

Лікування ракової кахексії.

Сенютович Р.В.¹, Иващук О.І.¹, Гонца А.О.², Бабін В.Д.², Унгурян В.П.¹

1. Буковинський державний медичний університет

2. Чернівецький обласний клінічний онкологічний диспансер

Резюме: В лікуванні ракової кахексії надають значення нутритивній терапії, введенню анаболічних гормонів, мегестролу-ацетату, ориксигенних засобів. Значного прогресу в лікуванні ракової кахексії не досягнуто.

Ключові слова: рак, кахексія, лікування.

Лечение раковой кахексии.

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

Буковинский государственный медицинский университет

Резюме: В лечении раковой кахексии придают значение нутритивной терапии, введению анаболических гормонов, мегестрола-ацетата, ориксигенных средств. Значительного прогресса в лечении раковой кахексии не достигнуто.

Ключевые слова: рак, кахексия, лечение.

The treatment of cancer cachexia.

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

Bukovinian State Medical University

Abstract. Nutritional therapy is most important in the treatment of cancer cachexia. Some hormone and orixigend medicaments are used. Any progress in the treatment of cachexia is not observed.

Key words: cancer, stomach, cachexia, treatment.

З проблемами лікування кахексії стикається кожен онколог.

Основні положення щодо напрямів і ефективності лікування кахексії

такі:

- необхідний регулярний нутритивний скринінг з використанням доказових методів інструментальної діагностики (Ferquson et al, 1999);
- існують докази щодо ефективності лікування кахексії на виживання хворих при проведенні променевої терапії (Isenzihg et al, 2006);
- є певні докази щодо покращення якості життя внаслідок нутритивної терапії, особливо при застосуванні імунохарчування (Gianotti et al, 2002; Giger et al, 2007; Mudge et al, 2010; Senkal et al, 1999; Xu et al, 2006);
- в термінальних стадіях хвороби додаткове харчування (в т.ч. парентеральне) не подовжує життя хворих;
- вивченню підлягає ефективність корекції живлення при проведенні хіміотерапії (Isenzihg et al, 2006);
- кожен онкологічний заклад повинен мати доступ до практичного лікаря дієтолога (Isenring et al. 2010, 2008; Bauer et al, 2006; Glare et al, 2010; Cerantola et al, 2011; Zheng et al, 2007; Marik et al, 2010).

Всі дослідження вказують на необхідність індивідуалізації харчування.

Перевагу віддають ентеральному харчуванню (Fearon et al, 2008). Протипоказаннями до нього є важка діарея, ентерит, непрохідність, панкреатит. При неможливості прийому рідкої їжі – можна застосувати зондове харчування спеціальними сумішами, які не спричиняють інфікування (є стерильними) і є збалансованими.

Високомолекулярні дієти застосовують при шлунковому харчуванні, низькомолекулярні при кишковому (назодуоденальний зонд, тонкокишковий зонд).

Парентеральне живлення застосовують короткочасно в низькокалорійному варіанті. Воно включає 5 % розчин глюкози, 5 % розчин амінокислот і 10 – 20 % розчин жирів.

В день дають 35 – 45 ккал/кг маси тіла. 55 % енергії поповнюється за рахунок вуглеводів, 30 % жирів, 15 % - білків. Рідин 40 мл/кг. в день. Тривалість введення 12 – 24 години. Мікроелементи. Глютамін.

Глюкокортикоїди та анаболіки виявляють короточасну дію (з патогенетичної точки зору глюкокортикоїди не слід застосовувати).

Антагоніст серотоніну Cyproheptadin покращує апетит але не компенсує втрату маси.

З гестагенів рекомендують мегестерол – ацетат у дозі 160 мг/день.

З інших медикаментів, які застосовують переважно за рубежом, слід згадати:

- Прокінетики (Metoclopramid, Cisaprid)
- Hydrozinsulfat
- Indometacin
- Pentoxifyllin
- Anti – TNF – α , Antiinterferon – γ антитіла
- Cannabinoide
- EPA (Dewey et al, 2007)
- В-оxy-В-methylbutyrat.
- Нестероїдні протизапальні препарати.

Дані клініки Mayo підкреслюють значення мегестролу-ацетату в лікуванні ракової кахексії (Loprinzi et al. 1990).

Bozzetti et al. (2000), вивчили кінетику білків при раковій кахексії у хворих з втратою ваги 14-30%. Парентеральне харчування включало 33-40 ккал/кг в день і 1,4 – 1,7г амінокислот в день на кг. Загальний синтез білка збільшився з $3,39 \pm 1,04$ до $6,05 \pm 0,48$ г\кг\день.

Nod et al. (2009), пропонує для лікування ракової кахексії глютамін.

Oskenga et al. (2005), вважають позитивним застосування додаткового ентерального та парентерального харчування.

Mantovani et al. (2006) у хворих з раковою анорексією-кахексією застосували з успіхом таку схему лікування:

Поліфенозін – 400мг. Антиоксиданти -300мг, alpha-lipoic acid + 2, carbocysteine lysine salt +400mg/d, vitaminE + 30,000 IU\д, vitamin A + 500mg\д, vitamin C, 2cans PUFA (eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic

acid), 500mg medroxyprogesterone acetate, 200mg cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib. Тривалість лікування 4 місяці, схема ефективна у більшості хворих.

Liu et al. (2005), застосували для лікування ракової кахексії lacton і 3 *atractylodes macrocephala* Koidz.

В 2010 році Mantovani et al порівняли 5 різних способів лікування ракової кахексії у 332 хворих.

1 група – medroxyprogesteron 500mg, megestrol acetat 320 mg.

2 – eicosapentaenoic acid (EPA)

3 – L-carnitine 4g\д

4 – thalidomide 200mg\д

5 – комбінація всіх методів.

Найкращі результати одержують при застосуванні всіх 4 способів.

Позитивна дія мегестролу ацетату підкреслена в цілому ряді досліджень (800 мг, орально щоденно) (Loprinzi et al., 1999; Deutsch et al., 2004; Berstain et al., 1998; Frever et al., 1996 давали його в дозах 160мг/24 години до 1600 мг/24 години.

Паліативний ефект при раковій кахексії мають окреотиди (Dean, 2001).

Chermesh et al. (2010), застосували парентеральне харчування в домашніх умовах з явищами стенозу вихідного відділу шлунка (8 хворих). Медіана виживання склала 140 днів (20 – 783 днів).

Nq et al. (1991), наголошують на обмежену ефективність сучасного парентерального харчування при раковій кахексії і підкреслюють значення анаболічних препаратів, гормональної терапії та помірної лікувальної терапії.

Otterv et al. (1998), вважають, що в основі лікування повинні лежати:

орексигенні препарати – стимулятори апетиту, антикатаболічні агенти та антицитологічні, анаболічні агенти (в основному гормональні).

Barber (2011) вважають доцільним застосування нестероїдних препаратів та риб'ячого жиру.

Chasen et al. (2011), застосували для лікування анорексії-кахексії новий

клас імуномодуляторів – ОНР 118. Протягом місяців застосування цього препарату одержало покращення у всіх 21 хворих.

Argils et al (2010) наголошує, що монотерапія кахексії, як правило неефективна. Існує два напрями комбінованої терапії, які є найбільш важливими – антинатаболічні та анаболічні препарати, які ведуть до синтезу таких важливих макромолекул, як скоротливі протеїни.

Грелін – це природній ліганд гормону росту (GH) – до рецептору GHS-R. Це орексігенний засіб, він стимулює апетит і секрецію GH. Має позитивну дію в катаболічних ситуаціях, в тому числі при раковій кахексії (Nass et al. 2011, Akamizu et al. 2010, Leqakis et al. 2009). Грелін стимулює прийом їжі через гіпоталамічні нейрони, зменшує утилізацію жирів (Angelidis et al, 2010).

Талідомід (100мг, на ніч, 2 тижні) покращував анорексію у більшості хворих.

Laviano et al (2011) показали, що речовини, які зменшують запальні процеси і зміцнюють імунну систему збільшують рівень ремісії при цитостатичній терапії, підвищують життя хворим. Необхідне адекватне живлення і модуляція метаболізму додатковими і поєднаними (complementary) методами.

Висновки: в лікуванні кахексії при раку мають значення гормонотерапія, ентеральне та парентеральне харчування, протизапальні засоби. Запропоновані численні медикаментозні засоби. Результати лікування кахексії малозадовільні.

Література.

1. Akamizu T, Kanqawa K. Ghrelin for cachexia. J Cachex Sarcopenia Muscle. 2010 Dec; 1(2): 169-176. Epub 2010 Dec 17.
2. Angelidis G. Current and potential roles of ghrelin in clinical practice / G.Angelidis, V.Valotassiou, P.Georgoulas // J. Endocrinol Invest. 2010 Dec 33(11):832-38.

3. Argils JM, Busquets S, Moore-Carrasco R, Fiqueras M, Almendro V, López-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.
4. Barber MP. Cancer cachexia and its treatment with fish-oil-enriched nutritional supplementation. Display Settings: Abstract Nutrition. 2001 Sep;17(9):751-5.
5. Bauer J, Capra S. Intensive nutrition intervention improves outcomes in patients with cancer cachexia receiving chemotherapy - a pilot study. Support. Care Cancer.2005; 13:270-274
6. Bauer J, Isenring E, Ferguson M. Evidence to support dietary counselling with radiotherapy. J Support Oncol. 2008;6(8);Nov/Dec 354-5.
7. Bauer JD, Ash S, Davidson WL, Hill JM, Brown T, Isenring EA. et al Evidence based practice guidelines for the nutritional management of cancer cachexia. Nutr Diet.2006;63:S3-S32.
8. Berstein LM [Megestrol acetate as hormone therapy in oncology], Service de radiothérapie-oncologie, centre hospitalier Lyon-Sud, Pierre-Benite, France. Display Settings. Abstract Vopr Onkol. 1998;44(2):142-8.
9. Bozzetti F, Gavazzi C, Ferrari P, Dworzak F. Effect of total parenteral nutrition on the protein kinetics of patients with cancer cachexia. Abstract Tumori. 2000 Sep-Oct;86(5):408-11.
10. Cerantola Y, Hübner M, Grass F, Demartines N, Schäfer M. Immunonutrition in gastrointestinal surgery. Br J Surg. 2011;98:37-48.
11. Chasen M, Hirschman SZ, Bhargava R. Phase II study of the novel peptide-nucleic acid OHR118 in the management of cancer-related anorexia/cachexia. Display Settings: Abstract J Am Med Dir Assoc. 2011 Jan;12(1):62-7.
12. Chermesh I, Mashiach T, Amit A, Haim N, Papier I, Efergan R, Lachter J, Eliakim R. Home parenteral nutrition (HTPN) for incurable patients with cancer with gastrointestinal obstruction: do the benefits outweigh the risks?

- Display Settings: Abstract Med Oncol. 2011 Mar;28(1):83-8.
13. Dean A. The palliative effects of octreotide in cancer patients. Display Settings: Abstract Chemotherapy. 2001;47 Suppl 2:54-61.
 14. Deutsch J, Kolhouse JF. Assessment of gastrointestinal function and response to megestrol acetate in subjects with gastrointestinal cancers and weight loss. Support Care Cancer. 2004 Jul;12(7):503-10. Epub 2004 Apr 3.
 15. Dewey A, Baughan C, Dean T, Higgins B, Johnson I. Eicosapentaenoic acid (EPA, an omega-3 fatty acid from fish oils) for the treatment of cancer cachexia. Cochrane Database Syst Rev. 2007;(1):CD004597.
 16. Fearon K, von Meyenfeldt M, Moses A, van Geenan R, Roy A, Gouma D, et al. The 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. 2003;52:1479-1486.
 17. Fearon KC. Cancer cachexia: developing multimodal therapy for a multidimensional problem. Eur J Cancer. 2008 May;44(8): 1124-32.
 18. Ferguson M, Capra S, Bauer J, Banks M. Development of a valid and reliable malnutrition screening tool for adult acute hospital patients. Nutrition. 1999;15:458-464
 19. Ferguson ML, Bauer J, Gallagher B, Capra S, Christie DR, Mason BR. Validation of a malnutrition screening tool for patients receiving radiotherapy. Australas Radiol 1999;43:325-327.
 20. Frever G, Catimel G, Merrouche Y. [Synthetic progestational hormones in the treatment of neoplastic cachexia]. Rev Med Interne. 1996;17(1):79-84.
 21. Gianotti L, Braga M, Nespoli L, Radaelli G, Beneduce A, Di Carlo V. A randomised controlled trial of preoperative oral supplementation with a specialised diet in patients with gastrointestinal cancer Gastroenterology 2002;122:1763-1770.
 22. Giger U, Büchler M, Farhai J, Berger D, Hüsler J, Schneider H, et al. Perioperative immunonutrition suppresses perioperative inflammatory response in patients with major abdominal surgery - A randomise controlled

- pilot study. *Ann Surg Oncol*. 2007; 14 (10):2798-2806.
23. Glare P, Jongs W, Zafiroopoulos B. Establishing a cancer nutrition rehabilitation program (CNRP) for ambulatory patients attending an Australian cancer center. *Support Care Cancer*. 2010; Mar (Epub).
 24. Hopkinson JB. The emotional aspects of cancer anorexia / J.B.Hopkinson
 25. Isenring E, Capra S, Bauer J. Nutrition intervention is beneficial in oncology outpatients receiving radiotherapy to the gastrointestinal, head or neck area. *Br J Ca*. 2004;91:447-452.
 26. Isenring E, Cross G, Daniels L, Kellett E, Koczwara, B. Validity of the malnutrition screening tool as an effective predictor of nutritional risk in oncology outpatients receiving chemotherapy. *Support. Care Cancer*. 2006;14:1152-1156.
 27. Isenring E, Hill J. Davidson W. Brown T, Baumgartner L. Kaegi K, et al. Evidence- based practice guidelines for the nutritional management of patients receiving radiation therapy. *Nutr Diet*; 2008;65 (Suppl 1): S1-S18
 28. 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.
 29. Laviano A. Beyond anorexia-achexia. Nutrition and modulation of cancer patients' metabolism: Supplementary, complementary or alternative anti-neoplastic therapy? / A.Laviano, M.Seelaender, K.Sanchez-Lara // *Eur J. Pharmacol*. 2011 Jul 27
 30. Leqakis I. Stathopoulos J, Matzouridis T, Stathopoulos GP. Decreased plasma ghrelin levels in patients with advanced cancer and weight loss in comparison to healthy individuals. *Anticancer Res*. 2009 Oct;29(10):3949-52.
 31. Liu Y. Ye F. Qiu GQ, Zhang M. Wang R, He QY. Cai Y. [Effects of lactone I from *Atractylodes macrocephala* Koidz on cytokines and proteolysis-inducing factors in cachectic cancer patients]. *Yi Da Xue Xue*

- Bao. 2005 Oct;25(10): 1308-11.
- 32.Loprinzi CL. Ellison NM. Goldberg RM, Michalak JC. Alleviation of cancer anorexia and cachexia: studies of the Mayo Clinic and the North Central Cancer Treatment Group. *Semin Oncol.* 1990 Dec; 17(6 Suppl 9):8-12.
 - 33.Loprinzi CL. Johnson PA. Jensen M. Megestrol acetate for anorexia and cachexia. *Abstract Oncology.* 1992;49 Suppl 2:46-9.
 - 34.Mantovani G. Randomised phase III clinical trial of 5 different arms of treatment on 332 patients with cancer cachexia. *Med Pharmacol Sci.* 2010 Apr;14(4):292-301.
 - 35.Marik PE, Zaloga GP Immunonutrition in high-risk surgical patients: a systematic review and analysis of the literature. *JPEN J Parenter Enteral Nut.* 2010;34:378-386
 - 36.Mudge L, Isenring E, Jamieson G. Review of immunonutrition in patients with oesophageal carcinoma. *Dis Esophagus.* 2010, DOI: 10.1111/j.1442-2050.2010.01117.x
 - 37.Nass R, Gavlinn BP, Thorner MO. The ghrelin axis in disease: Potential therapeutic indications. *Mol Cell Endocrinol.* 2011 Feb 25.
 - 38.Nod JE. L-glutamine use in the treatment and prevention of mucositis and cachexia: a naturopathic perspective. *Inteor Cancer Ther.* 2009 Dec;8(4):409-15. Epub 2009 Nov 25.
 - 39.Nq EH, Lowrv SF. Nutritional support and cancer cachexia. Evolving concepts of mechanisms and adjunctive therapies. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1991 Feb;5(1):161-84.
 - 40.Ockenga J. Valentini L. Review article: anorexia and cachexia in gastrointestinal cancer. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005 Oct 1 ;22(7):583-94.
 - 41.Otterv FD. Walsh D. Strawford A. Pharmacologic management of anorexia/cachexia. *Semin Oncol.* 1998 Apr;25(2 Suppl 6):35-44.
 - 42.Senkhal M, Zumtobel V, Bauer K, Marpe B, Wolfram G, Frei A. et al. Outcome and cost-effectiveness of perioperative enteral immunonutrition in patients undergoing elective upper gastrointestinal tract surgery. *Arch Surg.*

1999;134:1309-1316

43. Xu J, Zhong Y, Jing D, Wu Z. Perioperative enteral immunonutrition improves postoperative outcome in patients with gastrointestinal cancer. *World J Surg.* 2006;30:1284-1289.
44. Zhang D, Zheng H, Zhou Y, Tang X, Yu B, Li J. Association of IL-1 beta gene polymorphism with cachexia from locally advanced gastric cancer. *BMC Cancer.* 2007 Mar 14;7:45.
45. Zheng Y, Li F, Qi B, Luo B, Sun H, Liu S, et al. Application of perioperative immunonutrition for gastrointestinal surgery: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2007;16 (Suppl 1):253-257.