

Bölüm 8

TÜMÖR KAŞEKSİSİ VE YÖNETİMİ

Hatice KARAGÖZ¹

TANIM

Kaşeksi sözcüğü Yunanca iki kelimenin birleşiminden oluşmuştur. Bunlar kötü anlamındaki “kakos” ve durum anlamındaki “hexis” sözcükleridir (1). Kanser kaşeksi ise, pek çok faktörün rol oynadığı, konvansiyonel beslenme destekleriyle tam olarak düzeltilemeyen ve beraberinde yağ kitlesi kaybının eşlik ettiği ya da etmediği, iskelet kas kitlesinde sürekli bir kayıp ve fiziksel işlevlerde gerileme ile karakterize oldukça kompleks bir sendromu tanımlamaktadır (2). Kaşeksi, yaşam kalitesini olumsuz etkilemesinin yanında, kanser tedavisine toleransı ve hastaların genel sağkalımını da azaltmaktadır (3). Kaşeksi, kanser dışında kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kronik kalp yetmezliği, kazanılmış immün yetmezlik sendromu (AIDS), multipl skleroz, tüberküloz, civa intoksikasyonu, ailesel amiloid polinöropatisi ve hormonal eksiklikler gibi birçok farklı tıbbi duruma eşlik edebilir (4,5).

PREVALANS

Kaşeksi sendromu kanser hastalarında hem morbidite hem de mortalitenin önemli bir sebebidir ve progresif kaşeksi, daha kısa sağkalım süresi ile kötü prognozu gösterir ve tüm kanser ölümlerinin yaklaşık % 20'sini oluşturur (6,7). Kanser hastalığının seyri esnasında hastaların %30-80'inde kilo kaybı gelişir. 6 ay içinde % 10 ya da fazlası bir kilo kaybı durumunda kanser kaşeksisinden bahsedilir

ki bu hastalarda kilo verme oranı ve verilen kilo miktarı doğrudan sağkalım ile ilişkilidir (4).

KLİNİK BULGULAR

Kaşeksiyle ilgili klinik bulgular arasında aşırı zayıflık, anoreksi (azalmış besin alımı), asteni, hipoglisemi, hipoalbuminemi, anemi, hiperlipidemi, laktik asidoz, karaciğer fonksiyonlarında bozulma, glukoneogenezde artış, glikoz intoleransı, iç organlarda atrofi ya da hipertrofi, iskelet kaslarında atrofi ve anerji sayılabilir (8).

KAŞEKSİ EVRELERİ

Kaşeksi sendromunda; prekaşeksi, kaşeksi ve refrakter kaşeksi olmak üzere 3 aşama tanımlanmıştır.

Prekaşeksi: Kilo kaybının % 5'ten az olduğu, anoreksi ve bozulmuş glikoz toleransı gibi erken klinik ve metabolik işaretlerle karakterize evredir (2).

Kaşeksi: Son 6 ay içerisinde %5'in üzerinde kilo kaybı veya vücut kitle indeksi (VKİ)'nin 20 kg/m²'den düşük olması durumu ya da sarkopeni varlığında kilo kaybının %2'den fazla olması durumudur. Besin alımı azalmıştır ve sistemik inflamasyon gözlenir (2).

Refrakter kaşeksi: Bu evrede aktif katabolizma veya kaşektik faktörlerin varlığı nedeniyle kilo kaybının aktif yönetimi artık mümkün değildir.

¹ İç Hastalıkları Uzmanı, Acıbadem Kayseri Hastanesi, haticeeverest@hotmail.com

alımını üzerindeki etkilerinin ise tutarsız olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada, beslenme müdahalesi enerji alımında önemli bir artış (günde 430 kcal) ve 1.9 kg'lık bir kilo artışı ile ilişkilendirilmiş; iştah ve global hayat kalitesi üzerinde de olumlu etkisi saptanmıştır (62).

SONUÇ

Kanser kaşeksisi tedavi edilemeyen bir hastalık olarak kabul edilmekte ve kanser hastalarının% 20'sinden fazlasının ölümünden sorumlu olduğu tahmin edilmektedir. Her ne kadar kanser kaşeksisi gelişimi ve progresyonunda suçlanan mekanizmalar araştırılmaya devam etse de, son on yılda bu durumun yönetiminde önemli ölçüde iyileşmeler sağlanmıştır. Şu anda kanser kaşeksisi ile ilgili tüm tedaviler palyatif olarak kabul edilse de yeni ajanlar hastanın yaşam süresinde ve yaşam kalitesinde iyileşme sağlamıştır. Olağan antineoplastik ajanlar kanseri tedavi etme yeteneğine sahiptir, ancak birçok durumda kaşeksiyi kötüleştirir. Gelecekte bu hastalıkla ilgili sağlanacak ilerlemeler, kanser progresyonunu engelleyecek ve hastanın yaşam kalitesini iyileştirme yeteneğine sahip tedavi ajanlarının geliştirilmesi ile gerçekleştirilecektir (19).

KAYNAKLAR

- Vinci E, Rampello E, Zanolli L, et al. Serum carnitine levels in patients with tumoral cachexia. *Eur J Intern Med* 2005;16:419-423.
- Fearon K, Strasser F, Anker SD, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *The Lancet Oncology*. 2011;12(5):489-495.
- Tisdale MJ. Cancer cachexia. *Langenbecks Arch Surg*. 2004;389(4):299-305.
- Tisdale MJ. Mechanisms of cancer cachexia. *Physiol Rev* 2009;89:381-41.
- Fearon K, Arends J, Baracos V. Understanding the mechanisms and treatment options in cancer cachexia. *Nat Rev Clin Oncol* 2013;10:90-99.
- Tisdale MJ, Dhese JK. Inhibition of weight loss by omega-3 fatty acids in an experimental cachexia model. *Cancer Res*. 1990;50(16):5022-5026.
- Loberg RD, Bradley DA, Tomlins SA, et al. The lethal phenotype of cancer: the molecular basis of death due to malignancy. *CA Cancer J Clin*. 2007;57(4):225-241.
- Lanzkowsky P. (2010). *Manual of pediatric hematology and oncology*. (5th edit). Academic Press; p. 913-5.
- Mantovani G, Madeddu C. Cancer cachexia: medical management. *Support Care Cancer* 2010;18: 1-9.
- Straub RH, Cutolo M, Buttgerit F, et al. Energy regulation and neuroendocrine-immune control in chronic inflammatory diseases. *J Intern Med* 2010;267:543-560.
- Blum D, Omlin A, Baracos VE, et al. Cancer cachexia: a systematic literature review of items and domains associated with involuntary weight loss in cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2011;80:114-144.
- Deans DA, Tan BH, Wigmore SJ, et al. The influence of systemic inflammation, dietary intake and stage of disease on rate of weight loss in patients with gastro-oesophageal cancer. *Br J Cancer* 2009; 100:63-69.
- Reeds PJ, Fjeld CR, Jahoor F. Do the differences between the amino acid compositions of acute-phase and muscle proteins have a bearing on nitrogen loss in traumatic states? *J Nutr* 1994;124: 906-910.
- Ross JA, Fearon KC. Eicosanoid-dependent cancer cachexia and wasting. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002;5:241-248.
- Haslett PA. Anticytokine approaches to the treatment of anorexia and cachexia. *Semin Oncol* 1998; 25:53-57.
- Banks WA. Anorectic effects of circulating cytokines: role of the vascular blood-brain barrier. *Nutrition* 2001;17:434-437.
- Moldawer LL, Copeland EM. Proinflammatory cytokines, nutritional support, and the cachexia syndrome: interactions and therapeutic options. *Cancer* 1997;79:1828-1839.
- Tijerina AJ. The biochemical basis of metabolism in cancer cachexia. *Dimens Crit Care Nurs* 2004; 23:237-243.
- Aoyagi T, Terracina KP, Raza A, et al. Cancer cachexia, mechanism and treatment. *World J Gastrointest Oncol* 2015;7(4):17-29.
- Laviano A, Meguid MM, Yang ZJ, et al. Cracking the riddle of cancer anorexia. *Nutrition* 1996;12:706-710.
- Albrecht JT, Canada TW. Cachexia and anorexia in malignancy. *Hematol Oncol Clin North Am* 1996;10:791-800.
- Mihara M, Hashizume M, Yoshida H, et al. IL-6/IL-6 receptor system and its role in physiological and pathological conditions. *Clin Sci (Lond)* 2012;22:143-159.
- Fearon KC, Barber MD, Falconer JS, et al. Pancreatic cancer as a model: inflammatory mediators, acute-phase response, and cancer cachexia. *World J Surg* 1999;23:584-588.
- Barber MD, Fearon KC, Tisdale MJ, et al. Effect of a fish oil-enriched nutritional supplement on metabolic mediators in patients with pancreatic cancer cachexia. *Nutr Cancer* 2001;40:118-124.
- Stephens NA, Fearon KC. Anorexia, cachexia and nutrition. *Medicine* 2007;36:78-81.
- Fearon KC, Glass DJ, Guttridge DC. Cancer cachexia: mediators, signaling, and metabolic pathways. *Cell Metab*. 2012;16(2):153-166.
- Dworzak F, Ferrari P, Gavazzi C, et al. Effects of cachexia due to cancer on whole body and skeletal muscle protein turnover. *Cancer* 1998;82:42-48.
- Vaughan VC, Martin P, Lewandowski PA. Cancer cachexia: impact, mechanisms and emerging treatments. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2013;4:95-109.
- Fredrix EW, Soeters PB, Wouters EF, et al. Effect of different tumor types on resting energy expenditure. *Cancer Res* 1991;51:6138-6141.
- Rigaud D, Hassid J, Meulemans A, et al. A paradoxical increase in resting energy expenditure in malnourished

- patients near death: the king penguin syndrome. *Am J Clin Nutr* 2000; 72:355-360.
31. Shellock FG, Riedinger MS, Fishbein MC. Brown adipose tissue in cancer patients: possible cause of cancer-induced cachexia. *J Cancer Res Clin Oncol* 1986;111:82-85.
 32. Kir S, White JP, Kleiner S, et al. Tumour-derived PTH-related protein triggers adipose tissue browning and cancer cachexia. *Nature*. 2014;513 (7516):100-104.
 33. Penet MF, Bhujwalla ZM. Cancer Cachexia, Recent Advances, and Future Directions. *Cancer J*. 2015;21(2):117-122.
 34. Prado CM, Lieffers JR, McCargar LJ, et al. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *The Lancet Oncology*. 2008;9(7):629-635.
 35. Lieffers JR, Mourtzakis M, Hall KD, et al. 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*. 2009;89(4):1173-1179.
 36. Gray C, MacGillivray TJ, Eeley C, et al. Magnetic resonance imaging with k-means clustering objectively measures whole muscle volume compartments in sarcopenia/cancer cachexia. *Clin Nutr*. 2011;30(1):106-111.
 37. Weber MA, Krakowski-Roosen H, Schroder L, et al. Morphology, metabolism, microcirculation, and strength of skeletal muscles in cancer-related cachexia. *Acta Oncol*. 2009; 48(1):116-124.
 38. Gilabert M, Calvo E, Airoidi A, et al. Pancreatic cancer-induced cachexia is Jak2-dependent in mice. *J Cell Physiol*. 2014;229(10):1437-1443.
 39. Ruiz Garcia V, López-Briz E, Carbonell Sanchis R, et al. Megestrol acetate for treatment of anorexia-cachexia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;3:CD004310.
 40. McCarthy HD, Crowder RE, Dryden S, et al. Megestrol acetate stimulates food and water intake in the rat: effects on regional hypothalamic neuropeptide Y concentrations. *Eur J Pharmacol* 1994;265:99-102.
 41. Mantovani G, Macciò A, Massa E, et al. Managing cancer-related anorexia/cachexia. *Drugs* 2001;61:499-514.
 42. Cheung CK, Wu JC. Role of ghrelin in the pathophysiology of gastrointestinal disease. *Gut Liver* 2013;7:505-512.
 43. Garcia JM, Garcia-Touza M, Hijazi RA, et al. Active ghrelin levels and active to total ghrelin ratio in cancer-induced cachexia. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2920-2926.
 44. Inui A. Cancer anorexia-cachexia syndrome: current issues in research and management. *CA Cancer J Clin* 2002;52:72-91.
 45. Mitchelson F. Pharmacological agents affecting emesis. A review (Part II). *Drugs* 1992;43: 443-463.
 46. Argilés JM, Meijnsing SH, Pallarés-Trujillo J, Guirao X, López-Soriano FJ. Cancer cachexia: a therapeutic approach. *Med Res Rev* 2001;21:83-101.
 47. Jatoi A, Windschitl HE, Loprinzi CL, et al. Dronabinol versus megestrol acetate versus combination therapy for cancer-associated anorexia: a North Central Cancer Treatment Group study. *J Clin Oncol* 2002;20:567-573.
 48. Strasser F, Luftner D, Possinger K, et al. Comparison of orally administered cannabis extract and delta-9-tetrahydrocannabinol in treating patients with cancer-related anorexia-cachexia syndrome: a multicenter, phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial from the Cannabis-In-Cachexia-Study-Group. *J Clin Oncol* 2006;24:3394-3400.
 49. Scarlett JM, Marks DL. The use of melanocortin antagonists in cachexia of chronic disease. *Expert Opin Investig Drugs* 2005;14:1233-1239.
 50. Yamamoto N, Kawamura I, Nishigaki F, et al. Effect of FR143430, a novel cytokine suppressive agent, on adenocarcinoma colon 26-induced cachexia in mice. *Anti-cancer Res* 1998;18:139-144.
 51. Gordon JN, Trebble TM, Ellis RD, et al. Thalidomide in the treatment of cancer cachexia: a randomised placebo controlled trial. *Gut* 2005;54:540-545.
 52. Monk JP, Phillips G, Waite R, et al. Assessment of tumor necrosis factor alpha blockade as an intervention to improve tolerability of dose-intensive chemotherapy in cancer patients. *J Clin Oncol* 2006;24:1852-1859.
 53. Mazzotta P, Jeney CM. Anorexia-cachexia syndrome: a systematic review of the role of dietary polyunsaturated Fatty acids in the management of symptoms, survival, and quality of life. *J Pain Symptom Manage* 2009;37:1069-1077.
 54. Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, et al. Randomized comparison of megestrol acetate versus dexamethasone versus fluoxymesterone for the treatment of cancer anorexia/cachexia. *J Clin Oncol* 1999;17:3299-3306.
 55. Busquets S, Figueras MT, Fuster G, et al. Anticachectic effects of formoterol: a drug for potential treatment of muscle wasting. *Cancer Res* 2004;64:6725-6731.
 56. Kanzaki M, Soda K, Gin PT, et al. Erythropoietin attenuates cachectic events and decreases production of interleukin-6, a cachexia-inducing cytokine. *Cytokine* 2005;32:234-239.
 57. Sanders PM, Russell ST, Tisdale MJ. Angiotensin II directly induces muscle protein catabolism through the ubiquitin-proteasome proteolytic pathway and may play a role in cancer cachexia. *Br J Cancer* 2005;93:425-434.
 58. Springer J, Tschirner A, Haghikia A, et al. Prevention of liver cancer cachexia-induced cardiac wasting and heart failure. *Eur Heart J* 2014;35:932-941.
 59. Huang CF, Lin SS, Liao PH, et al. The immunopharmaceutical effects and mechanisms of herb medicine. *Cell Mol Immunol* 2008;5:23-31.
 60. Kumar NB, Kazi A, Smith T, et al. Cancer cachexia: traditional therapies and novel molecular mechanism-based approaches to treatment. *Curr Treat Options Oncol* 2010;11:107-117.
 61. Lundholm K, Daneryd P, Bosaeus I, et al. Palliative nutritional intervention in addition to cyclooxygenase and erythropoietin treatment for patients with malignant disease: Effects on survival, metabolism, and function. *Cancer* 2004;100:1967-1977.
 62. Baldwin C, Spiro A, Ahern R, et al. Oral nutritional interventions in malnourished patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:371-385.