

# Obilježja i mehanizam nastanka tumorske kaheksije

---

Jerković, Anja

Master's thesis / Diplomski rad

2016

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:237782>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-22**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Anja Jerković**

**Obilježja i mehanizam nastanka  
tumorske kaheksije**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2016.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Anja Jerković**

**Obilježja i mehanizam nastanka  
tumorske kaheksije**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2016.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za onkologiju KBC Zagreb te Katedri za patofiziologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, pod vodstvom prof. dr. sc. Stjepka Pleštine, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2015./2016.

Mentor rada: prof. dr. sc. Stjepko Pleština, dr. med.

## **Popis i pojašnjenje kratica:**

EPA - eikozapentaenska kiselina (eng. eicosapentaenoic acid)

ECOG – eng. Eastern Cooperative Oncology Group

ESPEN - Europsko društvo za parenteralnu i enteralnu prehranu (eng. The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism)

BMI – indeks tjelesne mase (eng. body mass index)

NRS-2002 – eng. Nutritional risk screening 2002

CRP – C-reaktivni protein

TNF- $\alpha$  – faktor tumorske nekroze  $\alpha$  (eng. tumor necrosis factor  $\alpha$ )

IL - interleukin

INF- $\gamma$  – interferon  $\gamma$

LMF - činitelj mobilizacije lipida (eng. lipid mobilizing factor)

PIF - činitelj indukcije proteolize (eng. proteolysis-inducing factor)

NF $\kappa$ B – nuklearni faktor kapa B (eng. nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells)

STAT3 - signalni prijenosnik i aktivator transkripcije 3 (eng. signal transducer and activator of transcription 3)

ATP – adenzin trifosfat

IGF-1 – inzulinu sličan faktor rasta 1 (eng. insulin-like growth factor 1)

MuRF-1 – eng. Muscle RING-finger protein-1

MAFbx – eng. Muscle Atrophy F-Box

EIF2 $\alpha$  – eukariotski faktor inicijacije 2 $\alpha$  (eng. eukaryotic initiation factor 2 $\alpha$ )

HIV – virus humane imunodeficijencije (eng. human immunodeficiency virus)

GTP - gvanozin trifosfat

mRNA - glasnička ribonukleinska kiselina (eng. messenger ribonucleic acid)

met-tRNA – metioninska transportna ribonukleinska kiselina (eng. methionine-transfer ribonucleic acid)

THC - tetrahidrokanabinol

ACE-inhibitor – inhibitor angiotenzin konvertirajućeg enzima (eng. angiotensin-converting-enzyme inhibitor)

COX-2- inhibitor – inhibitor ciklooksigenaze 2 (eng. cyclooxygenase-2 inhibitor)

SUR - suramin

PUFA – polinezasićena masna kiselina (eng. polyunsaturated fatty acid)

NPY – neuropeptid Y

POMC-CART – proopiomelanokortinski – kokainom i amfetaminom reguliran transkript (eng. proopiomelanocortin - cocaine and amphetamine regulated transcript)

ZAG – cink- $\alpha_2$ -glikoprotein (eng. zinc- $\alpha_2$ -glycoprotein)

## Sadržaj

1. Sažetak.....	
2. Summary .....	
3. Uvod .....	1
4. Obilježja kaheksije.....	5
4.1. Dijagnostika kaheksije i procjena stanja uhranjenosti .....	5
4.2. Stadiji u razvoju kaheksije .....	6
5. Mehanizam nastanka.....	8
5.1. Anoreksija.....	8
5.2. Promjena bazalnog metabolizma i metabolizma makronutrijenata.....	9
5.3. Masno tkivo .....	10
5.4. Mišićno tkivo.....	11
6. Terapija.....	14
6.1. Prevencija i liječenje anoreksije.....	14
6.2. Nutritivna terapija .....	16
6.3. Prevencija i liječenje mišićnog katabolizma.....	17
6.4. Stimulacija anabolizma mišićnih proteina .....	19
7. Zaključak .....	21
8. Zahvale.....	23
9. Literatura .....	24
10. Životopis .....	29

# 1. Sažetak

**Naslov:** Obilježja i mehanizam nastanka tumorske kaheksije

**Autor:** Anja Jerković

Tumorski rast povezan je sa znatnim metaboličkim promjenama koje vode nastanku sindroma tumorske anoreksije i kaheksije. Značajan je uzrok morbiditeta i mortaliteta koji se pojavljuje u čak do 80% pacijenata s uznapredovalim karcinomom i odgovoran je za smrt oko 20% slučajeva. Tumorska kaheksija je kompleksan poremećaj karakteriziran progresivnim gubitkom tjelesne težine, povezan s anoreksijom, astenijom, anemijom i promjenama imunološkog sustava. Dok anoreksiju definiramo gubitkom želje za jelom, kaheksija je posljedica progresivnog gubitka mase skeletnih mišića i smanjenja opsega masnog tkiva koji nastaju i prije nego gubitak tjelesne težine postane očigledan. Nadalje, dok je u gladovanju jednak gubitak proteina skeletnih mišića i visceralnih proteina, u kaheksiji su visceralni proteini uglavnom očuvani. Ove promjene ne mogu se u potpunosti povezati s pratećom anoreksijom i sama nutricionistička nadoknada ne može zaustaviti proces trošenja tijela. Unatoč smanjenom kalorijskom unosu, pacijenti s kaheksijom redovito imaju povišen bazalni metabolizam kao posljedicu povećane aktivnosti Corijeovog ciklusa, kruženja glukoze i slobodnih masnih kiselina te glukoneogeneze. Patogenetski mehanizam tumorske kaheksije je multifaktorijalan, a upalni citokini koje sintetizira vlastiti imunološki sustav i faktori podrijetlom tumorskih stanica imaju značajnu ulogu. Optimalan terapijski pristup trebao bi se bazirati na djetetskim mjerama kroz nutritivno savjetovanje i terapiji lijekovima koji interferiraju s ekspresijom i aktivnosti citokina. Polinezasićena masna kiselina, eikosapentaenska kiselina (EPA), atenuira aktivnost kataboličkih faktora te stabilizira proces trošenja tkiva i energije. Od ključne je važnosti rano prepoznati i liječiti tumorsku kaheksiju jer osim što smanjuje kvalitetu života, smanjuje i očekivano trajanje života. Uz to, kaheksični pacijenti imaju slabiji odgovor na kemoterapiju i podložniji su neželjenim nuspojavama onkološkog liječenja.

**Ključne riječi:** kaheksija, anoreksija, trošenje mišića, citokini, eikozapentaenska kiselina



## 2. Summery

**Title:** Characteristics and mechanism of development of cancer cachexia

**Author:** Anja Jerković

Tumor growth is associated with profound metabolic alterations, which can lead to onset of anorexia-cachexia syndrome. It is a significant cause of morbidity and mortality, occurring in up to 80% of patients with advanced cancer, and responsible for death in up to 20% of cases. Cancer cachexia is a complex disorder characterized by progressive loss of weight, in association with anorexia, asthenia, anaemia and alterations in immune function. Anorexia is defined as the loss of desire to eat, while cachexia results from progressive wasting of skeletal muscle mass and to a lesser extent adipose tissue, occurring even before weight loss becomes apparent. Furthermore, the protein loss that does occur in starvation is split equally between skeletal muscle and visceral protein, whereas in cachexia, visceral protein is relatively preserved. These changes cannot be fully explained by the accompanying anorexia, and nutritional supplementation alone is unable to reverse the wasting process. Despite a falling caloric intake, patients with cachexia frequently show an elevated resting energy expenditure as a result of increase in Cory cycle activity, glucose and triglyceride-fatty acid cycling, and gluconeogenesis. The pathogenic mechanisms of cachexia are multifactorial, but proinflammatory cytokines produced by the host immune system and circulating tumour-derived catabolic factors play a significant role. The optimal therapeutic approach should be based on both changes in dietary habits, achieved via nutritional counseling and drug therapy, aimed at interfering with cytokine expression or activity. A polyunsaturated fatty acid, eicosapentaenoic acid, attenuates the action of such catabolic factors and has been shown to stabilize the process of wasting and resting energy expenditure in patients with cancer. It is significant to early recognize and treat cachexia in patients because it is associated with both reduced quality of life and shortened life expectancy. Additionally, cachectic patients also have a lower chance of responding to chemotherapy and are more prone to toxic side effects.

**Key words:** cachexia, anorexia, muscle wasting, cytokines, eicosapentaenoic acid

### 3. Uvod

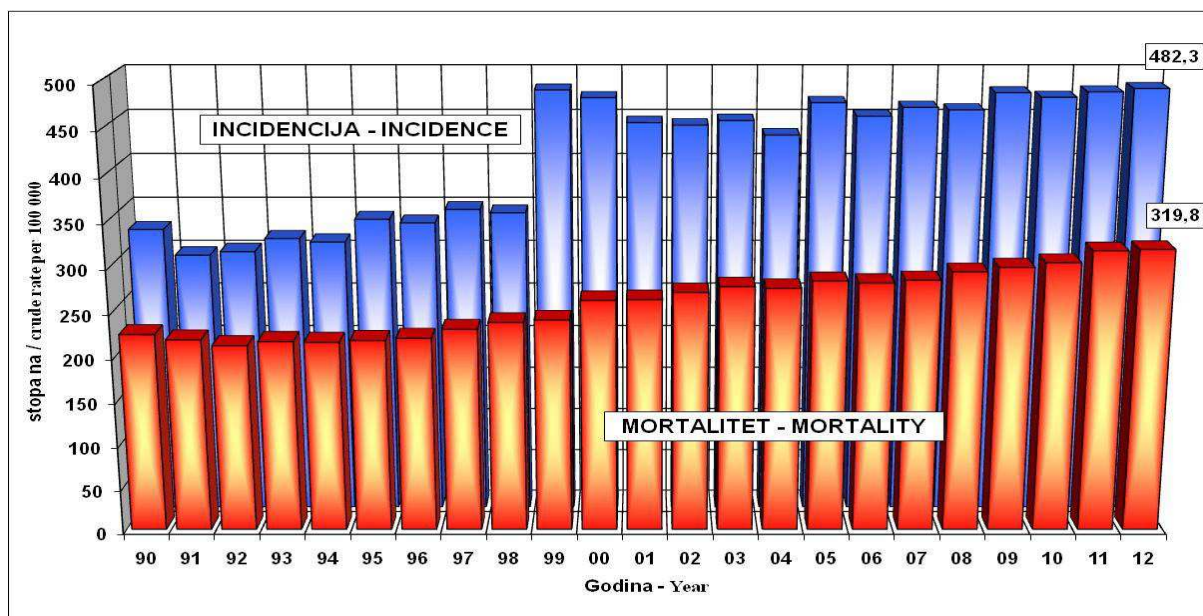
Zloćudne su bolesti među najznačajnijim uzrocima pobola i smrtnosti u svijetu. Drugi su najčešći uzrok smrti u Hrvatskoj, od kojeg umire svaki četvrti stanovnik. Svake se godine u Hrvatskoj otkrije oko 21.000 novooboljelih, a njih 13.500 umire (HZJZ 2014). Usmjeravajući pažnju prema novim, sve djelotvornijim i skupljim lijekovima često zaboravljamo da čak i do 80% oboljelih od raka gubi tjelesnu težinu, a svaki peti od tih bolesnika će doslovce umrijeti od gladi, a ne od osnovne bolesti (Fearon et al. 2011).

Gubitak tjelesne mase te nezaustavljivo tjelesno propadanje važan su problem koji nastaje u više od polovice onkoloških bolesnika (Tinsdale 2002). Tumorska kaheksija je stanje koje je novodefinirano i opisano kako bi se olakšalo pravovremeno dijagnosticiranje i ciljano liječenje. Sam korijen riječi kaheksija potječe od grčkih izraza „kakos“ – loše i “hexis“ – stanje. Anoreksija često prethodi ili prati kaheksiju pa sam sindrom najčešće nazivamo sindrom tumorske anoreksije i kaheksije. Do nastanka sindroma dolazi zbog smanjenog apetita i unosa hrane (anoreksije) i povećane potrošnje tjelesnih zaliha, osobito proteina (kaheksije) (Jatoi et al. 2003). Kaheksija je kompleksan sindrom koji uključuje gubitak tjelesne težine, gubitak mišićnog i masnog tkiva, anoreksiju i asteniju, odnosno slabost. To je stanje lošeg nutritivnog statusa, kontinuiranog i nezaustavljivog tjelesnog propadanja uz gubitak mase tjelesnih mišića, s gubitkom masti ili bez njega, te ga standardne nutritivna potpora ne može na zadovoljavajući način zaustaviti, što čini značajnu razliku od samog gladovanja ili pothranjenosti nastale iz nekog drugog razloga. Definicija konsenzusne skupine usredotočuje se na složeni međuodnos između smanjenog unosa hrane i nenormalnog metabolizma i označava gubitak na masi skeletnih mišića kao ključan za slabljenje bolesnikove funkcionalnosti. To stajalište ide u prilog konceptu da masa skeletnih mišića može biti i biljeg sindroma i važan cilj liječenja (Fearon et al. 2011).

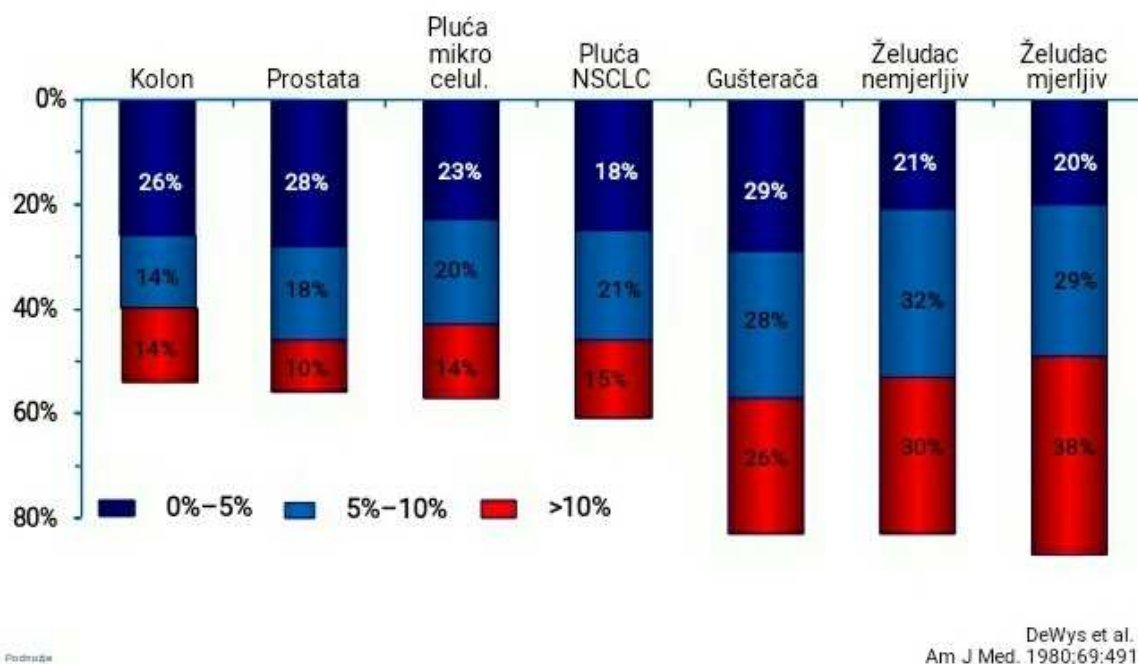
Premda je kaheksija najčešće izražena u uznapređenoj fazi bolesti i često se povezuje s preterminalnim bolesnicima koji imaju diseminiranu bolest, može se očitovati i vrlo rano, ponekad čak i prije pojave drugih znakova i simptoma zloćudnog tumora te u 13-55% bolesnika s novootkrivenom onkološkom bolešću (Geels et al. 2000). Pothranjenost bolesnika pogoršava sam ishod liječenja te uzrokuje smanjeni

odgovor na onkološko liječenje, povećanu učestalost i težinu nuspojava, komplikacija, infekcija te produženih i neplaniranih hospitalizacija, smanjenu kvalitetu života, a u konačnici i povećanu smrtnost bolesnika. Ako pothranjenost napreduje uslijed smanjenog unosa nutrijenata, onkološko liječenje može biti odgođeno ili zaustavljeno. Značajan gubitak tjelesne težine jedan je od glavnih prognostičkih čimbenika preživljenja. Analiza Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) na 3047 bolesnika: preživljenje bolesnika s gubitkom tjelesne težine značajno je kraće. Gubitak od samo 5% tjelesne težine može značajno pogoršati prognozu (Dewys et al. 1980). Osobito ugrožena skupina su bolesnici koji boluju od različitih karcinoma probavnog sustava, karcinoma pluća i prostate, dok je u hematološkim i karcinomima dojke kaheksija rijetka (Gordon et al. 2005).

Gubitku težine, osim učinka samog tumora i odgovora domaćina na njega, svakako doprinose i nuspojave specifičnog onkološkog liječenja kemoterapijom, radioterapijom ili biološkom terapijom, uzrokujući promjenu okusa i gađenje prema hrani, mučninu, povraćanje i proljev (Ovesen et al. 1993). Rano potpuno liječenje ima velik značaj u produljenju preživljenja bolesnika, kao i u održavanju kvalitete života. Nerijetko se taj učinak može mjeriti s vrlo djelotvornom specifičnom onkološkom terapijom. Kvaliteta života je priznata kao važan cilj terapije oboljelih od karcinoma. Preživljavanje više nije jedini cilj terapije. Pacijentima je stalo do kvalitete života. Specifična prehrana za oboljele od karcinoma, koja uključuje specifične nutrijente, sve je više priznata kao način na koji je moguće pomoći spriječiti, odgoditi, i/ili liječiti kaheksiju uzrokovanu karcinomom (Grimble 2003).



**Slika 1.** Stope incidencije i mortaliteta od raka u Hrvatskoj od 1990. do 2012. godine. Prema: HZJZ (2014) Incidencija raka u Hrvatskoj 2012. Zagreb: Bilten 2014:37. [www.hzjz.hr](http://www.hzjz.hr)



**Slika 2.** Učestalost/stupanj gubitka tjelesne mase kod bolesnika s tumorskom kaheksijom. Prema: DeWys et al. (1980) Am J Med. 69: str. 419.

**Tablica 1.** Incidencija gubitka tjelesne mase u zloćudnim novotvorinama različitih sijela. Prema: Laviano et al. (2005) Therapy insight: cancer anorexia-cachexia syndrome – when all you can eat is yourself. Nat Clin Pract Oncol 2: str. 161.

Sijelo karcinoma	Incidencija gubitka tjelesne mase (%)
Gušterača	83
Želudac	83
Jednjak	79
Glava i vrat	72
Kolon i rektum	55-60
Pluća	50-66
Prostata	56
Dojka	10-35
Onkološki bolesnici općenito	63

## **4. Obilježja kaheksije**

Tumorska kaheksija je sindrom uzrokovan nizom čimbenika koji uzrokuju da oboljeli od raka tijekom šestomjesečnog razdoblja izgube pet ili više posto svoje tjelesne mase (Fearon et al. 2006). Radi se o promjenama metabolizma uz naglašenu upalnu aktivnost čija patofiziologija ni danas nije potpuno razjašnjena (Inui 2002). Uzroci gubitka tjelesne mase kod bolesnika s tumorom su anoreksija i rana sitost, promijenjen energijski metabolizam te pojačani bazalni metabolizam, što vodi ubrzanom gubitku bjelančevina i masti. Uz lučenje tumorski specifičnih tvari, tome doprinosi i upalni odgovor u kojem stanice oboljelog luče tvari koje potiču gubitak apetita i smanjenje izgradnje bjelančevina, a istodobno pojačava razgradnja bjelančevina i masti (Tisdale 2003).

Ključne kliničke značajke ovog sindroma su gubitak težine više od 5% unatrag 3 do 6 mjeseci, sistemska upala, odnosno C- reaktivni protein povišen na više od 10 mg/L te smanjeni unos hrane na manje od 1500 kcal/dan. Pacijenti kod kojih je došlo do sva tri faktora smanjili su potpuno mišićno tkivo i imali lošije rezultate prema subjektivnim i objektivnim indeksima funkcionalnog zdravlja od onih koji su bili identificirani isključivo gubitkom težine (Fearon et al. 2006). Patofiziologija je obilježena negativnom ravnotežom između proteina i energije zbog kombinacije smanjenog unosa hrane i nenormalnog metabolizma (Fearon et al. 2011).

### **4.1. Dijagnostika kaheksije i procjena stanja uhranjenosti**

Status uhranjenosti bolesnika može se procijeniti pomoću brzih probirnih (screening) metoda ili detaljnim i opsežnim metodama vrednovanja metaboličke ugroženosti. (Huhmann & Cunningham 2005). Brza probirna metoda koju preporučuje Europsko društvo za parenteralnu i enteralnu prehranu (ESPEN) je NRS-2002. Korisna je za procjenu statusa bolesnika pri primitku u bolnicu, a osim brze detekcije nutritivno ugroženih, omogućuje i procjene mogućega daljnjeg pogoršanja stanja ovisno o popratnim bolestima te reevaluaciju bolesnika u kojih se pri primitku nutritivna ugroženost nije mogla utvrditi (Davies 2005).

Detaljnija procjena stanja uhranjenosti uključuje uzimanje anamnestičkih podataka, klinički pregled, laboratorijske nalaze, antropometrijska mjerenja te mjerenja

bazalnog metabolizma i sastava tijela. Pri pregledu bolesnika moguće je procijeniti njegovo opće stanje, izmjeriti mu tjelesnu težinu i visinu, grubu mišićnu snagu, pokretljivost i stanje hidracije. Procjena nutritivnog statusa u kliničkoj se praksi ipak najčešće temelji na mjerenju tjelesne mase i izračunu indeksa tjelesne mase (BMI). Ako spontani, nevoljni gubitak tjelesne težine u onkološkog bolesnika u zadnjih tri do šest mjeseci iznosi više od 5% tjelesne mase, treba sumnjati na tumorsku kaheksiju (Krznarić et al. 2007). Kao dodatni kriteriji navode se i gubitak tjelesne mase veći od 2% ukoliko je BMI manji od 20 ili indeks skeletnih mišića ukazuje na sarkopeniju. Kod muškaraca na sarkopeniju ukazuje indeks skeletnih mišića manji od  $7.26 \text{ kg/m}^2$ , a u žena manji od  $5.45 \text{ kg/m}^2$ . Ukoliko u bolesnika nalazimo retenciju tekućine, veliku tumorsku masu, prekomjerenu težinu ili količinu masnog tkiva tada se preporuča direktno mjerenje mišićne mase (Fearon et al. 2011).

Od laboratorijskih testova korisno je određivanje upalnih parametara, CRP-a te elektrolita u serumu, uključujući magnezij, fosfate i cink. Treba uzeti u obzir i mogući nedostatak vitamina i elemenata u tragovima. Serumski albumin koristan je prediktor kirurškog rizika, ali njegova snižena razina odraz je težine osnovne bolesti, a ne mjera uhranjenosti.

Mjerenje bioelektrične impedancije vrijedna je metoda određivanja postotka masnog tkiva u ukupnoj tjelesnoj težini. Onkološki bolesnici u kaheksiji gube otprilike jednaku količinu masnog tkiva, kao i „nemasnog“ tkiva, najvećim dijelom iz skeletnih mišića (Krznarić et al. 2007).

## **4.2. Stadiji u razvoju kaheksije**

Važno je prepoznati da kaheksija u stvari predstavlja spektar stanja. Fearon i suradnici uočili su tri stadija tumorske kaheksije koji čine kontinuitet od kliničkog značaja.

Prvi stupanj se zove prekaheksija. Na ovom stupnju, stanice karcinoma otpuštaju tvari koje započinju upalna djelovanja i imune stanice u tijelu stvaraju odgovor na prisustvo stanica karcinoma. Pacijenti mogu prvo primijetiti gubitak težine, ponekad čak i prije nego što je postavljena dijagnoza karcinoma. Prisutne su metaboličke promjene i anoreksija, a gubitak tjelesne težine još uvijek je manji od 5%. Drugi

stupanj ili sindrom kaheksije karakterizira gubitak težine u kombinaciji s nalazima sistemske upale te smanjeni unos hrane. Gubitak tjelesne težine je veći od 5% ili je veći od 2%, ali uz BMI manji od 20 ili prisutnu sarkopeniju. Ljudi s uznapredovalom, odnosno refraktornom kaheksijom imaju istrošene rezerve masnog tkiva, ozbiljno istrošeno mišićno tkivo te ugrožen imunitet i vrlo će vjerojatno umrijeti primarno zbog tih posljedica.

Kaheksija ne napreduje kroz sva tri stadija u svih bolesnika. Hoće li stanje u bolesnika napredovati kroz sva tri stadija ovisi o uspjehu liječenja primarne bolesti, ali i o tome hoće li se voditi računa o stanju kaheksije. Rizik od progresije ovisi i o vrsti i stadiju tumora, prisutnosti sistemske upale, smanjenom unosu hrane i nedostatku odgovora na protutumorsko liječenje (Fearon et al. 2011).



**Slika 3.** Stadiji u razvoju kaheksije. Prema: Muscaritoli (2010) Clin Nutr 29:154-159, European Palliative Care Research Collaborative. <http://www.epcrc.org>



## 5. Mehanizam nastanka

Patogeneza tumorske kaheksije je multifaktorijska, a sam mehanizam nastanka ni danas nije potpuno poznat. Za razliku od običnog gladovanja, kaheksija je proinflamatorno zbivanje (Esper & Harb 2005). Tumorske stanice otpuštaju faktore koji vode raspadanju proteina tijela, dok tijelo odgovara na prisustvo stanica karcinoma pružajući upalni imunološki odgovor koji započinje i kojem posreduje proizvodnja upalnih citokina. Medijatori povezani s nastankom kaheksije su: čimbenik tumorske nekroze  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin 1 (IL-1), interleukin 6 (IL-6), interferon  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), a izlučuju ih mononuklearne stanice bolesnika. Proinflamatorni citokini uzrokuju tri ključna odgovora: anoreksiju, početak odgovora u akutnoj fazi te promjenu u metabolizmu makronutrijenata. Važnu ulogu u razvoju imaju molekule podrijetlom iz tumorskih stanica kao što su činitelj mobilizacije lipida (LMF) i činitelj indukcije proteolize (PIF). Činitelj mobilizacije lipida stimulira hidrolizu triglicerida u masnom tkivu. Činitelj indukcije proteolize aktivira NF $\kappa$ B i STAT3 stimulirajući tako sintezu IL-6, IL-8, potiče ATP-ubikvitinski proteolitički put kao najvažniji čimbenik razgradnje mišićne mase, stimulira sintezu proteina akutne faze, poglavito C-reaktivnog proteina (CRP) i smanjuje sintezu ostalih proteina u jetri (Krznarić et al. 2007). Kaheksija dovodi do nastanka hipoalbuminemije i astenije, koje uz anemiju ograničavaju tjelesnu aktivnost bolesnika i smanjuju sintezu proteina. Imunosupresija je samo dio nepovoljnih događaja u ovom sindromu (Gogos et al. 1998).

### 5.1. Anoreksija

Anoreksija je smanjenje apetita s posljedičnim smanjenjem unosa hrane. Treba razlikovati anorexiu nervosu od anoreksije povezane sa zloćudnim bolestima.

Anorexia nervosa je težak gubitak apetita čiji su razlozi emocionalne prirode, poremećaj jedenja u središtu kojeg se nalazi strah od debljanja. Kod tog tipa gladovanja očuvana je mišićna masa, a mozak kao izvor energije koristi ketonska tijela podrijetlom iz masnog tkiva. Gubitak tjelesne težine uglavnom odražava gubitak masnog tkiva. Kod anoreksije uzrokovane karcinomima osim masnog tkiva, dolazi do značajnog gubitka skeletnih mišića, a u odmaklim fazama i visceralnih, što vodi općem propadanju tijela. Unos hrane ne podudara se s razinom malnutricije te povećani unos hrane, razni nadomjesci prehrani i lijekovi koji podižu apetiti dovode

do prolaznog povišenja tjelesne težine koji uglavnom označava samo zadržavanje vode i porast masnog tkiva, a ne pridonosi značajno poboljšanju općeg stanja.

Anoreksija se dijagnosticira u 13-55 % bolesnika s novootkrivenom zloćudnom bolešću (Geels et al. 2000). Sama patogeneza je složena i posljedica je poremećaja u centralnim i perifernim signalnim putevima kontrole unosa hrane.

U hipotalamusu, neuropeptid Y (NPY) stimulira unos hrane, dok ga POMC/CART put inhibira. Glavni periferni regulatori hranjenja su hormoni grelin, stimulator apetita te leptin koji djeluje anoreksogenično zajedno s neurotransmiterom serotoninom. Ovisno o signalima s periferije arkuatna jezgra hipotalamusa regulira unos hrane i energije. Imunološka reakcija između karcinoma i domaćina dovodi do stvaranja citokina IL-1b, IL-6 i TNF- $\alpha$  koji naruše funkciju arkuatne jezgre aktivirajući POMC/CART neurone, što povećanom sintezom i otpuštanjem serotonina uzrokuje rani osjećaj sitosti i smanjeni unos hrane. Inhibirajući NPY neurone nastaje rezistencija hipotalamusa, odnosno hipotalamus ne reagira na periferne signale nedostatka energije (Laviano et al. 2005).

Nedostatan unos hrane može također biti posljedica antitumorske terapije, ali i samih karcinoma koji uzrokuju opstrukciju i oštećenje probavnog sustava, mukozitise, povraćanje, mučninu, proljeve, promijenjen osjet hrane, malapsorpciju, bol i depresiju (Barber et al. 1999).

Kaheksija može nastati i bez prisutnosti anoreksije. Gubitak tjelesne mase, masnog i mišićnog tkiva, može prethoditi padu apetita i smanjenom unosu hrane (Tisdale 2011).

## **5.2. Promjena bazalnog metabolizma i metabolizma makronutrijenata**

Proizvodnja proinflammatoryh citokina te iniciran odgovor akutne faze dovode u dijela bolesnika do povećanog bazalnog metabolizma za oko 100 do 300 kcal na dan, ovisno o vrsti tumora, što može rezultirati gubitkom do kilograma tjelesne težine na mjesec (Dempsey et al. 1984). Procjenjuje se da povišenje bazalnog metabolizma za 12% može uzrokovati gubitak 1 do 2 kilograma tjelesne mase mjesečno (Lindmark et al. 1984). Promjene bazalnog metabolizma nisu istovrsne tako da nailazimo na bolesnike kod kojih je bazalni metabolizam normalan ili smanjen, ali to ne utječe

značajnije na zaustavljanje tjelesnog propadanja. Primjerice, kod pacijenata s karcinomom pluća i gušterače uglavnom je povišen, a kod želučanih i kolorektalnih karcinoma nema značajne promjene (Fredix et al. 1991).

Osim što djeluju na samu regulaciju unosa hrane, aktivnost citokina na različite načine mijenja metaboličke putove ugljikohidrata, masti i bjelančevina. Metabolički poremećaji u kaheksiji uzrokuju velik gubitak masnog tkiva, a osobito mišićnog tkiva, čak i do 80% svih tjelesnih zaliha (Krznarić et al. 2007).

U sindromu tumorske kaheksije aktiviran je Corijev ciklus, povećano je nastajanje i recikliranje glukoze, odnosno povećana je glukoneogeneza iz aminokiselina, laktata i glicerola. Nastaju inzulinska rezistencija i poremećena tolerancija glukoze kao jedan od većih problema. Značajne su promjene i u metabolizmu lipida. Povećana je lipoliza te obrtaj glicerola i masnih kiselina, oksidacija lipida neinhibiranih glukozom, dok je lipogeneza smanjena kao i aktivnost lipoprotein-lipaze. Nestalan je porast plazmatskih razina neesencijalnih masnih kiselina, kao i porast plazmatskih razina lipida. U sindromu tumorske kaheksije najznačajnije su promjene u metabolizmu bjelančevina. Povećan je katabolizam mišićnih bjelančevina, sinteza jetrenih bjelančevina i proteina akutne faze, poglavito C-reaktivnog proteina (CRP) te ukupni obrtaj bjelančevina, a smanjena sinteza mišićnih bjelančevina i ostalih proteina u jetri (Krznarić et al. 2007).

Gubitak tjelesne mase kod tumorske kaheksije većim dijelom nastaje zbog povećanog katabolizma i potrošnje tjelesnih supstrata, nego zbog samog smanjenog unosa energije koji se smatra da ima manji učinak na tjelesnu težinu, osobito mišićnu masu (Tisdale 2003).

### **5.3. Masno tkivo**

Gubitak masnog tkiva jedan je od najznačajnijih simptoma koji upućuje na razvoj kaheksije u onkoloških bolesnika. Nastupa ranije i brže od gubitka mišićne mase. Kahektični onkološki bolesnici mogu izgubiti do 85% masnog tkiva (Fearon & Preston 1990). Najprije dolazi do nestajanja visceralne masti na tupu, a nakon toga gubi se masno tkivo na nogama i rukama. Najbrži gubitak, čak oko 40% posto, događa se oko tri mjeseca prije smrti (Liefers et al. 2009). Gubitak masti primarno započinje

lipolizom koja dovodi do povećanog nastajanja glicerola i slobodnih masnih kiselina te hiperlipidemije (Shaw & Wolfe 1987). U kahektičnih bolesnika, u odnosu na nekahektične, nema značajne razlike u bazalnoj ili inzulinom stimuliranoj lipogenezi (Ryden et al. 2008). Sama lipogeneza je smanjena. Mnoge od ovih promjena smatra se da nastaju uslijed djelovanja proinflamatornih citokona, ponajprije TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$  i IL-1 $\beta$ , koji mogu inhibirati enzim lipoprotein-lipazu i tako sprječiti pohranjivanje slobodnih masnih kiselina u adipocite. U metabolizmu masti važnu ulogu ima i činitelj mobilizacije lipida (LMF) podrijetlom iz tumorskih stanica, ali i iz jetre i samog masnog tkiva (adipokin). Stimulirajući lipazu direktno interakcijom s  $\beta$ -adrenergičkim receptorima, najvjerojatnije  $\beta_3$ , potiče hidrolizu masti u masnom tkivu. Stimulira adenil-ciklazu u GTP-ovisnom procesu te dovodi do porasta cAMP-a i aktivacije protein kinaze A, a samim time i porastom slobodnih masnih kiselina (Todorov et al. 1998). LMP je identičan plazma proteinu ZAG, koji je izražen na ljudskih adipocitima i također potiče razgradnju masti cAMP-ovisnim putem te potencijalno pridonosi promjenama u bazalnom metabolizmu (Bing et al. 2004).

#### **5.4. Mišićno tkivo**

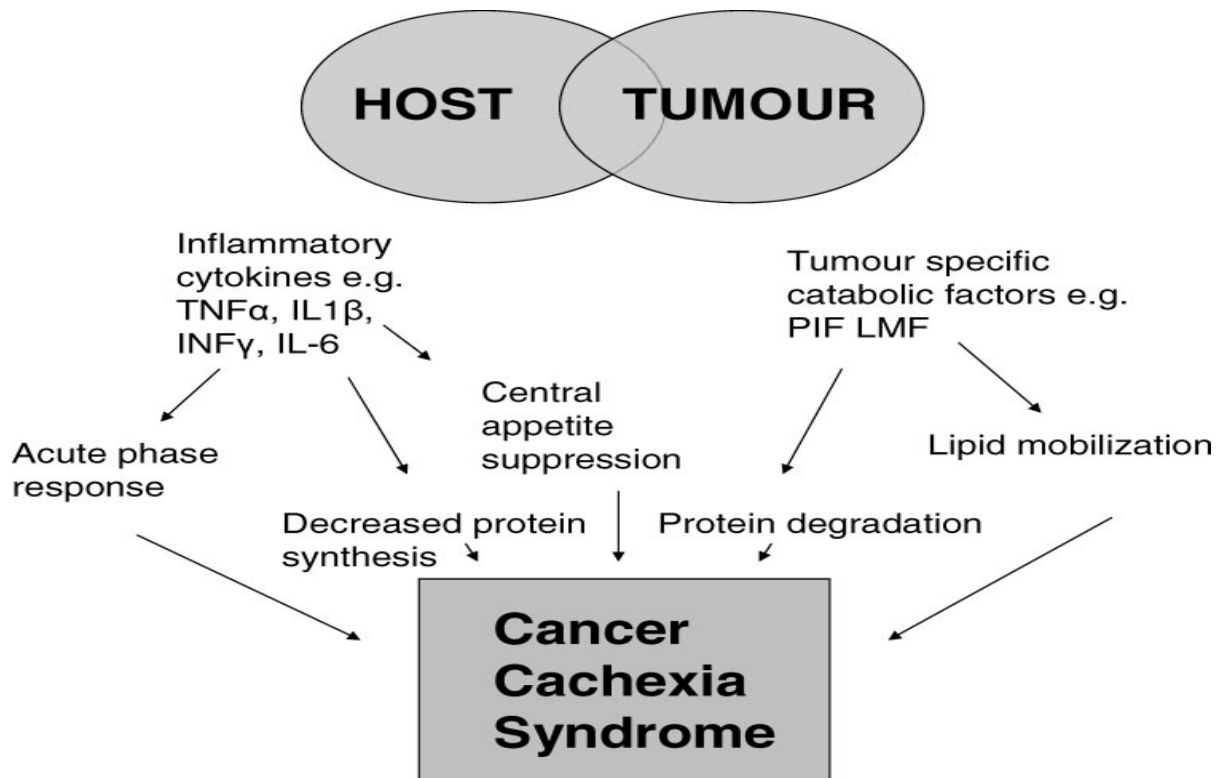
Tijekom gladovanja mozak mijenja izvor energije te prelazi sa glukoze na ketonska tijela podrijetlom iz masti, smanjujući tako glukoneogenezu iz aminokiselina u jetri, a samim time i čuva mišićnu masu. No, za razliku od gladovanja, pacijenti s kaheksijom progresivno gube značajnu masu skeletnih mišića, relativno čuvajući rezerve visceralnih proteina. Kao posljedica povećane sinteze proteina akutne faze, povećava se masa jetre. Kahektični pacijenti mogu izgubiti i do 75% mase skeletnih mišića. Gubitak miofibrilarnih proteina i mišićne mase posljedica je kombinacije kako povećane razgradnje proteina, tako i smanjene sinteze (Fearon 1992). U konačnici to može rezultirati nepokretnošću pa i smrću od hipostatičke pneumonije.

Sinteza proteina skeletnih mišića usporena je nedostatkom dostupnih aminokiselina kao supstrata, koje su većinom iskorištene u sintezi proteina akutne faze u jetri i glukoneogenezi. Nadalje, razgranate aminokiseline mogu regulirati sintezu proteina direktno djelujući na mRNA translaciju (Gordon et al. 2005). Povećanom fosforilacijom eIF2 $\alpha$  inhibira se inicijacija translacije blokiranjem vezanja met-tRNA na 40S podjedinicu ribosoma (Yoshizawa 2004).

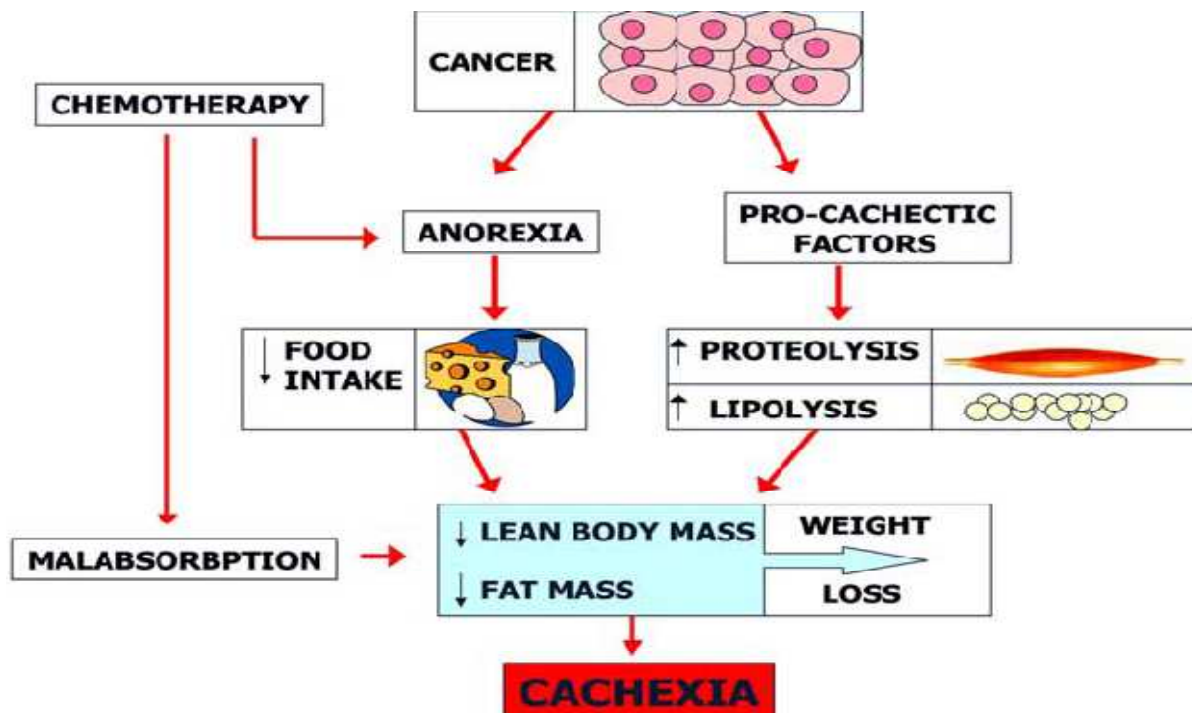
Unatoč smanjenoj sintezi proteina, značajniju ulogu u gubitku mišićne mase ima povećana razgradnja. Lizosomalne proteaze katepsini B najvjerojatnije imaju veće značenje u početnoj razgradnji proteina jer su pronađene tokom biopsije mišića pacijenata s karcinomom pluća i minimalnim gubitkom težine (Jagoe et al. 2002). Kod izraženije kaheksije ubikvitin-proteasom ovisan proteolitički put je izraženiji i dominantan u razgradnji proteina. U ovom procesu miofibrilarni protein je označen za proteolizu vezanjem poliubikvitinskog lanca koji može biti prepoznat i uništen 26S proteasomom, velikom cilindričnom strukturom koja sadrži proteolitičke enzime (Tinsdale 2002).

Ograničavajući korak ovog puta razgradnje je poliubikvitinacija kontrolirana specifičnim ligazama. Dvije novoopisane, MuRF1 i MAFbx, imaju važnu ulogu u razvoju kaheksije. Povišene su u različitim životinjskim modelima s atrofijom i kaheksijom, dok su miševi s nedostatkom obe ligaze rezistentni na propadanje tkiva. Upravo to ih čini novim potencijanim metama u terapiji (Gomes et al. 2001). MAFbx također posreduje razgradnju MyoD, proteina koji kontrolira rast i diferencijaciju mišića putem ubikvitin-proteasomalnog puta, dovodeći tako do inhibicije rasta i stvaranja mišića te do njihove povećane razgradnje (Tintignac et al. 2005). Ostale ligaze kao E3 $\alpha$ -II, inducirane citokinima TNF- $\alpha$  i IFN- $\gamma$ , povišene su u kaheksiji i također sudjeluju u mišićnom katabolizmu te predstavljaju moguće alternativne terapijske mete (Kwak et al. 2004).

Osim proinflammatoryh citokina, važnu ulogu u razgradnji mišića ima i činitelj indukcije proteolize (PIF), glikoprotein podijetlom iz tumorskih stanica. Aktivirajući NF $\kappa$ B i STAT3 stimulira sintezu citokina IL-6 i IL-8 (Watchorn et al. 2001). Potiče ATP-ubikvitinski proteolitički put i time inducira razgradnju i gubitak mišićnog tkiva specifično, bez efekta na masno tkivo (Lorite et al. 2001). Inhibira sintezu proteina povećavajući fosforilaciju eIF2 $\alpha$  (Eley & Tisdale 2007). Stimulira sintezu proteina akutne faze, poglavito C-reaktivnog proteina (CRP) i smanjuje sintezu ostalih proteina u jetri (Watchorn et al. 2005).



**Slika 4.** Patogeneza tumorske kaheksije. Prema: Gordon et al. (2005) Cancer cachexia, Q J Med 98: str. 782.



**Slika 5.** Patogeneza tumorske kaheksije je multifaktorijalna. Prema: Muscaritoli et al. (2005) Prevention and treatment of cancer cachexia: New insights into an old problem. European Journal of Cancer 42: str. 32.

## **6. Terapija**

Najučinkovitija terapija tumorske kaheksije svakako bi, prije svega, bila indukcija tumorske remisije operacijom, kemoterapijom, radioterapijom ili jednom od danas dostupnih načina terapije karcinoma. Nakon dijagnoze karcinoma, pacijenti su izloženi dugim i često iscrpljujućim terapijama koje, zajedno s osnovnom bolesti, dovode do značajnih posljedica na organizam utječući i na sam ishod liječenja. Progresivno dolazi do gubitka nutricionalnog i funkcionalnog statusa, što naposljetku dovodi do trošenja i gubitka mišićne mase te same kaheksije (Muscaritoli et al. 2004). I danas, unatoč dugom nizu godina istraživanja, smjernice za prevenciju i liječenje tumorske kaheksije i dalje ostaju nedostatne. Još uvijek ne možemo reći da je pronađen lijek za kaheksiju, upravo zbog složene i multifaktorske patogeneze sindroma.

Osnovni cilj terapijskih intervencija je zaustavljanje većeg gubitka tjelesne mase i mišićnog tkiva (Mutlu & Mobarhan 2003). Porast tjelesne mase, neovisno o postotku, uvijek se može smatrati pozitivnim događajem. Povezuje se s poboljšanjem kvalitete života, u prvom redu zbog utjecaja na razinu tjelesne aktivnosti i stupanj samopomoći, ali i mogućnosti za daljnje agresivnije onkološko liječenje (Isenring et al. 2004).

### **6.1. Prevencija i liječenje anoreksije**

Od svih uzročnika kaheksije najjednostavnije je utjecati na anoreksiju (Laviano et al. 2003). Poboljšanje apetita i povećan unos hrane postiže se raznim farmakološkim pripravcima: progestagenima, glukokortikoidima, kanabinoidima te faktorima koji moduliraju sintezu i otpuštanje serotonina u hipotalamusu.

Megestrol-acetat je sintetski derivat progesterona. Mnoge studije i istraživanja dokazale su njegov povoljan učinak u liječenju kaheksije, koji se prije svega očituje upravo u poboljšanju apetita te porastu tjelesne težine koja nije posljedica retencije tekućine, već uglavnom porasta količine masnog tkiva (Loprinzi et al. 1993). Optimalna dnevna doza iznosi 800 mg, a preporučuje se da početna doza iznosi 160mg na dan te se ovisno o učinku može povisivati. Nije sasvim razjašnjeno kad treba započeti liječenje megestrol-acetatom i koliko ono treba trajati, ali opažen je

dobitak na težini gotovo svih bolesnika koji su lijek primali dulje od šest tjedana. Mogući neželjeni učinci su tromboembolijski incidenti, periferni edemi, hiperglikemija, hipertenzija, krvarenja iz uterusa te adrenalna supresija, a u slučaju naglog prekida uzimanja lijeka, adrenalna insuficijencija. Zbog navedenih nuspojava ne preporučuje se srčanim bolesnicima, osobama s poremećajem zgrušavanja krvi ili retencijom tekućine. Megestrol-acetat je prvi izbor u farmakoterapiji sindroma tumorske anoreksije i kaheksije i primjena uz eneteralnu prehranu s povišenim unosom EPA-e u trajanju od najmanje osam tjedana, poželjna je kombinacija u bolesnika s različitim stupnjevima kaheksije (Krznarić et al. 2007).

Glukokortikoidi inhibiraju sintezu i otpuštanje proinflammatoryh citokina IL-6 i TNF- $\alpha$ , ključnih u patogenezi sindroma tumorske anoreksije i kaheksije. Budući da njihovo povećano stvaranje uzrokuje anoreksiju, direktno ili preko medijatora leptina ili serotonina, blokirajući njihov nastanak glukokortikoidi djeluju na povećanje apetita i unos hrane. Međutim, nijedna studija nije dokazala njihov pozitivan učinak na povećanje tjelesne mase. Zbog pomoći u kontroli boli, uklanjanju astenije i mučnine, glukokortikoidi su i dalje lijekovi koji se često koriste u onkologiji. Dugoročna primjena dovodi do karakterističnih nuspojava slabosti, gastrointestinalnog krvarenja, imunosupresije i osteoporoze. Prednizolon u dnevnoj dozi od 15 mg te deksametazon u dozi od 3 do 6 mg na dan imaju pozitivan učinak na apetiti u onkoloških bolesnika. Kada se propisuje jedan od njih, preporuča se praćenje učinka u razdoblju od tjedan dana, nakon čega se, ovisno o terapijskom odgovoru, liječenje može nastaviti ili prekinuti (Krznarić et al. 2007).

Kanabinoidi su derivati marihuane koji djeluju ili kroz interakciju s citokinima ili interakcijom s endokanabinoidnim receptorima u limbičkom sustavu mozga i hipotalamusu te na perifernim organima kao što su crijeva i masno tkivo (Klein et al. 2000, Fide et al. 2005). Najveće djelovanje na apetit pokazuje dronabinol (THC) i to u dozi od 2.5 mg dva puta dnevno. Sam početak njegove upotrebe u onkologiji veže se uz antiemetički učinak i suzbijanje povraćanja kao nuspojave onkoloških terapija. Nuspojave koje se mogu pojaviti su suhoća usta, poremećaj kognitivnih funkcija, gubitak koordinacije, retencija tekućine, povraćanje, impotencija u muškaraca (Jatoi et al. 2002). Budući da djeluju da mentalni status pacijenata s tumorskom kaheksijom koji često primaju i opioide i ostale psihoaktivne supstance, s njihovom upotrebom trebamo biti oprezni.



Među serotoninskim modulatorima, cyproheptadin antiserotoninskim i antihistaminskim učincima povećava apetiti, ali ne djeluje na povećanje tjelesne težine (Kardinal et al. 1990). Ondasetron je blokator serotoninskih receptora tipa 3 i koristi se u suzbijanju mučnina i povraćanja izazvanih kemoterapijom, ali ne djeluje na samo povećanje tjelesne težine (Edelman et al. 1999). Hydrazin sulfat, inhibitor glukoneogeneze, isprva je korišten za poboljšanje apetita i tjelesne mase u kahektičnih bolesnika, no istraživanja nisu pokazala značajnije poboljšanje kvalitete života, kao ni utjecaj na prognozu preživljavanja. Neželjeni učinci s kojima se povezuje su mučnina, svrbež, suhoća usana, vrtoglavice, ekscitacije, periferne neuropatije i fatalna hepatorenalna zatajenja (Kaegi 1998).

## **6.2. Nutritivna terapija**

Ovisno o stupnju kaheksije pristupi se kreću od dijetetskih savjeta o vrsti prihvatljivih namirnica koje mogu umanjiti stupanj anoreksije ili različitih dispeptičkih tegoba, do uvođenja dodataka normalnoj prehrani, gdje važnu ulogu ima enteralna prehrana te enteralni pripravci s povišenim unosom EPA-e (Revasco et al. 2005). Enteralnu prehranu na sondu ili stomu moguće je primjeniti kod težih kahektičnih bolesnika kod kojih je probavni sustav u funkciji, ali nije moguć dostatan peroralni unos. (Arends et al. 2006). Parenteralna prehrana primjenjuje se samostalno ili u kombinaciji s djelomično enteralnom prehranom u bolesnika koji ne podnose preoralni unos ili enteralnu prehranu sondom zbog oštećenja probavnog sustava (Fearon et al. 2003). Enteralna prehrana prvi je izbor pri primjeni nutritivne potpore u većine onkoloških bolesnika.

Glavna prehrambena strategija očituje se u dostatnom unosu EPA-e koja ima važnu imunomodulacijsku ulogu. Potrebno je osigurati visok udio masti i nizak udio ugljikohidrata u odnosu na ukupne energetske potrebe oboljelog jer stanice novotvorina imaju deficit enzima potrebnih za razgradnju masti, pa time energiju osiguravamo oboljelom, a ne novotvorini. Unos bjelančevina također treba povećati u odnosu na ukupne energetske potrebe u cilju kompenzacije povećane glukoneogeneze i razgradnje bjelančevina. Važna je prisutnost antioksidansa u prehrani, osobito vitamina A, C, E te selena i cinka jer su oni markeri oksidativnog

stresa te prebiotika i topljivih prehrambenih vlakana kao zaštite sluznice cijeva uslijed zračenja i kemoterapije.

S prehrambenom potporom treba početi što ranije, kod prvih znakova nedostatnog energetske-nutritivnog unosa. Provokativna je, ali i opravdana tvrdnja da indikacija za primjenu nutritivnog liječenja postoji u gotovo svakog bolesnika s dijagnosticiranom zloćudnom bolesti (Krznić et al. 2007). Pravilno provedena nutritivna potpora znatno utječe na vjerovanje bolesnika u povoljan ishod liječenja, a time i na poboljšanje kvalitete života (Revasco et al. 2005).

### **6.3. Prevencija i liječenje mišićnog katabolizma**

Održavanje ili oporavak funkcionalnog statusa ostvaruje se prije svega održavanjem i oporavkom mase skeletnih mišića. Teoretski, to je moguće ostvariti na dva načina: inhibirajući mišićni katabolizam ili stimulirajući anabolizam mišićnih proteina.

Dugo se pokušavalo zaustaviti katabolizam skeletnih mišića „uzvodnim pristupom” baziranom uglavnom na činjenici da su proinflammatorni citokini odgovorni za razgradnju mišića. Testirani su lijekovi koji inhibiraju sintezu i otpuštanje citokina, pentoxifylin, thalidomid, melatonin, statini, ACE-inhibitori i inhibitori COX-2, zatim lijekovi i molekule koje interferiraju s djelovanjem citokina, anticitokinska protutijela, suramin (SUR), antiinflamatorni citokini IL-12, IL-15. Rezultati istraživanja bili su razočaravajući, što bi mogla biti posljedica kronične interferencije s upalnim i imunim odgovorom cijelog tijela pacijenata s karcinomom (Muscaritoli et al. 2006).

Sve bolje poznavanje biokemijskog i molekularnog mehanizma razgradnje mišićnih proteina u fiziološkim i patološkim uvjetima dovelo je do novog, selektivnijeg „nizvodnog pristupa” koji se osniva na direktnoj inhibiciji proteosoma farmakološkim ili nutricionalnim manipulacijama. Farmakološki inhibitori proteosoma još su u fazi ispitivanja i bez konačnog zaključka. Imunonutricija se može definirati kao modulacija aktivnosti imunskog sustava ili modulacija posljedica aktiviranja imunskog sustava pomoću nutrijenata ili osobitih sastojaka u pripravcima koji se daju u količinama većim od onih normalno prisutnih u prehrani (Grimble 2005). Hrana bogata omega-3 masnim kiselinama pripada u imunomodulacijsku prehranu (Elia et al. 2006).

Prehrambena eikozapentaenska kiselina (EPA) je jedini zasad poznati nutritivni suplement koji raznim mehanizmima interferira s djelovanjem proteosoma.

EPA je polinezasićena omega-3 masna kiselina dugačkog lanca koju sintetiziraju morske alge. EPA se prirodno nalazi u dubokomorskim ribama s visokim sadržajem masti – losos, skuša, haringa i sardine, koje jedu te alge. Tim slijedom, kad ljudi jedu ribe stvaraju zalihe EPA-e koje se razlikuju sukladno prehranbenim navikama populacija i pojedinaca. Unos jednostruko nezasićenih masnih kiselina ili različitih vrsta višestruko nezasićenih masnih kiselina prehranom uvjetuje sastav masnih kiselina membranskih fosfolipida u imunskim stanicama i stanicama ciljnih tkiva na koje djeluju citokini. EPA je sastavni dio staničnih membrana te metabolički prekursor prostaglandina i leukotriena koji su manje upalni od onih koji proizvode druge PUFA-e (polinezasićene masne kiseline). U studijama na životinjama i ljudima, prehrambena EPA-a, riblje ulje ili čista EPA, povezuje se sa širokim spektrom povoljnih učinaka kod stanja pretjeranih upala, kao na primjer umanjena proizvodnja proinflatornih citokina, smanjivanje upalnog odgovora, umanjena aktivnost faktora koji potiče proteolizu (PIF) (Tisdale & Beck 1991; Wigmore et al. 1997; Jho et al. 2003). Osim toga usporava pad tjelesne mase kod onkološkog bolesnika, produžuje preživljenje te pomaže održanju kvalitete života. Izričito se pokazalo da unos EPA stabilizira težinu kod pacijenata koji je gube uslijed tumora. Wigmore i suradnici proveli su dvije oralne prehrambene EPA studije.

Prva studija provedena je s kapsulama ribljeg uljazvanim Max EPA. Pacijenti s inoperabilnim tumorom gušterače koji su gubili na težini trebali su uzimati do 16 kapsula ribljeg ulja, što je ekvivalent 2g EPA, svaki dan tijekom prosječnog intervala od tri mjeseca. Prosječna promjena težine bila je +0.3 kg/mjesečno (Wigmore et al. 1996).

Druga studija istraživala je odgovor na doziranje. Pacijenti s inoperabilnim karcinomom gušterače su trebali uzimati do 16 kapsula ribljeg ulja od jednog grama, što je ekvivalent 6g EPA (kapsule EPA visoke čistoće nisu dostupne na tržištu). Nije bilo nikakve prednosti sa 6g/dnevno u odnosu na 2 g/dnevno u prethodnoj studiji (Wigmore et al. 2000).

Pacijenti u ovim studijama mogli su stabilizirati svoju težinu. Takvi rezultati su u kontrastu s uobičajenim profilom gubitka težine pacijenata s karcinomom gušterače.

Čini se da je 2g EPA dnevno optimalna doza za stabilizaciju težine. Pacijenti su općenito imali problema u konzumiranju preporučene količine ribljeg ulja (do 16 kapsula dnevno). Neki su se žalili na okus ribe u ustima nakon konzumiranja, miris ribe na koži ili prolazni proljev. Za pozitivne učinke potrebna je dugotrajna primjena. Prvi mjerljivi učinci bilježe se nakon 4-8 tjedana, ali subjektivno poboljšanje i prije. Danas se testira i nova hipoteza koja polazi od činjenica da riblje ulje stabilizira težinu ublažavajući štetne metaboličke i upalne promjene povezane s kaheksijom uzrokovanom karcinomom te da bi u tom slučaju EPA u kombinaciji s energijom, proteinima i mikronutrijentima trebala podržati prirast tjelesne težine i pomoći u izgradnji potpornog mišićnog tkiva, na taj način poboljšavajući fizičku aktivnost i kvalitetu života (Fearon et al. 2003; Moses et al. 2004).

Buduće potencijalne mete "nizvodnog pristupa" u smanjenju mišićne razgradnje su ubikvitin ligaze atrogin-1 i MuRF-1, enzimi koji su specifično izraženi na skeletnim mišićima, a nisu potrebni u rastu i funkciji normalnih mišića. IGF-1 reducira atrogin-1 i MuRF-1 ekspresiju blokiranjem mRNA sintezu in vitro, što daje ovom hormonu moguću terapijsku ulogu u zaustavljanju patološke mišićne proteolize (Muscaritoli et al. 2006).

#### **6.4. Stimulacija anabolizma mišićnih proteina**

Stimulacija mišićnog anabolizma pokušana je anaboličkim androgenim steroidima, velikom obitelji hormona sintetskih derivata testosterona međusobno različitih kemijskih struktura, načina djelovanja, anaboličkih, ali i neželjenih učinaka (Langer et al. 2001). Androgeni steroidi induciraju porast ekspresije mRNA za androgene receptore skeletnih mišića, povećavaju unutarstanično iskorištavanje aminokiselina nastalih razgradnjom proteina te stimuliraju sintezu proteina (Sheffield Moore 2000). Pozitivni učinci zabilježeni su kod nandrolon decanoata i oxandrolona kod opečenih, HIV-pozitivnih te pacijenata s kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti, dok su rezultati kod onkoloških bolesnika još uvijek ograničeni rizikom od opasnih nuspojava (Kennedy & Lawrence 1993).

Kao nova moguća terapija pojavila se indukcija hipertrofije mišića inhibicijom miostatina uz pomoć specifičnih antitijela. No, njihova je uloga još uvijek nejasna i predmet mnogih istraživanja (Whittemore et al. 2003).

**Tablica 2.** Hrvatske smjernice za primjenu eikozapentaenske kiseline (EPA) i megestrol-acetata u sindromu tumorske kaheksije. Prema: Krznarić et al. (2007) Hrvatske smjernice za primjenu EPA-e i MA u sindromu tumorske kaheksije. Liječ Vjesn 129: str. 385.

1. Malnutricija kao sastavni dio sindroma tumorske anoreksije i kaheksije čest je problem u liječenju onkoloških bolesnika
2. Dijagnostika malnutricije provodi se jednostavnim kliničkim indeksima i osnovnim antropometrijskim parametrima
3. Klinička prehrana je važna komponenta potpunog liječenja onkoloških bolesnika u raznim stadijima bolesti. Sindrom tumorske kaheksije javlja se i u najranijim stupnjevima bolesti.
4. Ovisno o stupnju tumorske kaheksije dijetetski pristup je ovakav: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) dijetetski savjet o vrsti prihvatljivih namirnica</li> <li>b) dodatak standardnoj prehrani u obliku oralnih suplemenata gdje posebnu ulogu ima enteralna prehrana s povišenim unosom EPA-e</li> <li>c) enteralna prehrana na sondu ili stomu kod težih kaheksičnih bolesnika s funkcionalnim probavnim sustavom a bez mogućnosti dostatnog oralnog unosa</li> <li>d) djelomična ili potpuna parenteralna prehrana primjenjuje se u bolesnika koji ne toleriraju peroralni unos ili enteralnu prehranu sondom zbog oštećenja probavnog sustava</li> </ol>
5. Enteralna prehrana (visokoproteinska s povišenim unosom EPA-e, 2.2 g/dan) prvi je izbor pri primjeni nutritivne potpore u većine onkoloških bolesnika
6. Megestrol-acetat je učinkovit u liječenju bolesnika sa sindromom anoreksije-kaheksije (400-800 mg/dan) i prvi je izbor u farmakoterapiji sindroma tumorske anoreksije-kaheksije
7. Primjena megestrol-acetata i enteralne prehrane s povišenim unosom EPA-e u trajanju od najmanje 8 tjedana poželjna je terapijska kombinacija

## 7. Zaključak

Njega onkoloških bolesnika napreduje nevjerojatnom brzinom i prognoze osoba oboljelih od karcinoma bolje su nego ikad prije. Vjek kao i kvaliteta života važni su ciljevi terapije.

Unatoč velikom razvoju i pronalasku lijekova za liječenje karcinoma, vrlo mali napredak je postignut u terapiji tumorske kaheksije. Njena incidencija i danas je visoka među onkološkim bolesnicima. Ovo je i klinički vreoma važno jer značajno utječe i na sam tijek osnovne bolesti. Ipak, posljednjih nekoliko godina značajno smo napredovali u razumijevanju same patofiziološke osnove i mehanizama koji dovode do propadanja i trošenja tijela pacijenata s karcinomima, što je rezultiralo otkrivanjem mnogih potencijalnih terapeutskih meta i dovelo nas korak bliže njihovom zaustavljanju.

Tumorska kaheksija i posljedično tjelesno propadanje neugodno je i frustrirajuće stanje, kako za bolesnike i njihove obitelji, tako i za liječnike koji se suočavaju sa stanjem koje je teško liječiti. Nažalost, nerijetko je i sama svijest o važnosti tumorske kaheksije još uvijek premala i među zdravstvenim djelatnicima koji skrbe o onkološkim bolesnicima. Posljedično, ozbiljno narušenje nutritivnog statusa i propadanje tijela i dalje su čest slučaj u pacijenata s karcinomima (Laviano et al. 2005). Pothranjenost bolesnika osim što pogoršava sam ishod liječenja uzrokujući smanjeni odgovor na onkološko liječenje, povećava i učestalost i težinu nuspojava, komplikacija, infekcija te produženih i neplaniranih hospitalizacija, smanjujući kvalitetu života, a u konačnici dovode i do povećane smrtnosti. Rano potporno liječenje ima velik značaj u produljenju preživljenja bolesnika. Iako uvelike zanemarena u standardnom liječenju onkoloških bolesnika, nutritivna potpora neupitno je važan dio terapijskog spektra i sve je više priznata kao način na koji je moguće pomoći spriječiti, odgoditi, i/ili liječiti kaheksiju uzrokovanu karcinomom. Različite metaboličke promjene uzrokuju gubitak tjelesne težine kod onkoloških bolesnika, a EPA normalizira neke od tih promjena. U kombinaciji s dodatnim kalorijama i proteinima dokazano pridonosi porastu tjelesne mase, povećava mišićnu masu, povećava razinu fizičke aktivnosti i samim time poboljšava kvalitetu života.

Ciljevi liječenja karcinoma ovise o stanju pacijenta i stupnju karcinoma. Ako se karcinom identificira rano i pacijent je inače dobro, cilj je liječenje karcinoma. Ako je

karcinom došao do uznapredovanog stupnja, cilj liječenja je kontrolirati karcinom usporavanjem rasta i sprečavanjem metastaza. U slučaju uznapredovalog karcinoma kad izlječenje ili remisija nisu vjerojatni, cilj liječenja je palijacija.

U svim stupnjevima ključni cilj je održavanje i unapređivanje kvalitete života, obično olakšavanjem simptoma (Silvestri et al. 1998). Važno je dodati život godinama, a ne samo godine životu.

## **8. Zahvale**

Veliku zahvalnost dugujem svom mentoru prof.dr.sc. Stjepku Pleštini, koji je, usprkos brojnim obavezama, uložio vrijeme i trud te me savjetovao i pomagao mi u izradi ovog diplomskog rada.

Veliko hvala mojoj cijeloj obitelji, sestri Ivi i prijateljici Lei na neizmjernej pomoći i bezuvjetnoj podršci u svakom trenutku moga školovanja.

Posebno se zahvaljujem svojim roditeljima kojima pripisujem najveću zaslugu za ono što sam postigla jer su uvijek bili tu uz mene, pružili mi podršku, pomoć, razumijevanje i ljubav.



## 9. Literatura

- 1) Arends J, Bodoky G, Bozzetti F et al. (2006) ESPEN Guidelines on enteral nutrition: non-surgical oncology. *Clin Nutr* 25:245-259.
- 2) Barber MD, Ross JA, Fearon KC (1999) Cancer cachexia. *Surg Oncol* 8:133–141.
- 3) Bing C, Bao Y, Jenkins J, Sanders P, Manieri M, Cinti S, Tisdale MJ, Trayhurn P (2004) Zinc-alpha2-glycoprotein, a lipid mobilizing factor, is expressed in adipocytes and is upregulated in mice with cancer cachexia. *Proc Natl Acad Sci USA* 101:2500-2505.
- 4) Davies M (2005) Nutritional screening and assessment in cancer – associated malnutrition. *Eur J Oncol Nurs* 9(2):64-73.
- 5) Dempsey DT, Feurer ID, Knox LS et al. (1984) Energy expenditure in malnourished gastrointestinal cancer patients. *Cancer* 53:1265-1273.
- 6) Dewys et al. (1980) *Am J Med.* 69 (4):491-497.
- 7) Edelman MJ, Gandara DR, Meyers FJ, et al. (1999) Serotonergic blockade in the treatment of the cancer anorexia-cachexia syndrome. *Cancer* 86:684–688.
- 8) Eley HL and Tisdale MJ (2007) Skeletal muscle atrophy, a link between depression of protein synthesis and increase in degradation. *J. Biol. Chem.* 282, 7087-7097. doi:10.1074/jbc.M610378200
- 9) Elia M, Van Bokhorst-de van der Schueren MA et al. (2006) Enteral (oral or tube administration) nutritional support and eicosapentaenoic acid in patients with cancer: a systematic review. *Int J Oncol* 28:5-23.
- 10) Esper D, Harb W (2005) The cancer cachexia syndrome: a review of metabolic and clinical manifestations. *Nutr Clin Pract* 20:369-376.
- 11) Fearon KC, Preston T (1990) Body composition in cancer cachexia. *Infusionstherapie*.17 (Suppl 3):63–66.
- 12) Fearon KC (1992) The mechanisms and treatment of weight loss in cancer. *Proc Nutr Soc* 51:251–265.
- 13) Fearon KC et al. (2003) Effect of a protein and energy dense N-3 fatty acid enriched oral supplement on loss of weight and lean tissue in cancer cachexia: a randomised double blind trial. *Gut* 52:1479–1486.

- 14) Fearon KC, Barber MD, Moses AG et al. (2006) Double-blind, placebo-controlled, randomized study of eicosapentaenoic acid diester in patients with cancer cachexia. *J Clin Oncol* 24:3401-3407.
- 15) Fearon KC, Strasser F, Anker SD, et al. (2011) *Lancet Oncol*.12(5):489-95.
- 16) Fide E, Bregman T, Kirkham TC (2005) Endocannabinoids and food intake: newborn suckling and appetite regulation in adulthood. *Exp Biol Med (Maywood)* 230(4):225–234.
- 17) Fredix EW, Soeters PB, Wouters EF, Deerenberg IM, von Meyerfeldt MF, Saris WH. (1991) Effect of different tumor types on resting energy expenditure. *Cancer Res* 51:6138–6141.
- 18) Geels P et al. (2000) Palliative effect of chemotherapy: objective tumor response is associated with symptom improvement in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 18:2395–2405.
- 19) Gogos CA, Ginopoulos P, Salsa B et al. (1998) Dietary omega-3 polyunsaturated fatty acid plus vitamin E restore immunodeficiency and prolong survival for severely ill patients with generalized malignancy: A randomized control trial. *Cancer* 8:395-402.
- 20) Gomes MD, Lecker SH, Jagoe RT, Navon A, Goldberg AL. (2001) Atrogin-1, a muscle specific F-box protein highly expressed during muscle atrophy. *Proc Natl Acad Sci USA* 98:14440–14445.
- 21) Gordon JN, Green SR, Goggin PM (2005) Cancer cachexia, *Q J Med* 98:779-788.
- 22) Grimble RF (2003) Nutritional therapy for cancer cachexia. *Gut* 52:1391–1392.
- 23) Grimble RF (2005) Immunonutrition. *Curr opin Gastroenterol* 21:216-222.
- 24) Huhmann MB, Cunningham RS (2005) Importance of nutritional screening in treatment of cancer – related weight loss. *Lancet Oncol* 6:334-343.
- 25) HZJZ (2014) Incidencija raka u Hrvatskoj 2012. Zagreb: Bilten 2014:37.
- 26) Inui A (2002) Cancer anorexia - cachexia syndrom: current issues in research and management. *CA Cancer J Clin* 52:72-91.
- 27) Isenring EA, Capra S, Bauer JD (2004) Nutrition intervention is beneficial in oncology outpatients receiving radiotherapy to the gastrointestinal or head and neck . *Br J Cancer* 91:447-452.
- 28) Jagoe RT, Redfern CP, Roberts RG, Gibson GJ, Goodship TH (2002) Skeletal muscle mRNA levels for cathepsin B, but not components of the ubiquitin-

- proteasome pathway, are increased in patients with lung cancer referred for thoracotomy. *Clin Sci* 102:353–361.
- 29) Jatoi A, Windschitl HE, Loprinzi CL et al. (2002) Dronabinol versus combination therapy for cancer-associated anorexia: a North Central Cancer Treatment study. *J Clin Oncol* 20:567–573.
  - 30) Jatoi A, Kumar S, Sloan JA, Nguyen PL (2003) On appetite and its loss. *J Clin Oncol* 21(Suppl 9):79-81
  - 31) Jho et al. (2003) *Am Surg* 69:32-36.
  - 32) Kaegi E (1998) Unconventional therapies for cancer: Hydrazine sulfate. *CMAJ* 158(10):1327–1330.
  - 33) Kardinal CG, Loprinzi CL, Schaid DJ, et al. (1990) A controlled trial of cyproheptadine in cancer patients with anorexia and/or cachexia. *Cancer* 65:2657–2662.
  - 34) Kennedy MC, Lawrence C (1993) Anabolic steroid abuse and cardiac death. *Med J Aust* 158:346–348.
  - 35) Klein TW, Lane B, Newton CA, et al. (2000) The cannabinoid system and cytokine network. *Proc Soc Exp Biol Med* 225:1–8.
  - 36) Krznarić Ž et al. (2007) Hrvatske smjernice za primjenu EPA-e i MA u sindromu tumorske kaheksije. *Liječ Vjesn* 129:381–386.
  - 37) Kwak KS, Zhou X, Solomon V, Baracos VE, Davis J, Bannon AW, Boyle WJ, Lacey DL, Han HQ (2004) Regulation of protein catabolism by muscle-specific and cytokine-inducible ubiquitin ligase E3α-II during cancer cachexia. *Cancer Res* 64:8193–8198.
  - 38) Langer CJ, Hoffman JP, Ottery FD (2001) Clinical significance of weight loss in cancer patients: rationale for the use of anabolic agents in the treatment of cancer-related cachexia. *Nutrition* 17(1 Suppl):1–20.
  - 39) Laviano A and Meguid MM (1996) Nutritional issues in cancer management. *Nutrition* 12:358-371.
  - 40) Laviano A et al. (2003) Cancer anorexia: clinical implications, pathogenesis, and therapeutic strategies. *Lancet Oncol* 4:686–694.
  - 41) Laviano A, Meguid MM, Inui A et al. (2005) Therapy insight: cancer anorexia-cachexia syndrome – when all you can eat is yourself. *Nat Clin Pract Oncol* 2:158-165.

- 42) Lieffers JR, Mourtzakis M, Hall KD, McCargar LJ, Prado CM, Baracos VE (2009) A viscerally driven cachexia syndrome in patients with advanced colorectal cancer: contributions of organ and tumor mass to whole-body energy demands. *Am J Clin Nutr.* 89 (4):1173–1179.
- 43) Lindmark L, Bennegard K, Eden E, Ekman L, Schersten T, Svaninger G et al. (1984) Resting energy expenditure in malnourished patients with and without cancer. *Gastroenterology* 87:402–408.
- 44) Loprinzi CL, Schaid DJ, Dose AM, Burnham NL, Jensen MD (1993) Body-composition changes in patients who gain weight while receiving megestrol acetate. *J Clin Oncol* 11:152–154.
- 45) Lorite MJ, Smith HJ, Arnold JA, et al (2001) Activation of ATP- ubiquitin – dependent proteolysis in skeletal muscle in vivo and murine myoblasts in vitro by a proteolysis-inducing factor (PIF). *Br J Cancer* 85:297-302.
- 46) Moses AW et al. (2004) Reduced total energy expenditure and physical activity in cachectic patients with pancreatic cancer can be modulated by an energy and protein dense oral supplement enriched with n-3 fatty acids. *Br J Cancer* 90:996–1002.
- 47) Muscaritoli M, Bossola M, Aversa Z, Bellantone R, Rossi Fanelli F (2006) Prevention and treatment of cancer cachexia: New insights into an old problem. *European Journal of Cancer* 42:31–41. doi:10.1016/j.ejca.2005.07.026
- 48) Mutlu E, Mobarhan S (2000) Nutrition in the care of the cancer patient. *Nutr Clin Care* 3:3-23.
- 49) Ovesen L, Allingstrup L, Hannibal J, Mortensen EL, Hansen OP (1993) Effect of dietary counseling on food intake, body weight, response rate, survival, and quality of life in cancer patients undergoing chemotherapy: a prospective, randomized study. *J Clin Oncol* 11:2043–2049.
- 50) Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Vidal PM, et al. Dietary counseling improves patients outcomes: a prospective, randomized, controlled trial in colorectal cancer patients undergoing radiotherapy. *J Clin Oncol* 2005;23(7):1431–8.
- 51) Ryden L, Waeber B, Ruilope LM, Mancia G, et al. (2008). The management of the type 2 diabetic patient with hypertension - Too late and too little: Suggested improvements. *Blood Pressure* 17(5-6):250-259.

- 52) Shaw JH, Wolfe RR (1987) Fatty acid and glycerol kinetics in septic patients and in patients with gastrointestinal cancer. The response to glucose infusion and parenteral feeding. *Ann Surg.* 205(4):368–376.
- 53) Sheffield Moore M (2000) Androgens and the control of skeletal muscle protein synthesis. *Ann Med* 32:181–186.
- 54) Silvestri G, Pritchard R, Welch HG (1998) Preferences for chemotherapy in patients with advanced NSCLC descriptive study based on scripted interviews. *BMJ* 317:771-775.
- 55) Tisdale and Beck (1991) *Biochem Pharmacol* 41:103-107.
- 56) Tisdale MJ (1997) Biology of Cachexia, *Journal of the National Cancer Institute*, Vol. 89, No. 23
- 57) Tisdale MJ (2002) Cachexia in cancer patients. *Nat Rev Cancer* 2:862–871.
- 58) Tisdale MJ (2003) The ‘cancer cachectic factor’. *Support Care Cancer* 11:73-78.
- 59) Tintignac LA, Lagirand J, Batonnet S, Sirri V, Leibovitch MP, Leibovitch SA (2005) Degradation of MyoD mediated by the SCF (MAFbx) ubiquitin ligase. *J Biol Chem* 280:2847–2856.
- 60) Todorov PT, McDevitt TM, Meyer DJ, Ueyama H, Ohkubo I, Tisdale MJ (1998) Purification and characterization of a tumour lipid-mobilizing factor. *Cancer Res* 58:2353–2358.
- 61) Watchorn TM, Waddell ID, Dowidar N, Ross JA (2001) Proteolysis inducing factor regulates hepatic gene expression via the transcription factors NFκB and STAT3. *FASEB J.* 15:562–564.
- 62) Watchorn T M, Dowidar N, Dejong CH, Waddell ID, Garden OJ, Ross JA (2005) The cachectic mediator proteolysis inducing factor activates NF-kappaB and STAT3 in human Kupffer cells and monocytes. *Int. J. Oncol.* 27:1105–1111.
- 63) Wigmore, et al. (1996) *Nutrition* 96:27-30.
- 64) Wigmore, et al. (1997) *Br J Cancer* 75:106-109.
- 65) Wigemore SJ, Barber MD, Ross JA, et al. (2000) Effect of oral eicosapentaenoic acid on weight loss in patients with pancreatic cancer. *Nurt Cancer* 36:177-184.
- 66) Whittmore LA, Song K, Li X, et al. (2003) Inhibition of myostatin in adult mice increases skeletal muscle mass and strength. *Biochem Biophys Res Commun* 300:965–971.
- 67) Yoshizawa F (2004) Regulation of protein synthesis by branched-chain amino acids in vivo. *Biochem Biophys Res Commun* 313:417–422.

## 10. Životopis

Rođena sam 22.5.1991. u Zadru u Republici Hrvatskoj. Školovanje sam započela 1998. godine u Osnovnoj školi Petra Preradovića u Zadru.

Godine 2006. upisala sam Gimnaziju Jurja Barakovića, prirodoslovno-matematički smjer, u Zadru. Maturirala sam 2010. godine s odličnim uspjehom.

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisala sam 2010. godine. Prisustvovala sam na 9., 10. i 11. „CROatian Student Summit“ kongresu, međunarodnom znanstvenom skupu studenata i mladih znanstvenika biomedicinskog područja.

Aktivno se služim engleskim i njemačkim jezikom. Informatički sam pismena. Posjedujem vozačku dozvolu B kategorije.