mellékhatásuk alig van, ezért mindössze gyenge negatív előjellel javasolhatók [26].

Antioxidánsok. Rákbetegekben számos okból oxidatív stressz lép fel, mely végül kahexiához vezet. A hányinger, hányás, étvágytalanság gátolja a normális tápanyagok, cukor, fehérjék, antioxidáns vitaminok felszívódását, így reaktív oxigénspecies-ek (ROS-ok) keletkeznek. Közben az immunrendszer nem specifikus krónikus aktiválódása során a ROS-ok akkumulálódnak. Az alkilezőszereket és a platinákat tartalmazó kemoterápia nagy mennyiségű ROS termelésével jár, és ilyen módon oxidatív stressz alakul ki. Az oxidatív stresszt csökkentő anyagok (antioxidánsok) két nagy csoportja ismert: az exogének (A-, C-, E-vitamin, polifenolok) és az endogének [enzimek: glutation-peroxidáz, kataláz, szuperoxid-dizmutáz és nem enzim típusú vegyületek: glutation (GSH), α -liponsav (ALA), redukált koenzim Q10, melatonin, plazmafehérje tiolok]. A táplálékkiegészítők rendszerint ezek kombinációit tartalmazzák esetleg N-acetil-ciszteinnel (NAC), valamint vitaminokkal együtt, és a kahexia terápiájának részét képezhetik.

L-karnitin. Táplálék, antioxidáns, antimiópátiás hatású szer. Az acetil-koenzim-A mitokondriális képződésének ko-faktora, a sejt energia-anyagcseréjében fontos szerepe van. Koenzim-A szükséges a β -oxidációhoz, az aminosav-anyagcseréhez, a piruvát-dehidrogenáz szintéziséhez és a trikarboxilsav-szintézis megindításához. Rákos és egyéb súlyos betegségekben napi 4–6 gramm L-karnitin csökkenti a fáradtságot, a testsúlyvesztést, a fájdalmakat, a neuropátiákat, valamint a kemoterápiás mellékhatásokat [27].

A *laktoferrin* nevű fehérjét először az emlősök tejében mutatták ki, innen ered a neve is, de megtalálható bizonyos nyálkahártya-váladékokban és a többmagvú leukocitákban is. Szerepe van a fertőzések és az erős gyulladások elleni védekezésben. Specifikus immunmodulációs tulajdonsága miatt a daganatos anémia kivédésében olyan hatású, mint a humán rekombináns eritropoietinnel (rHuEPO) együtt adott intravénás vas, ezért be lehetne sorolni a daganatos anorexia/kahexia terápiáját célzó kombinált kezelésbe.

Gyógyhatású élelmiszerek

Számos aromás növény, gyógynövény, fűszer tartalmaz antioxidáns és antiinflammatorikus anyagokat, melyek a rákos kahexiát okozó mechanizmusok ellen hatnak. Az egyik ilyen anyag a kurkumin (Curcuma longa), ami már réges-régen használatos az ájurvédikus orvoslásban a különböző gyulladások kezelésére. Legfőbb célpontja az NF- κ B, mely a gyulladásos folyamatok legfőbb szabályozója, ilyen módon számos proinflammatorikus citokin expresszióját indukálja. Állati modellekben csökkenti a fáradtságot, a neuropátiás fájdalmat és javítja a kognitív funkciókat. Kolorektális rákos betegeken napi 360 mg kurkumin adásakor jelentősen emelkedett a testsúly, és közben csökkent a szérum TNF- α -szintje [28]. Csontízületi betegségekben kiterjedten használatos.

Egy eredetileg Kínából származó japán gyógynövénykészítmény, a Rikkun-Shito javítja az anorexiát, a gasztrointesztinális motilitási zavart, az izomtömeg csökkenését és a szorongást, ráadásul hasnyálmirigyrákos betegeken növeli az élettartamot is [29].

A rezveratrol a vörös szőlő héjában és egyéb gyümölcsökben található természetes polifenol, mely igazoltan antiinflammatorikus hatású, és szintén segíthet a daganatos anorexia/kahexia kombinált kezelésében. Laboratóriumi körülmények között az NF- κ B és az ubikvitin-proteasóma útvonál befolyásolása révén részlegesen blokkolja az izomvesztést.

KÖVETKEZTETÉS

A daganatos kahexia gyógyíthatatlan kórkép, Dank 2001-ben megjelent részletes tanulmánya szerint „a daganatos betegek mintegy 2/3-ánál kialakul” és a betegek jelentős részénél a halál közvetlen okának is tekinthető [30]. Keletkezésében sokféle ok játszik szerepet a szisztémás gyulladástól kezdve a különböző citokinhatásokig, a zsírok átalakulásáig és a cirkadián ritmus megváltozásáig. A multifaktoriális patomechanizmus és a változatos klinikai kép miatt leghatásosabban a különböző szakmák többféle gyógymódjának összehangolt alkalmazása szükséges a daganatos anorexiás/kahexiás beteg „legjobb szupportív ellátásához”.

IRODALOM

- Müller H. Atemschaukel. Hanser, München 2009 [Lélegzethinta, Cartaphilus, Budapest 2010]
- Evans WJ, Morley JWE, Argilés J, et al. Cachexia: a new definition. Clin Nutr 27:793–799, 2008
- Argilés JM, López-Soriano FJ, Toledo M, et al. The cachexia score (CAS-CO): a new tool for staging cachectic cancer patients. J Cachexia Sarcopenia Muscle 2:87–93, 2011
- Jafri SHR, Previgliano C, Khandelwal K, et al. Cachexia index in advanced non-small-cell lung cancer patients. Clin Med Insights Oncol 9:87–93, 2015
- Fearon K, Strasser F, Anker SD, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. Lancet Oncol 12:489–495, 2011
- Von Haehling S, Anker SD. Cachexia as a major underestimated and unmet medical need: facts and numbers. J Cachexia Sarcopenia Muscle 1:1–5, 2010
- Fearon K, Arends J, Baracos V. Understanding the mechanisms and treatment options in cancer cachexia. Nat Rev Clin Oncol 10:90–99, 2013
- Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. Age Ageing 39:412–423, 2010
- Ryden M, Agustsson T, Laurencikienė J, et al. Lipolysis – not inflammation, cell death, or lipogenesis – is involved in adipose tissue loss in cancer cachexia. Cancer 113:1695–1704, 2008
- Ebadi M, Mazurak VC. Evidence and mechanisms of fat depletion in cancer. Nutrients 6:5280–5297, 2014
- Ebadi M, Mazurak VC. Potential biomarkers of fat loss as a feature of cancer cachexia. Mediators Inflamm 2015, doi:10.1155/2015/820934
- Aoyagi T, Terracina KP, Raza A, et al. Cancer cachexia, mechanism and treatment. World Gastrointest Oncol 7:17–29, 2015
- Blum D, Omlin A, Baracos VE, et al. Cancer cachexia: a systematic literature review of items and domains associated with involuntary weight loss in cancer. Crit Rev Oncol Hematol 80:114–144, 2011
- Argilés JM, Busquets S, Stemmler B, et al. Cancer cachexia: understanding the molecular basis. Nat Rev Cancer 14:754–762, 2014
- Carson JA, Hardee JP, VanderVeen BN. The emerging role of skeletal muscle oxidative metabolism as a biological target and cellular regulator of cancer-induced muscle wasting. Semin Cell Dev Biol 54:53–67, 2016
- Mantovani G, Maccio A, Lai P, et al. Cytokine activity in cancer related anorexia/cachexia: role of megestrol acetate and medroxyprogesterone acetate. Semin Oncol 25(2 Suppl 6):45–52, 1998
- Lundholm K, Daneryd P, Bosaeus I, et al. Palliative nutritional intervention in addition to cyclooxygenase and erythropoietin treatment for patients with malignant disease: Effects of survival, metabolism and function. Cancer 100:1967–1977, 2004
- Radbruch L, Elsner F, Trottenberg P, et al. Clinical practice guidelines on cancer cachexia in advanced cancer patients. Aachen: Departments of Palliative Medicine/European Palliative Care Research Collaborative, 2010. <http://www.epccr.org>
- Maccio A, Madeddu C, Mantovani G. Current pharmacotherapy options for cancer anorexia and cachexia. Expert Opin Pharmacother 13:2453–2472, 2012
- Berenstein EG, Ortiz Z. Megestrol acetate for the treatment of anorexia-cachexia syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2005:CD004310, 2005
- Ruiz Garcia V, López-Briz E, Carbonell Sanchis R, et al. Megestrol acetate for treatment of anorexia-cachexia syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2013:CD004310, 2013
- Mantovani G, Maccio A, Bianchi, et al. Megestrol acetate in neoplastic anorexia/cachexia: clinical evaluation and comparison with cytokine levels in patients with head and neck carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. Int J Clin Lab Res 25:135–141, 1995
- Fermia RA, Goyette RE. The science of megestrol acetate delivery: potential to improve outcomes in cachexia. Bio Drugs 19:179–187, 2005
- Reid J, Mills M, Cantwell M, et al. Thalidomide for managing cancer cachexia. Cochrane Database Syst Rev 2012:CD0086604, 2012
- Garcia JM, Friend J, Allen S. Therapeutic potential of anamorelin, a novel, oral ghrelin mimetic, in patients with cancer-related cachexia: a multicenter, randomized, double-blind, crossover, pilot study. Support Care Cancer 21:129–137, 2013
- Ries A, Trottenberg P, Elsner F, et al. A systematic review on the role of fish oil for the treatment of cachexia in advanced cancer: an EPCRC cachexia guidelines project. Palliat Med 26:294–304, 2012
- Gramignano G, Lusso MR, Madeddu C, et al. 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 22:136–145, 2006
- Gullett NP, Mazurak VC, Hebbard G, et al. Nutritional interventions for cancer-induced cachexia. Curr Probl Cancer 35:58–90, 2011
- Huang CF, Lin SS, Liao PH, et al. The immunopharmaceutical effects and mechanisms of herb medicine. Cell Mol Immunol 5:23–31, 2008
- Dank M. A tumoros anorexia-cachexia szindróma. Magyar Onkológia 45:431–436, 2001