

# **Cancer kakeksi**

## **kan vi tilbyde patienterne en bedre behandling herfor?**

Reservelæge Jonas Sørensen  
Forskerdag i Palliationsnetværket  
8. November 2011



# Min baggrund

- Kandidat fra Københavns Universitet 2008
- KBU
  - Geriatrisk afdeling, Frederiksberg Hospital
  - Reservelæge i praksis, Tingbjerg
- Introduktionsstilling i onkologi  
Herlev Hospital, okt. 2009 - dec. 2010
- Reservelæge, Palliativ Medicinsk Afdeling  
BBH siden 1. januar 2011

# Min vision

- Speciallæge i onkologi
  - søger igen foråret 2012
- Tidlig integration af palliativ indsats i det onkologiske forløb
- Samtænkning af onkologisk behandling, supportive care og palliative care
- Min særlige interesse er cancer kakeksi
  - måske jeg kan være med til at starte den første kakeksi-klinik i Danmark?

# Mig og forskning, hmm...

- Ingen udgivede artikler!
- Deltager på ASCO Chicago, juni 2010
- Taler på Post-ASCO efterfølgende om forskningsresultater inden for det urogenitale område
- Ph.d. planer

# Kakeksi

- 'Kakos' (dårlig) – 'Hexia' (tilstand)
- Definition
  - et multifaktorielt syndrom kendetegnet ved vedvarende tab af skeletmuskulatur (*med eller uden tab af fedtvæv*), der ikke fuldt kan afhjælpes ved konventionel ernæringsstøtte og leder til progredierende funktionstab. Patofysiologisk er det karakteriseret ved negativ protein- og energibalance grundet kombinationen af reduceret fødeindtag og abnormal metabolisme.

# Take home beskeder allerede nu?

## Ja!

- 70% af patienter med avanceret cancersygdom har kakeksi
- ¼ af alle cancerpatienter skønnes at dø af deres kakeksi
- Kakeksi er en af de hyppigste dødsårsager hos cancerpatienter, efter pneumoni og sepsis

# Hvem rammes?

- Særligt rammes patienter med
  - Pancreascancer
  - Lungecancer
  - Øsofagus/GI-cancer
- I mindre grad rammes patienter med
  - Brystcancer
  - Tumor cerebri

# To former for kakeksi

- Primær
  - Ændret metabolisme – hypermetabolisme
  - Nedbrydning af muskelvæv
  - Neuroendokrine faktorer
  - Pro-inflammatoriske cytokiner
- Sekundær
  - Vægttab relateret til sygdommen (p.g.a. kvalme, synkeproblemer, obstruktion, malabsorption, depression, dyspnø, nefrotisk syndrom mv.)
  - Tab af fedtvæv
  - Reduceret metabolisme – kroppen går på 'spareblus'



# Primær kakeksi

IL 6↑

IL8↑

neuro-endokrine faktorer

relativ insulinresistens

TNF- $\alpha$  ↑

anorexi

funktionsevnetab

fatigue

katabole forandringer

muskelmasse ↓

relativ insulin resistens

INF↑

kvalme

# Øvrige faktorer

- Psykiske
- Sociale
- Æstetik - rammen omkring måltidet
- Kulturelle

# Behandling af primær kakeksi

- Ernæringsterapi

- Har kun en mindre plads i behandlingen af patienter med fremskreden primær kakeksi
- Forskning tyder på at det blot fører til en lille og midlertidig øgning af fedtvævet
- Dette skyldes den grundlæggende ændrede metabolisme der er sat i en katabol tilstand

Hvad med medikamentel behandling?

# Behandling af primær kakeksi

## Medikamentel behandling

- Korticosteroider
  - Øger appetitten midlertidigt
  - Kvalmestillende
  - Øger velbefindendet
- Megace
  - Øger appetitten
  - Vægtøgning
  - Anbefalet ved forventet restlevetid over 3 mdr.

# Behandling af primær kakeksi

Andre bud på medikamentel behandling?

Hvor mange bruger faktisk Megace?

Mangler der klare guidelines?

# Historisk

- har opfattelsen været at kakeksi var en uafvendelig tilstand knyttet til den sidste del af cancerforløbet
- faldt interessen for kliniske kakeksi-studier efter ringe succes med intensive ernæringsterapi-studier i 1980'erne
- har der været en uklar definition af kakeksi

# Er der noget nyt på trapperne?

- Bl.a. disse stoffer er undersøgt
  - Cannabinoider
  - Insulin
  - Ghrelin-lignende stoffer
  - Melatonin
  - Thalidomid
  - Anabole steroider
  - NSAID
  - Omega-3 fedtsyrer

# De seneste 4 måneder for mig

- Foretaget litteratursøgning
- Opbygget netværk i Danmark
- Fået kontakter i Norge og Schweiz
- Søgt forberedelsesstipendium på BBH
- Parallelt arbejdet for at blive tilknyttet et kommende kakeksi-studie (MENAC)



# Udfordringer ift. studiedesign

- Patienterne har et kompleks symptombillede med flere psykiske og fysiske belastninger, der
  - kræver grundige etiske overvejelser ift. design før inklusion
  - giver praktiske og logistiske udfordringer set ift. patienternes øvrige aktiviteter og fremmøder til behandling
  - gør tolkningen af resultater svære
  - påvirker deres forventede restlevetid, og dermed rammerne for studiet (for at undgå stor drop-out procent)
  - nødvendiggør at man er knivskarp når outcomes skal defineres
- Patienterne deltager ofte i andre protokoller ifm. deres onkologiske behandling, som kan blokere for inklusion i en ny (kakeksi-) protokol

# Hypotese

- Cancer patienter der lider af primær kakeksi kan lindres bedre for deres abnormale og ændrede metabolisme vha. [melatonin]. Denne ændrede metabolisme er kendetegnet ved tumorrelaterede katabole pro-inflammatoriske cytokiner, proteolytiske processer og mobilisering af muskel- og fedtvæv. Ved behandling med [melatonin] kan tabet af muskelmasse og funktionsevne bremses. Ligeledes tænkes tabet af livskvalitet og modstandskraft at kunne bremses, og dermed forlængelse den del af restlevetiden der er kendetegnet ved god livskvalitet.

# Melatonin I

- Et hormon der modulerer adskillige mekanismer i kakeksiprocessen (bl.a. inflammation og malabsorption)
- Mulig beskyttende effekt ift. kemoterapi-bivirkninger
- Syntetiseres i flere væv (bl.a. GI-kanalen) og ikke udelukkende i hypofysen – har flere virkningspunkter

# Melatonin II

- Har ingen fysiologiske barrierer
- Forsøg (Lissoni-gruppen) har vist positive resultater ift.
  - Mindre væggtab
  - Færre depressioner
  - Bedre PS
  - Signifikant nedgang i TNF- $\alpha$

# Melatonin III

- Der er rapporteret få bivirkninger til melatonin
- Der mangler større placebokontrollerede studier
- Der er ét dobbeltblindet, placebokontrolleret studie på vej i USA
- Problem: lav kommerciel interesse i stoffet

# Mål

- Primær Endpoint:
  - Lean Body Mass/muskelmasse (ved brug af CT/MR)
- Sekundære endpoints
  - Ændringer i kropsvægt
  - QoL (selvrapporteret appetit, psykisk velbefindende, træthed – målt med EORTC QIQ-C30)
  - Cytokinspejl

# Design

- Inklusion af 200 onkologiske patienter der modtager livsforlængende behandling i onkologisk regi (forventeligt stort drop-out). Det skal være patienter fra en cancergruppe
  - med stor risiko for at udvikle kakeksi
  - med en relativ høj frekvens
  - der ikke hyppigt indgår i mange protokoller

Jeg forestiller mig at lungecancerpatienter vil være oplagt

# Design

- Multicenter, blindet, placebokontrolleret studie, hvor patienterne randomiseres til to arme
  1. Antineoplastisk behandling (og evt. strålebehandling) samt tilbudt supportive/palliative care i.h.t. afdelingens standardpraksis + placebo
  2. Antineoplastisk behandling (og evt. strålebehandling) samt tilbudt supportive/palliative care i.h.t. afdelingens standardpraksis + [melatonin]



# Andre relevant parametre

- Fødeindtag
- Aktivitetsniveau
- Hvilestofskifte
- Tumormarkører (Ca-125, CA-19-9; afhængig af den inkluderede patientgruppe)

## Men...

- Hvad er etisk forsvarligt – hvor mange dagbøger, fremmøder og undersøgelser er det realistisk at planlægge for denne patientgruppe?

# Hvordan videre herfra?

- Afklaring omkring mulig hovedvejleder der har afsæt i onkologien
- Gøre brug af de kontakter jeg har fået til at udbygge mit netværk
- Undersøge muligheden for at blive tilknyttet eksisterende forskningsprojekter – vise interesse for området, få erfaring med forskning, blive medforfatter på artikler

**Tak for interessen ;-)**

---