

# Aktualny stan wiedzy o nowych lekach dla chorych z cechami wyniszczenia nowotworowego

*Clelia Madeddu, Giovanni Mantovani*

Current Opinion in Supportive and Palliative Care 2009, 3: 258-262.

**Dr Madeddu**, Department of Medical Oncology, University of Cagliari, Włochy.

**Dr Mantovani**, Department of Medical Oncology, University of Cagliari, Włochy.

**Adres do korespondencji:**  
Professor Giovanni Mantovani,  
Department of Medical Oncology,  
University of Cagliari, Italy;  
e-mail: mantovan@medicina.unica.it

## CEL PRACY

Niezależnie od trwających od kilku lat zintegrowanych badań podstawowych i klinicznych nie opublikowano wyników rozstrzygających doświadczeń III fazy, jak również nie przyjęto wspólnego stanowiska dotyczącego leczenia niedożywienia. Z tego powodu brakuje praktycznych wytycznych dotyczących zapobiegania i leczenia zaniku mięśni w przebiegu choroby nowotworowej. Celem niniejszego przeglądu jest przedstawienie aktualnych danych o nowych obiecujących lekach i złożonych metodach postępowania u chorych wykazujących cechy wyniszczenia nowotworowego.

## OSTATNIE ODKRYCIA

W codziennej praktyce klinicznej możliwości wyboru metody leczenia z powodu wyniszczenia nowotworowego są bardzo ograniczone. Jediną grupą leków zatwierdzonych do stosowania w Europie są progestageny. Próba wdrożenia kilku preparatów o racjonalnie uzasadnionym działaniu nie powiodła się lub też ich skuteczność nie została jednoznacznie potwierdzona w wynikach badań klinicznych. Do leków tych należą kwas eikozapentaenowy, kanabinoidy, bortezomib oraz przeciwciało monoklonalne przeciw czynnikowi martwicy nowotworu (TNF- $\alpha$ ). Pojawiło się też kilka leków, których działanie przynosi obiecujące wyniki, przy czym nadal pozostają one w fazie badań klinicznych (talidomid, wybiórcze inhibitory cyklooksygenazy 2 [COX-2], mimetyki greliny, oksandrolon, olanzapina). Ponadto coraz lepsze poznanie patofizjologii wyniszczenia nowotworowego i wstępne wyniki obserwacji klinicznych wydają się sugerować, że najskuteczniejsze może być łączenie metod leczenia.

## PODSUMOWANIE

W fazie badań znajduje się wiele obiecujących, nowych leków, ale ich stosowania nie uznaje się jeszcze za postępowanie standardowe. Należą do nich wybiórcze inhibitory COX-2, mimetyki greliny, oksandrolon, wybiórcze modulatory receptorów androgenowych (ostaryna), olanzapina, przeciwciało przeciw IL-6 oraz innowacyjne metody wielokierunkowego, złożonego leczenia. Dostępne dane sugerują, że najskuteczniejszym leczeniem chorych z cechami wyniszczenia nowotworowego może być raczej postępowanie wielokierunkowe niż zastosowanie pojedynczego leku. Potwierdza to ogólna opinia, że wyniszczenie nowotworowe jest procesem o podłożu wieloczynnikowym i dlatego potencjalnie skuteczne leczenie powinno mieć charakter skojarzony.

## SŁOWA KLUCZOWE

wyniszczenie nowotworowe, badania kliniczne, postępowanie skojarzone, nowe leki, cytokiny prozapalne

## WPROWADZENIE

Wyniszczenie jest złożonym zespołem metabolicznym, występującym w przebiegu wielu przewlekłych lub schyłkowych chorób, takich jak nowotwór złośliwy (cancer-related anorexia cachexia syndrome, CACS). Utrata masy ciała, wiodący objaw kliniczny CACS, jest spowodowana głównie utratą masy mięśniowej, charakteryzującą się nasileniem katabolizmu w mięśniach szkieletowych i zmniejszeniem syntezy białek.<sup>1••</sup> Wyniszczenie jest zasadniczo skutkiem zależnego od cytokin rozregulowania systemu obwodowych sygnałów (warunkowanych głównie leptyną, greliną i serotoniną), co odgrywa wiodącą rolę w zaburzeniu równowagi między czynnikami oreksygenicznymi i anoreksygenicznymi, w wyniku czego dochodzi do ograniczenia przyjmowania pokarmu i zwiększenia spoczynkowego wydatkowania energii (resting energy expenditure, REE). Celem niniejszego artykułu jest przedstawienie aktualnych danych na temat nowych leków i skojarzonych metod służących zwalczaniu wyniszczenia nowotworowego na podstawie przeglądu najważniejszych postępów w tej dziedzinie dokonanych w minionym roku. Najbardziej intrygujące doniesienia pochodzą z badań dotyczących wybiórczych inhibitorów cyklooksygenazy (COX) 2, agonistów receptora greliny, oksandrolonu, wybiórczych modulatorów receptorów androgenowych (selective androgen receptor modulators, SARM, ostaryna), olanzapiny, przeciwciał przeciw IL-6 oraz innowacyjnych metod wielokierunkowego leczenia skojarzonego.

## POSTĘPOWANIE U CHORYCH Z WYNISZCZENIEM NOWOTWOROWYM

Optymalną metodą zwalczania CACS jest przyczynowe leczenie przeciwnowotworowe, dzięki któremu można całkowicie odwrócić objawy wyniszczenia. Niestety, u dorosłych chorych na zaawansowany nowotwór stosunkowo rzadko udaje się osiągnąć taki wynik. Inną metodą jest zwiększenie spożycia pokarmów, ale w większości randomizowanych badań z grupą kontrolną poświęconych interwencjom żywieniowym nie wykazano korzystnego wpływu takiego postępowania na zmianę masy ciała ani jakość życia.<sup>2</sup> Przytoczone wyniki przyczyniły się do podjęcia prób wpływania na proces CACS przy użyciu różnych leków, a głównym celem tych działań było łagodzenie objawów. W rzeczywistości, z uwagi na brak opublikowanych wyników rozstrzygających badań III fazy z grupą kontrolną, jak również brak wspólnego stanowiska dotyczącego metod terapeutycznych, mimo kilku lat wysiłków włożonych w prowadzenie prac doświadczalnych i klinicznych nie opracowano dotąd praktycznych wytycznych służących zapobieganiu i leczeniu utraty masy mięśniowej powodowanej przez nowotwór.<sup>3••</sup>

Wśród skutecznych metod terapeutycznych za najlepszą z dostępnych obecnie uznano progestageny, w tym octan medroksyprogesteronu (medroksyprogesterone acetate, MPA). Jako jedyne zostały one zarejestrowane w Europie do leczenia chorych z CACS oraz wyniszczonych w przebiegu AIDS. Wpływ progestagenów na CACS jest jednak ograniczony. Stwierdzono bowiem, że leki z tej grupy powodują zwiększenie masy ciała, poprawę ogólnego samopoczucia i ostatecznie jakości życia, ale nie udowodniono, aby zwiększały one beztłuszczową masę ciała (lean body mass, LBM), co jest zasadniczym celem leczenia. Poza progestagenami, w kilku badaniach przeprowadzonych w ciągu ostatnich 5 lat odnotowano sprzeczne wyniki stosowania wielu leków, mimo racjonalnego uzasadnienia ich potencjalnej aktywności i udowodnionej skuteczności w zwalczaniu wyniszczenia nowotworowego w modelach doświadczalnych. Znalazły się wśród nich leki hamujące wytwarzanie lub uwalnianie cytokin (np. kwas eikozapentaenowy, EPA), ograniczające działanie cytokin (np. infliksymab, antagonisty czynnika martwicy nowotworu [tumor necrosis factor, TNF]  $\alpha$ )<sup>4</sup> oraz hamujące aktywność układu ubikwityna-proteasom (np. bortezomib). Natomiast takie leki, jak np. talidomid, okazały się nieskuteczne zarówno w badaniach doświadczalnych, jak i klinicznych, choć ostateczna ocena ich ewentualnej przydatności wymaga przeprowadzenia dalszych doświadczeń z grupą kontrolną.

## AKTUALNE INFORMACJE O NOWYCH LEKACH

Wśród ograniczonej liczby badań klinicznych poświęconych leczeniu chorych z CACS, w latach 2008-2009 największe zainteresowanie wzbudziły doświadczenia dotyczące wybiórczych inhibitorów COX-2, mimetyków greliny, oksandrolonu, SARM (ostaryna), olanzapiny, przeciwciał przeciw IL-6 oraz innowacyjnych metod skojarzonych, ukierunkowanych na wiele punktów uchwytu. Ponadto w kilku badaniach doświadczalnych zwrócono uwagę na nowe możliwości postępowania, co przedstawiono w końcowej części artykułu.

## Wybiórcze inhibitory COX-2

Badania prowadzone na doświadczalnych modelach zwierzęcych wykazały, że niesteroidowe leki przeciwzapalne, w tym inhibitory COX-2, mogą redukować wyniszczenie dzięki zahamowaniu ogólnoustrojowego procesu zapalnego. Lai i wsp.<sup>5•</sup> oceniali wpływ celekoksybu w badaniu z grupą kontrolną przyjmującą placebo, przeprowadzonym z udziałem 11 chorych wyniszczonych w przebiegu nowotworów narządów głowy i szyi lub układu pokarmowego. Wśród chorych otrzymujących celekoksyb obserwowano zmienne statystycznie zwiększenie masy ciała oraz wskaźnika masy ciała w porównaniu z grupą placebo. Wyniki tego pilo-

tażowego badania powinny stać się zachętą do podjęcia szerszych badań klinicznych oceniających rolę inhibitorów COX-2 w leczeniu chorych wyniszczonych w przebiegu nowotworu. Autorzy niniejszego artykułu przeprowadzili ostatnio prospektywne badanie kliniczne II fazy oceniające wpływ inhibitora COX-2, celekoksybu (w dawce 300 mg/24 h przez 4 miesiące) na kluczowe dla CACS zmienne, takie jak LBM, REE, stężenia cytokin pozapalnych w surowicy oraz zmęczenie. Uczestniczyło w nim 24 chorych na zaawansowane nowotwory wywodzące się z różnych narządów. Obserwowano znaczne zwiększenie LBM i zmniejszenie stężenia TNF- $\alpha$ , a także poprawę siły mięśniowej, jakości życia, stopnia sprawności oraz punktacji w skali rokowniczej Glasgow. U żadnego z chorych nie wystąpiły działania niepożądane 3 lub 4 stopnia. Uczestnicy badania bardzo dobrze spełniali zalecenia i żaden z nich nie zmniejszał rekomendowanej dawki celekoksybu ani nie przerwał leczenia (Mantovani i wsp., dane niepublikowane).

#### Mimetyki greliny z aktywnością oreksygeniczną i anaboliczną

Przedmiotem wielu badań stała się grelina, peptyd złożony z 28 aminokwasów, wytwarzany przez komórki P/D1 żołądka. Pobudza ona wydzielanie hormonu wzrostu (growth hormone, GH) za pośrednictwem receptora wydzielniczego 1a (GHS-1a), poprawia łaknienie za pośrednictwem oreksygenicznego neuropeptydu Y (neuropeptide Y, NPY), a także zmniejsza aktywność nerwów współczulnych. U chorych wyniszczonych w przebiegu niewydolności krążeniowo-oddechowej podawanie syntetycznej ludzkiej greliny skutkowało ograniczeniem zaniku mięśni i poprawą ogólnej wydolności, zaś u zgłaszających jadłowstręt chorych na nowotwory złośliwe poprawiała łaknienie. Strasser i wsp.<sup>6</sup> przydzielili losowo 21 chorych do grupy otrzymującej dożylnie grelinę (w dawce 2 lub 8 mg/kg) albo placebo w ciągu godziny przed obiadem. Spożycie pokarmu i objawy z nim związane nie różniły się między grupami. Chorzy dobrze tolerowali podawanie greliny. W kolejnym randomizowanym badaniu z grupą kontrolną przyjmującą placebo Garcia<sup>7</sup> przez 12 tygodni podawał 81 chorym na nowotwór agonistę receptora GHS, RC-1291 (Anamorelin; Sapphire Therapeutics, Bridgewater, New Jersey, USA). Leczenie skutkowało zwiększeniem całkowitej masy ciała i trendem do zwiększenia LBM w porównaniu z grupą placebo. Nie stwierdzono natomiast zmian w jakości życia. Trzeba jednak podkreślić, że były to badania I lub II fazy z krótkotrwałą obserwacją, zatem ich wyniki należy traktować ostrożnie. Przed upowszechnieniem stosowania greliny należy definitywnie stwierdzić, czy długotrwałe podawanie agonistów receptora GHS chorym jest bezpieczne i skuteczne.<sup>8</sup> Niemniej jednak dotychczasowe obserwacje uzasadniają podjęcie randomizowanych badań z grupą kontrolną.

#### Oksandrolon

Ostatnio przeprowadzono prospektywne randomizowane badanie III fazy porównujące wpływ oksandrolonu (10 mg 24 h/w 2 dawkach) i octanu megestrolu (800 mg 24 h/w 4 dawkach) na masę ciała, składowe ciała i jakość życia. W badaniu uczestniczyło 155 chorych na nowotwór, u których w trakcie chemioterapii nastąpiła utrata masy ciała. Podawanie oksandrolonu skutkowało zwiększeniem LBM, redukcją masy tłuszczowej, a także złagodzeniem zgłaszanego przez chorych jadłowstrętu.<sup>9</sup> Te wstępne wyniki trzeba jednak traktować ostrożnie.

#### Wybiórcze modulatory receptorów androgenowych

Ostatnio opracowano nową klasę SARM wykorzystywanych w zwalczaniu wyniszczenia nowotworowego.<sup>10</sup> Mają one wywierać głównie działanie anaboliczne w mięśniach i układzie kostnym, natomiast ich wpływ androgenowy na większość pozostałych tkanek jest minimalny. Większość SARM przeszła badania przedkliniczne potwierdzające możliwość ich zastosowania (proof-of-concept) i była oceniana pod kątem bezpieczeństwa w badaniach klinicznych I i II fazy.<sup>10</sup>

Evans i wsp.<sup>11</sup> przeprowadzili randomizowane badanie II fazy typu proof-of-concept oceniające aktywność ostaryny, pierwszego leku z klasy SARM, u zdrowych kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn w podeszłym wieku. Na podstawie dwuenergetycznej absorpcjometrii rentgenowskiej (dual energy X-ray absorptiometry, DEXA) i badania przedmiotowego stwierdzono, że stosowanie ostaryny poprawiło LBM. Leczenie ostaryną nie powodowało występowania androgennych działań niepożądanych.

Ostatnio przeprowadzono randomizowane badanie z podwójnie ślełą próbą i grupą kontrolną przyjmującą placebo, w którym uczestniczyło 159 chorych na zaawansowane nowotwory wywodzące się z różnych narządów, w tym z układu krwiotwórczego, u których doszło do utraty masy ciała (średnio o 8,8%). Leczenie ostaryną (1 i 3 mg raz na dobę przez 16 tygodni) spowodowało znaczący klinicznie i znamienny statystycznie przyrost LBM, mierzony za pomocą DEXA oraz poprawę siły mięśniowej podczas wchodzenia na 12-stopniowe schody.<sup>12</sup>

Przedstawione wstępne wyniki należy jednak interpretować ostrożnie i wymagają one potwierdzenia w dalszych badaniach.

#### Olanzapina

Olanzapina, nietypowy lek neuroleptyczny cechujący się dobrze tolerowanym spektrum terapeutycznym w odniesieniu do kilku chorób o podłożu psychiatrycznym, powoduje znaczny przyrost masy ciała i wywiera korzystny wpływ metaboliczny. Wstępne dane z pilotażowego badania I fazy, które przeprowadzili Braith i wsp.<sup>13</sup>, sugerują, że małe dawki olanzapiny (2,5 i 5 mg/m<sup>2</sup>)

były bardzo dobrze tolerowane i wykazywały korzystny wpływ kliniczny na masę ciała, odżywianie oraz funkcjonowanie 14 chorych z zespołem wyniszczenia w przebiegu nowotworu. Podczas badania przeprowadzonego przez Navariego i Brennera<sup>14</sup> z udziałem 80 chorych na zaawansowanego raka przewodu pokarmowego lub płuca, u których stwierdzono utratę masy ciała, uczestników przydzielono losowo do grupy otrzymującej octan megestrolu (800 mg/24 h) lub do grupy leczonej octanem megestrolu i olanzapiną (5 mg/24 h) przez 8 tygodni. W grupie leczenia skojarzonego obserwowano znaczące zwiększenie masy ciała, poprawę apetytu, złagodzenie nudności oraz poprawę jakości życia w porównaniu do grupy otrzymującej wyłącznie octan megestrolu. Nie stwierdzono związków z leczeniem działań niepożądanych 3 lub 4 stopnia.<sup>14</sup>

#### **Przeciwciała przeciw IL-6**

Trwają badania dotyczące humanizowanego przeciwciała przeciw IL-6 (ALD518), które mogłyby znaleźć zastosowanie w zwalczaniu wyniszczenia nowotworowego i zmęczenia. Podczas niedawnego doświadczenia I fazy oceniano bezpieczeństwo ALD518 podawanego w pojedynczym wlewie w dawkach wynoszących 80, 160 lub 320 mg dziewięciu chorym na zaawansowane nowotwory, u których stwierdzano przekraczające 10 mg/l stężenia białka C-reaktywnego w surowicy. Nie obserwowano działań niepożądanych wymuszających zmniejszenie dawki leku (dose limiting toxicities, DLT), reakcji infuzyjnych ani objawów toksyczności 3 lub 4 stopnia. Leczenie ALD518 skutkowało zmniejszeniem zmęczenia oraz wzrostem stężenia hemoglobiny i albumin. Stwierdzono też trend do zwiększenia siły mięśniowej.<sup>15</sup> Są to jednak wyniki wstępne, które należy interpretować ostrożnie.

#### **Agoniści receptorów $\beta$ 2-adrenergicznych**

Wykazano, że leki o działaniu agonistycznym do receptorów  $\beta$ 2-adrenergicznych zwiększają masę mięśni szkieletowych i zmniejszają całkowitą masę tłuszczową w różnych chorobach przebiegających z zanikiem mięśni, w tym również w CACS.<sup>16</sup> W 2008 r. podczas badania przeprowadzonego na zwierzęcym modelu wyniszczenia nowotworowego, agonista receptora  $\beta$ 2-adrenergicznego, formoterol, a także antybiotyk makrolidowy, roksytromycyna,<sup>17</sup> wykazały przeciwdziałanie wyniszczeniu, redukując addytywnie ubytek masy mięśniowej. Leki z tej grupy mogą zatem stanowić nową metodą skojarzonego leczenia w zespole wyniszczenia.

#### **Fosfolipidy pochodzące z ryb morskich**

Badano nowy lek złożony z kwasów tłuszczowych ryb morskich zawierający ponad 50% kwasów tłuszczowych (omega-3) EPA związanych z fosfolipidami oraz kwas do-

kozaheksaenowy (docosahexaenoic acid, DHA).<sup>9•</sup> Trzydziestu jeden chorych na nowotwory, u których wystąpiła utrata masy ciała, przyjmowało ten lek (w dawce 1,5 g/24 h) w postaci miękkich kapsułek przez 6 tygodni. Był on dobrze tolerowany i powodował stabilizację masy ciała, jak również poprawę apetytu i jakości życia.<sup>18</sup>

#### Atraktylenolid I

W randomizowanym pilotażowym badaniu bez ślepej próby oceniano skuteczność atraktylenolidu I (ATR) w leczeniu chorych z CACS. Preparat ten jest ekstraktem kłącza atraktylodu wielkogłówkowego (*Rhizoma atractylodis macrocephalae*), przeciwdziałającym wyniszczeniu prawdopodobnie na drodze modulowania aktywności TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 oraz czynnika indukującego proteolizę (proteolysis-inducing factor, PIF). Jedenaście chorych na raka żołądka przyjmowało ATR w dawce 1,32 g/24 h (grupa badana), zaś 11 chorych z grupy kontrolnej otrzymywało suplementację żywienia wzbogaconą olejem rybim (fish oil-enriched, FOE) w dawce 3,6 g/24 h przez 7 tygodni. W obu ramionach badania obserwowano znaczne zwiększenie obwodu mięśni ramienia i wzrost masy ciała oraz zmniejszenie stężenia IL-1 w surowicy. ATR skuteczniej niż FOE poprawiał łaknienie i stopień sprawności, a także zmniejszał stężenie PIF. W badanej grupie obserwowano dyskretne nudności oraz suchość w jamie ustnej.<sup>19</sup>

#### Leczenie skojarzone

Niektóre dane z piśmiennictwa i ostatnie postępy w poznaniu patofizjologii wyniszczenia nowotworowego<sup>20••</sup> sugerują, że leczenie skojarzone może być skuteczniejsze niż stosowanie pojedynczego leku.<sup>21••</sup>

Najnowsze i najbardziej intrygujące randomizowane badanie III fazy, oceniające postępowanie skojarzone przeprowadzili autorzy niniejszego artykułu. Oparto się na wynikach badania II fazy, świadczących o skuteczności postępowania łączącego dietę, wspomaganie żywieniowe po operacji oraz leki, zastosowanego u chorych z zaawansowanym wyniszczeniem w przebiegu nowotworów wydających się z różnych narządów. Rozpoczęto zatem randomizowane badanie kliniczne III fazy mające na celu określenie najskuteczniejszej i najlepiej tolerowanej metody leczenia chorych z CACS, która pozwalałaby uzyskać poprawę wybranych kluczowych zmiennych uznanych za główne punkty końcowe, takich jak zwiększenie LBM, zmniejszenie REE, zwiększenie dziennej aktywności życiowej, zmniejszenie stężeń IL-6 i TNF- $\alpha$  oraz zmniejszenie zmęczenia. Na podstawowe leczenie zastosowane u wszystkich chorych składały się polifenole i antyoksydacyjne preparaty kwasu  $\alpha$ -liponowego, karboksysteina oraz witaminy A, C i E podawane doustnie. Następnie chorych przydzielono losowo do jednego z 5 następujących ramion badania: grupy otrzymującej MPA (500 mg/24 h) lub MA (320 mg/24 h), grupy, w której ży-

wienie wspierano lekami zawierającymi EPA (2 g/24 h), grupy otrzymującej L-karnitynę (4 g/24 h), grupy leczonoj talidomidem (200 mg/24 h) lub grupy, w której zastosowano MPA lub octan megestrolu wraz z żywnością wspieraną lekami, L-karnityną i talidomidem. Leczenie trwało 4 miesiące. Opublikowano wyniki analizy etapowej przeprowadzonej w grupie 125 chorych,<sup>22•</sup> a uzyskane dotąd wyniki, które należy wprawdzie interpretować zachowując ostrożność, wydają się wskazywać, że w leczeniu chorych z CACS najskuteczniejsze jest postępowanie skojarzone.

#### PRZYSZŁE KIERUNKI LECZENIA

Chociaż ostatnie badania kliniczne nie wniosły zasadniczych zmian do istniejącego zestawu metod paliatywnych, niektóre spostrzeżenia oparte na wynikach doświadczeń zwracają jednak uwagę na kilka potencjalnych punktów uchwytu otwierających nowe możliwości postępowania.<sup>23•</sup> W ostatnim roku skupiono się szczególnie na odbudowie mięśni szkieletowych, co mogłyby być punktem uchwytu dla leczenia, a także na głównych czynnikach pośredniczących w zaniku mięśni, takich jak cytokiny, receptory androgenowe, szlaki proteolityczne (kalpains i układ ubikwityna-proteasom), a także ujemne modulatory przerostu mięśni (miostatyna).<sup>24•</sup>

#### Antagonizm miostatyny

Miostatyna uczestniczy w patofizjologii kilku form zaniku mięśni, między innymi w przebiegu CACS. Dlatego strategię ukierunkowaną przeciw miostatynie wydają się obiecujące i należy je uwzględnić w przyszłych badaniach klinicznych z udziałem chorych wyniszczonych. W modelu wyniszczenia nowotworowego u myszy podanie D-mio-inozytolo-1,2,6-trifosforanu i jego estru heksanowego zmniejszało utratę masy ciała dzięki zwiększaniu masy beztłuszczowej, co było efektem nasilenia syntezy białek i zmniejszenia ich rozkładu w mięśniach szkieletowych. Temu zjawisku towarzyszyło zmniejszenie aktywności proteolitycznego szlaku ubikwityna-proteasom oraz kaspaz 3 i 8.<sup>25</sup>

#### Antagoniści receptora melanokortyny MC4

W ostatnich badaniach doświadczalnych stwierdzono, że zahamowanie szlaku sygnałowego melanokortyny za pomocą antagonistów receptora melanokortyny 4 (MC4) zmniejsza nasilenie CACS w modelu gryzoni.<sup>26</sup> W minionym roku opracowano dwa preparaty o działaniu antagonistycznym w stosunku do receptora MC4 (SNT207707 i SNT209858), aktywne po podaniu doustnym i przenikające barierę krew-mózg. Wielokrotnie ich podawanie tą drogą niemal całkowicie zapobiegało utracie masy ciała w przebiegu nowotworu u myszy, zmniejszało też utratę LBM i masy tłuszczowej. W prze-

ciwieństwie do opisywanych wcześniej peptydowych i drobnocząsteczkowych antagonistów MC4 przedstawiane leki działają po podaniu doustnym, co daje im wyrażną przewagę w leczeniu wyniszczonych chorych.<sup>27</sup>

#### Limfocyty T CD4+

Najnowsze dane przemawiają za nową rolą podgrupy komórek układu odpornościowego w zapobieganiu rozwojowi wyniszczenia. Liczba limfocytów T CD4+, które reprezentują najmniejszą gęstość CD44 (CD4+/CD44<sup>very low</sup>), wyraźnie zmniejsza się u wyniszczonych myszy NOD chorych na cukrzycę porównaniu z obserwowaną u myszy bez cech wyniszczenia. Wang i wsp.<sup>28</sup> stwierdzili, że limfocyty CD4+/CD44<sup>very low</sup> podane we wlewie opóźniają wystąpienie cech wyniszczenia u myszy, a ponadto znacząco ograniczają zanik mięśni i hamują utratę białek mięśni i utratę DNA, nawet jeśli zastosowano je już po pojawieniu się cech wyniszczenia. Zapobieganiu zanikowi mięśni przez CD4+/CD44<sup>very low</sup> towarzyszyło przeciwdziałanie limfopenii.<sup>28</sup>

#### Aminokwasy o rozgałęzionych łańcuchach

W doświadczalnych modelach wyniszczenia nowotworowego aminokwasy o rozgałęzionych łańcuchach (branched-chain amino acid, BCAA) wyraźnie hamowały utratę masy ciała, przyczyniając się do znaczącego przyrostu masy mięśni szkieletowych,<sup>29</sup> poprawiając czynność mięśni i zwiększając ogólną aktywność dzienną.<sup>30</sup>

#### PODSUMOWANIE

Postęp w leczeniu chorych z wyniszczeniem nowotworowym następuje powoli. Składa się na to wiele czynników, w tym dopiero niedawne ustalenie definicji wyniszczenia,<sup>1\*\*</sup> wieloczynnikowa natura tego zjawiska, brak wiarygodnych markerów biologicznych, niedoskonałe projekty badań klinicznych oraz niewielkie zainteresowa-

nie firm farmaceutycznych i instytucji rządowych sponсорowaniem badań doświadczalnych w tej dziedzinie.<sup>3\*\*</sup>

Należy wyłonić biologiczne markery pozwalające przewidzieć rozwój wyniszczenia lub rozpoznanie jego wczesnych objawów, co ułatwiłoby wyłonienie chorych wymagających wczesnego podjęcia działań terapeutycznych.<sup>31</sup>

Nie opracowano dotąd jednolitego ani standardowego postępowania wobec CACS. Ponieważ jedyne leki zarejestrowane dotąd do leczenia chorych z CACS, tj. progestageny i kortykosteroidy, są tylko częściowo skuteczne, badania doświadczalne skupiają się obecnie na stosowaniu różnych metod, a głównie ich skojarzenia, o działaniu ukierunkowanym na punkty uchwytu odgrywające rolę w patofizjologii CACS.

Podsumowując, znaczenie wybiórczych inhibitorów COX-2, mimetyków greliny i SARM wymaga dokładnego określenia i potwierdzenia w badaniach klinicznych. Należy też wyjaśnić rolę cząsteczek hamujących wytwarzanie cytokin prozapalnych przez makrofagi związane z nowotworem. Wymaga to rozszerzenia badań doświadczalnych, a także klinicznych, poświeconych antagonistom miostatyny i antagonistom receptora MC4.

Zdaniem autorów wyniszczenie nowotworowe nigdy nie było tak gorącym i dyskutowanym zagadnieniem. Z czasem pojawia się coraz więcej nowych pomysłów i nowych danych pochodzących głównie z badań doświadczalnych. Pewną trudność sprawia przeniesienie ich wyników w warunki wczesnych badań klinicznych, które mogłyby stanowić podstawę opracowania skutecznych metod zapobiegania zespołowi wyniszczenia, który dotyka tak wielu chorych w przebiegu nowotworu.

Tłumaczenie oryginalnej angielskiej wersji artykułu z Current Opinion in Supportive and Palliative Care, December 2009;3 (4):258-262, wydawanego przez Lippincott Williams & Wilkins. Lippincott Williams & Wilkins nie ponosi odpowiedzialności za błędy powstałe w wyniku tłumaczenia ani nie popiera i nie poleca jakichkolwiek produktów, usług lub urządzeń.

#### PIŚMIENNICTWO

- szczególnie interesujące
- wyjątkowo interesujące

1 Evans WJ, Morley JE, Argiles J, et al. Cachexia: a new definition. Clin Nutr 2008;27:793–799.

•• Badanie przedstawia aktualną definicję wyniszczenia, przyjętą podczas International Consensus Conference w 2008 r. Brak definicji przyjętej przez praktykujących lekarzy i naukowców utrudniał wyodrębnienie chorych wyniszczonych i ich leczenie, a także działania zmierzające do opracowania i zatwierdzenia potencjalnych leków. Przyjęcie wspólnej definicji roboczej stwarza szansę na rozszerzenie prac badawczych.

2 Bosaeus I. Nutritional support in multimodal therapy for cancer cachexia. Support Care Cancer 2008;16:447–451.

3 Fearon KC. Cancer cachexia: developing multimodal therapy for a multidimensional problem. Eur J Cancer 2008;44:1124–1132.

•• Badanie zwraca uwagę, że najlepszą metodą zwalczania wyniszczenia może być postępowanie skojarzone. Wskazano też pilną potrzebę starannejszego opracowania formalnej definicji zakresu wyniszczenia, wyłonienia wiarygodnych markerów biologicznych stanu poprzedzającego wyniszczenie oraz przeprowadzenia randomizowanych badań oceniających skuteczność działań podejmowanych wobec chorych wyniszczonych.

4 Wiedenmann B, Malfertheiner P, Friess H, et al. A multicenter, phase II study of infliximab plus gemcitabine in pancreatic cancer cachexia. J Support Oncol 2008;6:18–25.

5 Lai V, George J, Richey L, et al. Results of a pilot study of the effects of celecoxib on cancer cachexia in patients with cancer of the head, neck, and gastrointestinal tract. Head Neck 2008;30:67–74.

• Pierwsze pilotażowe badanie wykazujące skuteczność inhibitorów COX-2 u chorych wyniszczonych nowotworowo.

6 Strasser F, Lutz TA, Maeder MT, et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of intravenous ghrelin for cancer-related anorexia/cachexia: a randomised, placebo-controlled, double-blind, double-crossover study. Br J Cancer 2008;98:300–308.

7 Garcia J. A phase II randomized, placebo-controlled, double-blind study of the efficacy and safety of RC-1291 (RC) for the treatment of cancer cachexia. J Clin Oncol 2007;25(Suppl) [abstract 9133].

- 8 DeBoer MD. Emergence of ghrelin as a treatment for cachexia syndromes. *Nutrition* 2008;24: 806–814.
- Przegląd skupiający się na doniesieniach wykazujących skuteczność mimetyków greliny w leczeniu chorych wyniszczonych oraz na potencjalnych dalszych problemach, które mogą zostać wyjaśnione w wyniku wszechstronnych badań. Uwzględniono w nim wszystkie najnowsze doniesienia i odniesiono się do stosowania mimetyków greliny w zwalczaniu wyniszczenia.
- 9 Lesser GJ, Case D, Ottery F, et al. A phase III randomized study comparing the effects of oxandrolone (Ox) and megestrol acetate (Meg) on lean body mass (LBM), weight (wt) and quality of life (QOL) in patients with solid tumors and weight loss receiving chemotherapy. *J Clin Oncol* 2008;26 (Suppl) [abstract 9513].
- Streszczenie przedstawiające skuteczność skojarzonego leczenia opartego na progestagenach i oksandrolonie w odniesieniu do zmiennych kluczowych dla CACS (takich jak LBM i jakość życia).
- 10 Bhasin S, Jasuja R. Selective androgen receptor modulators as function promoting therapies. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009;12:232–240.
- Artykuł przeglądowy skupiony na uzasadnieniu opracowania SARM, molekularnym podłożu działania androgenów, mechanistycznych podstawach wybiórczości tkankowej i potencjalnym zastosowaniu klinicznym SARM. Uaktualniono analizę tych obiecujących leków.
- 11 Evans W, Smith M, Morley J, et al. Ostarine increases lean body mass and improves physical performance in healthy elderly subjects: implications for cancer cachexia patients. *J Clin Oncol* 2007;25(Suppl) [abstract 9119].
- 12 Morton RAJ, Barnette KG, Hancock ML, et al. The use of a selective androgen receptor modulator to improve lean body mass and muscle performance in patients with cancer cachexia. *Ann Meeting Endocrinol Soc* 2009:S21.
- Opis pierwszego dużego randomizowanego badania przeprowadzonego z udziałem chorych wyniszczonych przez nowotwór, w którym wykazano kliniczną skuteczność SARM nowej klasy. Stwierdzono poprawę w zakresie kluczowych punktów końcowych CACS (LBM i sprawności fizycznej), wybrano też aktualne metody oceny.
- 13 Braiteh F, Dalal S, Khuwaja A, et al. Phase I pilot study of the safety and tolerability of olanzapine (OZA) for the treatment of cachexia in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 2008;26 (Suppl) [abstract 20529].
- 14 Navari RM, Brenner MC. Treatment of cancer-related anorexia with olanzapine and megestrol acetate. *J Clin Oncol* 2008;26 (Suppl) [abstract 9576].
- 15 Clarke SJ, Smith JT, Gebbie C, et al. A phase I, pharmacokinetic (PK), and preliminary efficacy assessment of ALD518, a humanized anti-IL-6 antibody, in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 2009;27: (Suppl) [abstr 3025].
- Przedstawiono wstępne dane dotyczące skuteczności stosowania przeciwciała przeciw IL-6 w populacji chorych na zaawansowany nowotwór. Wyniki sugerują potencjalną skuteczność leku i uzasadniają jego stosowanie. Oczekuje się też, że odegra on kluczową rolę w leczeniu chorych z CACS.
- 16 Lynch GS, Ryall JG. Role of beta-adrenoceptor signaling in skeletal muscle: implications for muscle wasting and disease. *Physiol Rev* 2008;88:729–767.
- 17 Kenley RA, Denissenko ME, Mullin RJ, et al. Formoterol fumarate and roxithromycin effects on muscle mass in an animal model of cancer cachexia. *Oncol Rep* 2008;19:1113–1121.
- 18 Taylor LA, Pletschen L, Arends J, et al. Marine phospholipids – a promising new dietary approach to tumor-associated weight loss. *Support Care Cancer* 2009 Apr 29 [Epub ahead of print].
- 19 Liu Y, Jia Z, Dong L, et al. A randomized pilot study of atractylenolide I on gastric cancer cachexia patients. *Evid Based Complement Alternat Med* 2008;5:337–344.
- 20 Tisdale MJ. Mechanisms of cancer cachexia. *Physiol Rev* 2009;89:381–410.
- Najdokładniejszy i uaktualniony przegląd patofizjologii CACS. Znajomość mechanizmów uszkodzenia tkanek w przebiegu kacheksji powinna przelożyć się na usprawnienie metod leczenia.
- 21 Argiles JM, Lopez-Soriano FJ, Busquets S. Novel approaches to the treatment of cachexia. *Drug Discov Today* 2008;13:73–78.
- Przegląd najnowszych metod leczenia zaprojektowanych w celu zwalczania i przeciwdziałania zanikowi mięśni w przebiegu różnych chorób, w tym nowotworów, AIDS i przewlekłej niewydolności mięśnia sercowego.
- 22 Mantovani G, Maccio A, Madeddu C, et al. Randomized phase III clinical trial of five different arms of treatment for patients with cancer cachexia: interim results. *Nutrition* 2008;24:305–313.
- Przedstawiono wstępne wyniki bardzo interesującego randomizowanego badania klinicznego mającego na celu określenie najskuteczniejszej spośród różnych stosowanych dotąd metod leczenia chorych z CACS.
- 23 Jatoi A. Weight loss in patients with advanced cancer: effects, causes, and potential management. *Curr Opin Support Palliat Care* 2008;2:45–48.
- Aktualny przegląd najciekawszych informacji zmieniających podejście do leczenia utraty masy ciała w przebiegu zaawansowanych, nieuleczalnych nowotworów złośliwych.
- 24 Bossola M, Pacelli F, Tortorelli A, et al. Skeletal muscle in cancer cachexia: the ideal target of drug therapy. *Curr Cancer Drug Targets* 2008;8: 285–298.
- Przegląd skupiający się na metodach przeciwdziałania zanikowi mięśni jako potencjalnemu celowi leczenia chorych wyniszczonych. W pełni uaktualniono dane o pojawiających się ostatnio nowych lekach zdolnych do hamowania procesów katabolicznych i pobudzania szlaków anabolicznych.
- 25 Russell ST, Siren PM, Siren MJ, et al. Attenuation of skeletal muscle atrophy in cancer cachexia by D-myo-inositol 1,2,6-triphosphate. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009;64:517–527.
- 26 DeBoer MD, Marks DL. Cachexia: lessons from melanocortin antagonism. *Trends Endocrinol Metab* 2006;17:199–204.
- 27 Weyermann P, Dallmann R, Magyar J, et al. Orally available selective melanocortin-4 receptor antagonists stimulate food intake and reduce cancer-induced cachexia in mice. *PLoS One* 2009;4:e4774.
- 28 Wang Z, Zhao C, Moya R, et al. A novel role for CD4<sup>+</sup> T cells in the control of cachexia. *J Immunol* 2008; 181:4676–4684.
- 29 Eley HL, Russell ST, Tisdale MJ. Effect of branched-chain amino acids on muscle atrophy in cancer cachexia. *Biochem J* 2007;407:113–120.
- 30 van Norren K, Kegler D, Argiles JM, et al. Dietary supplementation with a specific combination of high protein, leucine, and fish oil improves muscle function and daily activity in tumour-bearing cachectic mice. *Br J Cancer* 2009;100:713–722.
- 31 Tan BH, Deans DA, Skipworth RJ, et al. Biomarkers for cancer cachexia: is there also a genetic component to cachexia? *Support Care Cancer* 2008; 16:229–234.