



ONDOKUZ MAYIS
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
ÜNİVERSİTESİ

Tümör Kaşeksisi Fizyopatoloji ve Hücresel Yolaklar

Dr. Bahiddin Yılmaz

OMÜTF Tıbbi Onkoloji

25.05.2024

Kanser hastaları özellikle malnütrisyon açısından yüksek risk altındadır.

- Hastalık ve uygulanan tedaviler beslenme durumlarını olumsuz etkiler
- Kanserli hastaların %10-20'sinin ölümlerinin maligniteden çok malnütrisyonu bağlanabileceği tahmin edilmektedir.

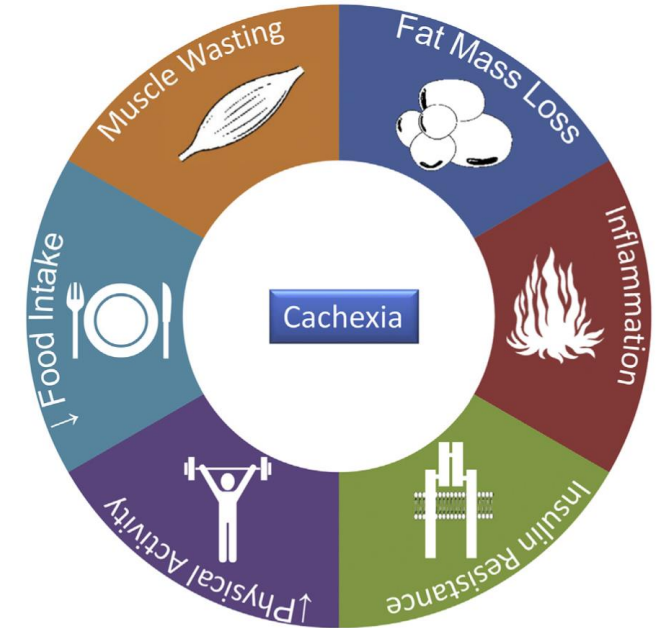


Kaşeksi (Cachexia)

Kakos (Kötü) + Hexis (Durum)

İskelet kas kütleinin, yağ kaybı gerçekleşsin ya da gerçekleşmesin, sürekli, bilinen beslenme destekleri ile tam olarak düzelmeyecek şekilde kaybı ve fiziksel işlevlerde gerileme ile karakterize bir sendrom olarak tanımlanmıştır.

- Malnutrisyon
- Kilo kaybı
- Anorexia
- İnflamasyon
- İnsülin resistansı
- Azalmış fiziksel aktivite
- Bağırsak mikrobiyatasında bozulma
- Kas ve yağ kütlesi kaybı



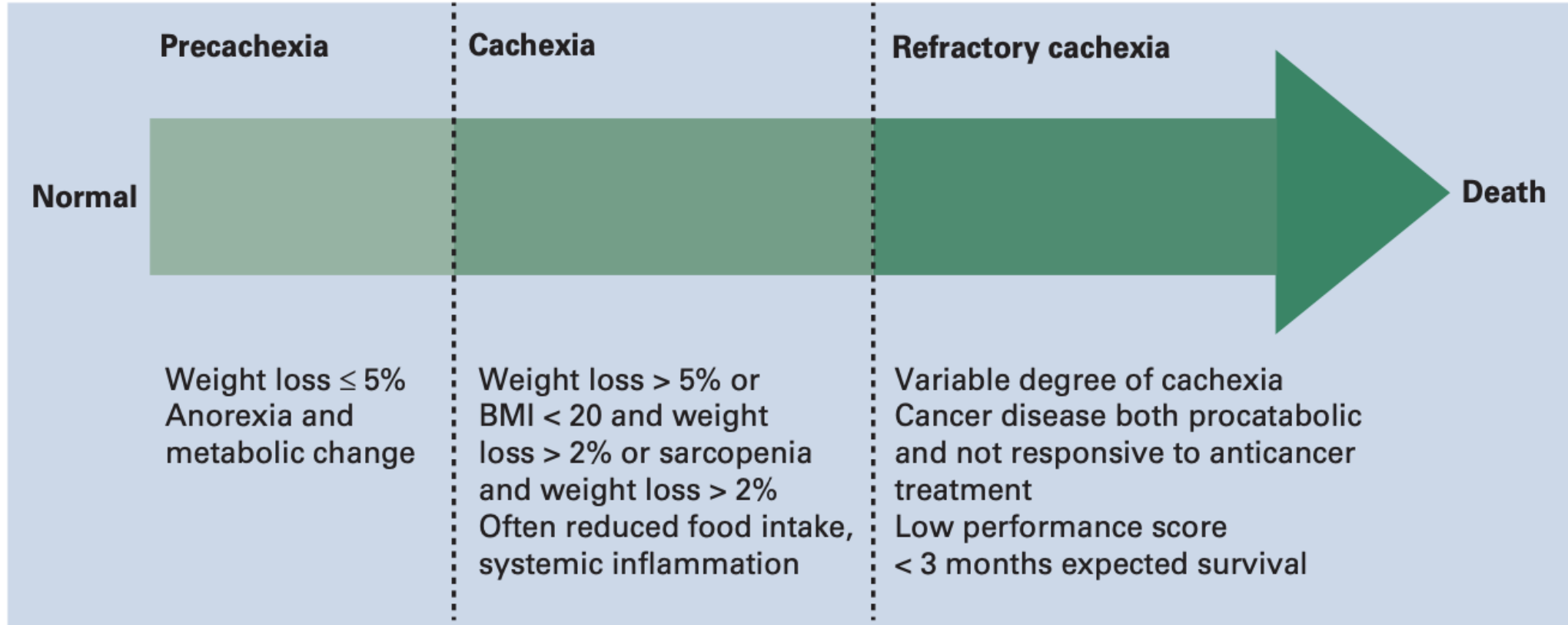
Kanser Kaşeksisi ve Malnutrisyon

- Kanser hastalarında
 - % 19 ila 71 arasında değişen oranlarada görülür
 - Tümör tipi
 - Yaş
 - Evre

Reports of malnutrition prevalence in hospitalized patients with cancer.

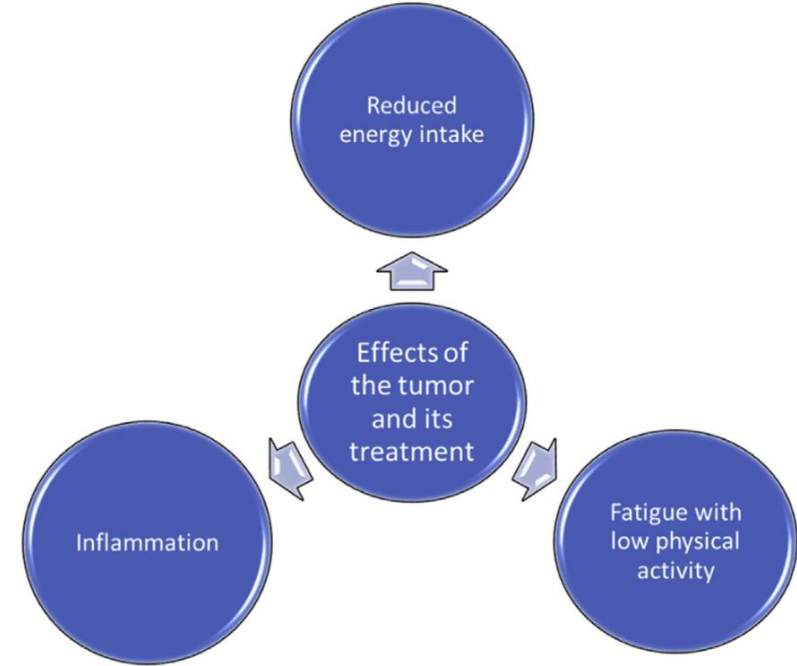
Study, country	Cancer type	Malnutrition prevalence
Attar et al., 2016 [6] France	Upper gastrointestinal	52% of patients on chemotherapy
Planas et al., 2016 [5] Spain	Multiple types	34% at hospital admission, 36% at discharge
Fukuda et al., 2015 [20] Japan	Gastric	19% of those hospitalized for gastrectomy
Maasberg et al., 2015 [21] Germany	Neuroendocrine	25% at risk or actually malnourished
Silva et al., 2015 [17] Brazil	Multiple types	71%, with 35% moderate and 36% severe
Hebuterne et al., 2014 [4] France	Multiple types	39% overall prevalence, varying by cancer type
Aaldriks et al., 2013 [19] Netherlands	Advanced colorectal	39% in patients >70 years, prior to chemotherapy
Freijer et al., 2013 [18] Netherlands	Multiple types	30% in patients >18 and <60 years old 39% in patients ≥60 years
Pressoir et al., 2010 [1] France	Multiple types	31%, with 12% rated as severely malnourished
Wie et al., 2010 Korea [2]	Multiple	61% of all patients, varying by cancer type and stage

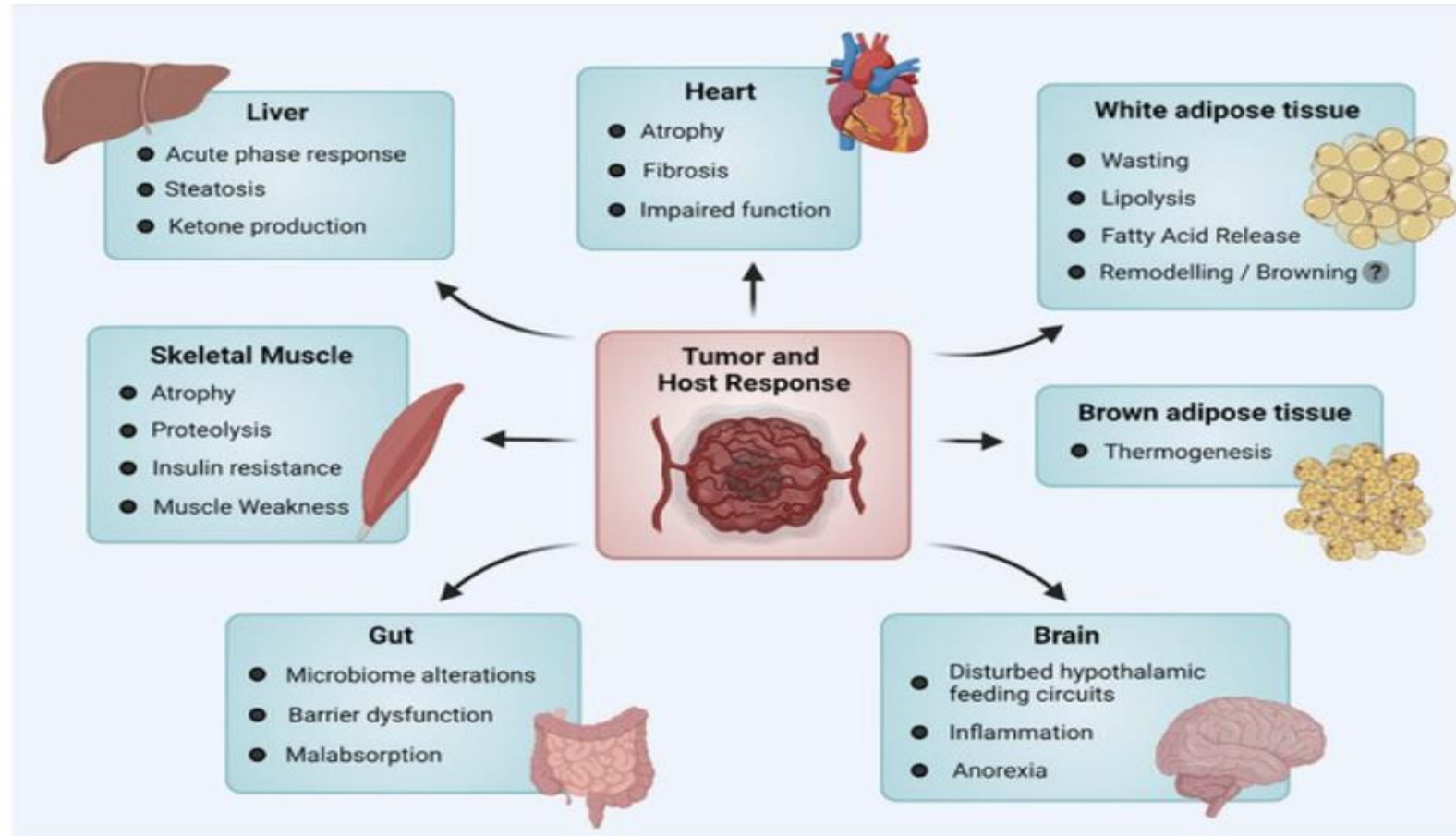
Kaşeksi evreleri



Kaşeksi gelişimi

- Tümörün lokal etkileri ve uygulanan tedaviye bağlı gelişen beslenme bozuklukları
- Tümör ve konakçı tarafından salınan sitokinler sonucu gelişen inflamasyon
- Bitkinlik ile birlikte fiziksel aktivitenin azalması





Kaşeksi özellikle kanser kaşeksisi **sıklıkla**

- Oral alımdan bağımsızdır.
- Son dönem hastalığın doğal bir bileşeni olup,
- Tek başına nutrisyon desteği ile geri döndürülemez.

Kanser kaşeksisinde anti-tümöral tedavi uygulanmadığı sürece, nutrisyon desteği ile tabloyu geri döndürmek mümkün görünmemektedir.

Metabolik değişiklikler

Karbonhidrat metabolizması

- Laktatın glukoza dönüşümü hızlanır
 - Glukoz intoleransı
 - İnsülin direnci
- Kortizol ve glukagon düzeyleri artar

Protein Metabolizması

- Proteolysis inducing factor (PIF) protein katabolizmasını artırır
- Akut faz proteinlerinde artış
- Negatif nitrojen ve enerji dengesi gözlen

Yağ metabolizması

- Lipid mobilizing factor (LMF) adipoz dokuda lipolizi artırır
- Artmış lipid oksidasyonu
- Serbest yağ asitleri ve gliserol dönüşümü artar,
- Lipojenez azalır
- Endojen Karnitin sentezi azalır

Santral Sinir Sistemi

- Hipotalamus, hipofiz , adrenal aks
 - Hypothalamic neuropeptide Y (NPY)
 - Agouti gene-related protein (AgRP) nöronları
- Proopiomelanocortin (POMC)
- Cocaine and amphetamine-regulated transcript (CART) nöronları
- Pro-inflammatör Sitokinler
 - NPY/ AgRP nöronlarının inaktivasyonu
 - POMC/CART nöronlarının aktivasyonu
 - Corticotrophin-releasing faktör ekspresyonunda artış
 - Mide boşalmasında gecikme, albümin konsantrasyonunu düşürme ve lipolizi artırma
- Paratiroid hormonu ile ilişkili proteinin (PTHrP)
 - Mide boşalmasında gecikme, gıda alımında azalma ve Kas kütlesi kaybı

İştah ↑

İştah ↓

Santral Sinir Sistemi

- Ghrelin, açlığa yanıt olarak mideden salgılanan ve gıda alımını uyaran bir nöropeptit hormonudur.
 - Reseptörleri büyüme hormonu reseptörleridir ve hipotalamus ve hipofiz bezinde eksprese edilir.
 - Yağ dokusu arttırılması ve kas atrofisinin önlenmesini sağlar
 - IL-1 β , IL-6 ve TNF-a düzeylerini azaltarak, antiinflamatuvar sitokin IL-10'u arttırarak inflamasyonu baskılar.
 - NF-kB aracılı ubikuitin-proteazom yolağını inhibe ederek kas kütlelerinin azalmasını önler

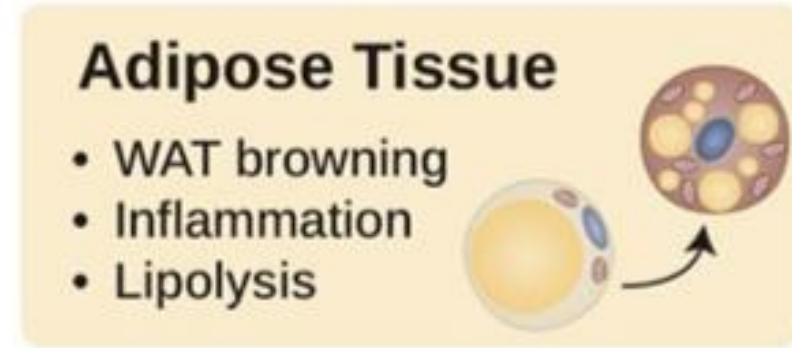
Brain

- Inflammation
- Increased ghrelin resistance



Yağ dokusu

- Beyaz yağ dokusu (WAT) ve kahverengi yağ dokusu (BAT), metabolik homeostazın korunmasında önemli rol oynar.
- Kansere kaşeksisi olan hastalarda AT'deki metabolik ve histomorfolojik değişiklikler kas kaybına neden olur.



Yağ dokusu

- TNF- α 'nın inflamasyonu indüklemesi ile
 - Yağ dokuda düzeyi artarak yağ dokusu ve kas kaybına yol açar
 - GLUT4 ekspresyonunu azaltır ve iskelet kaslarının glikoz alımının azaltır
- Beyaz yağ dokusunun kahverengileşmesi, sistemik ve lokal katabolik duruma yol açarak sonuçta lipolizi ve adipokin salgılanmasını indükler.
- Parathyroid hormone-related protein (PTHrP)
 - Lipolizi indükleyen ve UCP1'i aktive eden bir enzim olan protein kinaz A'nın (PKA) fosforilasyonunu indükler, böylece beyaz yağ dokusunun kahverengileşmesini ve termojenezi artırır.
 - Peroxisome proliferator activated receptor gamma (PPAR γ) aktivitesinin inhibisyonu yoluyla adiposit farklılaşmasını inhibe eder

İmmün Sistem

- İmmün Sistem hücreleri pro-kaşektik veya anti-kaşektik ajanlar olarak işlev görebilir.
- Artan TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 ve IL-10 seviyeleri
 - Enerji harcamasının artmasına
 - İştah kaybına
 - Kas atrofisine neden olur
- TNF- α
 - UPS'i etkinleştirir
 - E3 ligaz yolunun aktive eder
 - Apoptozisi indükler



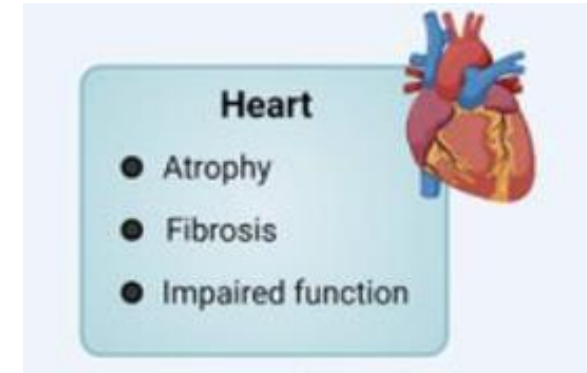
İskelet ve kalp kasında atrofi

İmmun Sistem

- CD4+ T hücrelerinin kas liflerini atrofiden koruduğu bilinmektedir.
- CD8+ T hücrelerinin, ubikuitin-proteozom, katabolik yollar, apoptoz ve otofaji gibi kas kütlesinin korunmasını düzenleyen çeşitli sinyal yollarıyla ters ilişkili olduğu gösterilmiştir.
- IL-10 antiinflamatuvar etki gösterir

Kalp Kası

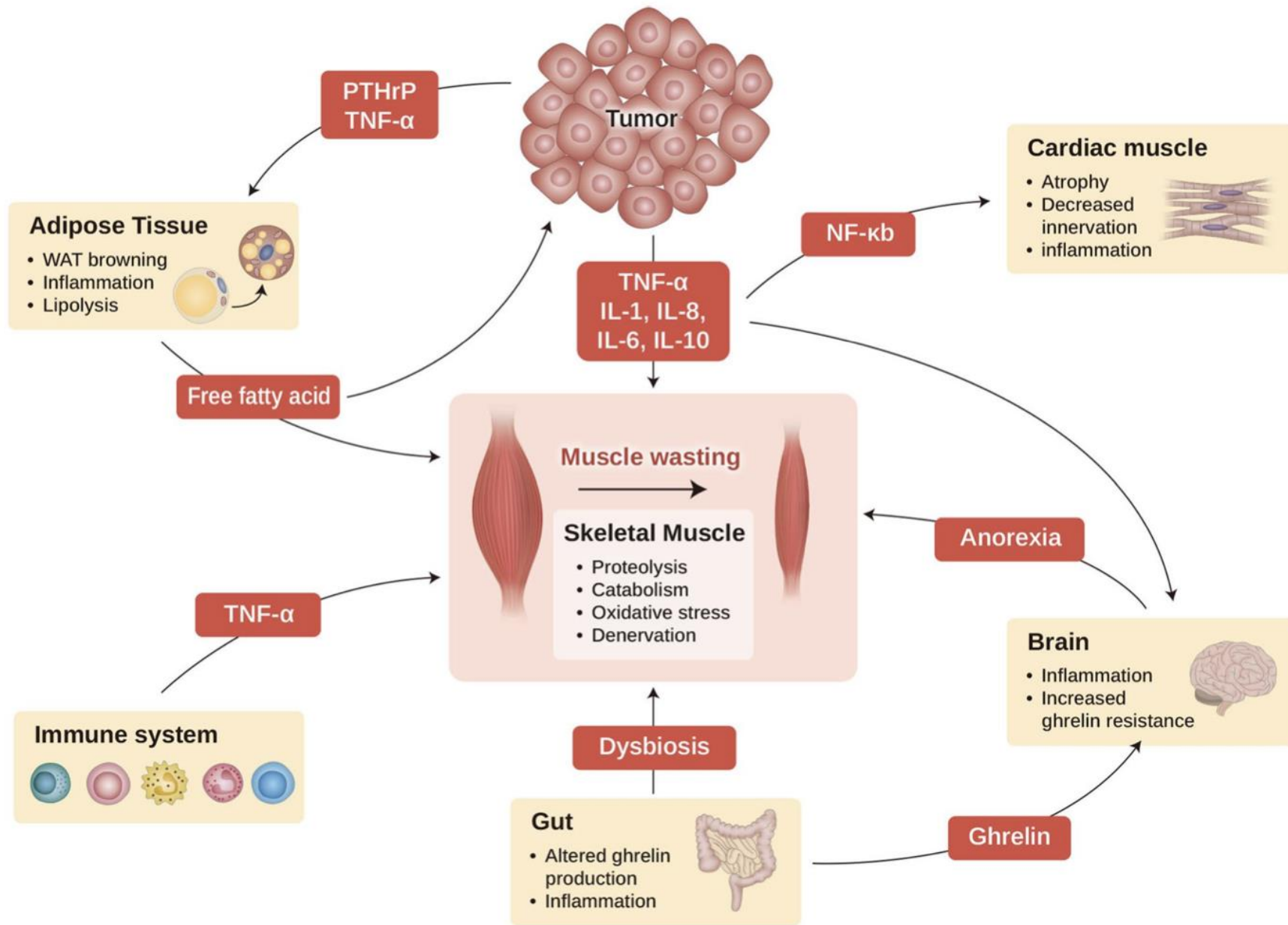
- Mitokondri tarafından kalsiyumun salınması,
 - Chytochrome C'nin salgılanmasını uyarır ve mitokondriyal homeostazın bozulmasına yol açar.
 - Apoptotik proteaz aktive edici faktör-1 (Apaf-1) ve pro-caspase-9 ile apopitoz başlatıcı bir kompleks oluşturarak kaspazları aktive eder.
 - Pro-caspase-9'un aktivasyonu, Caspase kaskadını başlatan pro-kaspaz-3'ün aktivasyonuna yol açar
- Otofaji, artan enerji tüketimi ve proteoliz gibi metabolik değişiklikler,
 - Kalp kasının oksidatif kapasitesinin azalmasına
 - Mitokondriyal homeostazisin bozulmasına
 - Kas atrofisine neden olur



Gastrointestinal Sistem

- Bağırsak mikrobiyotası
 - Besinlerin kullanımında
 - İmmün sisteminin maturasyonunda
 - Enfeksiyonlara karşı dirençte
 - Konak metabolizmasında önemli bir rol oynar.
- Disbiyosis; Bağırsak bileşimindeki ve mukozal bariyerin bileşenlerindeki değişiklikler, mikrobiyotanın olağan dengesini değiştirir ve bağırsak geçirgenliğinde artış eşlik eder.
 - Proinflamatuvar bakteriyel translokasyondaki artış
 - Sistemik inflamasyon ve endotoksemi
 - Malaabsorbsiyon
 - Diyare



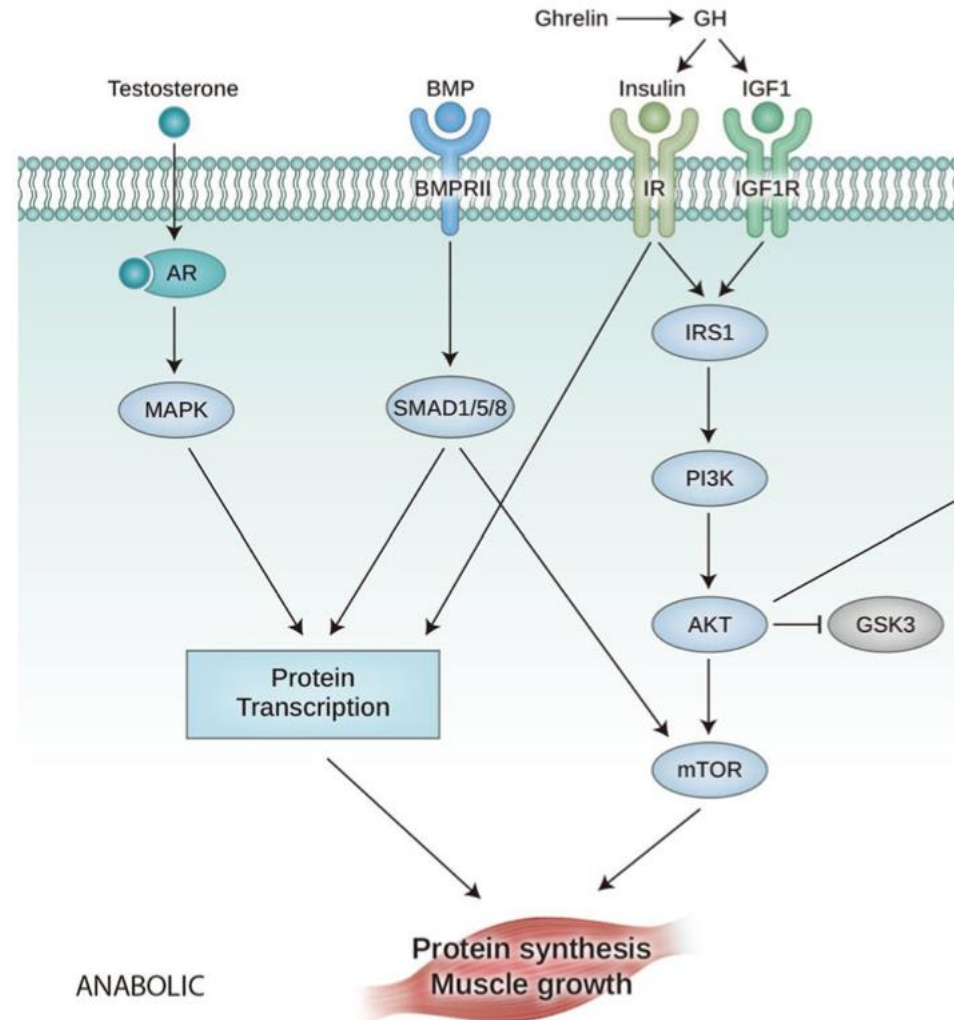


İskelet kası homeostazisini düzenleyen hücresel yollar

- Anabolik
- Katabolik

Anabolik Yolaklar

- mTOR
- İnsulin ve IGF1-AKT
- BMP/Smad1/5/8



mTOR

Regulator	Signaling implicated	Function
mTORC1	S6 kinase phosphorylation FGF21 induction and mitochondrial biogenesis	Regulates protein synthesis Regulates muscle growth and positively associated with muscle mass
mTORC2	Phosphorylates PKB/Akt on Ser473	Regulates glucose and lipid homeostasis

Insulin ve IGF1-AKT

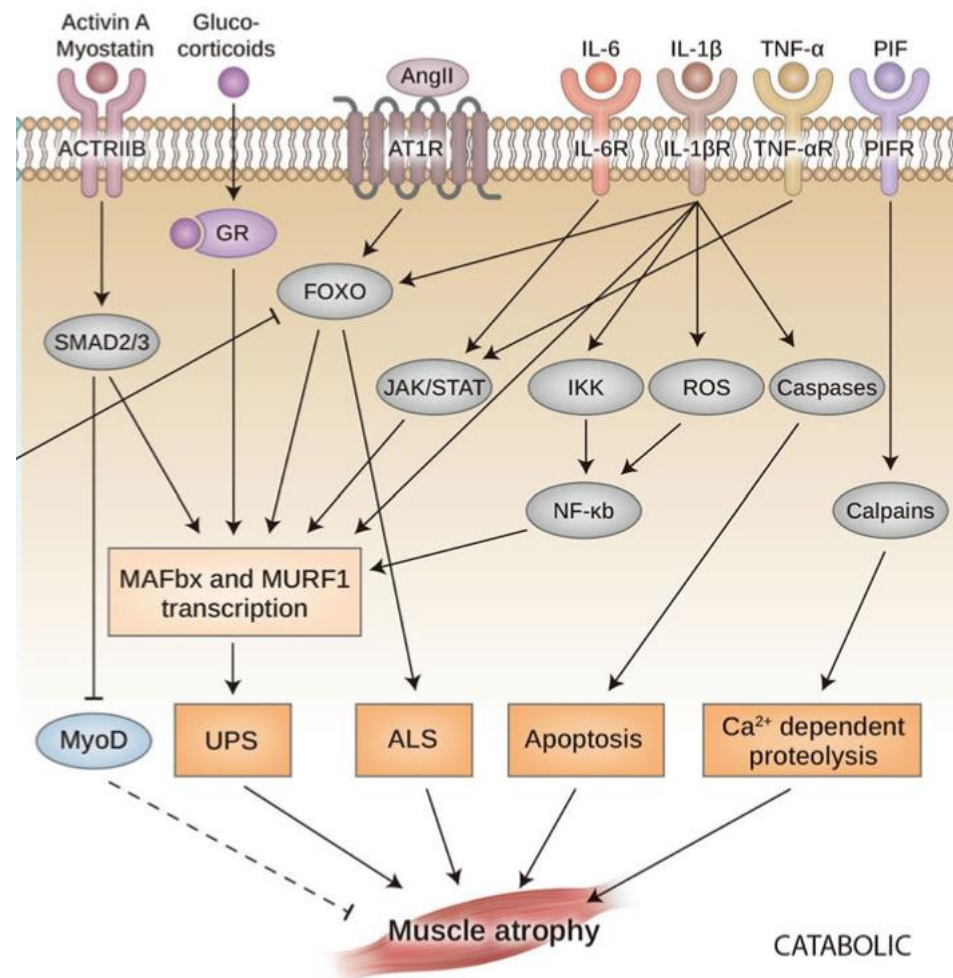
Regulator	Signaling implicated	Function
IGF1	mTOR activator P13K/AKT activation Suppression of MuRF1 and Atrogin-1	Regulates protein synthesis and degradation, cellular proliferation, glucose uptake, and energy production
AKT	Inhibits the NF-kB pathway and the FoxO protein	Regulates muscle growth
Plakoglobin	Activation of PI3K-AKT-FoxO signaling	Controls muscle growth and metabolism

BMP/Smad1/5/8

Regulator	Signaling implicated	Function
BMP	Smad1/5/8 phosphorylation	Positive regulator of muscle mass growth
BMP7	Activation of Smad1/5/8 signaling	Regulates protein synthesis

Katabolik Yolaklar

- Ubiquitin–proteasome system
- İnflamatuvar Sitokinler
- NF-κB
- IL-6-JAK-STAT3
- Cell autophagy/lysosomal pathway (ALP)
- Ca²⁺ activated degradation



Ubiquitin–proteasome system

Regulator	Signaling implicated	Function
Myostatin Activin A	Represses the Akt/mTOR pathway; activates SMAD2 and SMAD3 transcription; upregulates MuRF1, MAFbx/Atrogin1, and FOXO expression Induces BMP inhibitor Noggin expression	Positive regulator of protein breakdown BMP activity inhibitor in muscle fibers and motor nerves
Smad2/3	Regulates myostatin and activin A expression	Negative regulators of muscle growth

Inflammatory cytokines

Regulator	Signaling implicated	Function
TNF- α	NF- κ B activation; involved in the ubiquitin conjugation and proteasomal degradation of I κ B induces the expression of ubiquitin genes in the UPS and activates the p38 MAPK pathway	Positive regulators of proteolysis of skeletal muscle proteins Stimulates both reactive oxygen production and general activity of the ubiquitin-conjugating pathway

NF-κB

Regulator	Signaling implicated	Function
NF-κB	IGF1 inhibitor Suppresses MyoD expression Increases MuRF1 expression	Regulator of muscle cell death and specific transcriptional regulation Positive regulators of proteolysis of skeletal muscle proteins
NIK	iNOS/NO pathway regulator increases the levels of atrophy markers	Negative regulator of skeletal muscle growth

IL-6-JAK-STAT3

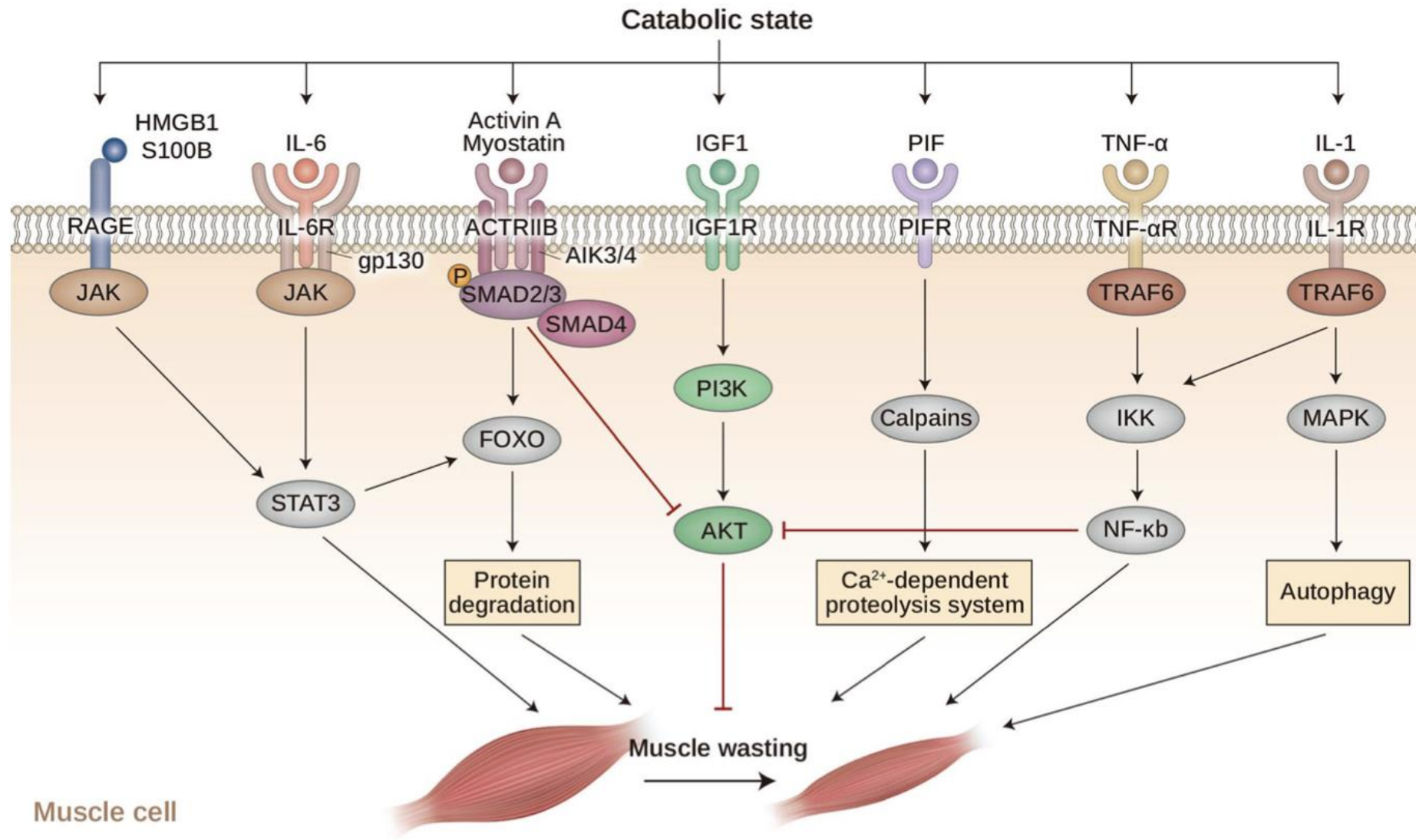
Regulator	Signaling implicated	Function
STAT3	Stimulates mitochondrial respiration	Promotes myogenic lineage progression in muscle stem cells
	Increase expression of myostatin, MAFbx, and MURF1	Regulates skeletal muscle mass in myofibers
	Activation of the I κ B kinase (IKK)/NF- κ B signaling pathway	Positive regulators of apoptosis
	Stimulates C/EBP δ expression and activity	
IL-6	Induces STAT3 phosphorylation	Positive regulators skeletal muscle proteolysis
	Activation of IL3	
	AMPK activation and suppression of mTORC1 activation	
	Induces BMP inhibitor Noggin expression	Negative regulator of BMP activity in muscle fibers and motor nerves

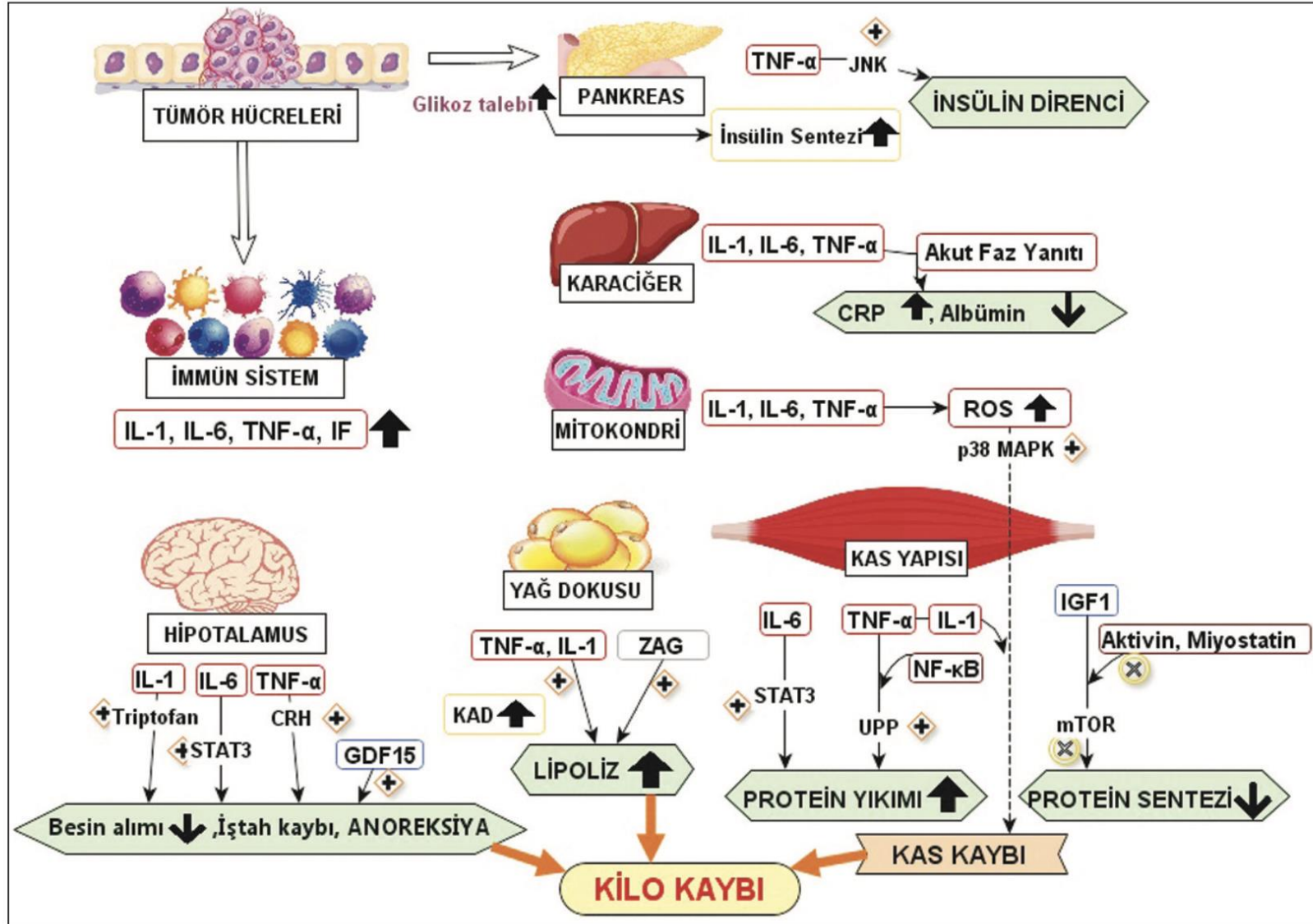
Cell autophagy/lysosomal pathway (ALP)

Regulator	Signaling implicated	Function
BNIP3A	Autophagy mediators	Selective elimination of damaged organelles and degradation of misfolded proteins
LC3B		Driver of skeletal muscle proteolysis
FOXO3	Main transcription factor that induces autophagy Reduces IGF1/PI3K/AKT signaling pathway activity via mTOR and transcriptional dependent mechanisms	Regulates the expression of autophagy genes Positive regulator of ALP
ATG7	Regulator of p38 MAPK pathway	

Ca²⁺ -activated degradation

Regulator	Signaling implicated	Function
Calcium	Regulates the binding of calpastatin to calpain Regulation of glucocorticoid	Calpain activity inhibitor Driver of skeletal muscle proteolysis
Calpains	Cleaves myofibrillar proteins	Disrupt sarcomeres
Proteolysis-inducing factor (PIF)	Induces a high accumulation of Ca ²⁺	Positive regulator Ca ²⁺ -dependent degradation system





Sonuç

- Kaşeksi, kanser hastalarının çoğunda görülen bir sendromdur.
- Yaşam kalitesinde bozulmaya ve sağ kalımda azalmaya neden olur.
- Erken dönemde kanser tanısı alan tüm hastalarda beslenme durumu değerlendirilmelidir.
- Erken müdahale ve destekleyici bakım, antikanser tedavinin klinik sonuçlarını iyileştirebilir
- Uygun beslenme desteği ve farmakolojik tedavi yaklaşımları bu hastalarda yaşam kalitesi ve sağkalım artışı sağlayabilir.