

VLIV HUBNUTÍ NA KVALITU ŽIVOTA ONKOLOGICKÝCH PACIENTŮ A ÚLOHA MEGESTROL ACETÁTU

THE INFLUENCE OF WEIGHT LOSS ON QUALITY OF LIFE IN ONCOLOGIC PATIENTS AND THE ROLE OF MEGESTROL ACETATE

SALAJKA, F.

KLINIKA NEMOCÍ PLICNÍCH A TUBERKULÓZY FN

Souhrn: Kvalita života je v současné době uznávána jako jeden ze základních parametrů vypovídajících o závažnosti onemocnění a o úspěchu provedené léčby. Kvalita života, přesněji kvalita života spojená se zdravotním stavem, je ovlivněna velkým množstvím různých faktorů. Provedené studie přesvědčivě dokazují, že jedním z nich je i nechutenství a hubnutí. Mezi prostředky, jimiž je možné nepříznivý proces kachektizace zvrátit, patří i megestrol acetát. Ovšem jak ukazuje diskutovaný přehled literatury, výsledky dosud ojedinělých studií nepřinášejí jednoznačné informace o tom, jak se zpětně daří zlepšením tělesné váhy nemocného a jeho chuti k jídlu příznivě ovlivnit i jeho kvalitu života. Je zřejmé, že tato oblast заслужuje další podrobné studium.

Klíčová slova: kvalita života, hubnutí, nechutenství, megestrol acetát

Abstract: The quality of life is recognised at present as one of the basic parameters bringing information on both the seriousness of disease and the success of the medical intervention. Quality of life, or more exactly health-related quality of life, is influenced by great number of reversal of the factors. Published studies have brought unambiguous evidence that anorexia and weight loss are to be counted among these factors. Megestrol acetate is one of the instruments enabling to reverse the unfavourable process of cachectization. However, the overview of the literature discussed here shows that the results of scanty studies performed till now fail to give clear information whether the improving of a patient's body weight and appetite also improves his quality of life. Obviously, this problem needs further and more detailed evaluation.

Key words: quality of life, weight loss, anorexia, megestrol acetate

Kvalita života je parametr, jehož důležitost byla rozeznána a přijata až během posledního období. Spolu se stále účinnější protinádorovou léčbou a prodlužující se délkou přežívání onkologicky nemocných vzrůstal zájem o to, jakou kvalitu toto prodloužení života nemocným přineslo, zda a do jaké míry jsou schopni z dosažených výsledků profitovat. Na druhé straně nové a účinnější způsoby léčby jsou často spojeny se závažnými a dříve jen ojediněle se vyskytujícími komplikacemi a vedlejšími účinky, což nastoluje otázku, nakolik jsou nemocní ochotni s vědomím možného zisku dalších několika týdnů, měsíců či let života tyto komplikace tolerovat.

Hodnocení kvality života je možné v této souvislosti chápat jako nástroj umožňující posoudit důsledky choroby a její léčby na nemocného z pohledu jeho subjektivního vnímání. I když se může zdát, že subjektivní charakter tohoto parametru zcela znemožňuje objektivní posouzení vnějším pozorovatelem, jsou v současné době k dispozici prostředky, jejichž pomocí můžeme získat zcela relevantní, přesné a navzájem srovnatelné údaje.

Kvalita života je podle současného konceptu považována za mnohorozměrnou veličinu zahrnující širokou škálu okruhů, které se různou měrou podílejí na ovlivňování kvality pacientova života, na formování pocitu jeho životní spokojenosti. Patří mezi ně oblast fyzického zdraví (např. příznaky onemocnění, vedlejší účinky léčby), funkční (úroveň tělesné výkonnosti, kognitivní stav, pracovní role, sexualita), psychologická (emoční spokojenost, emoční stres), sociální (rodinné a přátelské vztahy, zaměstnání, volný čas, finance), duchovní (smysl života, náboženské otázky) a další.

Složitost problematiky hodnocení kvality života nemocných ilustruje i skutečnost, že dosud není přijata všeobecně akceptovaná definice, co přesně pod pojmem kvalita života rozumíme. Je nutné si ovšem uvědomit, že mluvíme-li v medicíně o kvalitě života nemocných, obvykle takto označujeme kvalitu života spojenou se zdravotním stavem, neboť hodnocení celkové kvality života se všemi spolupůsobilými aspekty (kromě zdraví např. rodina, finanční situace, osobní svoboda, bydlení a mnohé další) se dosud vzpírá exaktnímu měření. Jedna z výstižných definic charakterizuje kvalitu života spojenou se zdravotním stavem jako kvantifikaci důsledků nemoci na pacientův život a pocit životní spokojenosti formalizovaným a standardizovaným postupem (8).

Formalizovaný a standardizovaný způsob měření kvality života, zdůrazněný ve výše uvedené definici, nám zaručuje, že získané výsledky budou exaktní a navzájem srovnatelné, a to jak výsledky od různých nemocných navzájem, tak i výsledky získané u tohož nemocného v určitých časových

odstupech. Tohoto cíle je dosaženo použitím dotazníků, jejichž tvorba a následná validace podléhá složitým a přísným pravidlům.

Pomocí nástrojů hodnotících kvalitu života se dozvídáme informace, které jsou jinak nedostupné a které, jak bylo opakovaně prokázáno, není schopno s dostačující přesností odhadnout ani nejbližší okolí nemocného. Např. Sneed (14) porovnával v souboru 90 nemocných hodnocení celkové kvality života provedené samotnými nemocnými pomocí velmi jednoduché pětibodové stupnice s tímž hodnocením provedeným lidmi z jejich nejbližšího okolí (manželka, ošetřující lékař apod.). Přes zmíněnou jednoduchost a hrubost tohoto testu bylo hodnocení shodné jen v 41% odpovědí. Podobnou zkušenost, týkající se odhadu změny kvality života v čase, publikoval Regan (12). Po měsíci léčby měli nemocní odpovědět jednoduchou otázkou – jak se změnila jejich kvalita života od poslední návštěvy lékaře. Jejich ošetřující lékaři se vyjadřovali ke změně toho, jak se pacient cítí. Z 36 získaných dvojic odpovědí byla shodná jen přibližně polovina, u 17 odpovědí bylo hodnocení rozdílné. Zdá se být typické, že lékaři většinou (ve 12 případech) nedocenili velikost potíží nemocného a domnívali se, že se cítí lépe než tomu ve skutečnosti bylo.

Kvalita života nemocných úzce souvisí s mnoha klinickými parametry. Opakovaně byla prokázána korelace mezi celkovou kvalitou života a rozsahem onemocnění, způsobem léčby, dosaženou odpovědí na léčbu, psychologickým stavem a mnoha dalšími parametry (3, 4, 5, 9, 10). Jedním z faktorů, který může subjektivní pocit životní spokojenosti do značné míry ovlivnit, je také přítomnost nechutenství a hubnutí.

Ačkoli se s kachektizací pacientů setkáváme nejčastěji v pokročilých stádiích choroby, ztrátu tělesné hmotnosti pozorují nemocní velmi často již době stanovení diagnózy. Např. v rozsáhlém souboru 1202 nemocných s karcinomem plic, který publikoval White (17), byly hubnutí s výskytem u 54% a nechutenství u 53% nemocných dominujícími příznaky, zatímco symptomy postižení respiračního traktu následovaly až s velkým odstupem – kašel u 41%, dušnost u 24%, hemoptýza a bolest na hrudi shodně u 16% nemocných. Podobně Hyde (7) uvádí v souboru 2000 pacientů hodnocených v rámci VALCG úbytek váhy jako druhý nejčastější příznak s 68% výskytem.

Opakovaně byl potvrzen nepříznivý vliv hubnutí na prognózu onemocnění. V recentní studii Andreyev (1) prokázal ve skupině 1555 pacientů s nádory gastrointestinálního traktu různé anatomické lokalizace, že u nemocných, u nichž došlo k poklesu váhy, byly signifikantně častější přítomny komplikace léčby ($p < 0,0001$), horší odpověď nádoru na léčbu ($p = 0,006$), nižší performance status ($p < 0,0001$) a kratší celkovou dobu pře-

žití ($p < 0,0001$). Zdůraznil také vliv hubnutí na celkovou kvalitu života. Při použití dotazníku EORTC QLQ-C30 byla průměrná hodnota kvality života hubnoucích nemocných signifikantně nižší než pacientů bez ztráty váhy (53 vs 67, $p < 0,0001$).

Jedním z léků, který může nepříznivý proces kachektizace nemocného zvrátit, je megestrol acetát. Je to semisyntetický progestagen, u něhož byla opakovaně prokázána schopnost zvýšit celkovou tělesnou hmotnost a chuť k jídlu a také snížit výskyt nevolnosti a zvracení (13). Tento účinek byl poprvé pozorován jako vedlejší projev léčby metastatického karcinomu prsu, nicméně další studie ukázaly, že stejný efekt je dosažen u nemocných s maligními nádory různé lokalizace (15). Měněním změny tělesného složení bylo potvrzeno, že zvýšení hmotnosti nemocného není jen důsledkem retence tekutin, ale je podmíněno tvorbou nové svalové i tukové hmoty (11).

Zprávy o ovlivnění kvality života nemocných podáváním megestrolu acetátu jsou zatím ojedinělé, proto nepřekvapuje jejich nejednotné vyznění. Beller (2) podával 240 pacientům v pokročilém stádiu nádorového onemocnění randomizované placebo nebo megestrol acetát v dávce 160 nebo 480 mg/den po dobu 12 týdnů. U nemocných užívajících megestrol acetát byla hodnocena signifikantně vyšší chuť k jídlu a lepší celková nálada, ovšem při porovnání jednotlivých dávek léku byly tyto výsledky pozorovány jen u nemocných léčených 480 mg/den (obojí $p < 0,001$); výsledky u nemocných s nižší dávkou megestrolu acetátu nebyly signifikantně odlišné od podávání placebo. Při hodnocení dosažené změny kvality života pomocí vizuální analogové škály nebyl nalezen signifikantní rozdíl mezi účinkem placebo a nižší dávkou megestrolu acetátu stejně jako mezi nižší a vyšší dávkou léku. Rozdíl mezi placebem a megestrol acetátem v dávce 480 mg/den byl ovšem statisticky významný ($p < 0,001$).

Účinek dávky 160 mg/den megestrolu acetátu a placebo porovnával Fietkau (6) u skupiny 61 nemocných s nádory hlavy a krku. Léky byly nemocným podávány po dobu 12 týdnů, t. j. během prováděné radioterapie a dalších 6 týdnů po skončení léčby. V placebo skupině došlo během 12 týdnů ke zřetelnému poklesu průměrné váhy (z 63,6 kg na 60,4 kg) a tato tendence pokračovala i při hodnocení za 18 týdnů. Naproti tomu ve skupině léčené megestrol acetátem se během léčby podařilo udržet průměrnou váhu téměř na výchozí hodnotě (z 64,3 kg na 63,4 kg) a tato hod-

nota zůstala zachována i za dalších 6 týdnů. Stejný vývoj byl pozorován i v parametrech kvality života. Zatímco u nemocných, jimž bylo podáno placebo, se hodnoty charakterizující celkovou kvalitu života pozvolna snižovaly (za 18 týdnů celkem o 14%), u nemocných užívajících megestrol acetát nebyl podobný pokles pozorován (za 18 týdnů snížení o 4%). Vzhledem k velkému rozptýlení získaných hodnot však rozdíl nebyl statisticky signifikantní.

Vadell (16) použil u skupiny 150 nemocných s pokročilým karcinomem podobné schéma jako Beller. U nemocných s léčbou 480 mg megestrolu acetátu denně pozoroval příznivý vliv na tělesnou váhu, která se zvýšila u 68% z nich, což bylo významně více než podíl nemocných se zvýšenou váhou ze skupiny léčené 160 mg megestrolu acetátu denně (38%) nebo placebem (37%, oboje $p < 0,03$). Na rozdíl o výše jmenované studie však nepotvrdil významné změny kvality života dosažené podáváním megestrolu acetátu v jakémkoli dávkování.

Ve studii Rowlanda (13) bylo 243 nemocným s malobuněčným karcinomem plic v extenzivním stádiu randomizované podávány buď placebo nebo megestrol acetát v dávce 800 mg/den po dobu dvou let, přičemž na začátku tohoto období byli nemocní léčeni chemoterapií a radioterapií. Z objektivních parametrů bylo u nemocných užívajících megestrol acetát dosaženo zvýšení tělesné hmotnosti (bez edémů) o nejméně 10% v 21% případů proti 7% nemocných s placebem ($p = 0,004$). V této skupině byl také pozorován signifikantně nižší výskyt anorexie ($p = 0,03$), nevolnosti ($p = 0,02$) a zvracení ($p = 0,02$), přičemž tento příznivý efekt byl nezávislý na případném současném užívání ondansetronu. Ovšem celková kvalita života, hodnocená pomocí vizuální analogové škály, zůstala v období prvních 200 dní, kdy bylo toto hodnocení prováděno, nezměněna a přes vysokou aplikovanou dávku nebyl ani nalezen signifikantní rozdíl mezi účinkem megestrolu acetátu proti placebu.

Dosavadní zkušenosti s tím, jak se příznivé účinky podávání megestrolu acetátu (zvýšení tělesné hmotnosti, snížení anorexie, nevolnosti a zvracení) promítají ve změně kvality života nemocných, jsou tedy zjevně zcela nedostatečné. Vystavá zde nutnost věnovat tomuto aspektu zvýšenou pozornost a zahrnout hodnocení subjektivních parametrů pacientova pocitu celkové životní spokojenosti do dalších studií zaměřených na hodnocení účinků léčby megestrol acetátem.

Literatura:

1. Andreyev, H. J. N., Norman, A. R., Oates, J., Cunningham, D.: Why patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancies? *Eur J Cancer* 34, 1998, 503 – 509.
2. Beller, E., Tattersall, M., Lumley, T., Levi, J., Dalley, D., Olver, I., Page, J., Abdi, E., Wynne, C., Friedlander, M., Boadle, D., Wheeler, H., Margie, S., Simes, R. J.: Improved quality of life with megestrol acetate in patients with endocrine-insensitive advanced cancer: a randomised placebo-controlled trial. *Ann Oncol* 8, 1997, 277 – 283.
3. Bleehen, N. M., Girdling, D. J., Machin, D., Stephens, R. J. on behalf of the Medical Research Council Lung Cancer Working Party: A randomised trial of three or six courses of etoposide cyclophosphamide methotrexate and vincristine or six courses of etoposide and ifosfamide in small cell lung cancer (SCLC): I: survival and prognostic factors. *Br J Cancer* 68, 1993, 1150 – 1156.
4. Bucher, G.: Depressive reactions to lung cancer are common and often followed by a poor outcome. *Eur Respir J* 11, 1998, 173 – 178.
5. Fiedler, R., Neel, H., Hennig, H., Rosendahl, W., Lautenschläger, C.: Lebensqualität nach Pneumonektomie wegen Bronchialkarzinom. *Zentralbl Chir* 122, 1997, 327 – 331.
6. Fietkau, R., Riepl, M., Kettner, H., Hinkel, A., Sauer, R.: Supportive use of megestrol acetate in patients with head and neck cancer during radio(chemo)therapy. *Eur J Cancer* 33, 1997, 75 – 79.
7. Hyde, L., Hyde, Ch. I.: Clinical manifestations of lung cancer. *Chest* 65, 1974, 299 – 311.
8. Jones, P. W.: Quality of life measurement for patients with diseases of the airways. *Thorax* 1991, 46, 676 – 682.
9. Kaasa, S., Mastekaasa, A., Naess, S.: Quality of life of lung cancer patients in a randomized clinical trial evaluated by a psychosocial well-being questionnaire. *Acta Oncol* 27, 1988, 335 – 342.
10. Liepa, A., Hayden, A., Cormier, Y., Palmer, M., Gregor, A., Denham, C., Sandler, A.: Predictors of baseline quality of life (QoL) scores for non-small cell lung cancer (NSCLC) patients randomized to gemcitabine plus cisplatin or cisplatin alone. *Qual Life Res* 7, 1998, 626 – 627.
11. Loprinzi, C. L., Schaid, D. J., Dose, A. M.: Body-composition changes in patients who gain weight while receiving megestrol acetate. *J Clin Oncol* 11, 1993, 152 – 154.
12. Regan, J., Yarnold, J., Jones, P. W., Cooke, N. T.: Palliation and quality of life in lung cancer: how good are clinicians at judging treatment outcome? *Br J Cancer* 64, 1991, 396 – 400.
13. Rowland, K. M., Loprinzi, Ch. L., Shaw, E. G., Maksymuk, A. W., Kurose, S. A., Jung, S.-H., Kugler, J. W., Tschetter, L. K., Ghosh, Ch., Schaefer, P. L., Owen, D., Washburn, J. H., Webb, T. A., Maillard, J. A., Jett, J. R.: Randomized double-blind placebo-controlled trial of cisplatin and etoposide plus megestrol acetate/placebo in extensive-stage small-cell lung cancer: a North Central Cancer Treatment Group study. *J Clin Oncol* 14, 1996, 135 – 141.
14. Sneeuw, K. C. A., Aaronson, N. K., Detmar, S. B., Wever, L. D. V., Sprangers, M. A. G., Schornagel, J. H.: Evaluating the quality of life of cancer patients: assessments by patients, significant others, physicians and nurses. *Qual Life Res* 7, 1998, 665.
15. Tchekmedyian, N. S., Tai, N., Moody, M.: High-dose megestrol acetate: a possible treatment for cachexia. *JAMA* 257, 1987, 1195 – 1198.
16. Vadell, C., Seguí, M. A., Gimenez-Arnau, J. M., Morales, S., Cirera, L., Bestit, E., Batiste, E., Blanco, R., Jolis, L., Boleda, M., Anton, L.: Anticachectic efficacy of megestrol acetate at different doses and versus placebo in patients with neoplastic cachexia. *Am J Clin Oncol* 1998, 21, 347 – 351.
17. White, V. L. C., Erut, C. D., Davison, A. G., Jones, G., Lamont, A., Trask, C.: Presenting features of lung cancer in the 1990s. *Eur Respir J* 10, 1997, 1138.