

Modül 26.4

Multimodal Bakım

Jann Arends MD
Internal Medicine, Gastroenterology,
Hematology&Oncology
Senior Consultant
Universitätsklinikum Freiburg
Medizinische Klinik I
Hematology, Oncology and Stem Cell Transplantation
Freiburg, Germany

Çeviri: Taylan Sezer

Öğrenme Hedefleri

- Kanser kaşeksisi ile ilgili tedavi problemlerini bilmek;
- Kaşeksi tedavisi için çok hedefli ve profesyonel bir yaklaşımın önemini bilmek;
- Kanser kaşeksisini tedavi etmek için önerilen ve onaylanan farmakolojik ajanları bilmek;
- Anti-kaşeksi tedavisinin diğer önemli bileşenlerini bilmek.

İÇERİK

1. Giriş
2. Takım Çalışması
3. Farmakolojik Ajanlar
 - 3.1 İştah açıcılar,
 - 3.2 Anti inflamatuvar ajanlar
 - 3.3 Antikatabolik ve anabolik ajanlar
4. Destek tedavisi ve palyatif bakım
 - 4.1 Beslenme etkisi semptomları
 - 4.2 Gastrointestinal destek
 - 4.3 Ağrı tedavisi
 - 4.4 Psikolojik destek
 - 4.5 Sosyal destek
 - 4.6 Fizyoterapi ve egzersiz
5. Multi-modal tedavi: klinik çalışmalar
6. Özet
7. Kaynaklar

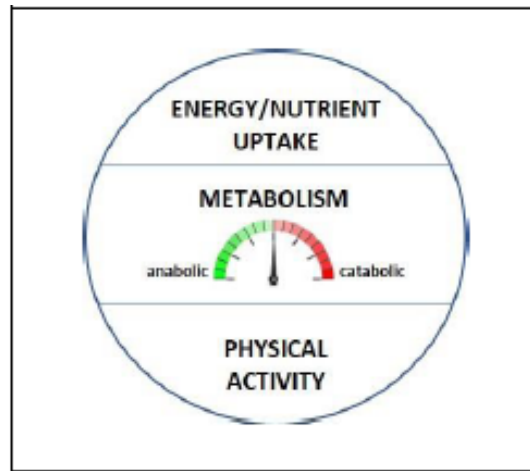
Önemli mesajlar

- Malnutrisyon ve kaşeksiyi artıran çok sayıda patolojik faktör vardır;
- Sıklıla, birkaç faktör aynı anda etki eder ve birbirlerini pekiştirir;
- Kaşeksi tedavisi için tüm bozuklukların dikkate alınması ve tedavi edilmesi gerekir;
- Beslenme girişimleri ve kas eğitimi tedavinin temel bileşenleridir;
- İştahı arttırmak için, psikolojik ve sosyal distresin yanı sıra kronik ağrı da hafifletilmelidir;
- Oral alımı engelleyen semptomların giderilmesi gerekir;
- Farmakolojik ajanlar mide bulantısı ve gastrointestinal disfonksiyonun hafifletilmesine yardımcı olabilir;
- İştahı arttırmak için kortikosteroidler ve progestinler en iyi seçeneklerdir fakat her ikisi de dikkate alınması gereken istenmeyen yan etkilere sahiptir;
- Kanser hastalarında kronik inflamatuvar durumları engellemek için NSAID'ler ve N-3 yağ asitleri gibi anti-inflamatuvar ajanlar kullanılabilir;
- Çok sayıda başka anti-enflamatuvar ve anabolik ajanla çalışmalar yapıldı ancak hiçbirisi kanser kaşeksisini tedavi etmek için onaylanmadı;
- Karmaşık çok hedefli anti-kaşeksi tedavilerinin kombine edilmesiyle ilgili çalışmalar devam etmektedir.

1. Giriş

Kilo ve kütle kaybı kanser hastaları için sık görülen ve karmaşık problemlerdir. Malnutrisyona yol açan ana faktörler anoreksi, gastrointestinal fonksiyon bozukluğu, sistemik inflamatuvar süreçler ve katabolik sinyallerdir. Bu faktörler birbiriyle etkileşebilir ve birbirlerinin etkilerini artırabilirler.

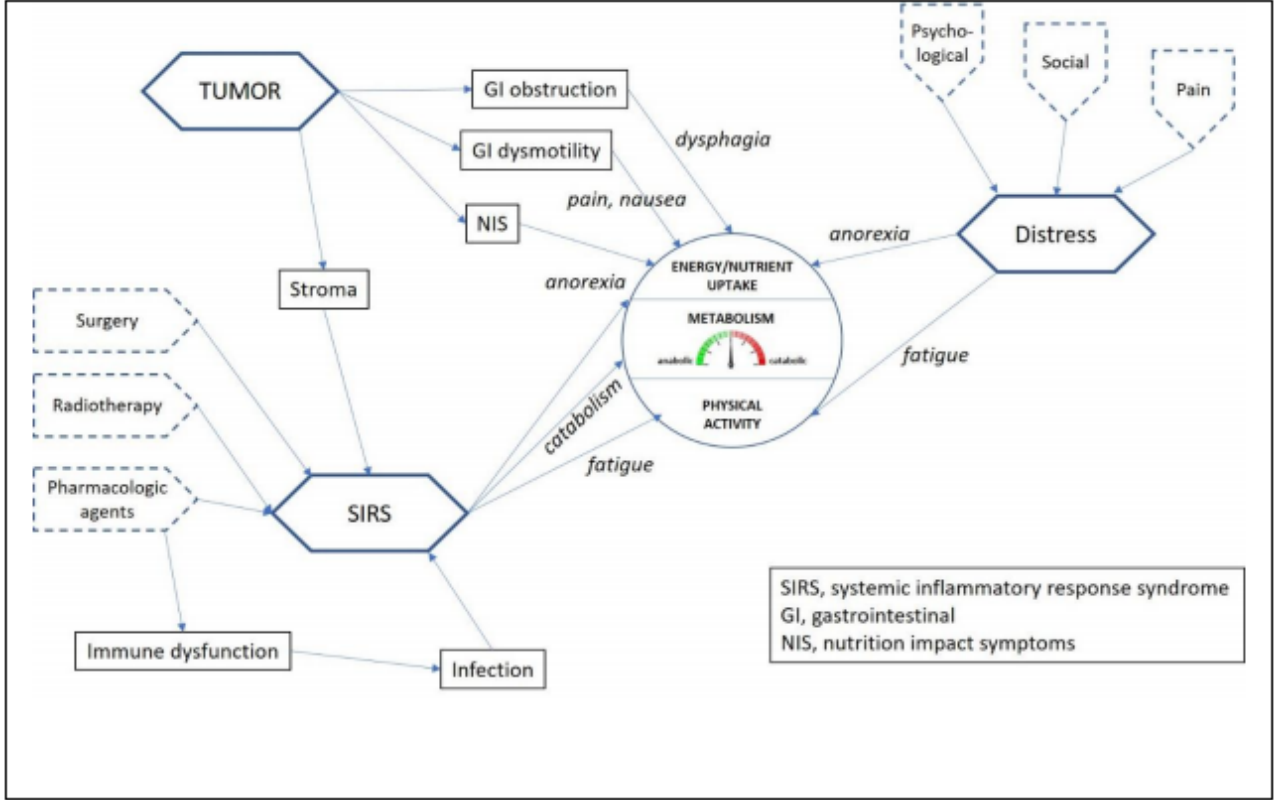
Vücut kaynakları, malign bir tümörün ilerlemesi ve tedavisi sırasında sinerjistik olarak etki eden birçok faktör tarafından tehlikeye sokulur. Normal koşullarda, stabil kalmak için vücudumuz 1) kayıpları telafi etmek için sürekli bir enerji ve besin kaynağına; 2) anabolik faktörleri katabolik faktörlere karşı dengeleyen stabil bir metabolik çevreye; ve 3) atrofiyi önlemek için tüm organ ve dokuların düzenli aktivitesine ihtiyaç duyar (**Şekil 1**).



(**Şekil 1**) Vücut kaynaklarının dengesi

- 1) sürekli kayıpları dengeleyen enerji / besin alımı,
- 2) anabolik ve katabolik süreçler arasındaki genel metabolik denge,
- ve 3) atrofiye yönelik eğilimleri önlemek için fiziksel aktivite

Bu temel denge, malign bir tümörün ortaya çıkması ve ilerlemesi sırasında aktive olan ve tüm kanser önleyici tedavi yöntemlerinin yanı sıra enfeksiyonlar ve diğer komplikasyonlar tarafından tetiklenen çok sayıda faktör tarafından tehdit altındadır (**Şekil 2**'ye bakınız). Açıkça görülüyor ki, bu karmaşık düzensizliklerin tedavisinin, tedavi ekibinin tüm üyelerinin etkileşimlerine dayanan çok hedefli, çok yönlü ve çok profesyonel bir yaklaşım gerektirdiği açıktır.



Şekil 2 Kanserli hastalarda vücut kaynaklarını etkileyen olası neden-sonuç ilişkilerine örnekler

2. Takım Çalışması

Anti-kaşeksi tedavisi bir hastada aktif olan tüm ilgili faktörleri hedeflemelidir. Bu nedenle, kaşeksi tedavisi kapsamlı bir değerlendirmeye ve kişiselleştirilmiş, çoklu hedefli ve makul tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesine dayanmalıdır. Bu da yetersiz gıda alımını, metabolik bozuklukları, ağrıyı ve psiko-sosyal rahatsızlığı değerlendirmek ve tedavi etmek, ayrıca kas eğitimini motive etmek ve yönlendirmek anlamına gelir. Etkili olması için tedavi ekibini oluşturan uzmanların yakın ve saygılı işbirliğini gerektirir.

Diyetisyen, eczacı, hemşire, fizyoterapist, onkolog, hematolog, destek ve palyatif bakım uzmanı, gastroenterolog, cerrah, baş-boyun onkolojisi uzmanı, konuşma terapisti, ağrı uzmanı, psikolog, sosyal hizmetler uzmanı uzmanlarını içeren deneyimli bir danışmanlık hizmeti veren kaşeksi kliniği veya takımı oluşturulması tavsiye edilir.

Önemli olan nokta, var olan multimodal tedavi bileşenlerinin öncelikli değerlendirilmesidir. İleri evre kanser hastaları için, kendi deneyimlerini anlamak üzere eğitmek, stresi azaltmada ve hayatlarında kendi başlarına idare etmelerinde

faydalı olabilir. Eğer kaşektik bir hastaya antikanseröz tedavi uygulanacaksa multimodal tedavinin yoğunluğu artırılmalıdır. Hastaların eğitimi ve güçlendirilmesi ve beslenme, fiziksel aktive, psikososyal destek ve birleştirilmiş destekleyici palyatif müdahaleleri içeren her iki iyileştirici yaklaşım hastalar ve aile üyelerine sunulmalıdır (1,2).

Fiziksel olarak ileri onkolojik tedavi için uygun olmayan hastalarda, destekleyici tedavilerin güvenli olması ve acı çeken hastaya gereksiz yükler eklenmemesini sağlamak çok önemlidir. Hem hasta hem de aile üyeleri için palyatif müdahaleler; yeme ve kilo verme ile ilgili rahatsızlıkların giderilmesini, ölümün yakınlığıyla başa çıkma stratejileri ve hastalar ve aile arası iletişimi geliştirmeyi içerebilir. Bu müdahaleler, bireysel hedefleri ve hayat kalitesini yakın takip ederken; metabolik düzensizliklerin azaltılması, fiziksel egzersizlerle beraber dikkatli beslenme desteği sağlanması ve danışmanlığı da içerebilir.

3. Farmakolojik Ajanlar

Kaşekside sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) ile belirgin şekilde ortaya çıkan katabolik süreçler sıklıkla aktive olurken; anabolik süreçler azalır- enerji ve protein alımı, fiziksel aktivite azalır, kaslar yeteri kadar çalışmaz, insülin direnci (3) ve anabolik direnç (4) ortaya çıkar. Bu süreçler vücun kas kütleini koruma yeteneğini bozar. Katabolizmayı azaltmak ve anabolik süreçleri aktive ederek kas kütleini arttırmak ve proinflamatuvar aktivasyonu azaltmak için farmakolojik müdahaleler; iştahı arttırarak enerji ve besin alımını normalize etmeye çalışır. Kaşeksi sisteminin bileşenlerini tedavi etmek için birçok farklı farmakolojik yaklaşım önerilmiştir (**Tablo 1**). Kanser hastalarının standart destekleyici ve palyatif bakımında sıklıkla çeşitli farmakolojik ajanlar kullanılmaktadır. Bozulmuş metabolik yolları düzeltmek ve antagonize etmek için çok sayıda madde denenmiş olmasına rağmen bunlardan sadece birkaçının etkili olduğu kanıtlanmıştır. Ne yazık ki günümüzde kanser kaşeksisine karşı oluşturulmuş tedavilerden çok daha fazla sayıda teorik seçenek var.

Tablo 1:

İştah Arttırıcı Stimülatörler	Gastrointestinal Sistem Modülatörleri ve diğer Destekleyici Ajanlar	Anti-inflamatuvar Ajanlar	Anti – katabolik ve Anabolik Ajanlar
Kortikosteroidler	Prokinetik ilaçlar	Steroidler, kanabinoidler	İnsülin ve insülin duyarlılığı modülatörleri
Progestinler	GIS Motilite İnhibitörleri	NSAİİ	Büyüme hormonu ve uyarıcıları
Kanabinoidler	Proton pompa inhibitörleri	N-3 Yağ Asitleri	Anabolik – Androjenik Steroidler ve SARM'lar
Ghrelin ve analogları	Parasempatomimetrikler	Anti IL-6 Antikorları	Amino asitler ve metabolitleri
Melanokortin 4 Reseptör	Antiemetikler	Anti-sitokin ajanlar	Deneyisel ajanlar (anti-myostatin,

Antagonistleri			selumetinib, IL 15)
Siproheptadin	Analjezikler	Antibiyotikler (Klaritromisin)	Proteozom inhibitörleri
Dallı zincirli aminoasitler	Psikotropik İlaçlar	Melatonin	β reseptör modülatörleri
Bitkisel ilaçlar, acı		Antioksidanlar	Hidrazinsülfat
			ATP

BCAA: dallı-zincirli amino asitler

NSAİİ: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar

SARM: Selektif Androjen Reseptör Modülatörleri

ATP: Adenozin 5' Trifosfat

Anoreksiya, pek çok kanserin önemli bir işaretidir ve kanserin erken dönemlerinde hatta tanıdan daha önce ortaya çıkabilir. Yemek yeme arzusunun azalmasına veya bulunmamasına neden olan karmaşık nörohormonal etkileşimlerin bir sonucudur (5). Düşük düzeyde bile olsa kronik ağrı, bir kanser hastalığı sırasında sıklıkla mevcut olan ve kritik aşamalar sırasında doruğa ulaşabilen psikolojik ve sosyal stres yaratabilecekleri gibi anoreksiye katkıda bulunabilir. Mide bulantısı, koku ve tat almadaki bozukluklar da benzer şekilde yemek yeme dürtüsünü azaltır veya engeller. Gastrointestinal sistemin fizyolojik fonksiyonu, besinlerin ve besinlerin verimli alımı, taşınması, parçalanması ve emilmesi için önemlidir. Disfonksiyon birçok farklı bölgede ortaya çıkabilir ve çeşitli nitelikte olabilir. Bozulmuş GIS fonksiyonlarını hafifletmek veya düzeltmek için hedefe yönelik farmakolojik tedaviler uygulanmalıdır. İlerlemiş tümörü olan pek çok hastada sistemik inflamasyon mevcuttur. İmmunolojik, endokrin, parakrin ve metabolik değişikliklerle ilişkili olarak yorgunluk, uyuşukluk ve halsizlik artarken iştah ve fiziksel aktivitelerde azalma meydana gelir. İstirahat enerji harcaması artar ve dokular arası besin akımı yeniden düzenlenir. Anti-inflamatuvar ajanlar bu etkilerin bazılarını antagonize edebilir.

Azalmış enerji alımı ve inflamasyonun aktive ettiği katabolik süreçler; protein, yağ ve vücut hücresi kaybına yol açar. Aynı zamanda ekstraselüler kompartmanda su tutulur ve subklinik ve klinik olarak ödem ortaya çıkar. Katabolik yolları antagonize etmek ve anabolik süreçleri aktive etmek; protein ve performans durumunu, canlılığı ve hayat kalitesini artırabilir.

Biyolojik olarak aktif maddelerin, anoreksi veya kaşeksi tedavisi üzerindeki etkilerini incelerken, hiçbir ajanın çalışmaya teşvik etmediğinde kasların büyümesini sağlayamayacağını anlamak esastır. Bu nedenle, kanser hastalarında uygulanacak farmakolojik ajanlar ne olursa olsun egzersiz eğitimleri ile muhakkak birleştirilmelidir.

3.1 İştah Arttırıcı Uyarıcılar

Anoreksi, hasta ve hasta yakınları için psikolojik bir yüküdür. Aileler; hastaları, isteklerine karşı yemeye zorlayabilirler. Anoreksi azalmış gıda alımının ve dolayısıyla kilo kaybının primer nedenidir. Anoreksiyi engellemek ve iştahı arttırmak için birtakım ajanlar önerilmiş ve çalışılmıştır (**Tablo 2**).

Tablo 2:

İştah Arttırıcı Stimülatörler
Kortikosteroidler
Progestinler

Kanabinoidler
Ghrelin ve analogları
Melanokortin 4 Reseptör Antagonistleri
Siproheptadin
Dallı zincirli aminoasitler
Bitkisel ilaçlar, acı

Kortikosteroidler

Bu grup ilaçlar deksametazon (DEX), prednizolon (PRED), metilprednizolon (MP) ve hidrokortizonu içerir. Bu ajanlar iştahı stimüle eder, antiemetik aktiviteleri vardır ve asteniye azaltırlar. Ayrıca genel iyilik halini arttırabilirler. İştah üzerindeki etkileri tam anlaşılammıştır; ancak prostoglandinlerin ve IL-1, TNF- α gibi proinflatuar sitokinlerinin üretimini baskılanmasına ve salımının azalmasına bağlı olduğu düşünülebilir. İştah ve genel iyilik hali üzerindeki etkileri genellikle geçici ve birkaç haftayla sınırlıdır.

1970'lerden beri kortikosteroidler üzerinde randomize kontrollü çalışmalar yapılmaktadır. Bir sistematik derleme 647 hastayı içeren 6 çalışmayı incelemiştir (6). İntravenöz ve oral kortikosteroidler belirgin olarak iştah, ağrı, hayat kalite skorları, kusma, genel iyilik hali ve performans durumu belirgin şekilde arttırmıştır. 10 mg/gün prednizolon, 32-125 mg/gün metilprednizolon, 3-8 mg deksametazon kullanılmıştır. İyileşmeler birkaç hafta boyunca izlenebilir; ancak bir çalışmada, 2 haftalık tedaviden sonra ortaya çıkan yararlı etkiler, 4 haftadan sonra kaybolmuştur.

Kortikosteroidler uzun süre kullanıldığında; myopati, osteoporoz, immunsupresyon, enfeksiyonlara yatkınlık, ciltte kırılabilirlik, ekstraselüler sıvı birikimi ve ödem, insülin direnci ve kan şekeri yüksekliği, gastrointestinal ülserler ve duyu durumu bozukluğu gibi yan etkiler ortaya çıkar. Yararlı etkilerinin birkaç haftayla sınırlı olması ve uzun süre kullanımında ortaya çıkan yan etkiler nedeniyle kortikosteroid kullanımı kısa süreli sağ kalım beklentisi olan hastalara sınırlandırılmalıdır.

Progestinler

Progestinler, hormon duyarlı meme kanserinin tedavisi için kullanılmaya başladıklarında, kilo alımı istenmeyen bir etki olarak izlenmişti. Megestrol asetat(MA) ve medroksiprogesteron asetat (MPA) olmak üzere iki sentetik progestinin kanser ilişkili anoreksi üzerine etkileri incelendi. Yavuzsen; megestrol asetat günlük dozu 160 – 1600 mg arasında değişen ve günlük dozu 300 – 1200 mg arasında değişen medroksiprogesteron asetatı inceleyen 6 randomize kontrollü çalışmayı toplam 4139 hastayı içeren 23 randomize kontrollü çalışmayı derledi (6).

Yan etkiler hem MA hem MPA için kabul edilebilir seviyelerde bulundu. MA için optimal doz 480 – 800 mg arasında bulundu ancak MPA'nın optimal dozu için veri yok. Plaseboyla karşılaştırıldığında hem MA hem MPA iştahı arttırmış ancak hayat kalitesi üzerinde minimal etkileri mevcuttu. İştahı arttırmada MA, kortikosteroidlerle benzer etki gücüne sahip olduğu, kanabinoid olan dronabinol ve bir anabolik steroid olan fluoksimesterondan daha etkili olduğu gösterildi.

Toplam 4123 hastayı içeren 31 randomize kontrollü çalışmayı içeren bir Cochrane meta-analizinde MA'nın plaseboyla karşılaştırıldığında, iştahı arttırmada ve kilo alımında MA'nın etkili olduğu gösterilmiş; ancak optimal dozla ilgili elde edilen veriler yetersizdi (7). Daha yeni bir meta-analizde MA'nın kanser kaşeksisi semptomlarını hafifletebildiğini ancak sağ kalımda ve hayat kalitesi üzerine bir etkisi olmadığı belirtilmiştir (8).

Progestinlerin etki mekanizması hala net değildir. Progestinlerin periferik kandaki mononükleer hücreler tarafından üretilen IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimini azalttığı gösterilmiştir (9) ve progestinler ventromedial hipotalamustaki Nöropeptit Y ağını uyararak iştahı arttırabilirler (10). Ne yazık ki bu kilo alımına vücut kitlesinde artış eşlik etmemektedir; kilo alımı yağ kazancına ve su tutulumundaki artışa dayanır (11). Belli koşullar altında progestinler dolaşımdaki androjen seviyelerini azaltarak kas kütlesini bile düşürebilir. Diğer taraftan kaşektik tümör hücreleri taşıyan sıçanlardan elde edilen son veriler, MA uygulamasından sonra kas kütlesinde bir gelişme olduğunu göstermektedir.

Progestinlerin yan etkileri; tromboembolizm (vakaların %5'ine kadar rapor edildi (12)), erkeklerde impotans, kadınlarda vajinal lekelenme veya kanama, hiperglisemi, hipertansiyon, periferik ödem, alopesi ve adrenal yetmezliktir. Progestinler; tromboemboli öyküsü olan ve tromboemboli açısından yüksek risk faktörlerine sahip hastalara önerilmemelidir. Yan etkiler kabul edilebilir düzeylerde ise progestinler iştahta ve kiloda uzun süreli bir artışa neden olabilir. Günlük dozajın düşük başlatılması ve iştah üzerinde beklenen etki iki haftalık bir deneme süresinden sonra ortaya çıkmazsa dozun arttırılması önerilir.

Kanabinoidler

Olgu sunumları ve sayısız küçük çalışma canabisin iştahı arttırdığını göstermektedir. Cannabis ekstreleri ve en aktif bileşen olan tetrahidrokanabinol (THC) üzerinde çalışılmıştır. Kannabinoidlerin etki mekanizmaları henüz açıklığa kavuşturulmamıştır. Santral sinir sistemindeki endokannabinoid sistemin reseptörlerine bağlanırlar; prostaglandin sentezini inhibe ederek veya sitokin üretimini ve/veya sekresyonunu inhibe ederek etki edebilirler. İştah ve ruh hali üzerindeki etkisini THC 5 mg/gün uygulamasıyla elde edilir, hastaların yaklaşık 2/3'ü iştahlarının arttığını bildirmiştir. Mide bulantısı ve konuşma bozukluğu gibi nöropsikolojik etkileri sık görülebilir. Hastaların yaklaşık %50'si günde iki kez 10mg alımını tolere eder.

Kanabinoidlerin iştah üzerindeki etkilerini bildiren az sayıda geçerli çalışma vardır. Strasser ve ark. (14) yaptığı randomize kontrollü çalışmada, plaseboya kıyasla, kenevir özü veya THC'nin (2.5 mg/gün) oral alımının iştah veya yaşam kalitesi üzerinde herhangi bir yararı gözlemlenmemiştir. Çalışmada kullanılan doz maalesef oldukça düşüktü. 3 kollu başka bir çalışmada THC (5 mg/gün) ile MA (800 mg /gün) ve her ikisinin bir kombinasyonu karşılaştırıldı. MA, iştahı ve hayat kalitesini THC'den daha iyi bir hale getirdi; ancak dronabinolün megestrol asetat ile kombinasyonu, sadece megestrol asetat ile yapılan tedaviye kıyasla herhangi bir avantaj sunmadı (15).

Dolayısıyla, kanabinoidler, başka oreksijenikler uygun değilse, bireysel hastalara sunulabilir; Doz dikkatlice en az 5 mg olarak ve mümkünse 15 veya 20 mg/güne yükseltilmeli, ayrıca iştah ve potansiyel yan etkiler üzerinde de dikkatlice gözlemlenmelidir.

Diğer mevcut ajanlar

Dallı Zincirli Aminoasitler (DZAA)

Ventromedial hipotalamik serotonin düzeylerinin artmasının, anoreksi gelişiminde rol oynayabileceği öne sürülmüştür. BCAA kan-beyin bariyeri boyunca aynı taşıma sistemi için triptofan ile yarıştığından, DZAA'nın bu serotonin öncüsünün beyne girişini yavaşlatacağı öne sürülmüştür böylece beyin triptofan konsantrasyonunun azalmasına, serotoninergic aktivitenin azalmasına ve son olarak da anoreksinin

azalmasına neden olur. 28 kanser hastasını içeren randomize kontrollü bir çalışmada ameliyat öncesi 7 gün boyunca 15 g/gün dozundan DZAA verilen grupta anorekside görülen azalma kontrol grubunda görülmedi (16).

Hepatosellüler karsinom için kemoembolizasyon uygulanan 84 hastada yapılan randomize bir çalışmada, 41 hasta 1 yıl boyunca 11 g/gün DZAA aldı. Bu hastalarda kontrol grubuna göre asit ve ödem azalmış ve serum albümin düzeyleri daha yüksek olup kontrol grubundan daha iyi yaşam kalitesi vardı (27).

Bu veriler, DZAA'yı iştah açıcı olarak önermek için yeterli değildir.

Bitkisel ilaçlar, acılar

Bitkisel acı ve diğer bitkisel ilaçlar birçok ülkede iştahı arttırmak veya dengelemek için kullanılmaktadır (17). Bitkisel ilaç kullanımını destekleyen klinik kanıtlar çok azdır. Klinik öncesi çalışmalardan elde edilen veriler bitkisel ilaç rikkunshito'nun ghrelin sinyalleme üzerinde uyarıcı bir etkisi olduğunu göstermektedir (18); bu, tahmin edilen bir oreksijenik etkiye katkıda bulunabilir. Yakın zamanda yapılan bir sistematik derleme ; antikanser kemoterapi ilaçları ile kombinasyon halinde rikkunshito kullanan 2 küçük randomize çalışmada rapor edildi. Bu çalışmalar rikkunshito'nun mide bulantısı, iştahsızlık ve gıda alımı üzerine önemli faydalar sağladığını bildirmiştir (19).

Deneyisel ajanlar

Ghrelin ve analogları

Ghrelin midede özellikle belirli bir grup endokrin hücreden salınan (gastrik oksintik mukoza hücreleri) peptid yapılı bir hormondur. Ghrelin iştah ve yağ oluşumunu uyarır. Ghrelin, Growth Hormon sekretuar reseptörler üzerinden GH sekresyonunu artırır ayrıca oreksijenik Nöropeptit Y sistemi yoluyla gıda alımını teşvik eder ve sempatik sinir sisteminin aktivitesini azaltır. Aynı zamanda glikoz ve lipit metabolizmasını da etkiler. Küçük bir grup üzerinde yapılan randomize, çapraz, plasebo kontrollü bir çalışmada 7 anorektik kanser hastasında 3 saatlik bir Ghrelin infüzyonu sırasında enerji ve gıda alımında belirgin artış olmuş ve tüm hastalarda fayda sağladığı bildirilmiştir (21). Strasser ve arkadaşları 60 dakika Ghrelin infüzyonu veya plasebo ile randomize kontrollü çaprazlama ile 21 yetişkin hastayı inceledi (22). Bu çalışmada beslenme alımı ve yemek alımı ile ilişkili semptomlar arasında Ghrelin alan ve plasebo grup arasında belirgin farklılık izlenmedi. Total gastrektomi sonrası 21 hastada günde iki kez Ghrelinin 10 gün boyunca infüzyonu plaseboya kıyasla daha fazla iştah ve gıda alımına sebep olmuştur. Ghrelin kullanan grupta kilo kaybı daha az olmuş ve yağsız vücut kitlesi stabil izlenmiş ancak plasebo grubunda azalma görüldü. 8 haftalık randomize çift kör deneyde, 31 adet kilo kaybı olan kanserli hastada, günde iki doz Ghrelin subkutan enjeksiyonu incelendiğinde yüksek doz Ghrelinin vücutta yağ kaybını azalttığı ve iyileşme eğilimini arttırdığını, enerji balansını yüksek seviyeye çıkardığını ancak tümör markerları üzerinde değişime sebep olmadığını ve olumsuz bir yan etki izlenmediği raporlandı (24).

Oral aktif GH sekretuar reseptör agonisti ajan olan anamorelin (RC 1291) sağlıklı gönüllülerde doz bağımlı vücut kütlesi artışı yapmıştır (25). Randomize, plasebo kontrollü bir denemede 12 hafta boyunca çeşitli kanserli hastalara uygulandığında, anamorelin (RC-1291) vücut kütlesinde ve dayanıklılığında bir artışa sebep olmuştur. Yağsız küttelede artış eğilimi oluşturmuş ancak yaşam kalitesini arttırmada etkinliği izlenmemiştir (26).

İki büyük çok merkezli faz 3 çalışmasında, kilo kaybı (6 ayda %5) veya düşük BMI (<20 kg / m²) olarak tanımlanan 900'den fazla küçük hücre dışı akciğer kanserli ve

kaşeksili hastada oral anamorelin ile plasebo karşılaştırıldı. Anamorelin 12 haftadan fazla bir süre boyunca yağsız vücut kitlesini önemli ölçüde iyileştirdi, ancak yeteri kadar güçlü bir çalışma olmadı ve kullanım FDA veya EMA tarafından onaylanmadı. Başka klinik deneme çalışmaları planlanmaktadır. Şu anda, grelin ve anamorelin hala deneysel ajanlardır ve klinik kullanım için uygun değildir.

Melanokortin 4 reseptör (MCR4) antagonistleri

Sistemik sitokinler hipotalamustaki merkezi melanokortin sistemini stimüle eder ve anoreksiye sebep olur, enerji harcamasını artırır ve vücut kütesinin azalması izlenir. Bu yolak sinyalleri MC4 reseptörlerini içerir. Melanokortin tip 4 için kullanılan antagonistler ile inflamasyonla ilgili anoreksiyi engellemek için reseptör ajanları geliştirilmekte ve test edilmektedir (27). MC4R antagonisti BL-6020/979 ile elde edilen pre-klinik veriler besin alımı, vücut ağırlığı, enerji harcanması vücut kompozisyonu ve yorgunluk üzerinde pozitif sonuçlar gözlenmiştir (28). Şu anda kanserle ilişkili anoreksi tedavisinde bu ajanların kullanıldığını gösteren hiçbir klinik çalışma yoktur.

Siproheptadin

Siproheptadin, 5-HT₂ reseptör antagonisti olarak çalışan bir serotonin antagonistidir. Siproheptadin karsinoid tümörü olan hastalarda diyareyi azaltır ve kilo alımını artırır (29). Anoreksik erişkinlerde yapılan erken bir çalışmada, siproheptadin iştah artışı ve vücut ağırlığında önemli bir iyileşme sağladı (30). Kanserli anoreksik ve kaşeksili hastalarda yapılan çift -kör randomize bir çalışmada kilo kaybını önleyemediği izlendi. Siproheptadin (24 mg /dl) alan hastalarda mide bulantısı daha az izlenirken; baş dönmesi, sedasyon ve enerji düşüklüğü semptomları fazla izlendi (31). Kaşeksi mevcut kanserli çocuk hastalarda siproheptadinin vücut ağırlığını arttırdığı gözlendi ancak bu hastalarda da uyku hali yan etkisi izlendi (32). Sonuç olarak siproheptadin karsinoid tümör dışında kanserli yetişkin hastalarda önerilmemektedir.

3.2 Anti-enflamatuar ajanlar

Sistemik enflamasyon ileri kanserli hasta olgularında prognozu etkileyen ve sık olarak izlenen bir fenomendir (33). Aşağıdaki tabloda üzerinde çalışılan bir dizi anti infamatuar gösterilmektedir (**Tablo 3**).

Tablo 3

Anti - inflammatuar Ajanlar
Steroidler, kanabinoidler
NSAİİ
N-3 Yağ Asitleri
Anti IL-6 Antikorları
Anti-sitokin ajanlar
Antibiyotikler (Klaritromisin)
Melatonin
Antioksidanlar

Steroidler (kortikosteroid ve progesterinler) ve kannabinoidler

3.1 e bakınız.

Non-steroid anti-enflamatuar ilaçlar (NSAID)

İndometazin gibi ibuprofen ve selekoksib gibi NSAİ ajanlar prostoglandin salımı üzerinde hız kısıtlayıcı olan siklooksijenaz 1 ve 2 enzimleri (COX 1 ve COX 2) üzerinden inhibisyon yaparlar COX 1 yapısal olarak çoğu dokudan salgılanır ve fizyolojik fonksiyonların regülasyonundan sorumludur. COX 2 sitokinler büyüme faktörleri ve onkogenlerin indüklenmesi ve prostoglandin sentezini özellikle inflame ve neoplastik dokular üzerinden yapar.

Kilo kaybı olan 135 kanser hastasında, prednizolon (100 mg) veya plasebo ile karşılaştırıldığında indometasinin (20 mg/d) kilo kaybı üzerinde hiçbir etkisi olmadığı görüldü, ancak ortalama sağkalım sürelerini önemli ölçüde uzattı (34). Tek kollu bir çalışmada ibuprofen (1200 mg / d), 16 kilo kaybı olan pankreas kanseri hastasında yüksek dinlenme enerji tüketimini ve C-reaktif protein seviyelerini azalttı (35). Gastrointestinal kanser ve kilo kaybı olan hastalarda randomize bir çalışmada, ibuprofen'in megestrol asetat (MA) ile birlikte 12 hafta sonunda yaşam kalitesini (QoL) ve vücut ağırlığını artırdığını, MA ile tedavi edilen hastaların kilo kaybı olduğunu ve QoL'de iyileşme olmadığını göstermiştir (36).

Mantovani ve Arkadaşları kanser kaşeksisi (37) olan 24 hastada 4 ay boyunca selekoksibinin (300 mg/d) etkinliğini ve güvenliğini araştırdı. 3-4 Seviyesinde toksisite yoktu ve tüm hastalar NSAID dozunu koruyabildi. Yağsız vücut kütlelerinde, kavrama gücünde, yaşam kalitesinde ve performans durumunda önemli gelişmeler gözlemlendi; TNF- α düzeyleri önemli ölçüde azalmıştır. Küçük bir plasebo kontrollü çalışmada selekoksib (400 mg/d) için verilen 3 için Hafta 11 baş ve boyun veya gastrointestinal kanserli kaşektik hastada plasebo ile karşılaştırıldığında vücut ağırlığı ve yaşam kalitesi önemli ölçüde artmıştır (38).

Sistemik bir derlemede Solheim, kanser kaşeksi tedavisinde NSAID kullanarak 13 klinik çalışmayı değerlendirdi (39). 13 çalışmanın 7'si bir karşılaştırıcı olmayan tek kollu çalışmaydı ve çoğu çalışmada, çalışma kalitesini incelemek için ciddi sınırlamalar vardı; ancak, 13 çalışmanın 11'inde ağırlık veya yağsız vücut kütlesi ve sadece ihmal edilebilir yan etkileri üzerinde yararlı etkileri bildirildi. Solheim ve Arkadaşları NSAID'in kaşeksi olan kanser hastalarının kilo alımına yardımcı olabileceğini ancak bu kanıtın klinik çalışmalar dışında kaşeksi tedavisi için bu ilaçları tavsiye etmek konusunda çok zayıf olduğu sonucuna vardı.

Omega-3 (N-3) uzun zincirli yağ asitleri (EPA, DHA)

Balık yağı, özellikle eikosapentaenoik (EPA; C20:5; n-3) ve dokosaheksaenoik (DHA; C22:6; n-3) asitler de dahil olmak üzere uzun zincirli n-3 çoklu doymamış yağ asitleri bakımından zengindir. Bunlar, sitokinler de dahil olmak üzere inflammatuar mediatörlerin üretimindeki dengeyi değiştiren eikosanoidler üretmek için siklooksijenazlar (COX) tarafından biyolojik transformasyona uğrar. EPA, araşidonik asidin kompetitif bir antagonistidir ve daha az pro-inflamatuar eikosanoidlere dönüştürülür. Böylece, EPA inflammatuar durumunu azaltabilir.

Birkaç RKÇ (Randomize Kontrollü Çalışma), n-3 yağ asitlerinin kanser kaşeksi üzerindeki etkilerini inceledi. 2007 yılında 5 RKÇ (40) ve 17 klinik çalışma ve prospektif çalışmalarda (41) 2 sistemik inceleme yayınlandı. Cochrane incelemesi, oral EPA'nın plasebodan daha iyi olduğu sonucuna varmak için yetersiz veri olduğu sonucuna vardı. Bununla birlikte, analiz edilen RKÇ, kötü hasta uyumu ve kısa deneme süreleri ile engellendi. Diğer derlemede, 1.5 g/D'nin üzerindeki bir dozda oral n-3 yağ asitlerinin vücut ağırlığını ve iştahı artırdığı, QoL'u iyileştirdiği ve cerrahi sonrası morbiditeyi azalttığı sonucuna varılmıştır. Bununla birlikte, bu sonuçlar için kanıt seviyeleri B ve C derecesindeydi.

Daha yakın zamanlarda, üç ileri prospektif denemeden elde edilen sonuçlar bildirilmiştir. Van der Meij ve Arkadaşları randomize çift kör 4 haftalık bir çalışmada, multimodal kanser tedavisi gören, Evre III küçük hücreli olmayan akciğer kanseri olan 40 hastada n-3 yağ asitleri (2 g/d EPA artı 0.9 g/d DHA) ile veya olmadan iki oral besin takviyesi karşılaştırıldı (42). N-3 yağ asitleri alan hastalar önemli ölçüde daha az kilo ve yağsız vücut kütlesi kaybetti; daha düşük dinlenme enerji tüketimi ve daha yüksek bir enerji ve protein alımı gözlemlendi.

Murphy ve Arkadaşları randomize olmayan bir tasarım kullanmış ve birinci basamak kemoterapi alan, ilerlemiş küçük hücreli dışı akciğer kanserli 40 hastaya balık yağı takviyesi (2.2 g / d EPA) önermiştir. Balık yağı alma teklifini kabul eden 16 hasta ağırlık ve kas kütlesini korurken, teklifi reddeden 24 hasta kilo kaybetmiştir (43). İkinci bir çalışmada, kemoterapi gören ilerlemiş küçük hücreli olmayan akciğer kanserli 46 hastanın 15'i balık yağı alma teklifini kabul etti (2.5 g / d EPA + DHA); Bu hastalarda, balık yağı almamayı seçen hastalara kıyasla kemoterapiye anlamlı derecede daha iyi yanıt vermişlerdir (44).

Kaşektik kanser hastalarında n-3 yağ asitlerinin klinik sonuç üzerindeki etkileri hakkında rapor veren az sayıda iyi tasarlanmış klinik çalışma olsa da, mevcut çalışmaların kısmen olumlu sonuçları, balık yağı ve n-3 yağ asitlerinin sadece minör yan etkilerine karşı ölçülebilir. Bu nedenle, n-3 yağ asitlerinin takviyelerini tavsiye etme kararı şu anda bireysel bazda yapılmalıdır.

Mevcut diğer ajanlar

Melatonin (N-asetil-5-metoksitriptamin), hayvanlarda, bitkilerde ve mikroplarda bulunan ve doğal olarak oluşan bir bileşiktir. Memelilerde melatonin, günlük ritim ile epifiz bezi tarafından kana salınır. Sirkadiyen ritim ve hem doğuştan hem de adaptif bağışıklık fonksiyonları üzerinde etkileri vardır. Birçok biyolojik etki melatonin reseptörlerinin aktivasyonu ile üretilirken, diğerleri etkileri güçlü bir antioksidan rolünden kaynaklanmaktadır (45).

Melatonin kanser önleme ve kanser hastalarında ölüm riskini azaltmada rol oynamıştır (46). İleri kanserli 100 hastanın randomize bir çalışmasında destekleyici bakım, 3 ay boyunca destekleyici bakım artı melatonin (gece 20 mg/d) ile karşılaştırıldı (47). 86 değerlendirilebilir hastada kilo kaybı $\geq 10\%$ melatonin tedavisi ile daha az görülürken, gıda alımında fark yoktu. Melatonin grubunda TNF- α düzeyleri çalışma döneminde önemli ölçüde azalmıştır.

Aynı merkez daha sonra metastatik küçük hücreli olmayan akciğer kanserli hastalarda genel sağkalımı inceledi. 100 ardışık hastada kemoterapi veya kemoterapi artı melatonin (gece 20 mg/d) randomize edildi. Kemoterapiye yanıt oranları iyileştirildi ve melatonin alanlarda (%6) 5 yıllık sağkalım, melatonin almayanlara (%0) kıyasla anlamlı olarak daha iyiydi (48).

Sistemik bir inceleme ve meta-analiz, solid tümör kanserli hastalarda yapılan ve melatonin içeren 10 RKÇ (toplam 643 hasta ile) içeriyordu (46). Tüm çalışmalar aynı hastane ağına yapıldı ve tüm denemeler kör olmadan yapıldı. Melatonin, 1 yılda ölüm riskini %34 oranında önemli ölçüde azalttı. Etkiler melatonin dozu ve tümör tipi arasında tutarlıydı. Ciddi yan etkiler bildirilmemiştir.

Ne yazık ki, ileri kanser hastalarında tüm bu çalışmalar aynı kurumda yapılmıştır. Doğrulayıcı raporlar hala eksik olduğundan, melatonin standart tedavi protokollerine girmemiştir.

Antioksidanlar

Oksidatif stres, kanser başlangıcı ve ilerlemesinde rol oynamıştır (49). Ek olarak, kansere bağlı inflamasyon reaktif oksijen türlerinin üretimini teşvik eder. Bu nedenle, antioksidanların ileri kanser durumlarında faydalı olduğu öne sürülmüştür (50). Ancak, antioksidanların kanser tedavisindeki etkilerini değerlendiren güvenilir randomize çalışmalar yayınlanmamıştır.

Anti-sitokin ajanlar

Pro-inflamatuar sitokinler, kanser kaşeksinde gözlenen metabolik dengesizliklerin çoğuna aracılık eder (51-53). Sitokinleri bastırmak veya engellemek için farklı stratejiler uygulanmıştır.

TNF-bağlayıcı ajanlar: infliximab, etanercept

Tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α), hem sağkalım hem de kaşeksi indükleyen önemli bir pro-inflamatuar sitokindir (54, 55). Randomize kontrollü bir çalışmada pankreas kanseri kaşeksi olan 89 hasta, gemsitabine ek olarak 8 hafta boyunca, 2 farklı dozda anti-TNF- α monoklonal antikor infliksimab veya plasebo ile tedavi edildi (56). 8 haftada, yağsız vücut kütleindeki değişiklikler veya genel veya ilerlemesiz sağkalım, performans durumu veya yaşam kalitesinin ikincil uç noktalarından herhangi biri için anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir.

Dimerik füzyon proteini etanercept, TNF-A'ya bağlanır ve nötralize eder. Randomize kontrollü bir çalışmada 63 anoreksik veya kilo kaybeden kanser hastası 3 aya kadar etanercept veya plasebo ile tedavi edildi. İlaç haftada iki kez enjekte edildi. Etanercept ile tedavi, nörotoksisite oranlarının daha yüksek olduğu, ancak nötropeni veya trombositopeni oranlarının daha düşük olduğu ile ilişkiliydi. Her iki grupta da kilo artışı ve iştah değişiklikleri minimal ve benzerdi; medyan sağkalım gruplar arasında farklılık göstermemiştir (57).

Bu nedenle, TNF bağlayıcı ajanların kullanımı şu anda tavsiye edilemez.

Pentoxifylline

Metilksantin türevi pentoksifilin, gen transkripsiyonunu azaltarak TNF sentezini baskılayan kompetatif seçici olmayan bir fosfodiesteraz inhibitörüdür. Çift kör plasebo kontrollü randomize çalışmada pentoksifilin (1200 mg/d) 70 anorektik veya kilo kaybeden kanser hastalarında plasebo ile karşılaştırıldı (58). Pentoksifilin iştah, kilo veya öznel fayda algısını geliştiremedi.

Talidomid

Talidomid bir anti-TNF ajanıdır. TNF haberci RNA transkriptlerinin bozulmasını hızlandırarak insan makrofajları tarafından TNF- α üretimini engeller. Randomize çalışmalarda, Talidomidin AIDS ile ilişkili kaşekside kilo kaybını durdurduğu ve tersine çevirdiği gösterilmiştir (59).

Bruera ve Arkaşaları 72 gün boyunca talidomid (gece verilen 100 mg/d) ile ileri kanserli anorektik veya kilo kaybı hastaları tedavi edildi. Değerlendirilebilir 37 hastada anoreksiya, bulantı, uykusuzluk ve genel sağlık durumu düzeldi (59).

Açık uçlu bir çalışmada (60), izokalorik bir diyetle 2 hafta boyunca opere edilemeyen özofagus kanseri olan 10 hasta gözlemlendi ve sonraki 2 haftada 200 mg/d) talidomid ile ek tedavi aldı. 10 hastanın dokuzu ilk 2 hafta boyunca kilo verirken, 8'i ikinci 2 hafta boyunca kilo aldı. Yağsız vücut kütlesi için benzer bir eğilim kaydedildi.

Plasebo kontrollü bir çalışmada, vücut ağırlığının \geq %10'unu kaybetmiş gelişmiş pankreas kanseri olan 50 hasta, 24 hafta boyunca talidomid (200 g/d) veya plasebo almak üzere randomize edildi. 33 hasta 4 haftada değerlendirildi. Talidomid alan hastalar kilo ve kol kas kütlesi kazanırken, kontroller hem kilo hem de kol kas kütlesini kaybetmişti. Gruplar arasındaki fark 8 haftada artmıştır (61).

Bununla birlikte, 2012'de bir Cochrane incelemesi, kanser kaşeksi tedavisi için talidomid hakkında bilinçli bir karar vermek için yeterli kanıt olmadığı sonucuna vardı (62). Talidomid teratojeniktir ve klinik kullanımda periferik nöropati, yorgunluk ve kabızlık, tromboembolizm, pulmoner ödem, atelektazi, aspirasyon pnömonisi, hipotansiyon ve böbrek yetmezliği gibi sık ve potansiyel olarak ciddi yan etkiler ile ilişkilidir. Bu nedenle, ağırlık ve kas kütlesi ile ilgili umut verici sonuçlara rağmen, kanser kaşeksi tedavisinde talidomid tedavisi önerilmez.

Anti-interlökin 6 antikorları: Tocilizumab ve diğerleri

İnterlökin 6 (IL-6) akut faz yanıtının majör mediyatörüdür. IL-6, akciğer kanserli hastada kötü prognoz ile ilişkilidir ve seviyeleri yorgunluk ve kaşeksi gibi semptomlarla ilişkilidir (63).

Monoklonal antikor ALD518, IL-6'yı hedefler ve küçük hücreli olmayan akciğer kanserine (NSCLC) odaklanarak Faz I ve II denemelerinde klinik testlerden geçmektedir. İyi tolere edilir ve NSCLC ile ilişkili anemi ve kaşeksiyi iyileştirir (63).

Ando, büyük hücreli akciğer kanseri, şiddetli kilo kaybı ve yüksek IL6 (64) seviyeleri de dahil olmak üzere egzajere inflamatuvar yanıtta muzdarip bir hastayı tanımladı. - IL-anti tocilizumab ile tedavi başlatıldıktan sonra 6 reseptör antikor, CRP seviyeleri normalize ve iştah hızla gelişti; sonraki haftalarda albümin ve vücut ağırlığı önemli ölçüde artmış ve genel durumu, tümörün gelişim kaydetmesine kadar 9 ay boyunca stabilize edilebilmiştir. Hirata ve Arkadaşları tocilizumab'a olumlu yanıt veren kansere bağlı kaşeksi olan 2 başka hasta bildirilmiştir (65).

Ruxolitinib

Janus kinaz (JAK) 1/2 inhibitörü ruxolitinib, miyeloid fibrozisli hastalarda klinik durumu iyileştirmek için kullanılmıştır. Tolere edilebilir bir güvenlik profiline sahiptir ve çoğu tedavi edilen hastada önemli kilo alımına neden olmuştur (66). Etkileri için potansiyel bir mekanizma, bir dizi pro-inflamatuvar sitokin, yani TNFalpha, IL-1RA, IL-6, MIP-1 β üzerinde inhibitör bir etki olabilir. Ajan üzerinde daha fazla çalışılmış ve pankreas kanserli 127 hastada oral kapesitabin kemoterapisine eklendiğinde plasebo ile karşılaştırılmıştır (67). Bu çalışmada genel bir etki gözlenmemiştir; bununla birlikte, aktif sistemik inflamasyonu olan 60 hastanın alt grubunda ruxolitinib, genel sağkalımda bir artışa neden olmuştur. Bu ajanın kaşeksi tedavisine rol alıp almayacağı görülecektir.

Diğer ajanlar

Yeni geliştirilen bazı anti-sitokin ajanları klinik testlere tabi tutulmaktadır (68). Anti-IL-1ALPHA antikor MABP1 her 3 haftada bir infüze edildiğinde, yağsız vücut kütlesi ve kaşeksi ile ilişkili semptomları iyileştirdiği gösterilmiştir ve daha ileri klinik testler hedeflenmektedir (68). Mikro-Rna'lar, metal iyon taşıyıcı ZIP14, rapalogler, activin A antagonistleri ve bet proteinlerinin modülatörleri (69) dahil olmak üzere klinik öncesi modellerde çok sayıda başka ajan ve hedef incelenmektedir. Buna ek olarak, bağırsak mikrobiyotası kaşeksi gelişimine katkıda bulunabilir ve şimdi tedavi hedefi olarak araştırılmaktadır (69).

3.3 Antikatabolik ve Anabolik Ajanlar

Bir dizi endojen ve eksojen ajan incelenmiştir veya proteolizi inhibe edip etmediklerini veya protein sentezini uyarıp uyarmadıklarını belirlemek için incelenmeye devam edilmektedir. Amaç, kaybı azaltmak ve kas ve yağsız vücut kütlesi kazanımını başlatmaktır (**Tablo 4**).

Tablo 4

Anti-katabolik ve anabolik ajanlar
İnsülin ve insülin duyarlılık modülatörleri
Büyüme hormonu, GH uyarıcıları, IGF-1
Anabolik-androjenik steroidler ve Sarm'ler
Amino asitler ve metabolitler
Anti-miyostatin antikorumları
Selumetinib
Interleukin 15
Proteazom inhibitörleri
β -reseptör modülatörleri
Hidrazin sülfat
Adenozin 5' - trifosfat

Amino Asitler ve Metabolitler

İn-vitro ve in-vivo çalışma lösin ve metaboliti α -ketoizokaproatın (70) anti-katabolik etkilerini göstermiştir. İn-vitro ve in-vivo çalışmalar arasındaki tutarsızlıklar nedeniyle, Abumrad ve Arkadaşları, keton gövdesi β -hidroksi β -metilbutirat (HMB) olan bir lösin metabolitinin, protein parçalanması üzerindeki lösin inhibitör etkisinden sorumlu olabileceğini ileri sürdüler (70). HMB, muhtemelen mTOR ve proteazom yolları (71) yoluyla in vitro proteolizi inhibe eder. 2-7 hafta boyunca direnç egzersiz eğitimi sırasında gönüllülerde, HMB takviyesi (3 g/d) egzersize bağlı kas proteolizini azaltmış ve yağsız kütleyi arttırmıştır (70).

Anabolik etkileri artırmak için, HMB takviyeleri glutamin ve arginin ile kombine olarak verilmiştir ve bu besin karışımı çeşitli randomize çalışmalarda araştırılmıştır. HMB (3 g/d) artı l-glutamin (14 g/d) artı L-arginin (14 g/d) ile 8 haftalık tedavide aşırı zayıflayan HIV ile ilişkili 43 hastada, beslenmeye eklenen bir plaseboda daha fazla kilo ve yağsız vücut kütlesi elde edildi (72). Bununla birlikte, aynı karışım, romatoid kaşeksi olan 40 hastada 5 diğer amino asit karışımından daha etkili değildi (73).

Aynı karışım ve HMB/glutamin/arginin dozları, bir RCT'DE, kanser kaşeksi olan 32 hastada esansiyel olmayan amino asitlerin izonitrojenöz bir karışımı ile karşılaştırıldı; 4 ve 24 hafta sonra HMB/glutamin/arginin yağsız vücut kütlesini iyileştirirken, kontrol grubu yağsız vücut kütlesini kaybetti (74). Bununla birlikte, kanser kaşeksi olan 472 hasta da dahil olmak üzere daha büyük bir RCT, aynı HMB/glutamin/arginin kombinasyonunu bir izonitrojenöz kontrol karışımıyla karşılaştırırken yağsız vücut kütlesi üzerinde herhangi bir olumlu etki tespit edemedi (86). Çünkü protokole uyum düşük olduğu için, hastaların sadece %37'si planlanan 8 haftalık tedaviyi tamamladı.

Daha yakın zamanlarda, HMB, 10 günlük yatak istirahati geçiren sağlıklı yaşlı deneklerin küçük bir grubunda (n=24) çalışılmıştır. Randomize bir çalışma tasarımı kullanarak, aktif olmayan bir plasebo tozuna kıyasla 3 g/d HMB ile günlük takviye, yatak istirahati ile indüklenen yağsız vücut kütlelerinin azalmasını engellemiştir (75).

Deutz ve Arkadaşları randomize bir klinik çalışmada protein ve lösin dozunun etkisini araştırmıştır. İnflamatuar bir durumda kanser hastalarından (N=25) küçük bir grup, kontrole göre yüksek protein tüketim (40 g/d, 4 g/d ücretsiz lösin dahil) oral besin takviyesi artan plazma lösin düzeyi ve (76) Kas protein sentezi fraksiyonel bir artışla sonuçlanmıştır (24 g/g protein).

Bu nedenle, protein ve özellikle lösin ve metaboliti HMB'NİN sentetik oranı artırarak ve/veya protein parçalanmasını azaltarak kas kütlelerini destekleyebileceğine dair biriken kanıtlar vardır. Bu mekanizmalar makul görülmüş, lösin ve HMB kullanımını genellikle önerilmeden önce kanser hastalarında yüksek kaliteli çalışmalardan daha sağlam kanıtlar gereklidir.

Endokrin ajanlar

İnsülin ve insülin duyarlılık modülatörleri

İnsülinin kanser hastalarına uygulanması, tüm vücut protein parçalanma oranının azalmasına (77) ve kas protein sentezinin uygun bir cevabına (78) neden olurken, insülinin glikoz metabolizması üzerindeki etkisine direnç gözlemlendi.

Kanser kaşeksili 338 hastada yapılan randomize bir çalışmada, temel destekleyici tedaviye ek olarak günlük insülin tedavisi (0.11 IU / kg / d), bütün vücut yağını arttırmış (ancak yağsız vücut kitlesi değil), egzersiz sırasında metabolik etkinliğini arttırmış (ancak maksimum egzersiz değil) kapasite veya spontan fiziksel aktivite) ve genel sağkalımı arttırmıştır (79).

Metformin karaciğerde ve kasta AMP ile aktive olan protein kinazı (AMPK) aktive eder ve böylece insülin duyarlılığını artırır (80). Metformin yeni bir anti-kanser ajanı olarak önerilmiştir (81). Ciddi yanık hasarı olan hastalarda metforminin protein sentezini arttırdığı gösterilmiştir (82). Bu nedenle, sistemik inflamasyon ile ilişkili kanser kaşeksisi ve insülin direnci bu ajanla daha fazla çalışılmalıdır.

Büyüme hormonu (GH), GH uyarıcılar ve IGF-1

Büyüme hormonu (GH), insanlarda ve diğer hayvanlarda büyümeyi, hücre çoğalmasını ve rejenerasyonunu uyan bir polipeptit hormondur. Son yıllarda, GH ile replasman tedavileri yaşlanmaya karşı savaşta ve kilo yönetiminde popüler hale gelmiştir. GH eksikliği olan hastalarda (ancak sağlıklı kişilerde değil) bildirilen etkiler vücut yağının azalması, kas kütlelerinin artması, artmış kemik yoğunluğu, artan enerji seviyeleri, geliştirilmiş cilt tonu ve dokusu, artmış cinsel fonksiyon ve bağışıklık sisteminin geliştirilmiş fonksiyonunu içerir. Bir anabolik ajan olarak, GH 1970'lerden beri sporcular tarafından kullanılıyor ve kullanımı IOC ve NCAA tarafından yasaklanmıştır.

Olası tümör büyümesinin uyarılması nedeniyle büyüme hormonlarının kullanımı ile ilgili endişeler vardır. Klinik öncesi veriler tümör progresyonu göstermemiştir (83), ancak mevcut klinik veriler eksiktir.

Yetişkinler de dahil olmak üzere 552 kritik hastayı içeren büyük bir randomize klinik çalışmada, plaseboya (84) kıyasla büyüme hormonu tedavisi için artmış mortalite (21 gün boyunca 0.1 mg/kg/d) gösterildi. GH'nin normal dokularda sitokin konsantrasyonunu arttırdığı için, GH'nin, durumları zaten tehlikeli olan hastalarda hastaların durumlarını karmaşık hale getirebileceği düşünülmektedir (85).

Ghrelinin, bir G protein bağlantılı reseptörü olan GH uyarıcı reseptörü ile hareket eden bir uyarıcıdır. Ghrelin için bkz. 3.1.

İnsülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1), yapıdaki insüline benzer bir anabolik hormondur. IGF-1 öncelikle karaciğer tarafından bir endokrin hormon olarak ve hedef dokularda bir parakrin / otokrin tarzında üretilir. Üretim GH tarafından uyarılır. Son zamanlarda, IGF-1 tümör gelişimi ve progresyonu ile ilişkilendirilmiştir (86). Anabolik etkileri nedeniyle, kaşeksi tedavisi için IGF-1 önerilmiştir (87), ancak en güncel çalışmalar ghrelin ve oral analoglarını kaşeksi tedavisine eklemeyi amaçlamaktadır.

Anabolik-androjenik steroidler ve SARM'lar (seçici androjen reseptör modülatörleri)

Anabolik steroidler veya anabolik-androjenik steroidler (AAS), erkek seks hormonlarının testosteron ve dihidrotestosteronun etkilerini taklit eden ilaçlardır. Hücreler içinde, özellikle kaslarda protein sentezini artırırlar. Anabolik steroidler ayrıca androjenik ve virilize edici özelliklere sahiptir. İleri kanserli hastalarda serbest testosteron düzeylerinin azalması sıklıkla görülür.

Randomize bir çalışmada, kemoterapi gören, gelişmiş küçük hücreli olmayan akciğer kanseri olan 37 hasta, 4 hafta boyunca nandrolone decanoate (200 mg/hafta) veya ek steroid ile tedavi edilmiştir. Nandrolone grubunda daha az kilo kaybı eğilimi gözlenmiştir (88). Fluoksimesteron (20 mg/d) megestrol asetat (800 mg/d) ve deksametazon (3 mg/d) ile 475 kanser kaşeksi (12) hastasını içeren bir RCT'de karşılaştırılmıştır. Androjenik steroid diğer ajanlara göre daha az iştah stimülasyonu ile sonuçlandı, toksisite nedeniyle ilaç kesilmesi oranı benzerdi. Oksandrolon ile tedavi (20 mg/d) megestrol asetat ile karşılaştırılmış (800 mg/d) randomize Faz III çalışmasında, kemoterapi alan solid tümörlü 155 kilo kaybeden hastalar dahil edilmiştir. Hastaların sadece %50'si planlanan tedavi süresi olan 12 hafta boyunca çalışmaya devam etmiştir. Oksandrolon ile tedavi edilen hastalar kilo vermeye devam etmişler, ancak yağsız vücut kütlelerinde bir artış, yağ kütlelerinde bir azalma görülmüş ve hastalar tarafında daha az anoreksik semptom bildirilmiştir (11).

Seçici androjen reseptör modülatörleri (SARM) kas atrofisi ve osteoporoz tedavisi için geliştirilmiştir. Oral SARM enobosarm (Ostarine), yaşlı kadınlarda ve erkeklerde plasebo ile karşılaştırıldığında Faz II klinik çalışmalarda test edildi; yağsız vücut kütleleri ve kas fonksiyonunun iyileşmesine neden oldu; güvenlik profili elverişliydi ve ciddi advers olaylar bildirilmemiştir (89).

Dobbs ve Arkadaşları, hastalara 113 gün boyunca iki doz verilen plasebo ve enobosarmı karşılaştırarak 100 kilo kaybı olan kanser hastasında bir çift kör randomize çalışma yayınladı. Hem enobosarm dozları (1 ve 3 mg/d) yağsız vücut kütlelerini iyileştirirken, plasebo tedavisi yapılmadı; buna ek olarak, enobosarm merdiven tırmanma gücü (90) ile ölçülen kas fonksiyonunu geliştirmiştir.

Kombine kemoterapi tedavisi gören küçük hücreli olmayan akciğer kanserli hastalarda enobosarm'ın kas atrofisi üzerindeki etkilerini incelemek için tasarlanmış iki büyük randomize Faz 3 çalışması önceden belirlenmiş kombinasyon uç noktalarına ulaşamamıştır (91). Enobosarm, LBM'nin daha iyi bakımına ve plaseboya göre daha iyi kas fonksiyonuna (merdiven tırmanma gücü olarak ölçülür) neden olmasına rağmen, yanıtlayıcı analizi gerekli istatistiksel anlamlılık seviyesine ulaşmamıştır.

SARM'lar gelecekteki kanser kaşeksi tedavisi için umut verici ajanlardır; diğer antikaşeksik ajanlarla kombinasyon için de iyi bir aday olabilirler.

β-adrenerjik reseptör modölatörleri

β-adrenerjik reseptörler, iskelet kası üzerindeki etkileri olan anabolik sinyallemeye katılırlar(92) vücut hücresi kütlesini artırabilir ve kilo kaybını teşvik edebilecek dinlenme enerji harcamalarını etkiler.

Hylander ve Arkadaşları (93) 10 kilo kaybeden kanser hastasında istirahat enerji harcamasını (REE) inceledi. Seçici bir β1-antagonisti (atenolol) ve spesifik olmayan bir β1, β2-adrenoreseptör (propranolol) antagonistleri ile tedavi REE'yi azalttı; bu azalmanın bir kısmı kalp hızındaki düşüş ile açıklanmıştır. Akut ve şiddetli yanıkları olan 25 çocukta istirahat kalp atış hızını %20 azaltmak için Propranolol dozajı kas protein dengesini iyileştirmiştir (94).

β2-agonist formoterolün hem sıçanlara hem de yüksek kaşektik tümörlere sahip farelere uygulanması, kas atrofisi sürecinin tersine çevrilmesine neden olmuştur (95). Son zamanlarda, ileri kanser ve istemsiz kilo kaybı olan küçük bir grup komorbid hastada, 8 hafta boyunca progesterin megestrolasetat ile kombinasyon halinde formoterol alımı kuadriseps ve el kavrama gücünde bir artışa neden olmuştur (96). Bu kavramın daha fazla araştırılmasının gerekli olduğu görünüyor.

Hem β-reseptör agonistleri hem de antagonistleri ağırlık ve kas kütlesini iyileştirmek için önerildiğinden, istenen ve istenmeyen etkiler arasındaki dengeyi açıklamak için daha ileri çalışmalar gereklidir.

Metabolik ajanlar

Proteazom inhibitörleri (bortezomib)

Bortezomib, NFKB ve ubikitin-proteazomun bir inhibitörüdür. Kaşektik kanserli farelerde, NF-kB ve MAPK'NIN farmakolojik inhibisyonu, ancak proteazom sisteminin değil, kas kütlesi ve kuvvetinin önemli bir restorasyonunu indüklemiştir (97).

Potansiyel olarak umut verici olmasına rağmen, önceki sonuçlar, bu bileşiğin, metastatik pankreas kanseri olan hastalarda kansere bağlı kilo kaybı üzerinde ihmal edilebileceğini göstermiştir. Yazarlar, bu ortamda ve bu endikasyon için bortezomib'in daha fazla çalışılmasının gerekli olmadığı sonucuna varmıştır (98).

Hydrazine sulfate

Hidrazin, glukoneogenez için gerekli enzimlerden biri olan fosfoenolpiruvat karboksikinazın kompetatif olmayan bir inhibitörüdür. Gold, glukoneogenezin inhibe etmenin konakçı enerji kaybını ve dolayısıyla kaşeksi gelişimini durduracağını önerdi (99). 38 kilo veren bir kanser hastasında yapılan randomize plasebo kontrollü bir çalışmada 30 gün boyunca hidrazin sülfat (180 mg / d) glikoz üretiminde azalma ve glukoz toleransında iyileşme sağlamıştır (100).

Beş randomize plasebo kontrollü çalışma, ileri kanser hastalarında iştah ve vücut ağırlığı hidrazin sulfalte (180 mg/d) etkileri üzerine rapor 1987-1994 yılları arasında yayımlandı. 101 hastada yapılan 30 günlük bir çalışma, hidrazin ile iştah ve vücut ağırlığında bir iyileşme göstermiştir (101). Uzun vadeli çalışmalardan Chlebowski ve ark. 65 hastada hidrazin grubunda daha yüksek kalori alımı bildirildi, ancak başka bir faydası yoktu (101), diğer çalışmaların hiçbiri iştah ya da kilo ile ilgili hidrazin tedavisinden fayda görmedi. Aslında, 2 çalışma (toplam 370 hasta) hidrazin grubunda (102, 103) ve 1 çalışmada (266 hasta) hidrazin grubunda yaşam kalitesinin önemli ölçüde daha düşük olduğunu bildirmiştir.

Hidrazin toksik ve kanserojendir; kısa süreli etkiler genellikle hafiftir ve hafif bulantı, kusma, baş dönmesi, heyecan, polinörit içerir; bununla birlikte, nadir durumlarda ölümcül karaciğer ve böbrek yetmezliği ve ciddi nörotoksisite bildirilmiştir.

Hidrazin kanser anoreksi veya kaşeksi tedavisi için tavsiye edilmez.

Adenozin 5'-trifosfat (ATP)

Adenozin 5'-trifosfat, insan vücudunun her hücresinde bir enerji kaynağı olarak merkezi bir rol oynayan doğal olarak oluşan bir nükleosid trifosfattır. Hücre dışı ATP, çeşitli biyolojik süreçlerin düzenlenmesinde rol oynar. Farklı tümör tipleri olan hastaları içeren randomize olmayan çalışmalarda, ATP infüzyonlarının kilo kaybını ve yaşam kalitesinin bozulmasını ve performans durumunu inhibe ettiği ortaya çıkmıştır. Agteresch ve arkadaşları 2 veya 4 haftada bir 30 saat iv ATP infüzyonu alacak veya almayacak gelişigüzel KHDAK 58 hasta belirledi. 28 hafta sonra kontrol grubundaki hastalar ayda 1 kilo kaybederken, ATP infüzyonu alan hastalar kilo kaybı yaşamadı. Ek olarak, ATP tedavisi alan hastaların kas gücü ve hayat kalitesi skorları daha olumluydu. Kilo kaybı yaşayan hastalar içinde ATP tedavisi alan hastalarda ortalama hayatta kalma süresi belirgin düzeyde daha yüksekti.

Beijer ve arkadaşları 99 preterminal dönemdeki kanser hastasını 8 hafta boyunca haftalık iv ATP alan ve almayan olarak randomize grupladı. Yaşam kalitesinde, fonksiyonel durumlarda ve halsizlik gelişme görülmezken; triseps deri kıvrım kalınlığı ve 8 haftalık sağkalım ATP tedavisi alan hastalarda belirgin düzeyde daha iyiydi.

ATP tedavisinin yan etkileri dispne, göğüste rahatsızlık hissi, derin nefes alma hissiydi ve kabul edilebilir düzeydelerdi. ATP hakkındaki tüm çalışmalar bir çalışma grubu tarafından gerçekleştirilmişti. ATP umut vaat eden bir ajan, ancak klinik denemeleri dışında önerilmemektedir.

Deneyisel Ajanlar

Anti-Myostatin Antikorları

Myostatin TGF- β süperailisinin bir üyesidir ve aktivin A reseptör IIByi (Act RIIB) bağlayarak iskelet kas kütlelerini downregüle eder. Myostatin seviyeleri tümör bulunduran ratlarda yükselir bu yüzden kanser kaşeksisinde terapötik bir hedef olabilir. Tümör hücresinin implantasyonundan sonra fare modeline yapılan bir myostatin bağlayan çözülebilir Act RIIB enjeksiyonu, tümör kaynaklı kilo kaybının geri kazanımıyla ve hayatta kalmanın artmasıyla sonuçlanmıştır.

Çeşitli şirketler farklı antimyostatin bodylerle klinik çalışmalar başlatmışlardır. LY2495655 gemcitabine kemoterapisi alan ilerlemiş pankreas kanserli hastalarda test edilmiştir; LY2495655 ölüm oranında bir artışla sonuçlanmış ve tedavisi sonlandırılmıştır. Diğer şirketler bu grup ajanların klinik denemelerde yetersiz etkilerini gözlemledikten sonra bu grup ajanlardan çekilmiştir.

Şu an antimyostatin ajanlar klinik bir fayda sunmamakta görünmektedir.

Selumetinib

Kas anabolizmasının fiziksel aktivite ile uyarılması RAF, MEK ve MAPK/ERK kinazları da içeren yollarla gerçekleşmektedir. MEK inhibitörü ve anti-kanser ajan olan selumetinib tümör baskılayıcı etkinliğe sahiptir ve IL-6 üretimini inhibe ettiği gösterilmiştir. Faz-2 bir çalışmada, iskelet kas kütlelerinin retrospektif analizi; kolanjiosellüler karsinomlu hastalar belirgin düzeyde kataboliklerdi ve standart tedavi sırasında kas kütlesi kaybetmişlerdi, ama selumetinib ile tedavi edildiklerinde kas kütlesi kazandılar. Anabolik etkiden IL-6 senteziyle etkileşiminin mi yoksa diğer

süreçlerin mi sorumlu olduğu bilinmiyor. Bu faydalı etkilerin daha ileri düzeyde araştırılması gereklidir.

İnterlökin 15

Sitokin olan IL-15, IL-2 ile ortak biyolojik aktiviteler paylaşır ancak aktif T-lenfositlerden değil iskelet kaslardan, böbrekten, AC'den ve kalpten üretilmektedir. IL-15 kas liflerinin hipertrofisini olumlu etkiler ve tümör taşıyan ratlarda kas kaybını kısmen inhibe eder. IL-15'in overekspresyonu farklılaşmış myotube kültürlerinde sarkomerik myozin ağır zinciri ve alfa aktin ile birlikte iskelet kas hipertrofisine neden olur. IL-15 inhibitör protein seviyesini azaltırken protein sentezini uyarır. IL-15 kullanılan herhangi bir klinik çalışma bildirilmemiştir.

4. Destekleyici ve Palyatif Bakım

4.1 Beslenme Etkisi Belirtileri

Zayıflatıcı kanser- ve tedavi-ilişkili semptomların çoğu iştahı azaltabilir ve beslenme durumunu sürdürmeye engel olabilir. Bu belirtiler beslenme etki belirtileri olarak adlandırılır (NIS) (111-113). Malnütrisyon riski taşıyan veya tanısı konan tüm kanser hastaları, tercihen bir kontrol listesi kullanılarak bu semptomların varlığı ve şiddeti açısından düzenli olarak değerlendirilmelidir (113).

Değerlendirilecek tipik NIS; anoreksi, bulantı, tat ve koku değişiklikleri, mukozit, kabızlık, disfaji, kronik ve abdominal ağrı, ishal ve bu semptomlardan potansiyel olarak sorumlu olan gastrointestinal fonksiyonun yönleri; ayrıca yorgunluk, fiziksel aktivite, nefes darlığı ve psiko-sosyal sıkıntıya dikkat edilmelidir. İleri düzeyde kanserli hastalarda, kaşeksi olanların daha şiddetli beslenme etkisi semptomlarına sahip oldukları ve beslenme ile ilgili daha fazla sıkıntı bildirdikleri gösterilmiştir (114).

4.2 Gastrointestinal (GI) Destek

GI fonksiyonları, enerji ve besin maddelerinin alınması ve asimilasyonu için gereklidir. Buna çiğneme, yutma, itme, sindirim ve emilim de dahildir. GI sisteminin anatomik ve fonksiyonel bütünlüğü, yetersiz beslenme riski olan tüm kanser hastalarında düzenli olarak kontrol edilmelidir. Disfonksiyon ve defekt gıda alımını azaltabilir veya önleyebilir. Dişdeki defekt düzeltilmeli, kserostomi desteklenmeli ve bulantı ve stomatit etkili bir şekilde tedavi edilmelidir. Engellenen bir GI geçiş, bir anastomoz veya distal besleme tüpü yerleştirilerek tıkanıklığı aşmak için endoskopik veya cerrahi müdahale gerektirir. Bozulmuş GI motilitesi yetersizlik, bulantı, kusma, karın şişkinliği veya ağrı, ishal, kabızlık veya bağırsak tıkanması ile sonuçlanabilir. Sebeplere bağlı olarak uygun tedaviler farklı olacaktır ve diğerleri arasında şunlar olabilir: anti-emetikler, prokinetik ajanlar veya GI motilitesinin inhibitörleri, anti-enfektif veya anti-enflamatuar ajanlar, GI toksisitesine sahip ilaçların çıkarılması, proton pompası inhibitörleri ve mukozal koruyucu ajanlar.

Prokinetik Ajanlar

2 çalışmada toplam 55 hasta ile metoklopramid (80 mg/d) araştırıldı (6). Her iki çalışmada da mide bulantısında bir iyileşme görüldü, ancak kalori alımında veya iştahta artış yoktu. Eritromisin motilin reseptörlerine bağlanarak ve interdigestiv migratuar motor kompleksinin aktivitesini indükleyerek gecikmiş mide boşalmasını

iyileştirir (115). Bu prokinetik ajanlar, kritik hastalardaki enteral beslenmenin başarısını iyileştirmek için sıklıkla kullanılır (116).

Gastrointestinal motilite inhibitörleri

Kemoterapi ilaçlarının neden olduğu ishal kilo kaybına ve ekssikoza neden olur. Bağırsak geçiş sürelerinin inhibisyonu salgılanan bağırsak sıvılarının geri emilmesi için süreyi artırarak ishali azaltabilir. Kullanılan tipik ajanlar opioidler, kalsiyum kanal blokerleri ve klonidindir. Budesonid gibi topikal steroidler, örneğin aktif irinotekan metabolit SN-38'den olduğu gibi ince bağırsak mukozası üzerindeki toksik etkilerin neden olduğu diyareyi antagonize edebilir

Proton pompa inhibitörleri

Kanser hastalarında sıklıkla kullanılan ilaçlar, örneğin kortikosteroidler, NSAID'ler, kemoterapi tedavileri ve diğer stresörler, karın ağrısı, bulantı, kusma, anoreksi ve kilo kaybına neden olabilecek GI ülserasyonunun oluşumunu artırır. Gastrik asit sekresyonunun inhibisyonu, ülserasyonun iyileşmesine izin vermenin etkili bir yoludur. Proton pompa inhibitörleri, bu amaca ulaşmak için mevcut en güçlü ilaçlardır.

Parasempatomimetikler

Baş ve boyun bölgesine radyoterapinin yanı sıra birçok ilaç ağız kuruluşuna (xerostomia) neden olabilir. Pilocarpin bir parasempatomimetik bitki alkaloididir; seçici olmayan bir muskarinik reseptör agonistidir ve büyük miktarda tükürük ve ter salgılanmasını uyarır. Bu, iştahı arttırmaya ve çiğneme ve yutma için gelişmiş koşulların sağlanmasına yardımcı olabilir.

4.3. Ağrı Tedavisi

Psikotropik ilaçlar ve analjezikler kanser hastalarında anksiyete, huzursuzluk ve depresyon ile kronik ağrı yükünü azaltabilir. Bu belirtilerin besin alımını sürekli olarak azaltacağı ya da ortadan kaldıracığından dolayı, beslenme uzmanının varlıklarının farkında olması büyük önem taşımaktadır. Herhangi bir psikolojik stres veya kronik ağrı örneği tanınmalı ve normal iştah ve yeterli gıda alımını bu engellere karşı korumak için her türlü çaba gösterilmelidir.

4.4. Psikolojik Destek

Anoreksi ve yorgunluk ölümden önceki 6 ay içinde en çok görülen belirtiler arasındadır (117). Hastalar ve aileler fonksiyon ve kilo kaybından kaynaklanan, insan varlığına yönelik tehdit ve yeme alışkanlıklarında stresli değişiklikler tecrübe ederler. Kanser kaşeksi, hastanın benlik imajı, benlik saygısı ve sosyalleşmesi üzerinde olumsuz sonuçlarla birlikte görünümünü değiştirir (118). Ek olarak, kaşeksi, yiyeceklerin anlamı ve rolüne nazaran aile fonksiyonlarını etkiler. Kaşeksinin psikososyal etkisini mümkün olduğunca erken ele almak, küratif tedaviler sırasında bile hem hastalar hem de aileleri için QoL'yi geliştirebilir. Bu nedenle, tüm kanser hastalarını psikolojik rahatsızlık açısından taramak ve uygun psikolojik destek sunmak tavsiye edilir.

4.5. Sosyal Destek

Birçok kaynakta, bugünkü sosyal destek 50 hatta 20 yıl öncesine göre daha zayıftır. Tek başına veya yeterli sosyal destek olmadan yaşamak, kanser kaşeksini önlemek veya tedavi etmek için diğer müdahalelerin etkisini bozabilir. Karmaşık bir anti-kaşeksi stratejisini gerçekçi bir şekilde planlamak ve organize etmek için, yetersiz beslenme riski olan veya tanısı konulmuş kanser hastalarının sosyal ortamlarını rutin olarak değerlendirmek önemlidir. Etkili bir tedavi yaklaşımı sağlamak için yardımcı olan çevreyi elde etmek ve hastaya evde destek sağlamak bir sosyal hizmet çalışanın dahil edilmesidir.

4.6. Fizyoterapi, Egzersiz Eğitimi

Vücut kaynaklarını korumak veya geliştirmek, ilgili tüm organların düzenli olarak faaliyet göstermesini gerektirecektir. Vücut hücre kütlelerinin en büyük bileşeni olan iskelet kası kütlesi ile ilgili olarak, diğer müdahalelerin kas kütlelerini ve fonksiyonunu etkin bir şekilde uyarmasını ve sürdürmesini sadece düzenli kas eğitimi sağlayacaktır. Bkz. **Modül 26.3**.

5. Çoklu Model Terapi: Klinik Çalışmalar

Multimodal tedavi, ilk olarak Fearon tarafından önerilen karmaşık zayıflatıcı dengesizliklere bir cevaptır (119). Bu ipucunun ardından Maddocks ve arkadaşları bu tür multimodal bakıma yaklaşımın bazı pratik örneklerini bir araya getirdi (120). Bununla birlikte, çeşitli tedavi modalitelerini birleştiren az sayıda klinik çalışma henüz bildirilmiştir. Devam eden araştırmalar öncelikle aynı anda beslenme desteği, kas eğitimi ve anti-inflamatuar kavramları hedeflemeye odaklanmış görünmektedir. Bugüne kadar yayınlanan çalışmalar, başta fiziksel dayanıklılık ve depresyon skorları olmak üzere birçok alanda gelişmeler olduğunu bildirmektedir (121).

Sağlıklı bireylerde, fiziksel egzersizlerin beslenme ile indüklenen kas protein sentezindeki artışı önemli ölçüde uzattığı gösterilmiştir (122). Randomize bir çalışmada, NSAID selekoksib, beslenme önerileri, EPA ve fiziksel egzersizde zenginleştirilmiş oral takviyeleri birleştiren 6 haftalık bir müdahale, kemoterapiye başlayan 46 hastada standart tedavi ile karşılaştırıldı (123). Bu fizibilite çalışması, vücut ağırlığı ve kas kütlesi üzerinde ümit verici etkiler gösterdi ve şimdi akciğer ve pankreas kanserli hastaları içeren bir faz III çalışması hasta topluyor (MENAC denemesi). Diğer benzer projeler başlatılmaktadır (124).

Gelişmiş kanserli 58 hastanın randomize bir çalışmasında Uster ve arkadaşları müdahale grubuna, tekrarlanan beslenme danışmanlığı ile birlikte 12 haftalık bir egzersiz eğitimi programı sağladı. Standart klinik bakım ile karşılaştırıldığında, kombine program protein alımında önemli bir artış ve bulantı ve kusmada bir azalmaya neden olurken, genel yaşam kalitesi değişmedi (125). Farklı anti-kaşeksi konseptlerinin birleştirilmesi önemi göz önüne alındığında, iyi tasarlanmış çalışmalar endişeyle beklenmektedir.

6. Özet

Kanser hastalarında, vücut kaynakları çok sayıda tümör ve tedaviye bağlı faktörün yanı sıra eşlik eden ilaçlar ve psiko-sosyal sıkıntı ile tehdit edilebilir. Hastayı en iyi şekilde desteklemek için karmaşık düzensizlik ağının dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi gerekir ve teşhis edilen tüm eksiklikler en iyi şekilde ele alınmalı ve

azaltılmalıdır. Bu, yakın etkileşimde bulunan uzmanların çok hedefli, çok yönlü ve çok profesyonel bir yaklaşımını gerektirir.

Sık rastlanan sistemik enflamasyonu tedavi etmek için, şu ana kadar incelenen faktörlerin, aşağıdaki durumlarda, bazı koşullarda etkili olduğu gösterilmiştir: Kortikosteroidler, progesterinler, insülin, NSAID'ler ve N-3 yağ asitleri. Diğer umut verici etkenler araştırma altındadır. Farmakolojik etkenleri içeren Çoklu-model terapi konseptleri, beslenme müdahaleleri ve kas eğitimi ile birlikte klinik çalışmalarda incelenmektedir.

7.Kaynaklar

1. Levack WM, Weatherall M, Hay-Smith JC, et al.: Goal setting and strategies to enhance goal pursuit in adult rehabilitation: summary of a Cochrane systematic review and meta-analysis. *Eur J Phys Rehabil Med* 2016; 52:400–416.
2. Jordan K, Aapro M, Kaasa S, et al.: European Society for Medical Oncology (ESMO) position paper on supportive and palliative care. *Ann Oncol* 2018; 29:36–43.
3. Dev R, Bruera E, Dalal S: Insulin resistance and body composition in cancer patients. *Ann Oncol* 2018; 29:ii18–ii26.
4. Haran PH, Rivas DA, Fielding RA: Role and potential mechanisms of anabolic resistance in sarcopenia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2012; 3:157–162.
5. Perboni S, Inui A: Anorexia in cancer: role of feeding-regulatory peptides. *Philos Trans R Soc Lond, B, Biol Sci* 2006; 361:1281–1289.
6. Yavuzsen T, Davis MP, Walsh D, et al.: Systematic review of the treatment of cancer-associated anorexia and weight loss. *J Clin Oncol* 2005; 23:8500–8511.
7. Berenstein EG, Ortiz Z: Megestrol acetate for the treatment of anorexia-cachexia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD004310.
8. Leśniak W, Bała M, Jaeschke R, et al.: Effects of megestrol acetate in patients with cancer anorexia-cachexia syndrome—a systematic review and meta-analysis. *Pol Arch Med Wewn* 2008; 118:636–644.
9. Mantovani G, Macciò A, Esu S, et al.: Medroxyprogesterone acetate reduces the production of cytokines and serotonin involved in anorexia/cachexia and emesis by peripheral blood mononuclear cells of cancer patients. *Biochem Soc Trans* 1997; 25:296S.
10. Inui A: Cancer anorexia-cachexia syndrome: are neuropeptides the key? *Cancer Res* 1999; 59:4493–4501.
11. Lesser G, Case D, Ottery F, et al.: A phase III randomized study comparing the effects of oxandrolone and megestrolacetate on lean body mass, weight and quality of life in patients with solid tumors and weight loss receiving chemotherapy, in ASCO 2008. Alexandria, Va, 2008, p Abstract 9513.
12. 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.
13. Tisdale MJ: Clinical anticachexia treatments. *Nutr Clin Pract* 2006; 21:168–174.
14. 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.
15. 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.
16. Cangiano C, Laviano A, Meguid MM, et al.: Effects of administration of oral branched-chain amino acids on anorexia and caloric intake in cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88:550–552.
17. Cheng K-C, Li Y-X, Cheng J-T: The use of herbal medicine in cancer-related anorexia/cachexia treatment around the world. *Curr Pharm Des* 2012; 18:4819–4826.
18. Suzuki H, Asakawa A, Amitani H, et al.: Cancer cachexia pathophysiology and translational aspect of herbal medicine. *Jpn J Clin Oncol* 2013; 43:695–705.
19. Mogami S, Hattori T: Beneficial Effects of Rikkunshito, a Japanese Kampo Medicine, on Gastrointestinal Dysfunction and Anorexia in Combination with Western Drug: A Systematic Review. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2014; 2014:e519035.
20. Romero A, Kirchner H, Heppner K, et al.: GOAT: the master switch for the ghrelin system? *Eur J Endocrinol* 2010; 163:1–8.
21. Neary NM, Small CJ, Wren AM, et al.: Ghrelin increases energy intake in cancer patients with impaired appetite: acute, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2832–2836.

22. 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.
23. Adachi S, Takiguchi S, Okada K, et al.: Effects of ghrelin administration after total gastrectomy: a prospective, randomized, placebo-controlled phase II study. *Gastroenterology* 2010; 138:1312–1320.
24. Lundholm K, Gunnebo L, Körner U, et al.: Effects by daily long term provision of ghrelin to unselected weight-losing cancer patients: a randomized double-blind study. *Cancer* 2010; 116:2044–2052.
25. Garcia JM, Polvino WJ: Effect on Body Weight and Safety of RC-1291, a Novel, Orally Available Ghrelin Mimetic and Growth Hormone Secretagogue: Results of a Phase I, Randomized, Placebo-Controlled, Multiple-Dose Study in Healthy Volunteers. *Oncologist* 2007; 12:594–600.
26. Garcia J, Boccia R, Graham C, et al.: A phase II randomized, placebo-controlled, double-blind study of the efficacy and safety of RC-1291 (RC) for the treatment of cancer cachexia, in ASCO 2007. Alexandria, Va, 2007, p Abstract 9133.
27. Tran JA, Tucci FC, Jiang W, et al.: Pyrrolidinones as orally bioavailable antagonists of the human melanocortin-4 receptor with anti-cachectic activity. *Bioorg Med Chem* 2007; 15:5166–5176.
28. Dallmann R, Weyermann P, Anklin C, et al.: The orally active melanocortin-4 receptor antagonist BL-6020/979: a promising candidate for the treatment of cancer cachexia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2011; 2:163–174.
29. Moertel CG, Kvols LK, Rubin J: A study of cyproheptadine in the treatment of metastatic carcinoid tumor and the malignant carcinoid syndrome. *Cancer* 1991; 67:33–36.
30. Pawlowski GJ: Cyproheptadine: weight-gain and appetite stimulation in essential anorexic adults. *Curr Ther Res Clin Exp* 1975; 18:673–678.
31. Kardinal CG, Loprinzi CL, Schaid DJ, et al.: A controlled trial of cyproheptadine in cancer patients with anorexia and/or cachexia. *Cancer* 1990; 65:2657–2662.
32. Couluris M, Mayer JLR, Freyer DR, et al.: The effect of cyproheptadine hydrochloride (peractin) and megestrol acetate (megace) on weight in children with cancer/treatment-related cachexia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008; 30:791–797.
33. McMillan DC: The systemic inflammation-based Glasgow Prognostic Score: a decade of experience in patients with cancer. *Cancer Treat Rev* 2013; 39:534–540.
34. Lundholm K, Gelin J, Hylander A, et al.: Anti-inflammatory treatment may prolong survival in undernourished patients with metastatic solid tumors. *Cancer Res* 1994; 54:5602–5606.
35. Wigmore SJ, Falconer JS, Plester CE, et al.: Ibuprofen reduces energy expenditure and acute-phase protein production compared with placebo in pancreatic cancer patients. *Br J Cancer* 1995; 72:185–188.
36. McMillan DC, Wigmore SJ, Fearon KC, et al.: A prospective randomized study of megestrol acetate and ibuprofen in gastrointestinal cancer patients with weight loss. *Br J Cancer* 1999; 79:495–500.
37. Mantovani G, Macciò 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.
38. 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.
39. Solheim TS, Fearon KCH, Blum D, et al.: Non-steroidal anti-inflammatory treatment in cancer cachexia: a systematic literature review. *Acta Oncol* 2013; 52:6–17.
40. Dewey A, Baughan C, Dean T, et al.: Eicosapentaenoic acid (EPA, an omega-3 fatty acid from fish oils) for the treatment of cancer cachexia. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD004597.
41. Colomer R, Moreno-Nogueira JM, García-Luna PP, et al.: N-3 fatty acids, cancer and cachexia: a systematic review of the literature. *Br J Nutr* 2007; 97:823–831.
42. van der Meij BS, Langius JAE, Smit EF, et al.: Oral nutritional supplements containing (n-3) polyunsaturated fatty acids affect the nutritional status of patients with stage III non-small cell lung cancer during multimodality treatment. *J Nutr* 2010; 140:1774–1780.
43. Murphy RA, Mourtzakis M, Chu QSC, et al.: Nutritional intervention with fish oil provides a benefit over standard of care for weight and skeletal muscle mass in patients with nonsmall cell lung cancer receiving chemotherapy. *Cancer* 2011; 117:1775–1782.
44. Murphy RA, Mourtzakis M, Chu QSC, et al.: Supplementation with fish oil increases first-line chemotherapy efficacy in patients with advanced nonsmall cell lung cancer. *Cancer* 2011; 117:3774–3780.
45. Poeggeler B, Reiter RJ, Tan DX, et al.: Melatonin, hydroxyl radical-mediated oxidative damage, and aging: a hypothesis. *J Pineal Res* 1993; 14:151–168.
46. Mills E, Wu P, Seely D, et al.: Melatonin in the treatment of cancer: a systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis. *J Pineal Res* 2005; 39:360–366.
47. Lissoni P, Paolorossi F, Tancini G, et al.: Is there a role for melatonin in the treatment of neoplastic cachexia? *Eur J Cancer* 1996; 32A:1340–1343.
48. Lissoni P, Chilelli M, Villa S, et al.: Five years survival in metastatic non-small cell lung cancer patients treated with chemotherapy alone or chemotherapy and melatonin: a randomized trial. *J Pineal Res* 2003; 35:12–15.
49. Visconti R, Grieco D: New insights on oxidative stress in cancer. *Curr Opin Drug Discov Devel* 2009; 12:240–245.
50. Fang J, Seki T, Maeda H: Therapeutic strategies by modulating oxygen stress in cancer and inflammation. *Adv Drug Deliv Rev* 2009; 61:290–302.

51. Espat NJ, Moldawer LL, Copeland EM: Cytokine-mediated alterations in host metabolism prevent nutritional repletion in cachectic cancer patients. *J Surg Oncol* 1995; 58:77–82.
52. Moldawer LL, Copeland EM: Proinflammatory cytokines, nutritional support, and the cachexia syndrome: interactions and therapeutic options. *Cancer* 1997; 79:1828–1839.
53. Deans C, Wigmore SJ: Systemic inflammation, cachexia and prognosis in patients with cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005; 8:265–9.
54. Tracey KJ, Wei H, Manogue KR, et al.: Cachectin/tumor necrosis factor induces cachexia, anemia, and inflammation. *J Exp Med* 1988; 167:1211–1227.
55. Namas R, Ghuma A, Torres A, et al.: An adequately robust early TNF-alpha response is a hallmark of survival following trauma/hemorrhage. *PLoS ONE* 2009; 4:e8406.
56. 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.
57. Jatoi A, Dakhil SR, Nguyen PL, et al.: A placebo-controlled double blind trial of etanercept for the cancer anorexia/weight loss syndrome: results from N00C1 from the North Central Cancer Treatment Group. *Cancer* 2007; 110:1396–1403.
58. Goldberg RM, Loprinzi CL, Mailliard JA, et al.: Pentoxifylline for treatment of cancer anorexia and cachexia? A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 1995; 13:2856–2859.
59. Bruera E, Neumann CM, Pituskin E, et al.: Thalidomide in patients with cachexia due to terminal cancer: preliminary report. *Ann Oncol* 1999; 10:857–859.
60. Khan ZH, Simpson EJ, Cole AT, et al.: Oesophageal cancer and cachexia: the effect of short-term treatment with thalidomide on weight loss and lean body mass. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:677–682.
61. 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.
62. Reid J, Mills M, Cantwell M, et al.: Thalidomide for managing cancer cachexia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 4:CD008664.
63. Bayliss TJ, Smith JT, Schuster M, et al.: A humanized anti-IL-6 antibody (ALD518) in non-small cell lung cancer. *Expert Opin Biol Ther* 2011; 11:1663–1668.
64. Ando K, Takahashi F, Motojima S, et al.: Possible role for tocilizumab, an anti- interleukin-6 receptor antibody, in treating cancer cachexia. *J Clin Oncol* 2013; 31:e69-72.
65. Hirata H, Tetsumoto S, Kijima T, et al.: Favorable responses to tocilizumab in two patients with cancer-related cachexia. *J Pain Symptom Manage* 2013; 46:e9–e13.
66. Verstovsek S, Kantarjian H, Mesa RA, et al.: Safety and efficacy of INCB018424, a JAK1 and JAK2 inhibitor, in myelofibrosis. *N Engl J Med* 2010; 363:1117–1127.
67. Hurwitz HI, Uppal N, Wagner SA, et al.: Randomized, Double-Blind, Phase II Study of Ruxolitinib or Placebo in Combination With Capecitabine in Patients With Metastatic Pancreatic Cancer for Whom Therapy With Gemcitabine Has Failed. *J Clin Oncol* 2015; 33:4039–4047.
68. Prado BL, Qian Y: Anti-cytokines in the treatment of cancer cachexia. *Ann Palliat Med* 2019; 8:67–79.
69. Ebner N, Anker SD, von Haehling S: Recent developments in the field of cachexia, sarcopenia, and muscle wasting: highlights from the 11th Cachexia Conference. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2019; 10:218–225.
70. Balage M, Dardevet D: Long-term effects of leucine supplementation on body composition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010; 13:265–270.
71. Eley HL, Russell ST, Baxter JH, et al.: Signaling pathways initiated by beta-hydroxy- beta-methylbutyrate to attenuate the depression of protein synthesis in skeletal muscle in response to cachectic stimuli. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 293:E923-931.
72. Clark RH, Feleke G, Din M, et al.: Nutritional treatment for acquired immunodeficiency virus-associated wasting using beta-hydroxy beta-methylbutyrate, glutamine, and arginine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2000; 24:133–139.
73. Marcora S, Lemmey A, Maddison P: Dietary treatment of rheumatoid cachexia with beta-hydroxy-beta-methylbutyrate, glutamine and arginine: a randomised controlled trial. *Clin Nutr* 2005; 24:442–454.
74. May PE, Barber A, D'Olimpio JT, et al.: Reversal of cancer-related wasting using oral supplementation with a combination of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate, arginine, and glutamine. *Am J Surg* 2002; 183:471–479.
75. Deutz NEP, Pereira SL, Hays NP, et al.: Effect of β -hydroxy- β -methylbutyrate (HMB) on lean body mass during 10 days of bed rest in older adults. *Clin Nutr* 2013; 32:704–712.
76. Deutz NEP, Safar A, Schutzler S, et al.: Muscle protein synthesis in cancer patients can be stimulated with a specially formulated medical food. *Clin Nutr* 2011; 30:759–768.
77. Heslin MJ, Newman E, Wolf RF, et al.: Effect of systemic hyperinsulinemia in cancer patients. *Cancer Res* 1992; 52:3845–3850.
78. Newman E, Heslin MJ, Wolf RF, et al.: The effect of insulin on glucose and protein metabolism in the forearm of cancer patients. *Surg Oncol* 1992; 1:257–267.
79. Lundholm K, Körner U, Gunnebo L, et al.: Insulin treatment in cancer cachexia: effects on survival, metabolism, and physical functioning. *Clin Cancer Res* 2007; 13:2699–2706.
80. Lim CT, Kola B, Korbonits M: AMPK as a mediator of hormonal signalling. *J Mol Endocrinol* 2010; 44:87–97.
81. Hirsch HA, Iliopoulos D, Tsiachlis PN, et al.: Metformin selectively targets cancer stem cells, and acts together with chemotherapy to block tumor growth and prolong remission. *Cancer Res* 2009; 69:7507–7511.

82. Gore DC, Wolf SE, Sanford A, et al.: Influence of Metformin on Glucose Intolerance and Muscle Catabolism Following Severe Burn Injury. *Ann Surg* 2005; 241:334–342.
83. Wang W, Iresjö BM, Karlsson L, et al.: Provision of rhIGF-I/IGFBP-3 complex attenuated development of cancer cachexia in an experimental tumor model. *Clin Nutr* 2000; 19:127–132.
84. Takala J, Ruokonen E, Webster NR, et al.: Increased mortality associated with growth hormone treatment in critically ill adults. *N Engl J Med* 1999; 341:785–792.
85. Demling R: Growth hormone therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 1999; 341:837–839.
86. Sridhar SS, Goodwin PJ: Insulin-insulin-like growth factor axis and colon cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:165–167.
87. Bolger A, Doehner W, Anker SD: Insulin-like growth factor-I can be helpful towards end of life. *BMJ* 2001; 322:674–675.
88. Chlebowski RT, Herrold J, Ali I, et al.: Influence of nandrolone decanoate on weight loss in advanced non-small cell lung cancer. *Cancer* 1986; 58:183–186.
89. Zilbermint MF, Dobs AS: Nonsteroidal selective androgen receptor modulator Ostarine in cancer cachexia. *Future Oncol* 2009; 5:1211–1220.
90. Dobs AS, Boccia RV, Croot CC, et al.: Effects of enobosarm on muscle wasting and physical function in patients with cancer: a double-blind, randomised controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14:335–345.
91. Enobosarm fails endpoints in Ph III study. *The Pharma Letter* 2013.
92. Joassard OR, Durieux A-C, Freyssenet DG: β 2-Adrenergic agonists and the treatment of skeletal muscle wasting disorders. *Int J Biochem Cell Biol* 2013; 45:2309–2321.
93. Hyltander A, Daneryd P, Sandström R, et al.: Beta-adrenoceptor activity and resting energy metabolism in weight losing cancer patients. *Eur J Cancer* 2000; 36:330–334.
94. Herndon DN, Hart DW, Wolf SE, et al.: Reversal of catabolism by beta-blockade after severe burns. *N Engl J Med* 2001; 345:1223–1229.
95. 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.
96. Greig CA, Johns N, Gray C, et al.: Phase I/II trial of formoterol fumarate combined with megestrol acetate in cachectic patients with advanced malignancy. *Support Care Cancer* 2014; 22:1269–1275.
97. Chacon-Cabrera A, Femoselle C, Urtreger AJ, et al.: Pharmacological Strategies in Lung Cancer-Induced Cachexia: Effects on Muscle Proteolysis, Autophagy, Structure, and Weakness. *J Cell Physiol* 2014.
98. Jatoi A, Alberts SR, Foster N, et al.: Is bortezomib, a proteasome inhibitor, effective in treating cancer-associated weight loss? Preliminary results from the North Central Cancer Treatment Group. *Support Care Cancer* 2005; 13:381–386.
99. Gold J: Proposed treatment of cancer by inhibition of gluconeogenesis. *Oncology* 1968; 22:185–207.
100. Chlebowski RT, Heber D, Richardson B, et al.: Influence of hydrazine sulfate on abnormal carbohydrate metabolism in cancer patients with weight loss. *Cancer Res* 1984; 44:857–861.
101. Chlebowski RT, Bulcavage L, Grosvenor M, et al.: Hydrazine sulfate influence on nutritional status and survival in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1990; 8:9–15.
102. Loprinzi CL, Kross SA, O'Fallon JR, et al.: Randomized placebo-controlled evaluation of hydrazine sulfate in patients with advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12:1121–1125.
103. Loprinzi CL, Goldberg RM, Su JQ, et al.: Placebo-controlled trial of hydrazine sulfate in patients with newly diagnosed non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12:1126–1129.
104. Agteresch HJ, Dagnelie PC, van der Gaast A, et al.: Randomized clinical trial of adenosine 5'-triphosphate in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:321–328.
105. Beijer S, Hupperets PS, van den Borne BE, et al.: Effect of adenosine 5'-triphosphate infusions on the nutritional status and survival of preterminal cancer patients. *Anticancer Drugs* 2009; 20:625–633.
106. Beijer S, Hupperets PS, van den Borne BEEM, et al.: Randomized clinical trial on the effects of adenosine 5'-triphosphate infusions on quality of life, functional status, and fatigue in preterminal cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 2010; 40:520–530.
107. Costelli P, Muscaritoli M, Bonetto A, et al.: Muscle myostatin signalling is enhanced in experimental cancer cachexia. *Eur J Clin Invest* 2008; 38:531–538.
108. Golan T, Geva R, Richards D, et al.: LY2495655, an antimyostatin antibody, in pancreatic cancer: a randomized, phase 2 trial. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2018; 9:871–879.
109. Carbó N, López-Soriano J, Costelli P, et al.: Interleukin-15 antagonizes muscle protein waste in tumour-bearing rats. *Br J Cancer* 2000; 83:526–531.
110. Stofkova A: Cachexia – The interplay between the immune system, brain control and metabolism [Internet], in Khatami M, editor *Inflammatory Diseases– Immunopathology, Clinical and Pharmacological Bases*. Rijeka, Croatia, InTech, 2012, pp 27–56. Available from: www.intechopen.com
111. Tong H, Isenring E, Yates P: The prevalence of nutrition impact symptoms and their relationship to quality of life and clinical outcomes in medical oncology patients. *Support Care Cancer* 2009; 17:83–90.
112. Kubrak C, Olson K, Jha N, et al.: Nutrition impact symptoms: Key determinants of reduced dietary intake, weight loss, and reduced functional capacity of patients with head and neck cancer before treatment. *Head & Neck* 2010; 32:290–300.
113. Omlin A, Blum D, Wiernecky J, et al.: Nutrition impact symptoms in advanced cancer patients: frequency and specific interventions, a case–control study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2013; 4:55–61.

114. Amano K, Morita T, Koshimoto S, et al.: Eating-related distress in advanced cancer patients with cachexia and family members: a survey in palliative and supportive care settings. *Support Care Cancer* 2019; 27:2869–2876.
115. Ohwada S, Satoh Y, Kawate S, et al.: Low-Dose Erythromycin Reduces Delayed Gastric Emptying and Improves Gastric Motility After Billroth I Pylorus-Preserving Pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 2001; 234:668–674.
116. Fraser RJL, Bryant L: Current and future therapeutic prokinetic therapy to improve enteral feed intolerance in the ICU patient. *Nutr Clin Pract* 2010; 25:26–31.
117. Seow H, Barbera L, Sutradhar R, et al.: Trajectory of performance status and symptom scores for patients with cancer during the last six months of life. *J Clin Oncol* 2011; 29:1151–1158.
118. Reid J, McKenna H, Fitzsimons D, et al.: The experience of cancer cachexia: a qualitative study of advanced cancer patients and their family members. *Int J Nurs Stud* 2009; 46:606–616.
119. Fearon KCH: Cancer cachexia: developing multimodal therapy for a multidimensional problem. *Eur J Cancer* 2008; 44:1124–1132.
120. Maddocks M, Hopkinson J, Conibear J, et al.: Practical multimodal care for cancer cachexia. *Curr Opin Support Palliat Care* 2016; 10:298–305.
121. Hall CC, Cook J, Maddocks M, et al.: Combined exercise and nutritional rehabilitation in outpatients with incurable cancer: a systematic review. *Support Care Cancer* 2019; 27:2371–2384.
122. Atherton PJ, Smith K: Muscle protein synthesis in response to nutrition and exercise. *J Physiol (Lond)* 2012; 590:1049–1057.
123. Solheim TS, Laird BJA, Balstad TR, et al.: A randomized phase II feasibility trial of a multimodal intervention for the management of cachexia in lung and pancreatic cancer. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2017; 8:778–788.
124. Hall CC, Norris L, Dixon L, et al.: A randomised, phase II, unblinded trial of an Exercise and Nutrition-based Rehabilitation programme (ENeRgy) versus standard care in patients with cancer: feasibility trial protocol. *Pilot Feasibility Stud* 2018; 4:192.
125. Uster A, Ruehlin M, Mey S, et al.: Effects of nutrition and physical exercise intervention in palliative cancer patients: A randomized controlled trial. *Clin Nutr* 2018; 37:1202–1209.