

# Bedeutung der Tumorkachexie auf die Wirksamkeit und Nebenwirkungen von Tumortherapien

Florian Strasser und Markus Jörger\*

Tumorkachexie wie auch die Malnutrition («nur» zu wenig Nahrungsmittelzufuhr ohne Tumorkachexie) sind Risikofaktoren für eine schlechtere Verträglichkeit und damit auch einer eingeschränkten Wirksamkeit von systemischen Tumortherapien. Dabei wirken sich Malnutrition und Tumorkachexie negativ aus auf den sogenannten Performancestatus des Patienten. Indirekt können sie auch die Sterblichkeit des Patienten erhöhen und die Lebensqualität einschränken, wobei Letzteres wiederum die Verträglichkeit von Tumortherapien negativ beeinflusst. Hier spielen unter Umständen auch pharmakologisch-metabolische Faktoren eine Rolle, wobei eine verringerte Muskelmasse und mögliche Organfunktionsstörungen zu einer eingeschränkten Verteilung und Ausscheidung onkologischer Therapeutika im Körper führen und damit die krebsspezifische Therapie negativ beeinflussen kann.

Verschiedenen Onkologen ist klar, dass ein Performancestatus ECOG 2 und schlechter (ECOG 3) die Wahrscheinlichkeit vermindert, dass der Patient auf eine krebsspezifische Therapie anspricht. Einerseits wegen der schlechteren Verträglichkeit inklusive vermehrter Hämatoxizität, andererseits auch wegen der oftmals notwendigen Dosisreduktionen. In vielen prospektiv randomisierten Studien wurde gezeigt, dass Patienten mit einem Performancestatus ECOG 3 nicht profitieren und auch Patienten mit ECOG 2 eher schlechter abschneiden, auch was Gesamtüberleben, Nebenwirkungen und Lebensqualität anbetrifft.

Prognostische Faktoren spielen also eine wichtige Rolle bei der Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie, und beeinflussen teilweise auch die Dosierung einer Tumortherapie; zu diesen prognostischen Faktoren zählen auch der Ernährungszustand des Patienten: ein Gewichtsverlust (> 2% relevant), ein tiefer Body-Mass-Index (< 20 kg/m<sup>2</sup>), die Sarkopenie (gemessen mit DEXA oder auf Höhe L3 im CT mit spezieller Software, oder beim Patienten ohne Ödeme oder Ergüsse indirekt via Gewicht) sowie die Kachexie gemessen an der sogenannten Muskelattenuation (im CT oder MRI sichtbar) und der Entzündung (CRP ≥ 10 mg/dl).

## Importance de la cachexie tumorale pour l'efficacité et les effets secondaires des traitements anti-tumoraux

**Mots clés:** performance-status – facteurs pronostiques – traitements anti-tumoraux

La cachexie tumorale de même que la malnutrition sont des facteurs de risque pour une moins bonne tolérance aux traitements anti-tumoraux systémiques, et elles en limitent l'efficacité. D'où l'importance de connaître les facteurs pronostiques.

Prognostische Faktoren spielen also eine wichtige Rolle bei der Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie, und beeinflussen teilweise auch die Dosierung einer Tumortherapie; zu diesen prognostischen Faktoren zählen auch der Ernährungszustand des Patienten: ein Gewichtsverlust (> 2% relevant), ein tiefer Body-Mass-Index (< 20 kg/m<sup>2</sup>), die Sarkopenie (gemessen mit DEXA oder auf Höhe L3 im CT mit spezieller Software, oder beim Patienten ohne Ödeme oder Ergüsse indirekt via Gewicht) sowie die Kachexie gemessen an der sogenannten Muskelattenuation (im CT oder MRI sichtbar) und der Entzündung (CRP ≥ 10 mg/dl).

## Daten aus Studien

Für Gewichtsverlust alleine gibt es sehr viele Daten, welche den negativen Ein-

fluss auf den Krankheitsverlauf beschreiben, diese Studien untersuchen häufig eine Mischung von Malnutrition und Kachexie (Bozzetti F, Critical Review, Hematooncology 2013; 173; 2). Zusätzliche Daten, die zeigen, dass Gewichtsverlust und tiefer Body-Mass-Index als Ausdruck der verfügbaren Reserven eine Rolle auf das Überleben haben, wurden kürzlich zusammengefasst bei Martin L., Journal Clinic Oncology 2015; 90; 3. Die Daten dieser internationalen, prospektiven Studie mit mehreren tausend Patienten zeigen, dass Krebspatienten ein besseres Überleben haben, wenn sie nicht untergewichtig respektive sogar eher übergewichtig sind, und dieser Zusammenhang war unabhängig von anderen bekannten prognostischen Faktoren (wie Alter, Geschlecht, PS).

Eine grosse Studie der ARCAD-Studiengruppe (Renfro LA, J Clinical Oncology 2016; 4: 144–150) zeigt weiterhin, dass das sogenannte Übergewichtsparadoxon bei Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom eine Rolle spielt. Daten von gut 21 000 Patienten und einer Beobachtungszeit von 15 Jahren zeigen, dass ein BMI über zirka 26 oder 28 mit besserem Überleben einhergeht, die Studie bestätigte die Daten von Martin L et al. Ein weiterer ungünstiger Faktor ist der Verlust an Muskelmasse, der ebenfalls einhergeht mit einem eingeschränktem Überleben (Martin J, Clinical Oncology 2013; 533; 4, Amini N et al.: Gastrointestinal Surgery 2015 und Wagner D, World Journal Gastrointestinal Surgery 2016).

Ebenfalls von Bedeutung ist die sogenannte Muskelattenuation, womit der Einbau von Fett in den Muskel respektive die Umwandlung von Muskel in Fett oder Myosteatoses bezeichnet wird. Verschiedene Studien

zeigen, dass diese Myosteatosen einen Einfluss auf das Gesamtüberleben bei Tumorpatienten hat (Sabel MS. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 3579–3585 2; Martin L et al.: *J Clin Oncol* 2013; 31: 1539–1547, Okumura S et al.: *Surgery* 2015; 157: 1088–98; 4; Malietzis G et al.: *Br J Surg* 2016; 103: 572–580). Eine interessante Studie von Martin *JCO* 2013 zeigt, dass diese drei Risikofaktoren (Gewichtsverlust, Sarkopenie, Myosteatosen) einen additiven und ungünstigen Einfluss haben auf das Gesamtüberleben. Diese Arbeit bestätigte gleichzeitig den günstigen Einfluss eines höheren BMI auf das Überleben bei Tumorpatienten

Ein weiterer Faktor ist die Entzündung; so konnte gezeigt werden, dass mit dem «modified Glasgow Prognostic Score» (mGPC) ein CRP  $\geq 10$  mg/l (1 Punkt) und/oder ein Albumin  $< 35$  g/l (1 Punkt) ein klarer Zusammenhang mit dem Überleben besteht.

Verschiedene Studien zeigen, dass die Lebensqualität der Patienten ein unabhängiger Faktor auf das Überleben ist; grössere Studien mit mehreren Zehntausend Patienten der EORTC-Gruppe fassen dies zusammen. Es gibt weitere Studien auch für einzelne Symptome wie Schmerz, die diesen Zusammenhang belegen.

Die Datenlage, dass Müdigkeit und Appetitlosigkeit, beides Leitbeschwerden bei Malnutrition und bei Kachexie, neben Schmerz die wichtigsten Symptome bei Krebspatienten sind, wurde in einer grossen prospektiven Studie mit mehreren Zehntausend Patienten im nordöstlichen Kanada (Seow H et al.: *J Clin Oncol* 2011; 1151–1158) gezeigt. Auch konnte gezeigt werden, dass Kachexie und teilweise auch Malnutrition unabhängige Risikofaktoren sind für eine eingeschränkte körperliche Funktion, Müdigkeit, Atemnot, psychosoziale Belastungssituationen, Appetitlosigkeit, chronische Übelkeit, frühes Sättigungsgefühl und Verdauungsbeschwerden wie etwa chronische Verstopfung und so weiter.

Der Zusammenhang von Kachexie und Malnutrition und die Wirksamkeit und Nebenwirkungen von Tumortherapien ist am besten untersucht für Muskelverlust, sogenannte Sarkopenie, welche idealerweise erfasst wird mithilfe eines Computertomogramms und einer Software, welche daraus die Muskelmasse eines Patienten abschätzen kann, oder mit einer «Osteodensitometrie» des Muskels (sog. DEXA). Eine kürzlich publizierte Arbeit von Prado (Prado CM et al.: *Proc Nutr Soc* 2016; 75: 188–198) konnte für verschiedenste Tumoren und verschiedene medikamentöse Tumortherapien zeigen, dass ein Zusammenhang zwischen Sarkopenie und schlechterer Verträglichkeit der entsprechenden onkologischen Therapien sehr wahrscheinlich ist. Derzeit kommen fast monatlich neue Publikationen dazu, die die verschiedensten Tumortypen in diesem Zusammenhang zeigen.

Die Datenlage ist auch wachsend, dass Sarkopenie gemessen im Psoas-Volumen ein unabhängiger Risikofaktor ist für postoperative Komplikation; das heisst nicht nur für Chemotherapie als Krebstherapie, sondern auch für operative Therapien. Für Radiotherapie ist es intuitiv auch so, dass diese Daten vorliegen müssten, es bestehen aber nur wenige Publikationen dazu.

Für den Zusammenhang von den anderen Domänen der Kachexie, nämlich der Entzündung respektive der prokatabolen und hypoanabolen Stoffwechsellage und der Toxizität gibt es erst sehr begrenzte Daten. Der Mechanismus für mehr Toxizität ist eben einerseits über die Sarkopenie, andererseits wahrscheinlich über eine Verschlechterung der hepatischen Metabolisierung bei chronischer Entzündung.

Am Kantonsspital St. Gallen mit internationalen Kollaborateuren von Deutschland (Bonn, Berlin) und der Schweiz (Basel) wurde eine Pilotstudie durchgeführt mit den Fragen: 1. Gibt es einen Zusammenhang von eingeschränkter Muskelmasse und Toxizität (welche prospektiv gemessen wurde gemäss CTC-Kriterien im Rahmen einer Studie) und 2. Besteht ein Zusammenhang dieser Toxizität und Sarkopenie mit den Plasmaspiegeln der Chemotherapeutika? Es wurden 5FU, Erlotinib und Paclitaxel untersucht. Präliminäre Resultate zeigen einerseits eine etwas tiefere Nebenwirkungsrate in der hiesigen Patientengruppe verglichen mit historischen Daten sowie einen komplexen Zusammenhang zwischen individueller Muskelmasse und Plasmaspiegel der untersuchten Onkologika. In jedem Fall wurde die Bedeutung solcher Untersuchungen aufgezeigt, inklusive des Einbezugs weiterer Daten wie zum Beispiel (pharmako-)genetischer Merkmale.

Für die Praxis bedeuten diese Daten zweierlei:

1. Krebsbetroffene Patienten sollten vor der Chemotherapie respektive der Operation bezüglich Gewichtsverlust, Muskelmasse und auch Entzündung untersucht werden. Es sollte versucht werden, die Defizite auszugleichen vor einer Operation oder vor einer krebspezifischen Therapie. Derzeit ist die Messung der Muskelmasse (Sarkopenie) noch nicht Routine, zurzeit müssen Osteodensitometrien respektive Muskelmassenmessungen mit DEXA durchgeführt werden, aber bisher nur in experimentellen Studien, oder die Muskelmasse wird aus einem Routine-CT auf Höhe Lumbar 3 berechnet – in Zukunft wahrscheinlich auch durch thorakale Computertomogramme. Im klinischen Alltag heisst dies, dass für den Patienten, der keine Wassereinlagerungen hat (Ödeme, Aszites, Pleuraerguss), die klinische Untersuchung ein guter Hinweis sein kann auf Muskelverlust respektive eingeschränkte Muskelmasse und dann eine entsprechende Massnahme im Ernährungsbereich eingesetzt werden sollte.
2. Zweitens heissen diese Daten, dass beim sarkopenen respektive gewichtsverlierenden Patienten und auch bei entzündeten Patienten die primäre Dosierung einer krebspezifischen Therapie überdacht werden muss bezüglich Dosisanpassungen, auch wenn zurzeit noch keine klaren Guidelines dazu vorliegen oder in die Praxis umsetzbare prospektive Daten.

\* PD Dr. med et rer. nat. Markus Jörgler  
Klinik für Onkologie und Hämatologie  
Kantonsspital St. Gallen

**Korrespondenzadresse:**  
PD Dr. med. Florian Strasser  
Leitender Arzt  
onkologische Palliativmedizin  
Klinik Onkologie/Hämatologie,  
Dept. Innere Medizin & Palliativzentrum  
Kantonsspital St. Gallen  
Rorschacherstrasse 95  
9007 St. Gallen  
E-Mail: Florian.Strasser@kssg.ch