

Kaheksija pri bolnikih z rakom

Nada Rotovnik Kozjek¹, Živa Mrevlje², Barbara Koroušič Seljak³, Katja Kogovšek¹, Branko Zakotnik¹, Iztok Takač⁴, Matjaž Horvat⁴, Tadej Dovšak², Vojko Didanovič², Andrej Kansky², Jožica Červek¹, Vaneja Velenik¹, Franc Anderluh¹, Milena Kerin¹, Matjaž Sever², Primož Strojan¹, Borut Štabuc², Mojca Unk¹¹, Jernej Benedik⁸, Erik Breclj¹, Tadeja Pintar¹, Lidija Kompan¹, Marko Novak¹, Laura Petrica¹, Denis Mlakar Mastnak¹, Brigita Avramović Brumen¹, Eva Peklaj¹, Rajmonda Jankovič¹, Urška Jelenko¹, Edita Rotner¹, Sanja Đukić¹, Petra Tavčar¹

¹Onkološki inštitut Ljubljana

²Univezitetni klinični center Ljubljana

³Inštitut »Jožef Stefan«

⁴Univezitetni klinični center Maribor,

⁵Bolnišnica Golnik

Povzetek

V sestavku je predstavljen slovenski dogovor o opredelitvi kaheksije pri bolnikih z rakom, klinična klasifikacija kaheksije v stadije in multimodalni pristop k njeni obravnavi. Zasnovan je na osnovi mednarodne opredelitve kaheksije pri bolnikih z rakom, ki je bila sprejeta v letu 2011. Kaheksija pri bolnikih z rakom je zapleten presnovni sindrom, za katerega je značilna izguba skeletnih mišic z izgubo maščevja ali brez. Te izgube ne moremo preprečiti z ustajeno prehransko podporo in vodi do progresivnega telesnega funkcionalnega popuščanja. Osnovna patofiziološka značilnost kaheksije je negativna energetska in beljakovinska bilanca, h kateri različno prispevata nezadosten vnos hranil in presnovne spremembe. Pri bolnikih z rakom glede na klinično stanje kaheksijo razdelimo v tri stadije, ki predstavljajo kontinuum presnovnih sprememb, kliničnih znakov in simptomov. Bolniki lahko prehajajo med

prvim stadijem ali prekaheksijo in kaheksijo, medtem ko je stanje refraktarne ali nepovratne kaheksije terapevtsko slabo odzivno. Predstavljen je klinični algoritem za obravnavo kaheksije. Prvi korak je presejanje na kaheksijo. Pri bolnikih, ki kaheksijo imajo, opredelimo njen klinični stadij. Kaheksijo pri bolnikih z rakom nato obravnavamo z multimodalnim terapevtskim pristopom, glede na fenotip kaheksije. Multimodalna terapija obsega zgodnje prehranske ukrepe, telesno vadbo, protivnetno terapijo in zgodnjo terapijo simptomov rakaste bolezni. Obravnavo kaheksije poteka vzporedno z zdravljenjem rakaste bolezni.

Uvod

Kaheksija je presnovno stanje, ki se pogosto razvije pri kroničnih boleznih (1, 2, 3, 4, 5). Razvoj kaheksije pri kroničnih boleznih bistveno poslabša tako izide zdravljenja kroničnih bolezni kot bolnikovo kvaliteto življenja. Pri bolnikih s kaheksijo so zapleti zdravljenja pogostejši, zato je njihovo zdravljenje dražje. Preprečevanje razvoja in zgodnje zdravljenje tega sindroma je zato pomembno za učinkovito in ekonomsko vzdržno zdravljenje bolezni. Ker je razumevanje kaheksije, kot pomembnega dela kroničnih bolezni, dokaj slabo razširjeno, so tudi preventivni in terapevtski ukrepi velikokrat (pre)pozni in zato manj učinkoviti ali v najslabšem primeru neučinkoviti. Eden izmed pomembnih razlogov za to je tudi nedorečenost strokovne opredelitve sindroma kaheksije in terminologije na tem področju. Zato smo leta 2006 v Sloveniji na osnovi predloga skupine Evropskega združenja za klinično prehrano in presnovo (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, ESPEN) sprejeli splošno opredelitev kaheksije. Predlog strokovne skupine za kaheksijo ESPEN-a je bil tudi podlaga za zadnjo splošno opredelitev kaheksije na konsenzus konferenci v Washingtonu leta 2008 (5). Uporaba znanj o presnovnih značilnosti, ki spremljajo kronične bolezni in njihovo zdravljenje, nam omogoča, da bolnike zdravimo uspešnejše in tako odpravljamo vzrok kaheksije.

Kaheksija je najpogostejša pri bolnikih z rakom (4, 6). Razvoj kaheksije pri njih zmanjša toleranco za specifično zdravljenje in skrajša preživetje (3, 7, 8). Presnovna podpora bolnika z rakom je zato ključen podporni ukrep pri specifičnem zdravljenju. Multimodalna presnovna podpora, ki vključuje ustrezno prehransko podporo, telesno aktivnost in farmakološko terapijo bolnikov z rakom zavira razvoj kaheksije in pripomore k uspešnemu zdravljenju malignih bolezni. V zdravljenju bolnikov z rakom jo moramo vključiti vzporedno s specifičnim zdravljenjem maligne bolezni. Zato je skupina strokovnjakov s področja onkologije leta 2011 splošno opredelitev kaheksije nadgradila z dogovorom o opredelitvi in obravnavi kaheksije pri bolnikih z rakom.

Metode

Strokovna priporočila za obravnavo kaheksije pri bolnikih z rakom, ki so bila objavljena v *Lancet Oncology*, so zasnovali vodilni raziskovalni in klinični

strokovnjaki s področja onkologije, onkološke kirurgije, paliativne medicine in klinične prehrane. Sodelovala so tudi strokovna in raziskovalna združenja: European Palliative Care Research Collaborative (EPCRP), Society of Cachexia and Wasting Disorders, National Cancer Research Institute (NCRI), Palliative Care Clinical Studies Group in European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN).

Na osnovi te mednarodne dogovorne opredelitve kaheksije pri bolnikih z rakom smo v sodelovanju Onkološkega inštituta Ljubljana, Slovenskega združenja za klinično prehrano in Kliničnega oddelka za gastroenterologijo UKC Ljubljana pripravili predlog za dogovorno opredelitev kaheksije pri bolnikih z rakom. Predlog smo posredovali široki skupini strokovnjakov, ki v Sloveniji zdravijo bolnike z rakom, v proces odločanja smo povabili tudi vse, ki jih področje kaheksije pri bolnikih z rakom zanima. Na konsenzusni konferenci marca 2012 se je 32 strokovnjakov iz različnih strok, ki obravnavajo bolnike z rakom, dogovorilo, da v Sloveniji sprejmemo zadnjo veljavno mednarodno opredelitev kaheksije in vzpostavimo izhodišča za multimodalno obravnavo kaheksije, ki jo vključimo v zdravljenje bolnikov z rakom po načelu vzporedne terapijske poti. Udeleženci so sodelovali s prisotnostjo na strokovnem sestanku in preko spletne aplikacije, ki je omogočala glasovanje o predlaganem dokumentu tudi tistim, ki se sestanka niso mogli udeležiti. Predstavljeni dogovor so udeleženci soglasno podprli, v pričujoči končni verziji dogovora so vsi (tudi terminološki) predlogi sodelujočih, ki jih je podprla večina navzočih.

Ugotovitve konsenzus konference

Opredelitev kaheksije

Kaheksija

Izraz kaheksija izvira iz grških besed »kakos« in »hexis«, kar lahko prevedemo v »slabo stanje« (2). Stoletja so ta izraz povezovali s propadanjem telesa, zelo pogosto so ga opisovali tudi pri bolnikih z rakom, predvsem z raki prebavil in pljučnim rakom (3). Von Haeling in Anker sta kaheksijo (v uvodniku v Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle) opredelila kot velik medicinski problem, ki je prepogosto podcenjen in neprepoznan (4). Prevalenca kaheksije je visoka: od 5 do 15 % pri kroničnih boleznih srca in kronični obstruktivni pljučni bolezni ter 60 do 80 % pri bolnikih z napredovalim rakom.

Leta 2008 so na konferenci v Washingtonu sprejeli klinično naravnano dogovorno definicijo kaheksije, ki predstavlja praktični pristop k obravnavi kahektičnih presnovnih sprememb in ga lahko uporabljamo v vsakodnevni klinični praksi (5).

Ta na novo zasnovani koncept kaheksije sledi paradigmi vzročne povezanosti kroničnih boleznih s številnimi presnovnimi in nevrohumoralnimi sprememba-

mi, ki vodijo v propadanje mišičja in izgubo maščevja ter posledično izgubo telesne teže in spremljajoče simptome kaheksije, kot sta oslabeledost in utrujenost. To opredelitev kaheksije je podprla tudi skupina SIG Cachexia ESPEN (Special Interest Group Cachexia ESPEN) (7).

Leta 2011 so splošno opredelitev kaheksije nadgradili s klinično naravnano definicijo kaheksije pri bolnikih z rakom (1).

Splošna opredelitev kaheksije

Glavni klinični znak kaheksije je izguba telesne mase pri odraslih ali zmanjšana rast pri otrocih. Anoreksija, vnetje, odpornost proti inzulinu in povečana razgradnja mišičnih proteinov so pogosto povezani s telesnim propadanjem. Telesno propadanje pri kaheksiji se razlikuje od stradanja, s starostjo povezano izgubo mišične mase, primarne depresije, slabe absorpcije in hipotiroidizma in je povezano s povečano obolevnostjo. Kriteriji za klinično diagnozo kaheksije so prikazani v tabeli 1. Bolnike s kaheksijo (tudi v raziskovalne namene) razvrstimo v tri skupine glede na izgubo telesne mase v zadnjih treh do šestih mesecih: z blago (> 5 %), zmerno (> 10 %) oziroma hudo kaheksijo (> 15-% izguba telesne mase).

Tabela 1. Klinična opredelitev kaheksije (Washington, 2008).

osnovni kriterij	3 od 5 dodatnih kriterijev
<ul style="list-style-type: none">• prisotnost kronične bolezni• izguba vsaj 5% telesne mase v 12 mesecih	<ul style="list-style-type: none">• zmanjšana mišična moč (meritev v najnižji terciili),• utrujenost,• anoreksija,• nizek indeks puste telesne mase,• patološki izvidi biokemičnih preiskav:<ul style="list-style-type: none">– zvišanje vnetnih kazalcev: CRP>5,0 mg/L, IL-6>4,0 pg/mL,– anemija – Hemoglobin<120g/L,– hipoalbuminemija – Albumini<32g/L

Legenda: CRP, C-reaktivni protein; Il-6, interlevkin 6.

Kaheksija pri bolnikih z rakom

Kaheksija pri bolnikih z rakom je zapleten presnovni sindrom, za katerega je značilna izguba skeletnih mišic z izgubo maščevja ali brez (Tabela 2). Ta izguba vodi do progresivnega telesnega funkcionalnega popuščanja in je ne moremo preprečiti z ustaljeno prehransko podporo. Osnovna patofiziološka značilnost kaheksije je negativna energetska in beljakovinska bilanca, h kateri različno prispevata nezadosten vnos hranil in presnovne spremembe.

Tabela 2. Diagnostični kriteriji kaheksije pri bolnikih z rakom

Diagnostični kriteriji:	ali	ali
<ul style="list-style-type: none">Izguba telesne mase > 5% v zadnjih 6 mesecih (v odsotnosti enostavnega stradanja);	<ul style="list-style-type: none">ITM < 20in vsaka izguba telesne mase > 2%;	<ul style="list-style-type: none">Izguba skeletne mišične mase na udih do te mere da sovпада s sarkopenijo (moški < 7,26kg/m² in ženske < 5,45kg/m²*)in vsaka izguba telesne mase > 2%.

* Za oceno izgube skeletne mišične mase je potrebna uporaba za spol značilnih referenčnih vrednosti in standardizirane meritve sestave telesa. Čeprav je na voljo le malo podatkov o povezavi referenčnih vrednosti in izhodu zdravljenja rakastih boleznih, na splošno velja, da je klinično pomemben padec izgube mišic pod 5 percentilov. To lahko izmerimo z eno od naslednjih metod:

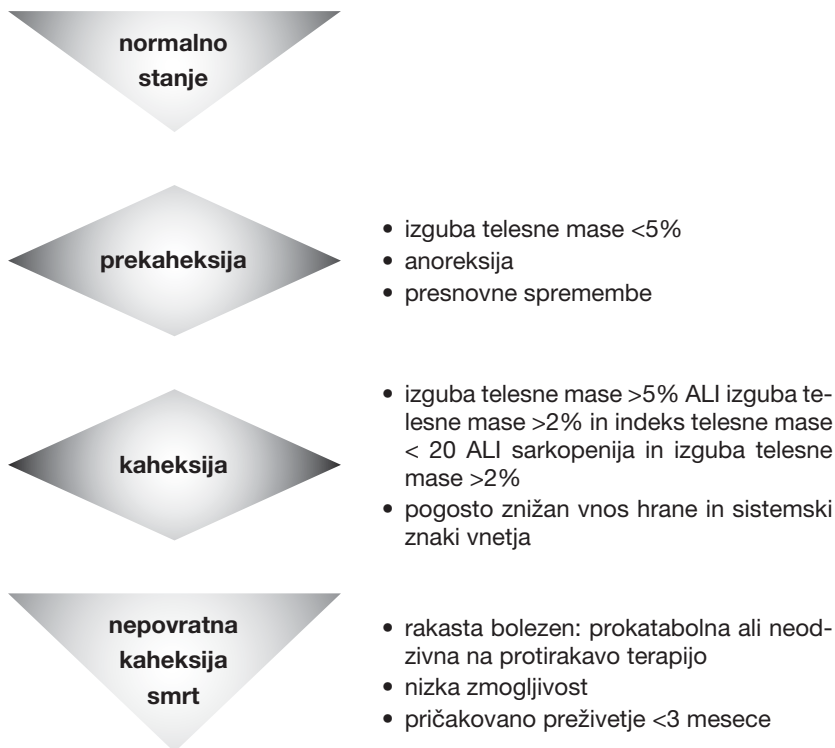
1. CT- ali MRI-preiskavo: indeks lumbalnih skeletnih mišic (moški < 55 cm/m², ženske 39 cm/m²);
2. BIA (bioelektrično impedanco): indeks puste telesne mase (moški < 14,6 kg/m², ženske < 11,4 kg/m²);
3. DEXA (densitometrija): indeks ekstremitetnih skeletnih mišic (moški < 7,26 kg/m² in ženske < 5,45 kg/m²);
4. antropometrija: površina mišične površine v srednjem delu nadlahti (moški < 32 cm², ženske < 18 cm²).

Direktna meritva mišične mase so priporočene pri: zastajanju tekočin, veliki tumorski masi, debelosti.

Stadiji kaheksije pri bolnikih z rakom

Pri bolnikih z rakom glede na klinično ustreznost kaheksijo razdelimo v tri stadije (slika 2), ki predstavljajo neprekinjeno sosledje presnovnih sprememb, kliničnih znakov in simptomov. Bolniki lahko prehajajo med prvim stadijem ali prekaheksijo in kaheksijo, medtem ko je stanje refraktarne ali nepovratne kaheksije terapevtsko slabo odzivno. Tveganje za razvoj kaheksije je odvisno od več dejavnikov, najpomembnejši so tip in stadij rakaste bolezni, prisotnost sistemskega vnetnega odziva (SIRS), nizek vnos hranil in slab odziv na zdravljenje raka. Na primer, v prekaheksiji se zgodnji presnovni in klinični znaki (anoreksija, motena toleranca krvnega sladkorja) lahko pojavijo veliko prej kot izguba telesne teže. Refraktarna (nepovratna ali na zdravljenje neodzivna) kaheksija je lahko le posledica zelo napredovale rakaste bolezni ali spremlja zelo hitro napredovanje bolezni, neodzivne na zdravljenje. Za refraktarno kaheksijo sta značilna aktiven katabolizem in prisotnost dejavnikov, ki onemogočajo učinkovito preprečevanje izgube telesne teže.

Kaheksijo pri bolnikih z rakom glede na klinične znake in presnovne spremembe razdelimo v tri stadije, ki se kažejo kot kontinuum sprememb (shema 1).



Shema 1. Stadiji kaheksije pri bolnikih z rakom

Klinični algoritem obravnave kaheksije pri bolnikih z rakom

Izhodišče

Pri klinični obravnavi kaheksije pri bolnikih z rakom izhajamo iz kliničnega stanja bolnika, ki je posledica presnovnih sprememb, ki povzročajo kaheksijo pri bolnikih z rakom. Presnovne spremembe pri kaheksiji povzročajo citokini, razgraditveni dejavniki, nevroendokrini dejavniki in premajhen vnos hranil (shema 2) (9, 10).

Kahektične presnovne spremembe

Spremembe presnove

povečana bazalna poraba energije:

- ↓ energetskih procesov
- odkloptiveni mehanizmi

Motnje hranjenja

anoreksija
hitra sitost

Ogljikovi hidrati

- Aktivacija glukoznih prenašalcev GLUT*1 in GLUT*3
- Povečana ekspresija heksokinaze 2
- Motena sinteza glikogena
- Povečana glukoneogeneza iz laktata, alanina in glicerola (Corijev ciklus)
- Povečana skupna tvorba glukoze
- Inzulinska rezistenca v tkivih, odvisnih od inzulina
- Zmanjšana toleranca za glukozo

Maščevje

- Zmanjšanje maščevja in zalog v mišičju
- Povečana lipoliza in motena oksidacija maščobnih kislin
- Povečan obrat maščobnih kislin in glicerola
- Povečana lipoliza zaradi vpliva tumorskih celic
- Povečana lipogeneza v jetrih
- Hiperlipidemija
- Povečana termogeneza v rjavem maščevju

Beljakovine

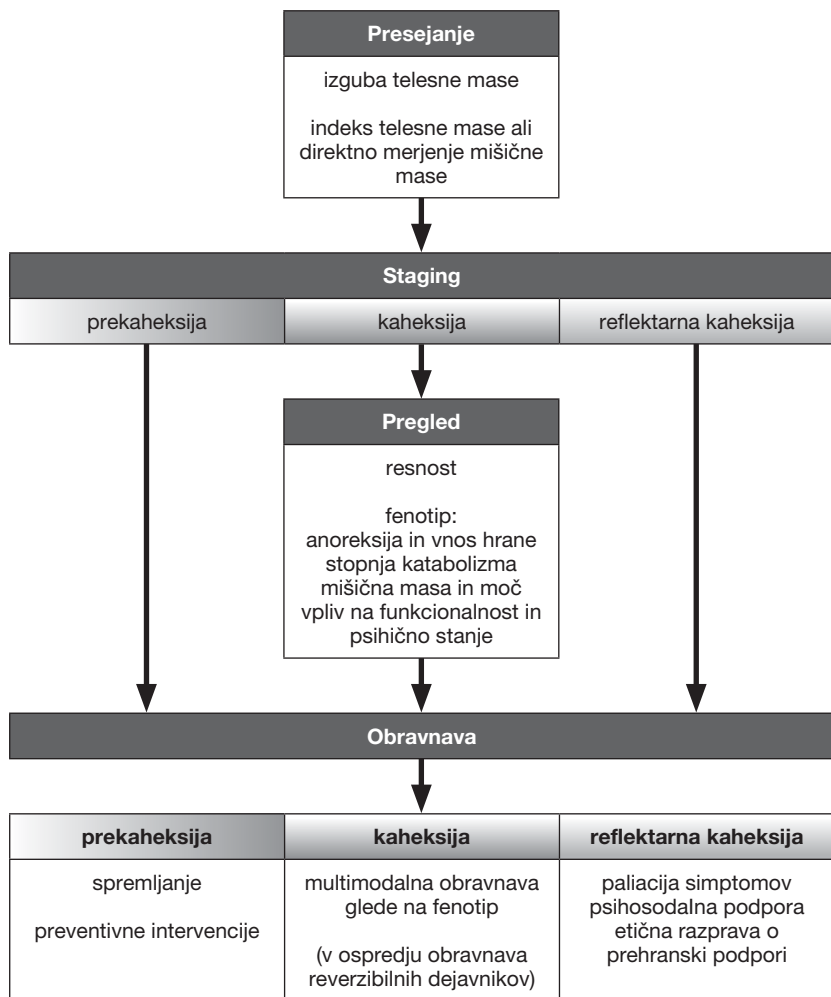
- Sinteza mišičnih proteinov nespremenjena ali zmanjšana
- Razgradnja mišičnih proteinov nespremenjena ali povečana
- Zmanjšan privzem aminokislin v mišice
- Povečana sinteza proteinov akutne faze v jetrih
- Povečan obrat telesnih proteinov
- Sprememba aminokislinskega profila v plazmi
- Razgradnja beljakovin zaradi vpliva tumorskih celic

*GLUT 1, GLUT2 - transportna receptorja za glukozo

Shema 2. Presnovne spremembe, ki spremljajo kaheksijo

Klinični algoritem za obravnavo kaheksije

Pri bolniku vzporedno z diagnozo rakaste bolezni opredelimo tudi stanje presnove. Diagnoza presnovnega stanja nam omogoča podporno zdravljenje, ki poteka vzporedno s specifičnim zdravljenjem in upošteva klasična načela medicinske obravnave (glej shemo 3) (11). Ta koncept integrirane presnovne podpore v zdravljenje bolnikov z rakom omogoča modulacijo stresnih presnovnih sprememb in tako uspešnejše zdravljenje rakaste bolezni.



Shema 3. Klinični algoritem za obravnavo kaheksije

Obravnava kaheksije: vzporedna in multimodalna terapevtska pot

1. Prvi korak je presejanje za prisotnost kaheksije.
2. Pri bolnikih, pri katerih ugotovimo kaheksijo, opredelimo še klinični stadij kaheksije.
3. K obravnavi kaheksije pri bolnikih z rakom pristopimo z multimodalnim, fenotipu prilagojenim zdravljenjem (12). Multimodalno zdravljenje obse-

ga zgodnje prehranske ukrepe, telesno vadbo, protivnetno zdravljenje in zgodnje zdravljenje simptomov rakaste bolezni.

Razlaga

1. *Diagnozo kaheksije postavimo s presejanjem: izguba telesne mase in ITM oziroma direktna meritev mišične mase*
2. *Opredelimo stadije kaheksije glede na diagnostične kriterije*
3. *Opredelimo resnost kaheksije in njen klinični fenotip:*
 - a) *Anoreksija ali zmanjšan vnos hrane:*
 - *Centralno povzročeno zmanjšanje apetita, kemosenzorne motnje (okus, vonj), zmanjšana gibljivost prebavil (zgodnja sitost, slabost), motnje gibljivosti distalnih prebavil (zaprtje);*
 - *Redno preverjamo vnos hrane, predvsem beljakovin;*
 - *Za individualno obravnavo uporabljamo kvantitativno analizo jedilnikov;*
 - *Sekundarno zmanjšan vnos hrane: vnetje ustne sluznice, slabost, zaprtje, bolečine in slabe prehranske navade*
 - b) *Stopnja katabolizma:*
 - *Hiperkatabolizem je ključna, a zelo variabilna značilnost kaheksične presnove*
 - *Povzročja ga lahko tumorska presnova, sistemski vnetni odziv in drugi, s tumorjem povezani učinki*
 - *CRP- kazalec sistemskega vnetnega odziva*
 - *Kaheksija se lahko razvije tudi brez znakov splošnega sistemskega vnetnega odziva, zato kot posredne kazalce katabolizma lahko upoštevamo neodzivnost tumorja na terapijo in hitrost napredovanja rakaste bolezni*
 - *Klinična uporabnost drugih dejavnikov, ki doprinesejo k katabolizmu: odpornost na inzulin, dolgotrajno zdravljenje s kortikosteroidi, hipogonadizem in povečana poraba energije v mirovanju*
 - c) *Mišična masa in moč:*
 - *Mišična masa (glej opredelitev, tabela 2): klinična dostopnost metod določa njihovo uporabo, za prakso verjetno bioimpedanca*
 - *Mišična moč: moč stiska roke (hand grip)*
 - d) *Vpliv kaheksije na funkcionalno psihično stanje:*
 - *Funkcionalno stanje:*
 - *vprašalnik EORTC-QOL-C30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality Of Life)*
 - *ocena po Karnofskyjevem indeksu*
 - *Psihološko stanje: individualna obravnava (vprašanja, kot na primer: občutki ob simptomih, kot je stres oziroma stiska zaradi neješčnosti in izgube telesne teže).*

4. Multimodalna terapija

- Prehranska podpora
- Telesna vadba
- Farmakološka terapija: protivnetna, antikatabolna

Zdravljenje je najbolj uspešno v zgodnjem stadiju: prekaheksija!

Z zdravljenjem pričnemo takoj ob diagnozi kaheksije. Poteka naj vzporedno s specifičnim zdravljenjem rakaste bolezni.

V stanju refraktarne kaheksije v ospredju ukrepi za kontrolo simptomov.

Zaključek

Kaheksija predstavlja zahteven klinični sindrom, ki ima visoko prevalenco pri bolnikih z rakom in neposredno vpliva na kvaliteto bolnikovega življenja in preživetje. Predstavljena dogovorna opredelitev kaheksije pri bolnikih z rakom upošteva kompleksen odnos med bolnikovim prehranskim stanjem in presnovnimi motnjami ter v ospredje postavi izgubo skeletne mišičnine, ki je ključni element poslabšanja bolnikovega funkcionalnega stanja. Ker je skeletna mišična masa tako znanilec oz. marker razvoja sindroma kaheksije kot tudi pomembna terapevtska tarča, je v dogovorjeno diagnozo kaheksije poleg enostavne izgube telesne mase vključena tudi neposredna meritev mišične mase.

Klasifikacija kaheksije v stadije omogoča izhodišča za hitro multimodalno ukrepanje (prekaheksija) ali zgodnjo terapijo simptomov (refraktarna ali na terapijo neodzivna kaheksija). V fazi prekaheksije je preventiva nadaljnjega razvoja kaheksije izjemno učinkovita, kar vodi tudi v učinkovitejše zdravljenja rakaste bolezni. Klinična diagnoza refraktarne kaheksije v zelo napredovalih stadijih rakaste bolezni preusmeri prizadevanje zdravljenja iz agresivne prehranske podpore v kontrolo simptomov, kar izboljša kvaliteto življenja.

Predstavljeni strokovni dogovor o kaheksiji pri bolnikih z rakom je namenjen klinikom – kot podlaga za vzporedno multimodalno obravnavo bolnikov z rakom, ki jim bo omogočila učinkovitejši pristop k zdravljenju, in raziskovalcem – kot osnova pri razvrščanju bolnikov v prihodnjih epidemioloških in intervencijskih raziskavah.

Literatura

1. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol* 2011; 12: 489-95.
2. Doehner W, Anker SD. Cardiac cachexia in early literature: a review of research prior to Medline. *Int J Cardiol* 2002; 85: 7–14.
3. Ross PJ, Ashley S, Norton A, Priest K, Waters JS, Eisen T, et al. Do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for lung cancer? *Br J Cancer*. 2004; 90: 1905–1911.

4. Von Haehling S, Anker SD. Cachexia as a major underestimated and unmet medical need: facts and numbers. *J Cachex Sarcopenia Muscle* 2010; 1: 1–5.
5. Muscaritoli M, Anker SD, Argilés J, Aversa Z, Bauer JM, Biolo G, et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) “cachexia-anorexia in chronic wasting diseases” and “nutrition in geriatrics”. *Clin Nutr* 2010 Apr; 29: 154-9.
6. Tisdale MJ. Cachexia in cancer patients. *Nat Rev Cancer*. 2002; 2: 862-71.
7. Fearon KCH, Voss AC, Hustead DS, on behalf of the Cancer Cachexia Study Group. Definition of cancer cachexia: effect of weight loss, reduced food intake and systemic inflammation on functional status and prognosis. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 1345-50.
8. Inagaki J, Rodriguez V, Bodey GP. Proceedings: causes of death in cancer patients. *Cancer* 1974; 33: 568-73.
9. Delano MJ, Moldawer LL. The Origins of Cachexia in Acute and Chronic Inflammatory Diseases. *Nutr Clin Pract* 2006; 21: 68–81.
10. Kushner I. Regulation of the acute phase response by cytokines. *Perspect Biol Med* 1993; 36: 611-22.
11. Muscaritoli M, Molino A, Gioia G, Laviano A, Rossi Fanelli F. The “parallel pathway”: a novel nutritional and metabolic approach to cancer patients. *Intern Emerg Med* 2011; 6: 105-12.
12. Fearon KC. Cancer cachexia: developing multimodal therapy for a multidimensional problem. *Eur J Cancer* 2008; 44:1124-32.