

Nutrition och cancerkakexi

Ingvar Bosaeus
Enheten för klinisk nutrition
Sahlgrenska Universitetssjukhuset
Göteborg

Nutritionsdagen 2017-05-05



Innehåll

- Vad är cancerkakexi?
- De två patogenetiska vägarna
- Energibalans vid cancerkakexi
- Kroppssammansättning vid cancerkakexi
- Behandling
 - Nutitionsstöd
 - Antikatabol behandling
 - Multimodal behandling
- Framtidsperspektiv

Undernäring hos cancerpatienter

- Förknippas med försämrat kliniskt förlopp
- Patienten förlorar muskler och fett
- Återspeglar en katabol ämnesomsättning
 - Kroppens svar på närvaron av en tumör
 - Tumörfaktorer

Cancerkakexi är inte lätt att definiera

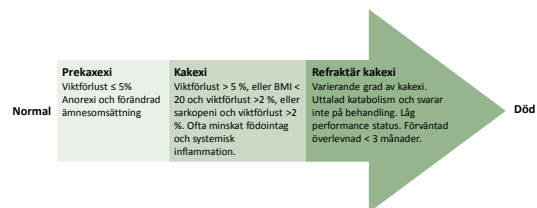
- Viktförlust
- Aptitlöshet
- Tidig mättnad
- Fatigue
- Minskad muskelstyrka
- ...

Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus

"Cancer cachexia is defined as a multifactorial syndrome characterised by an ongoing loss of skeletal muscle mass (with or without loss of fat mass) that cannot be fully reversed by conventional nutritional support and leads to progressive functional impairment. The pathophysiology is characterised by a negative protein and energy balance driven by a variable combination of reduced food intake and abnormal metabolism."

Fearon, et al., 2011

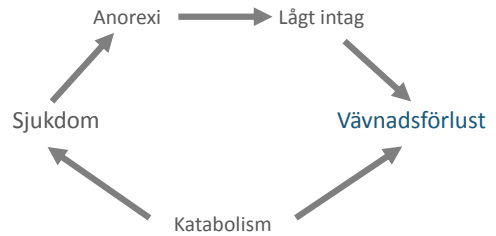
Cancerkakexins stadier



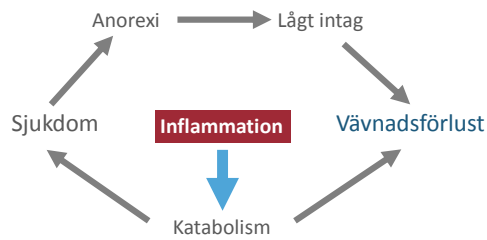
Fearon et al., 2011

Två patogenetiska vägar

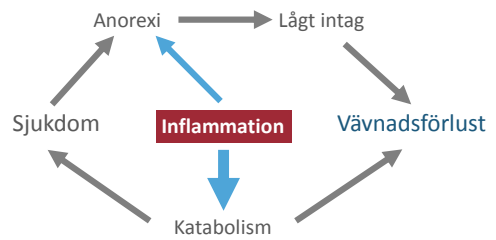
Hur utvecklas sjukdomsrelaterad undernäring?



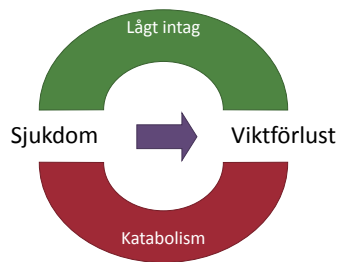
Hur utvecklas sjukdomsrelaterad undernäring?



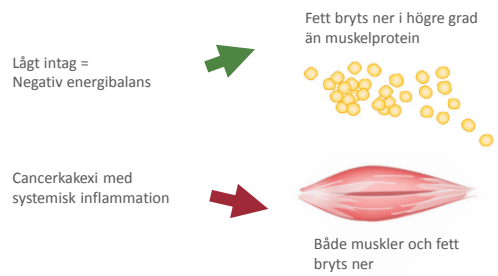
Hur utvecklas sjukdomsrelaterad undernäring?



Två vägar till viktförlust



Hur skiljer sig vägarna åt?



Metabola förändringar vid vikt förlust

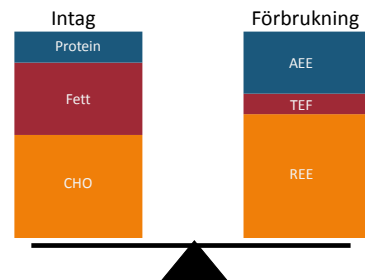
Mekanism	Lågt intag	Katabolism
Energisättning i vila	↓	↑
Proteinförluster	↓	↑
Proteinsparande effekt av nutrition	↑	↑

Inflammation - metabola effekter

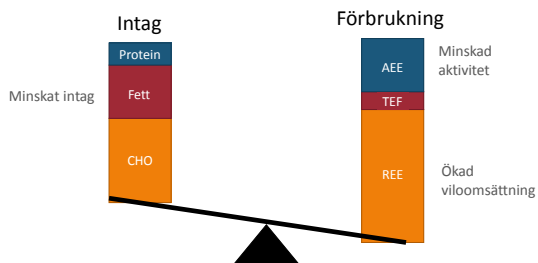
- Energiförbrukningen vid vila ökar
- Aminosyror exporteras från muskler till levern
- Glukoneogenesen ökar
- Mängden extracellulär vätska ökar
- Produktionen av positiva akutfasreaktanter ökar

Energibalans vid cancerkakexi

Energibalans



Negativ energibalans vid cancer



Kost, REE och vikt förlust vid cancer

- Lågt matintag, men inte lägre hos hypermetabola patienter eller patienter som gick ner i vikt
- Vid cancer regleras inte matintaget i förhållande till energiåtgången → leder till vikt förlust
- Förhöjd REE är en viktig faktor
- Tidiga kostinterventioner kan vara bättre än nutritionsstöd i ett sent skede

Bosaeus, et al., 2001

Sammanfattning

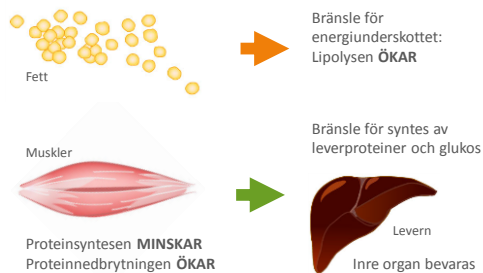
- Viktförlusten återspeglar en negativ energibalans
- Minskar överlevnaden vid avancerad cancer
- Ökad REE och lågt energiintag bidrar båda till den negativa balansen
- Behandling som angriper båda mekanismerna kan förbättra överlevnaden

Kroppssammansättning vid cancerkakexi

Två vägar till vikt förlust



Cancerkakexi: Förlust av muskler och fett



Cancerkakexi – ett tillstånd av utarmning

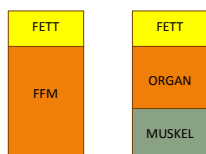
- Utarmning av fett och muskler: Hur kan man kvantifiera?
- Undervikt:
 - Hela kroppen: body mass index (BMI) (kg/m^2)
 - Fat mass index (kg/m^2)
 - Fat-free mass index (kg/m^2)
 - Skeletal muscle mass index (kg/m^2)
- Kräver definitioner av gränsvärden och standardiserade mätmetoder

Kroppssammansättning – vilka problem finns?

- Många metoder, ingen guldstandard
- Olika metoder mer eller mindre användbara i olika situationer
- Mest användbara:
 - Sjukhuslaboratorier: DXA (CT/MR)
 - Utanför sjukhus: antropometri och bioimpedans

Kroppssammansättning vid kakexi

- Nästan alla metoder som mäter kroppssammansättning uppskattar fett och fettfri massa
- När man bedömer kakexi bör muskelvävnad separeras från fettfri massa

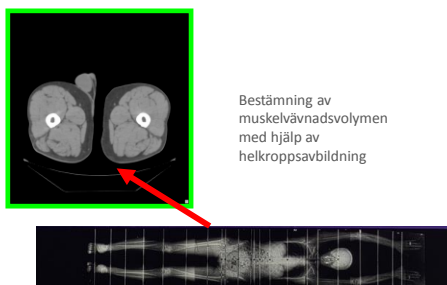


Hur mäter man muskelmassa?



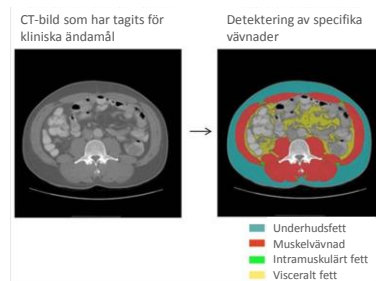
- CT/MR
- DXA
- Bioimpedans (?)
- Antropometri?
- Många funktionstester används

Skelettmuskelmassa – referensmetod CT eller MR



Bestämning av muskelvävnadsvolymen med hjälp av helkroppsavbildning

Muskelmassa med enstaka CT- eller MR-snitt



Baracos, et al., 2012

Muskelmassa med DXA



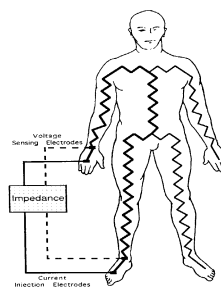
Appendicular lean soft tissue (ALST) = Lean soft tissue (LST) in arms + legs

Skelettmuskelmassa (SM, kg):
 $1,19 \times ALST - 1,65$
 $R^2 = 0,96$ SEE = 1,46 kg

Kim, et al., 2004

Justering för kroppslängd:
 SM index = SM / längd² (kg/m²)
 ALST index = ALST / längd² (kg/m²)

Muskelmassa med bioimpedans?



Teorin är sund – impedans mäts främst i armar och ben

+

Möjligt att mäta segmentellt

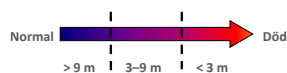
+

Kräver ytterligare utveckling och validering innan det kan bli en rutinmetod

-

Kakexiutveckling och kroppssammansättning vid avancerad cancer

- Muskel- och fettvävnad (justerat för kroppslängd, mätt med DXA)
- Utarmning = värden under 5:e percentilen jämfört med kontrollgrupp av friska 75-åringar av samma kön
- Kakexi klassificerades utifrån 2 faktorer: vikt förlust och inflammation
- Tre grupper utifrån återstående livslängd
 - > 9 månader
 - 3–9 månader
 - < 3 månader



Bosaeus, et al., 2008

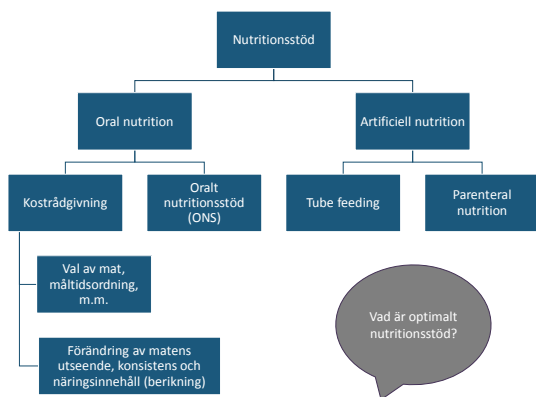
Kakexiutveckling och kroppssammansättning vid avancerad cancer

Överlevnad	> 9 m (n=104)	3-9 m (n=101)	< 3 m (n=72)
Kakexi	19 %	44 %	74 %
Fettutarmning*	30 %	33 %	42 %
Muskelutarmning*	11 %	28 %	35 %

* = under femte percentilen jämfört med friska 75-åringar av samma kön

Behandlingar

Nutritionsstöd



Kliniska riktlinjer

- ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients
- A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: Nutrition Support Therapy During Adult Anticancer Treatment and in Hematopoietic Cell Transplantation
- Academy of Nutrition and Dietetics: ADA Oncology Evidence-based Nutrition Practice Guideline

Hur stort är energiunderskottet?

Viktförlust

- 5 procent på 3 månader (kroppsvikt 70 kg): 1,2 MJ/dag (280 kcal)
- 1 kg per månad: 1 MJ/dag (240 kcal)
- 1 kg per vecka: 4 MJ/dag (960 kcal)

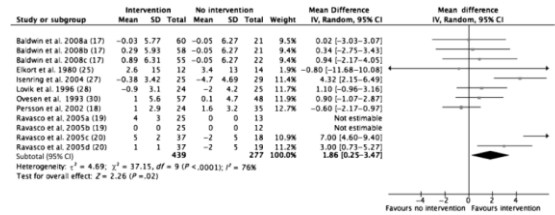
(Blandad vävnadsförlust, 30 MJ/kg)

Oralt nutritionsstöd till cancerpatienter

- Metaanalys av 13 randomiserade studier, 1 414 patienter
- Förbättringar
 - Vikt
 - Energiintag
 - Livskvalitet
- Studierna är heterogena och det är svårt att se signifikanta effekter
- Ingen effekt på överlevnad

Baldwin, et al., 2012

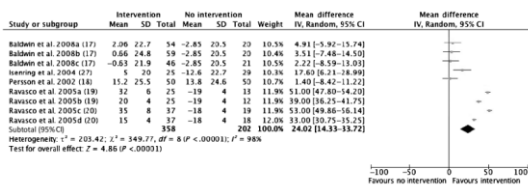
Metaanalys: kroppsvikt



Energiintag: mean difference
 432 kcal/dag, P=0,001 (Baldwin, 2012)
 381 kcal/dag (Elia, 2006)

Baldwin et al., 2012

Metaanalys: global livskvalitet



EORTC

Baldwin et al., 2012

Oralt nutritionsstöd till cancerpatienter

Slutsats

- Oralt nutritionsstöd är effektivt när det gäller att öka näringsintaget och förbättra vissa aspekter av livskvaliteten hos cancerpatienter som är undernärliga eller riskerar att bli det. Däremot verkar det inte förbättra överlevnaden.

Baldwin et al., 2012

Artificiell nutrition vid cancer

- Kemoterapi (25 studier)
 - Kroppsvikten bevarades men troligen inte kroppscellmassan
 - Ingen skillnad i överlevnad
- Strålbehandling (11 studier)
 - Ingen skillnad i överlevnad eller komplikationer
- Palliativ vård
 - Inga kontrollerade studier
- Otillräckliga data för kliniska riktlinjer

Bosaeus, 2000

Utvärdering av nutritionsstöd: inbärande problem

- Patienternas följsamhet varierar, framför allt till oral nutrition
- Betydelsen av den katabola vägen varierar mellan individer och över tid
- Olika strategier för att behandla cancersjukdomen och katabolismen; begränsad kunskap om hur det påverkar ämnesomsättningen

Behandlingar

Antikatabol behandling

Katabol respons vid cancer

- Många paralleller med systeminflammation generellt
- Mekanismerna tros vara desamma vid akut och kronisk sjukdom
- Vid cancer kan det finnas inflammationsmediatorer från både tumören och immunförsvaret

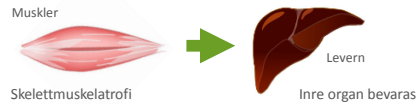
Anabola ämnen?

- Insulin
 - Steroidhormoner eller steroidhormonanaloger
 - Tillväxthormon
 - IGF-1
 - Betaadrenerga agonister
- Studier behövs för att fastställa behandlingseffekt

Nutitionsstöd vid inflammation



- Nutitionsstöd har begränsad effekt – påverkar bara det låga energiintaget
- Nedbrytningen av muskulaturen drivs av systeminflammationen och fortsätter



Antiinflammatoriska ämnen

- Omega-3-fettsyror: EPA
 - NSAID
 - Makrolidantibiotika
 - Cytokinhämmare
 - Talidomid
 - Pentoxifyllin
- Det finns få randomiserade kontrollerade studier
- Fler och bättre studier krävs för att fastställa behandlingseffekt

Insulin: effekter på cancerkakexi

- Randomiserad, kontrollerad studie (n=138)
- Alla fick bästa tillgängliga palliativa behandling (antiinflammatorisk behandling (NSAID) + nutitionsstöd + anemiprevention)
- Intervention: Insulin 0,11 ± 0,05 enheter/kg/dag i 193 ± 139 dagar
- Kolhydratintaget, mängden kroppsfett och ämnesomsättningens effektivitet under fysisk aktivitet ökade
- Fysisk aktivitet i övrigt, fettfri massa och livskvalitet var oförändrade
- Överlevnaden ökade (p < 0,03) med i genomsnitt 224 dagar (studiegruppen), respektive 175 dagar (kontrollgruppen)

Lundholm et al., 2007

Behandlingar

Multimodal behandling

Individualiserad nutritionsbehandling

- Randomiserad, kontrollerad studie (n=309)
- Patienter med solida tumörer, de flesta från mag-tarmkanalen
- Alla fick antiinflammatorisk behandling (NSAID) + anemiprevention (EPO)
- Intervention: Individualiserat nutritionsstöd
- Nutritionsstöd (n=139)
 1. Kostrådgivning + oralt nutritionsstöd
 2. Parenteral nutrition som tillägg (ca 50 %, i genomsnitt 46 dagar)

Lundholm, et al., 2004

Antalet patienter under studiens gång

Tidpunkt	Inklusion	3 mån	7 mån	> 10 mån
Intervention	139	107	49	23
Nutrition		104	46	22
Parenteral nutrition		56	29	16
Kontroll	170	113	67	41
Nutrition		26	15	10
Parenteral nutrition		2	1	0

Lundholm, et al., 2004

Effekter på energiomsättningen: intag – REE, kcal/dag

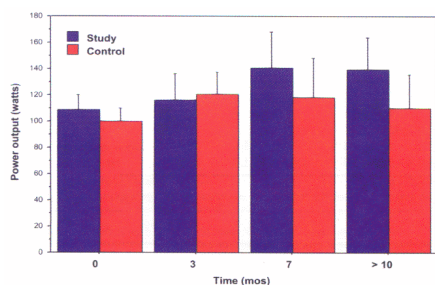
Grupp	Inklusion	Uppföljning (mos)		
		3	7	> 10
Nutrition*	153 ± 53	442 ± 92	693 ± 187	831 ± 119
Kontroll	224 ± 52	327 ± 83	298 ± 120	162 ± 85

*p < 0,05

N jämfört med C: Ökat matintag (p = 0,03), oförändrad REE

Lundholm, et al., 2004

Effekter på funktion: maximum exercise capacity



Lundholm, et al., 2004

Effekter på överlevnad

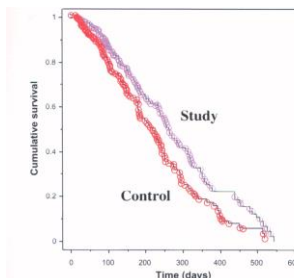


FIGURE 1. Survival data for the study (nutritional support) and control groups over the course of follow-up ("as-treated" analysis; $P < 0.001$).

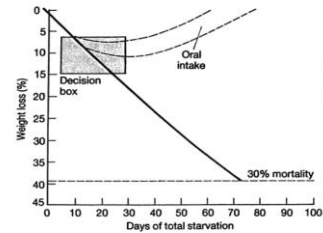
Lundholm, et al., 2004

Slutsatser

Hos patienter med avancerad cancer och utveckling av cancerkaxexi finns det visst stöd för att

1. Nutrition är en begränsande faktor som påverkar överlevnaden
2. Nutritionsbehandling kan förbättra energiomsättning och funktion om behandlingen ges tillsammans med antiinflammatorisk behandling

Undernäring, vikt förlust och återhämtning



Efter Allison, 1992

Riskvärdering av BMI och vikt förlust

		BMI (kg/m ²)				
		28	25	22	20	
Vikt förlust (%)	0	0	0	1	1	3
	2,5	1	2	2	2	3
	6	2	3	3	3	4
	11	3	3	3	4	4
	15	3	4	4	4	4

Martin, et al., 2015

Framtiden

Framtiden

- Vad är optimal antikatabol behandling?
- Vad är optimal nutritionsbehandling?
- Vilka patienter kommer att svara på behandlingen?

Behandlingsstrategier

- Adekvat nutrition som anpassas efter patientens tillstånd
- Metabol kontroll
- Bättre sätt att påverka inflammatoriska förändringar i ämnesomsättningen

Hur kan vi förbättra och optimera näringsomsättningen genom att påverka inflammationssvaret?

Sammanfattning

- Evidensbasen för nutritionsbehandlingens effekter på det kliniska förloppet är fortfarande begränsad
- Att avgöra vilken roll näringsbehandling har i relation till andra faktorer, speciellt katabolism och olika symtom som påverkar kostintaget i olika stadier av kakexi, är förknippat med många problem
- Belägen är starkare för att nutritionsbehandling kan få patienten att äta mer och förlora mindre vikt
- Vilken effekt ökat näringsintag har på det kliniska förloppet och på överlevnaden kommer antagligen att bero på hur mycket behandlingen påverkar den katabola vägen
- Argumenten för multimodal behandling är ganska starka

