

**Кахексія при онкологічних захворюваннях.**

**Патогенез (огляд літератури).**

Сенютович Р.В.<sup>1</sup>, Іващук О.І.<sup>1</sup>, Гонца А.О.<sup>2</sup>, Бабін В.Д.<sup>2</sup>, Унгурян В.П.<sup>1</sup>

1. Буковинський державний медичний університет

2. Чернівецький обласний клінічний онкологічний диспансер

**Резюме:** Розвиток кахексії при раку є мультифакторним процесом. Точний патогенез метаболічних зрушень при кахексії до кінця не в'яснений.

**Ключові слова:** рак, патогенез, кахексія.

**Кахексия при онкологических заболеваниях.**

**Патогенез (обзор литературы).**

Сенютович Р.В., Иващук А.И., Гонца А.А., Бабин В.Д., Унгурян В.П.

Буковинский государственный медицинский университет

**Резюме:** Развитие кахексии при раке является мультифакторным процессом. Точный патогенез метаболіческих нарушений при кахексии до конца не выясненный.

**Ключевые слова:** рак, патогенез, кахексия.

**Cachexia by cancer. Pathogenesis.**

Senjutovich R.W., Ivaschuk O.I., Gontsa A.O., Babin B.D., Ungurian V.P.

Bukovinian State Medical University

**Abstract:** Devepment of cancer cachexia is multifactoral. Exact pathogenesis of metabolic disturbances by cachexia is not completely cleared.

**Key words:** cancer, cachexia, pathogenesis.

Втрата маси тіла (кахексія) – це складний, неспецифічний синдром багатьох онкологічних захворювань (K.C. Fearon, 2006; Kern et al., 1988). Вона веде до слабкості, анемії, зниження опірності організму та сприяє виникненню інфекційних ускладнень.

Вперше синдром описаний Гіппократом (грецьк. kakos – «погана річ», hexus – «стан існування»).

Цікавість українських онкологів до проблем ракової кахексії невелика. Принаймі за останні 20 років майже не з'явилось публікацій з цієї проблеми, що можна пояснити двома обставинами:

- вважають, що кахексія з'являється у хворих в термінальних стадіях хвороби;
- вважають, що не існує ефективних методів лікування кахексії.

На сайті Pub-med раковій кахексії присвячено біля 3800 робіт, в пошуковій системі Google наведені численні оглядові статті.

Кажексія з'являється різних періодах онкологічної хвороби, в тому числі, коли хворому можливо провести оперативне, променеве або хіміотерапевтичне лікування. Короткочасну доопераційну корекцію кахексії сьогодні проводять хіба-що хірурги-онкологи.

Питання патогенезу кахексії складні. Загалом в сучасній літературі висвітлюють наступні аспекти цього синдрому.

- Енергетичний баланс при кахексії
- Анорексія, її причини – роль нейропептидів;
- Жирова клітковина. Зміни при кахексії. Ліпідмобілізуєчий фактор (цинк  $\alpha_2$  глікопротеїн).
- Фактор некрозу пухлин  $\alpha$  (кахектин).
- Інтерлейкін 1, 6 та інтерферон –  $\gamma$ .
- Скелетні м'язи. Контроль синтезу протеїнів при кахексії.
- Деградація протеїнів.
- Апоптоз в скелетних м'язах.
- Протеоліз-індукуючий фактор.
- Глюкокортикоїди.
- Ангіотензин II.
- Сигнальний шлях активіну.

В представленому огляді літератури ми уникаємо надмірної деталізації

біохімічних та фізіологічних процесів, що супроводжують кахексію зважаючи, що робота направлена в основному до практичного лікаря – онколога.

При розгляді матеріалів щодо патогенезу кахексії слід врахувати наступні обставини:

- Є речовини, які виділяються пухлиною і яких немає в здоровому організмі (наприклад, токсогормон, ППФ, які і викликають кахексію).
- Існують зміни медіаторів біохімічних і фізіологічних процесів, які продукуються організмом людини і пухлиною (TNF- $\alpha$ , інтерлейкіни).
- В процесі мутацій, що призводять до виникнення пухлини, утворюються цілком нові генетичні продукти, які впливають на стан живлення.
- «Чисто» фізіологічні механізми, що зумовлені симптомами пухлини (нудота, болі тощо) і які порушують прийом їжі.
- Паранеопластичні процеси (гіперпродукція кортикостероїдів).

Argiles et al (2011) дають таке визначення кахексії. Це «комплексний» метаболічний синдром, що поєднується із слабкістю, характеризується втратою м'язової маси з або при відсутності втрати жирової маси. Визначальним симптомом кахексії є втрата ваги (з корекцією на затримку рідини). Анорексія, запалення, інсулін-резистентність, втрата білків м'язів найчастіше пов'язані з кахексією. Автори розробили класифікацію важкості кахексії за 100 бальною системою (cachexia score CASCO).

Fearon et al (2011) наводять дані міжнародного консенсусу щодо визначення кахексії. Це мультифакторний синдром, що характеризується втратою скелетної м'язової маси і який не може бути повністю усунений відповідною підтримкою живлення (conventional nutritional support) і веде до прогресуючих функціональних порушень.

Критерії недостатнього живлення (кахексії).

- Втрата маса більш ніж 10 % за останні 6 місяців або 5 кг в останні 4 тижні
- Актуальна маса нижча від 80 % оптимальної

- Рівень альбуміну нижче 3,5 г\л
- Обсяг плеча менше 90 % від належного
- Товщина складки на трицепсах менше від 90 % належної.

Запропонована 10-ти бальна проста шкала оцінки симптомів раку, в т.ч. кахексії при паліативному лікуванні раку т.зв. Edmonton Symptom Assesment Skale (ESAS) (Narducci et al, 2011).

Jimenez et al (2011) використали кластер (clusters) (SC) симптомів для характеристики кахексії. Вживання було пов'язане з числом SC (при SC 0 – 52 дні) при SC 3-4 – 19 днів) ( $P < 0,001$ ).

Кахексія супроводжується вторинними (S-Nis) симптомами – nutrition impact symptoms (симптоми, що оприділяються порушенням живлення – як нудота і т.п.), гіпогонадизмом і гіперметаболізмом (Del Fabbra et al, 2011).

Для характеристики кахексії використовують т.з. шкалу ризику живлення (nutrining risk score NRS).

Вивчена епідеміологію кахексії хворих з раком шлунка в Іспанії. Серйозні проблеми з харчуванням були у 68%, анорексія – 42,2%, 97,6% хворих вимагали додаткового нутритивного лікування.

Tsai et al. (2006) проаналізували симптоми у термінальних онкологічних хворих, у 45% відмічали виражену кахексію.

Fox et al. (2009), розробили діагностичний код для ракової кахексії. З 8541 онкологічних хворих кахексію виявили у 42,4%.

Mariani et al (2011) вивчили втрату ваги у 1556 хворих застосовуючи множинну модель регресії (multiple regression models) і номограми. Втрата ваги відмічена у 71% хворих, вона була клінічно значимою у 589 хворих (38%).

Розрізняють наступні причини анорексії – кахексії у онкологічних хворих:

- Психогенні фактори
- Депресія
- Стрес
- Відраза до окремих видів їжі.

Зумовлені пухлиною:

- Обструкція
- Біль
- Метастази
- Зміна обміну речовин

Зумовлені онкотерапією:

- Нудота, блювота
  - Стomatит
  - Діарея
  - Ксеростомія
  - Мальдигестія, мальабсорбція

Втрата апетиту, як одна з причин кахексії може виникати внаслідок психічних змін, або бути наслідком терапії (в т. ч. цитостатиками).

Порушення обміну білків, жирів та вуглеводів при раковій кахексії представлені в таблиці.

Таблиця

### Порушення обміну речовин в онкологічних хворих.

<p><b><u>Жировий обмін.</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Гіперліпідемія;</li> <li>- Підвищений ліполіз;</li> <li>- Зниження активації ліпопротеїнази сироватки крові;</li> <li>- Підвищений вміст вільних жирних кислот.</li> </ul>
<p><b><u>Білковий обмін.</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Підвищений обмін загального білку;</li> <li>- Редукований синтез білків в м'язах;</li> <li>- Знижений амінокислотний баланс (глутамат, аланін, лейцин, тиронін), фенілаланін підвищений;</li> <li>- Збільшений синтез білків у печінці;</li> <li>- Негативний баланс азоту.</li> </ul>
<p><b><u>Вуглеводний обмін.</u></b></p>

- Обмін глюкози і глюконеогенез підвищений;
- Резистентність до інсуліну;
- Анаеробний гліколіз і молочна кислота збільшені.

Blum et al (2011) провели поістинно геркулесову роботу, вивчивши роботи з проблем кахексії з 1976 по 2007 рік (14.344 цитувань, 1275 абстрактів статей, 585 повних текстів статей). Загалом вивчені різні аспекти патогенезу кахексії у 6325 хворих. Анорексія і зменшений прийом їжі (decreased nutritional intake) мало корелювали з втратою ваги. Автори підкреслюють значення підвищеного катаболізму.

Mahmoud et al (2011) анорексію відмітили у половини хворих з втратою ваги. Виявляли зміни в чутливості до солодкої та солоної їжі, змінене сприйняття кислої їжі.

Siren (2010) при раковій кахексії відмітили порушення розподілу цинку в організмі та його дизгомеостаз.

Dev et al (2011) показали у хворих з кахексією значне зниження рівня вітаміну D.

Donohoe et al (2011) розглядаючи механізми кахексії та можливе клінічне їх використання, вказують на множинні шляхи їх виникнення – прокахектичні та протизапальні сигнали від злоякісних клітин, системні запальні процеси в організмі та поширенні метаболічні зміни.

Fudim et al (2011) у виникненні анорексії надають значення взаємозв'язкам між центральними апетитрегулюючими структурами, запальними процесами і нейрогормональною активацією.

Macdonald (2011) підкреслює значення хронічного запального стану (chronic inflammatory state-cis) у хворих з кахексією.

Гормональні та метаболічні порушення характерні для всіх форм раку (Heber et al. 1992).

В механізмах ракової кахексії основне значення мають підвищений базальний рівень метаболізму, збільшення виходу енергії в комбінації з

системним метаболізмом ліпідів та жирової клітковини (Тоomev et al. 1995).

Збільшена протеасомна активність м'язів корелює з важкістю хвороби при раку. Убіквітін-протеасом-протеоліз має менше значення в гіперкатаболізмі м'язової маси при раковій кахексії (Bossola et al. 2003).

Поліморфізм генів інтерлейкіну-1 бета та інтерлейкіну 1- рецептора антагоніста гена мають прогностичне значення для кахексії-анорексії у хворих на рак шлунка (Graziano et al. 2005).

Huang et al. (2005) вказують на роль лектинів в раковій кахексії і вказують, що їх рівень залежить не тільки від жирової маси, гормону росту та інсуліну.

На взаємозв'язок гену інтерлейкіну-1бета і ракової кахексії вказують Zhang et al. (2007).

Krzystek-Korpacka et al. (2008) вказали, що втрата ваги тіла пов'язана з циркулюючими IL-1, IL-6, IL-8, TNF-alpha, VEGF-A, VEGF-C - кінінами.

Вони ж в 2008 році виявили, що кахексія при гастроезофагальному раку пов'язана з протеїнами гострої фази і прискореним ангиогенезом.

Skipworth et al. (2010), наголошують на значенні масспектрометрії у виявленні протеїнів - біомаркерів ракової кахексії. Протеїни виходять в сечу з кахектичних м'язів і можуть бути добрими біомаркерами. Показником зменшення м'язової маси є концентрація креатинінкінази плазми. Авторами виділено біля 49 нових протеїнів. Серед раніше виділених протеїнів для маркеру кахексії мають значення міозини, цитоскелетні білки (альфа-спектрін, нісхарін), протеїни асоційовані з мікротубулами (мікротубула-актін зв'язуючий фактор, мікротубула-асоційований протеїн-1в, каппа-легкі ланцюги імуноглобулінів і цинк-альфа 2 глікопротеїн). Вони є маркерами ракової кахексії.

Argiles et al. (2007) розглядають катаболічні медіатори ракової кахексії і поділяють їх на 2 групи – ті, що продукуються пухлиною і гуморальні фактори (цитокіни).

Fearon et al. (2008), вказує, що ключовими ланцюгами ракової кахексії є втрата ваги, знижений прийом їжі, системні запалення. Лікування кахексії

повинно бути мультифакторним. Необхідні нові біомаркери для належної стратифікації хворих, більш специфічна техніка для визначення м'язової маси та фізичної активності.

Inui (1999), вивчав стан нейрорегуляції у розвитку ракової кахексії – анорексії. Ряд цитокінів – фактор некрозу пухлин альфа, інтерлейкіни 1 та 6, IFN-gamma, лейкемія інгібуючий фактор, ціліарний нейротрофічний фактор є медіаторами ракової кахексії. Цитокіни постійно стимулюють онкогені нейропептиди, такі як кортикотропін, рилізінг фактор, нейропептид, оріксигенний пептид. Відкритий меланін-концентруючий гормон.

Sun et al. (2010), показали взаємозв'язок між геном полімеразного інтерлейкіну-10 і кахексією у китайців з раком шлунка.

TNF –  $\alpha$  (кахектин), цитокіни, інтерферон – 4, інтерлейкін впливають на проміжний обмін, пригнічують апетит. TNF –  $\alpha$  гальмує активність ліпопротеїнліпази, зменшує масу жирової тканини, підвищує обмін глюкози, веде до втрати білків м'язів.

В заключення відмітимо основні ланки патогенезу ракової кахексії.

- Збільшені енерговитрати в спокої, за рахунок збільшеного термогенезу в скелетних м'язах внаслідок експресії розщеплених (uncoupling) протеїнів та посиленого циклу Ror1.

- втрати жирової тканини – збільшений ліполізис продуктами пухлини і господаря.

- втрати скелетних м'язів → депресія синтезу протеїнів → деградація протеїнів.

- деградація протеїнів → збільшена активність убіквітин – протеасом та лізосом.

- зменшений синтез білків – зменшений рівень фактору 4F, зв'язування метіонил+РНК до 40S рибосомальної підоддиниці, збільшення фосфорилування eIF<sub>2</sub>.

- м'язову атрофію спричиняють пухлинний протеоліз-індукуючий фактор та TNF- $\alpha$ , ангіотензин II, глюкокортикоїди.



На ці ланки патогенезу кахексії загалом спрямовані сучасні пошуки методів лікування (таргетна терапія). Про це мова в наступній статті.

**Висновок:** в розвитку ракової кахексії у онкологічних хворих задіяні численні фактори. Порушення та причини метаболізму у хворих з кахексією до кінця не розкриті.

### **Література.**

1. Argiles JM, Busquets S, Moore-Carrasco R, Fiqueras M, Almendro V, Lopez-Soriano FJ. Targets in clinical oncology: the metabolic environment of the patient. Division of Palliative Care. University of Ottawa, Canada. MChasen@bruyere.org Front Biosci. 2007 May 1;12:3024-51.

2. Arqiles J.M. The cachexia score (CASCO): a new tool for staging cachectic cancer patients / J.M. Arqiles, F.J. Lopez-Soriano, M.Toledo [et al] // J Cachex Sarcopenia Muscle. 2011 Jun;2(2):87-93.

3. Blum D. Cancer cachexia: A systematic literature review of items and domains associated with involuntary weight loss in cancer / D.Blum, A. Omlin, V.E. Baracos [et al] // Crit Rev Oncol Hematol. 2011 Oct;80(1):114-44.

4. Bossola M, Muscaritoli M, Costelli P, Grieco G, Bonelli G, Pacelli F, Rossi Fanelli F, Doqlietto GB, Baccino FM. Increased muscle proteasome activity correlates with disease severity in gastric cancer patients. Display Settings: Abstract Ann Surg. 2003 Mar;237(3):384-9

5. Del Fabbro E. Clinical outcomes and contributors to weight loss in a cancer cachexia clinic / E. Del Fabbro, D.Hui, S.Dalai [et al] // J Palliat Med. 2011 Sep;14(9):1004-8. Epub 2011 Jul 27.

6. Dev R. Preliminary Report: Vitamin D Deficiency in Advanced Cancer Patients with Symptoms of Fatigue or Anorexia / R.Dev, E.Del Fabbro, GG. Schwartz [et al] // Oncologist. 2011 Sep 30.

7. Donohoe C.L. Cancer cachexia: mechanisms and clinical implications / C.L.Donohoe, A.M. Ryan, J,V.Reynolds // Gastroenterol Res Pract. 2011:2011:601434. Epub 2011 Jun 13.

8. Fearon K. Definition and classification of cancer cachexia: an international

consensus // K.Fearon, F. Strasser, S.D. Anker [et al] // Lancet Oncol. 2011 May;12(5):489-95. Epub 2011 Feb 4.

9. Fox KM, Brooks JM, Gandra SR, Markus R, Chiou CF. Estimation of Cachexia among Cancer Patients Based on Four Definitions. Display Settings: Abstract J Oncol. 2009;2009:693458

10. Fudim M. Pathophysiology and treatment options for cardiac anorexia / Fudim M, Waqman G, Altschul R. [et al] // Curr Heart Fail Rep. 2011 Jun;8(2):147-53.

11. Graziano F, Ruzzo A, Santini D, Humar B, Tonini G, Catalano V, Berardi R, Pizzagalli F, Ardumi F, Bear\*!, Scartozzi M, Cascinu S, Testa E, Ficarelli R, Maqnani M. Prognostic role of interleukin-1beta gene and interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphisms in patients with advanced gastric cancer. J Clin Oncol. 2005 Apr 1;23(10):2339-45.

12. Heber D, Tchekmedvian NS. Pathophysiology of cancer: hormonal and metabolic abnormalities. Abstract Oncology. 1992;49 Suppl 2:28-31.

13. Huang Q, Zhang X, Jiang ZW, Liu BZ, Li N, Li JS. Hypoleptinemia in gastric cancer patients: relation to body fat mass, insulin, and growth hormone. J Parenter Enteral Nutr. 2005 Jul-Aug;29(4):229-35.

14. Inui A. Cancer anorexia-cachexia syndrome: are neuropeptides the key? Department of General Surgery, Qingdao University Medical College and Hospital, Shandong Province, China. Display Settings: Abstract Cancer Res. 1999 Sep 15;59(18):4493-501.

15. Jimenez A. Symptom clusters in advanced cancer / A. Jimenez, R. Madero, A. Alonso [et al] // J Pain Symptom Manage. 2011 Jul;42(1):24-31. Epub 2011 Mar 12.

16. Kern K.A. Cancer cachexia / K.A. Kern, J.A. Norton // JPEN J Parenter Enteral Nutr. 1988 May-Jun;12(3):286-98.

17. Krzystek-Korpacka M, Matusiewicz M, Diakowska D, Grabowski K, Blachut K, Kustrzeba-Wojcicka I, Terlecki G, Gamian A. Acute-phase response proteins are related to cachexia and accelerated angiogenesis in gastroesophageal cancers. Clin Chem Lab Med. 2008;46(3):359-64.

18. Macdonald N. Chronic inflammatory states: their relationship to cancer prognosis and symptoms / N.Macdonald // J R Coll Physicians Edinb. 2011 Sep;41(3):246-53.
19. Mahmoud FA. A Pilot Study of Taste Changes Among Hospice Inpatients With Advanced Cancer / F.A. Mahmoud, A.Aktas, D.Walsh [et al] Am J Hosp Palliat Care. 2011 Mar 10.
20. Mariani L. Weight loss in cancer patients: a plea for a better awareness of the issue / L.Mariani, S. Lo Vullo, F. Bozzetti [et al] // Support Care Cancer. 2011 Jan 6.
21. Narducci F. Symptom improvement as prognostic factor for survival in cancer patients undergoing palliative care: a pilot study / F.Narducci, R.Grande, L. Mentuccia [et al] // Support Care Cancer 2011 Jun 19.
22. Siren PM. Systemic zinc redistribution and dyshomeostasis in cancer cachexia / P.M. Siren, M.J.Siren // J Cachex Sarcopenia Muscle. 2010 Sep;1(1):23-33.
23. Skipworth RJ, Stewart GD. Bhana M, Christie J. Sturgeon CM. Guttridge DC. CronshawAD. Fearon KC. Ross JA. Mass spectrometric detection of candidate protein biomarkers of cancer cachexia in human urine. Display Settings: Abstract Int J Oncol. 2010 Apr;36(4):973-82.
24. Sun F. Sun Y, Zhang D, Zhang J. Song B, Zheng H. Association of interleukin-10 gene polymorphism with cachexia in Chinese patients with gastric cancer. Ann Clin Lab Sci. 2010 Spring;40(2):149-55.
25. Toomev D. Redmond HP. Bouchier-Haves D. Mechanisms mediating cancer cachexia. Display Settings: Abstract Cancer. 1995 Dec 15;76(12):2418-26.
26. Tsai JS, WuCH. Chiu TY, Hu WY, Chen CY. Symptom patterns of advanced cancer patients in a palliative care unit. Palliat Med. 2006 Sep;20(6):617-22.
27. Zhang D. Zheng H. Zhou Y. Tang X. YuB, Li J. Association of IL-1 beta gene polymorphism with cachexia from locally advanced gastric cancer. BMC Cancer. 2007 Mar 14;7:45.