

Sindrom kroničnog umora u bolesnika sa zloćudnim bolestima

Kušić, Ivana

Master's thesis / Diplomski rad

2015

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:613342>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-05-07**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine
Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Ivana Kušić

**Sindrom kroničnog umora u bolesnika sa
zloćudnim bolestima**

DIPLOMSKI RAD



ZAGREB 2015.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za onkologiju KBC Zagreb te Katedri za patofiziologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof. dr. sc. Stjepka Pleštine i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2014./2015.

Mentor: prof.dr.sc. Stjepko Pleština

Kratice

5-HT	5-hidroksi triptamin (serotonin)
ACTH	Adenocorticotropic hormone
ATP	Adenozin trifosfat
BCAA	Branched chain amino acids
CRH	Corticotropin releasing hormone
EGF	Epidermal growth factor
EGFR	Epidermal growth factor receptor
GTP	Gvanozin trifosfat
ICE	Interleukin konvertirajući enzim
IFN	Interferon
IL	Interleukin
IL1RA	Interleukin 1 receptor antagonist
NAD	Nikotinamid adenin dinukleotid
NK	Natural killer
NMDA	N-metil D-aspartat
PNS	Periferni živčani sustav
SAA	Serumski amiloid A
SERT	Serotoninski transporter
SNP	Single nucleotide polymorphism
SŽS	Središnji živčani sustav
TGF	Transforming growth factor
TNF	Tumor necrosis factor

Sadržaj

Kratice	
Sažetak	
Summary	
Uvod	1
1. Definicija.....	3
2. Veličina problema	5
3. Etiologija kroničnog umora u bolesnika sa zloćudnom bolesti	11
3.1. Čimbenici povezani s tumorom	14
3.2. Čimbenici vezani uz terapiju tumora.....	14
3.3. Konkomitantni i komorbiditetni čimbenici.....	15
3.4. Psihosocijalni čimbenici.....	16
4. Patofiziološki mehanizmi kroničnog umora u bolesnika sa zloćudnim bolestima..	17
4.1. Citokinska disregulacija i proupalni odgovor	17
4.2. Disfunkcija osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda.....	21
4.3. Modulacija cirkadijanog ritma	24
4.4. Hipoteza serotoninske disregulacije	26
4.5. Abnormalnosti iskorištavanja ATP i mišićnog metabolizma.....	28
4.6. Stimulacija parasimpatičkog aferentnog sustava.....	29
5. Genetika i kronični umor	30
6. Terapija.....	32
6.1. Nefarmakološke metode liječenja.....	33
6.2. Farmakološke metode liječenja	33
Zaključak	35
Zahvale.....	36
Literatura	37
Životopis	41

Sažetak

Sindrom kroničnog umora u bolesnika sa zloćudnim bolestima je jedan od najčešćih i kompleksnih simptoma u onkoloških bolesnika. Približno 50% svih pacijenata pati od umora u trenutku dijagnoze. Taj broj raste i do 80-96% u bolesnika pod kemoterapijom i 60-93% u onih koji primaju radioterapiju. Umor je u bolesnika sa zloćudnim bolestima jedan od najviše uznemirujućih simptoma povezanih s tumorom i tumorskim liječenjem sa značajnim utjecajem na kvalitetu života i svakodnevno djelovanje. Umor u bolesnika sa zloćudnim bolestima se razlikuje od uobičajenog umora u zdravih ljudi po svojem intenzitetu, trajanju i uglavnom se ne otklanja odmorom. Etiologija umora u pacijenata sa zloćudnim bolestima je multifaktorijalna. Postoje brojni čimbenici povezani kako s terapijom tako i samim tumorom koji doprinose nastanku kroničnog umora, od kojih mnogi nisu u potpunosti razjašnjeni. Neki od dobro poznatih rizičnih čimbenika su anemija, gubitak tjelesne mase, vrućica, infekcija, kaheksija i depresija. U ovom radu biti će prikazani prevalencija, veličina problema i trenutno poznati patofiziološki mehanizmi u podlozi tumorski uvjetovanog umora. Nekoliko je hipoteza vezanih uz patofiziologiju tumorski uvjetovanog umora poput hipoteze proupalnih citokina, serotonininske hipoteze, hipoteze vagalne-aferentne aktivacije, anemije i adenozin trifosfat hipoteze. Razumijevanje specifičnih mehanizama u podlozi tumorski uvjetovanog umora moglo bi unaprijediti dijagnostiku i mehanizmom uvjetovanu intervenciju te otvoriti potencijalne putove prevencije i liječenja sindroma kroničnog umora u bolesnika sa zloćudnim bolestima.

Ključne riječi: tumor, umor, citokini, anemija

Summary

Cancer-related fatigue is one of the most prevalent and complex symptoms in patients with cancer. Nearly 50% of patients have cancer-related fatigue at the time of diagnosis. This number raises up to 80–96% in patients undergoing chemotherapy and 60–93% in patients receiving radiotherapy. Cancer-related fatigue is often reported as the most distressing symptom associated with cancer and its treatment, thereby having considerable impact on patients' quality of life and daily functioning. Cancer-related fatigue differs from usual experience of fatigue in healthy individuals with its severity, persistence and it's usually not relieved by rest. Etiology of cancer-related fatigue is multifactorial. There are many treatment-related and disease-related factors that may contribute to the development of cancer related fatigue, many of which are not fully understood. Some of the well investigated contributing factors in cancer-related fatigue are anemia, weight loss, fever, infection, cachexia and depression. This paper will discuss prevalence, size of the problem and currently known pathophysiological mechanisms underlying cancer-related fatigue. There are several hypotheses regarding pathophysiology of cancer-related fatigue such as the pro-inflammatory hypothesis, the serotonin hypothesis, the vagal afferent-activation hypothesis, the anemia hypothesis, and the adenosine triphosphate hypothesis. Understanding specific mechanisms behind cancer-related fatigue could improve diagnosis of cancer-related fatigue and to administration of mechanism-driven interventions and could also provide potential routes for prevention and treatment of cancer-related fatigue.

Keywords: cancer, fatigue, cytokines, anemia

Uvod

Kronični umor je sve više prepoznat kao najčešći i u najvećoj mjeri onesposobljavajući simptom u pacijenata sa zloćudnim bolestima koji značajno smanjuje kvalitetu života. Veličina i značaj problema kroničnog umora u bolesnika sa zloćudnim bolestima dovelo je do stvaranja kliničkih smjernica od strane Nacional Comprehensive Cancer Network (NCCN Guidelines) te je prihvaćeno kao dijagnoza prema Međunarodnoj klasifikaciji bolesti, desete revizije. (Hofmann et al. 2007) Sindrom kroničnog umora u bolesnika sa zloćudnim bolestima tako prema definiciji Nacional Comprehensive Cancer Network čini neugodan, dugotrajan, subjektivni osjećaj fizičkog, emocionalnog i/ili kognitivnog umora ili iscrpljenosti povezanog s tumorom ili terapijom tumora nerazmjerno razini postojeće aktivnosti i pri tom ometa svakodnevno djelovanje. (NCCN Guidelines) Kronični umor je najzastupljeniji simptom u bolesnika sa zloćudnim bolestima i najviše doprinosi iscrpljenosti i ograničenosti u svakodnevnim aktivnostima i na taj način umanjuje kvalitetu života bolesnika u svim fizičkim, psihosocijalnim i ekonomskim aspektima. (Stasi et al. 2003) Prema pojedinim autorima prihvatljiviji od kroničnog umora je naziv *astenija*¹ (Encyclopaedia Britannica) koji u doslovnom prijevodu ima značenje „bez snage“, a označavao bi stanje kroničnog patološkog umora i bezvoljnosti. Unatoč tome, ustalilo se engleski naziv *cancer-related fatigue* tj. umor u osoba sa zloćudnom bolesti. Valja naglasiti da u hrvatskoj terminologiji ne postoji jednostavniji izraz za to stanje pa slobodnim prijevodom možemo govoriti o sindromu kroničnog umora u bolesnika s zloćudnom bolesti, no potrebno je imati na umu nesavršenost takvog

¹ Astenija (grč. a-bez, stenos-snaga)

prijevoda kao i pravo značenje izraza sindrom kroničnog umora. Sindrom kroničnog umora je neovisan entitet definiran izrazitim onesposobljavajućim umorom u trajanju najmanje šest mjeseci praćen brojnim reumatološkim, infektološkim i neuropsihijatrijskim simptomima. (Afari 2003) Sam izraz sindrom upućuje na skup simptoma odnosno kliničku dijagnozu bez jedinstvene etiologije. (Dorland's Illustrated Medical Dictionary) Uz umor kao središnji simptom za dijagnozu je potrebna prisutnost barem 4 od ostalih navedenih simptoma: mijalgija, migrirajuće artralgije, glavobolja, oslabljeno pamćenje i koncentracija, nesanica i umor prisutni neovisno o količini sna, grlobolja, limfadenopatija ponajviše glave i vrata, izmorenost poslije napora. Uz navedene simptome koji ulaze u kriterije pacijenti se često žale i na abdominalnu nelagodu, suha usta, anoreksiju, mučninu, noćno znojenje, netoleranciju alkohola, gubitak tjelesne težine, vrtoglavicu, anksioznost i druge slične simptome. (CDC) Medicinska stanja i dijagnoze koje u većoj ili manjoj mjeri objašnjavaju pojavu prolongiranoga umora, čemu pripada i zloćudna bolest, isključuju dijagnozu sindroma kroničnog umora za sebe. Dijagnozu isključuje i nedovoljno izražajna težina i trajanje simptoma ili nedostatak postojanja dovoljno navedenih kriterija, no čak i tada pacijent može dobiti dijagnozu idiopatskog kroničnog umora. S druge strane, simptom kroničnog umora kao i sindrom kroničnog umora koegzistiraju i preklapaju se s drugim funkcionalnim bolestima poput fibromijalgije, sindroma iritabilnog kolona, višestruke kemijske osjetljivosti i poremećaja temporomandibularnog zgloba. (Afari 2003)

1. Definicija

Postoji značajna kompleksnost definiranja umora te svrstavanja unutar pravovaljane dijagnoze bilo kao zasebnog entiteta sindroma kroničnog umora prethodno objašnjenog bilo u sklopu zloćudnih bolesti. Pritom ne čudi mogućnost zabune i pogrešnog razlikovanja kroničnog umora u pacijenata sa zloćudnim bolestima od sindroma kroničnog umora kao zasebnog entiteta uzevši u obzir sličnosti karakteristika umora u obje patologije. Da bi uopće nešto mogli prozvati kroničnim umorom u bolesnika sa zloćudnim bolestima potrebno je, kao i kod sindroma kroničnog umora, da budu zadovoljeni određeni kriteriji. Ti kriteriji su uključeni u Međunarodnu klasifikaciju bolesti, deseta revizija (*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Tenth Revision, Clinical Modification (ICD-10-CM)*). Potrebno je da šest ili više sljedećih simptoma nabrojanih u tablici 1.1. bude prisutno svaki dan ili skoro svaki dan dva uzastopna tjedna u tijeku mjesec dana i da je pritom barem jedan simptom (A1) značajan umor. (Cella et al. 2001)

Tablica 1.1. ICD-10 kriteriji za sindrom kroničnog umora u bolesnika sa zloćudnim bolestima:

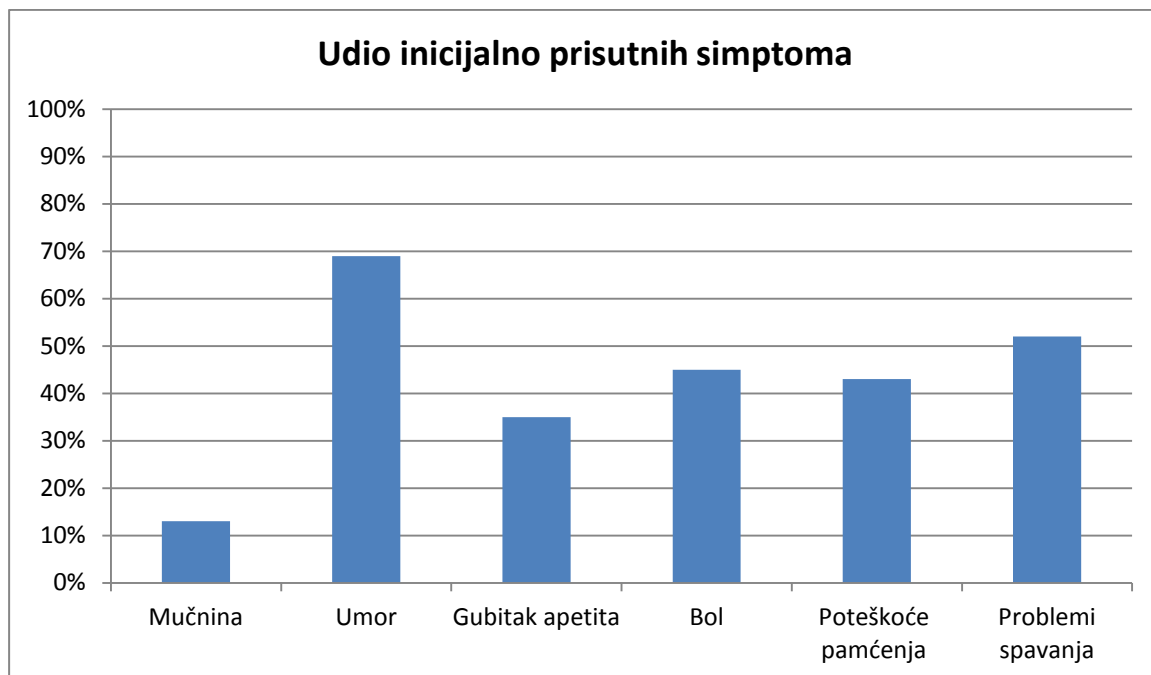
- A1. Značajan umor, smanjena energija ili povećana potreba za odmorom neproporcionalna bilo kakvoj prethodnoj promjeni u razini aktivnosti
- A2. Pritužbe na generaliziranu slabost ili težinu u udovima
- A3. Smanjena koncentracija ili pozornost
- A4. Smanjena motivacija ili interes za sudjelovanje u uobičajenim aktivnostima
- A5. Nesanica ili hipersomnija
- A6. Doživljaj sna kao nedovoljno odmarajućeg ili obnavljajućeg
- A7. Percepcija potrebe za borbom kako bi se savladala neaktivnost
- A8. Upadljiva emocionalna reaktivnost (npr. žalost, frustracija ili razdražljivost) do osjećaja umora
- A9. Poteškoće u dovršavanju dnevnih zadataka pripisivane osjećaju umora
- A10. Problemi kratkotrajnog pamćenja
- A11. Iscrpljenost nakon napora u trajanju nekoliko sati
- B. Simptomi uzrokuju klinički značajne tegobe ili narušenost u socijalnim, profesionalnim ili drugim bitnim područjima djelovanja
- C. Postoje dokazi iz povijesti bolesti, kliničkog pregleda ili laboratorijskih nalaza da su simptomi posljedica tumora ili terapije tumora
- D. Simptomi nisu primarno posljedica komorbiditetnog psihijatrijskog poremećaja poput velikog depresivnog poremećaja, somatizacijskog poremećaja, somatiformnog poremećaja ili delirija

Izvor: Cella D et al. (2001) Cancer-related fatigue: prevalence of proposed diagnostic criteria in a United States sample of cancer survivors. J Clin Oncol 19:3385-3391.

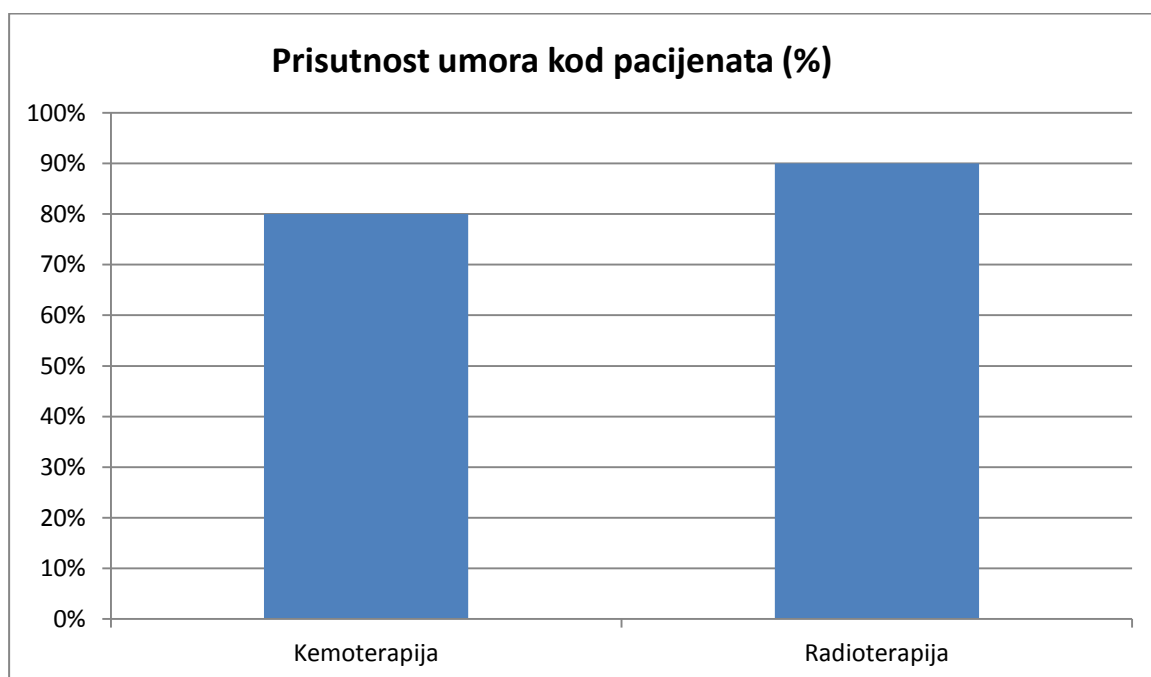
2. Veličina problema

Procijenjeno je da je umor u bolesnika sa zloćudnim bolestima prisutan već u trenutku postavljanja dijagnoze kod približno 50-60% pacijenata te tako umor čini dio simptomatologije tumorske bolesti. U pacijenata u kojih su u trenutku dijagnoze prisutne i koštane metastaze učestalost kroničnog umora raste i do 75%. (Stasi et al. 2003). Na slici 2.1. prikazan je udio inicijalno prisutnih simptoma u bolesnika sa zloćudnom bolesti. U tijeku terapije tumorske bolesti približno 60-96% doživi umor i to u 60-93% pacijenata koji su podvrgnuti radioterapiji i u 80-96% pacijenta koji primaju kemoterapiju što se može vidjeti i na slici 2.2. Kod pacijenata koji su pod radioterapijom prisutnost umora prije početka je snažan prediktor težine i nastavka umora u toku radioterapije. Pa tako pacijenti koji se žale na umor u početku tumorske bolesti u više od 80% slučajeva nastave osjećati umor u tijeku radioterapije većinom istog ili jačeg intenziteta. U grupi pacijenata koji ne osjećaju inicijalno umor, njih približno 70% osjeti umor u nekoj vremenskoj točki tijekom radioterapije, no težina umora je konstantno niža nego u skupini s inicijalno prijavljenim umorom. Uz sve to treba uzeti u obzir i konkretnu tumorsku bolest prema specifičnoj dijagnozi budući je poznato kako vrsta tumora u znatnoj mjeri utječe na učestalost pojavnosti kroničnog umora. Među pacijentima koji primaju radioterapiju najviše je onih s dijagnozom karcinoma dojke, karcinoma prostate, tumora mozga i perifernog živčanog sustava, karcinoma pluća, tumora glave i vrata te probavnog sustava. Pritom najrjeđe prijavljuju umor pacijenti s karcinomom prostate i karcinomom dojke, a najviše pacijenti s tumorima glave i vrata, mozga i perifernog živčanog sustava, probavnoga sustava i pluća prikazano na slici 2.3. (Hickok et al. 2005.). S druge strane umor je ujedno i najčešće i najintenzivnije prisutan simptom s tendencijom pogoršanja u toku

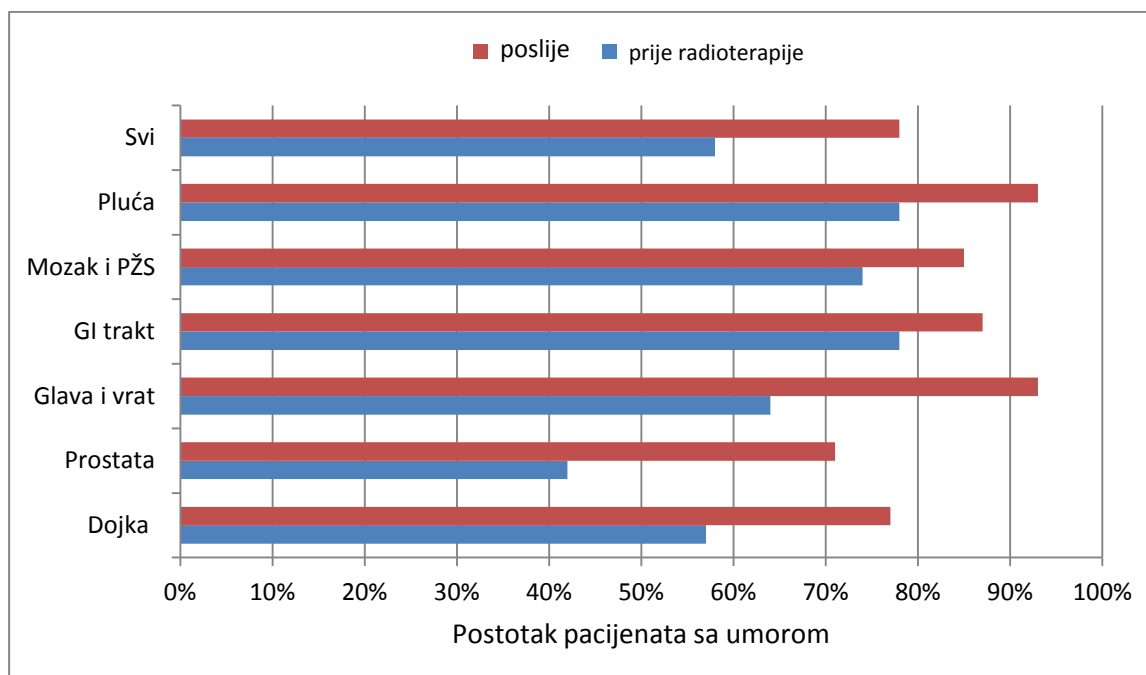
radioterapije u odnosu na sve druge simptome koji dolaze u obzir bilo kao posljedica same tumorske bolesti ili terapije: poput boli, mučnine, povraćanja, gubitka apetita, uspavanosti, nesanice, otežanog pamćenja i sl. Zanimljivo je da za razliku od drugih simptoma poput dispneje, mučnine i boli koji se dominantno vežu uz tip tumora, kronični umor je prisutan kao dominantan neželjeni simptom neovisno o vrsti tumora uz već otprije navedene razlike u učestalosti pojavljivanja među pojedinim tipovima tumora što je posljedica multifaktorijalne etiologije kroničnog umora. (Hickok & Roscoe et al. 2005) U slučajevima kada je kemoterapija glavni uzrok umora, postoji jasna vremenska korelacija između pojavljivanja umora koji je u tim slučajevima najintenzivniji prvih nekoliko dana nakon početka kemoterapije i postupno jenjava do idućeg ciklusa kemoterapije. (Stasi et al. 2003) Uz činjenicu da je umor dominantno prisutan neovisno o vrsti tumora, zanimljivo je i da je prisutan kao nuspojava praktički svih oblika liječenja tumora uključujući i transplantaciju koštane srži i matičnih stanica, hormonsku i biološku terapiju te već spomenutu radioterapiju i kemoterapiju. Ono što je u cjelokupnoj priči intrigantno jest činjenica da je umor ne samo prisutan u početku bolesti i tijeku terapije, već da traje i nakon završetka terapije, dok je pacijent u kliničkoj remisiji, odnosno kad se drži „izliječenim“ u onolikoj mjeri u kojoj je to moguće. U približno trećine bolesnika umor traje i po nekoliko mjeseci do nekoliko godina nakon završetka liječenja pa možemo govoriti o vremenskoj sveprisutnosti umora kod pacijenata s tumorskom bolesti. (Hofmann et al. 2007)



Slika 2.1. Učestalost pojavljivanja simptoma prije terapijskog postupka. Prema podacima iz Hickok JT et al. (2005) Occurrence, severity, and longitudinal course of twelve common symptoms in 1129 consecutive patients during radiotherapy for cancer, J Pain Symptom Manage 30:433-442.



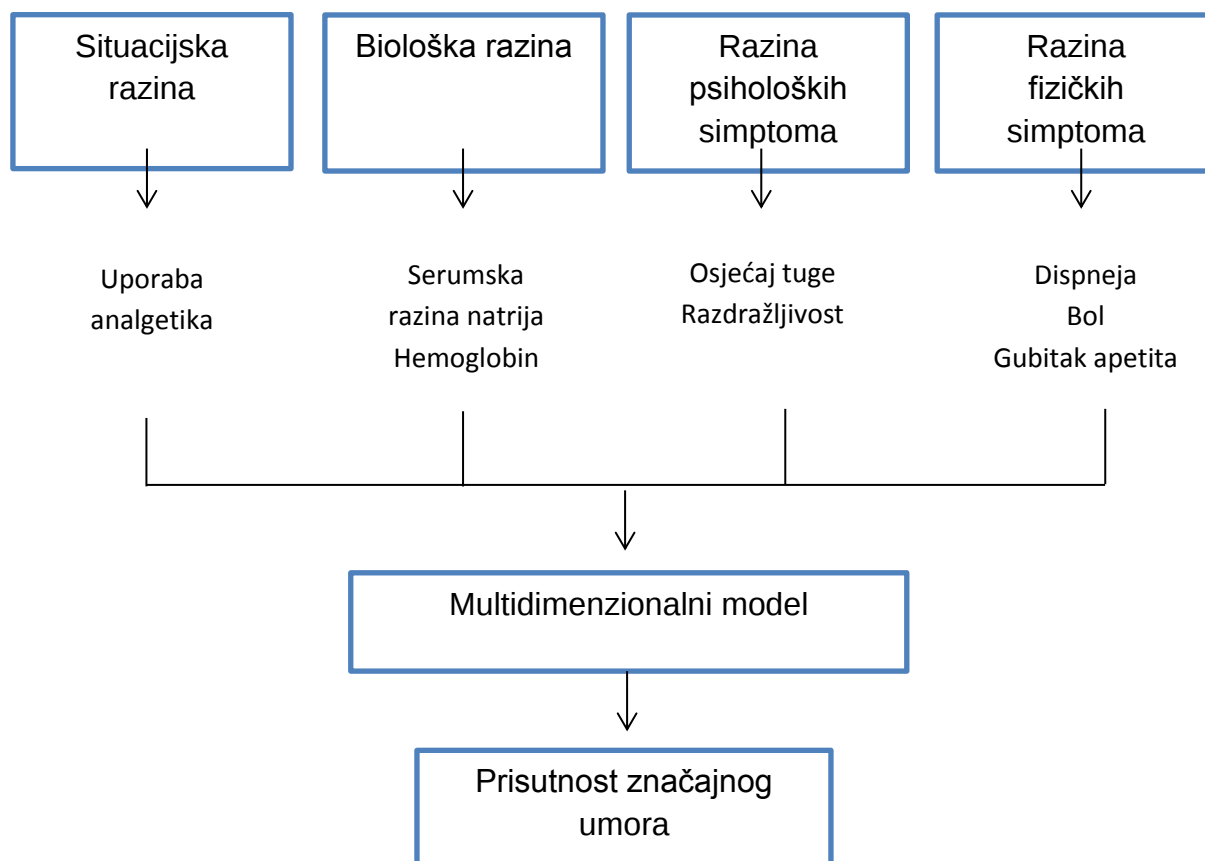
Slika 2.2. Prevalencija umora u bolesnika podvrgnutim kemoterapiji i radioterapiji. Prema M. Hofman et al. (2007) Cancer-related fatigue: the scale of the problem, Oncologist 12:4-10.



Slika 2.3. Prikaz učestalosti pojavljivanja umora prije i tijekom radioterapije. Prema Hickok JT et al. (2005) Frequency, severity, clinical course, and correlates of fatigue in 372 patients during 5 weeks of radiotherapy for cancer, Cancer 104:1772-1778.

Može se primijetiti da postoji znatan raspon kretanja učestalosti kroničnog umora koji je dijelom posljedica postojanja više različitih upitnika za procjenu kroničnog umora primjenjivanih u toku raznih studija kao i poteškoća raščlanjivanja istovremeno prisutnih različitih, a opet vrlo sličnih osjećaja uspavanosti ili depresije. Problematika je stoga jednim dijelom u različitoj interpretaciji riječi umor među pacijentima. (Hickok & Morrow et al. 2005) S druge strane nađeno je da pacijenti koji zadovoljavaju kriterije za sindrom kroničnog umora u zloćudne bolesti imaju istovremeno veću učestalost simptomatologije koja odgovara depresiji nego bolesnici sa zloćudnom bolesti bez ispunjenih kriterija. Koja je točno povezanost između depresije i kroničnog umora nije u potpunosti razjašnjena premda su predložena tri različita uzročno posljedična mehanizma. Prvi jest taj da pacijenti postanu depresivni upravo zbog neprestano prisutnog umora. Drugi postavlja premise obrnuto, polazeći od toga da

depresivnost u bolesnika sa zloćudnom bolesti vodi naposljetku kroničnom umoru. Treći mehanizam sugerira zajednički „treći čimbenik“ u podlozi umora i depresije, poput vrste tumora ili terapijske nuspojave. Svaki od mehanizama je potvrđen u različitim studijama. Preostaje pitanje koji mehanizam i u kojoj mjeri preteže u pojedinog pacijenta. (Jacobsen et al. 2003) Osim depresije tu je i niz drugih čimbenika koji u većoj ili manjoj mjeri doprinose nastanku kroničnog umora, a koji su poput depresije često istovremeno prisutni i teško međusobno odjeljivi s tendencijom pojavljivanja kao „cluster“ simptoma te su ujedno neovisni prediktori pojavnosti kroničnog umora. To su bol, emocionalne poteškoće, poremećaji spavanja, anemija, prehrana, razina aktivnosti, nuspojava lijekova, zlouporaba alkohola i droga te komorbiditetne bolesti većine organskih sustava, a naročito endokrinog (hipotireoza, hipogonadizam, adrenalna insuficijencija) te infekcije. (NCCN Guidelines) Prediktivne čimbenike ili varijable dijelimo na četiri usporedne razine: situacijsku, biološku, fizičku razinu simptoma te psihološku razinu simptoma, prikazano na slici 2.4. Iz toga proizlazi da je umor posljedica prolongiranog stresa multifaktorijalne etiologije, ali i zajednički završni put navedenih čimbenika. (Hwang et al. 2003)



Slika 2.4. Multidimenzionalni model neovisnih prediktora pojavnosti umora. Prema Hwang SS et al. (2003) Multidimensional independent predictors of cancer-related fatigue, J Pain Symptom Manage 26:604-614.

3. Etiologija kroničnog umora u bolesnika sa zloćudnom bolešti

Umor je fiziološka kočnica pretjeranom naporu koji bi potencijalno doveo do iscrpljenja organizma. Taj normalni, fiziološki umor traje kraće vrijeme i prestaje nakon odgovarajuće razine odmora. Umor koji traje i ne jenjava nakon odmora postaje patološki bilo samostalno u sindromu kroničnog umora ili dio simptomatologije patološkog stanja u podlozi. Sindrom kroničnog umora u bolesnika sa zloćudnim bolestima je patološki umor sa svim karakteristikama navedenim prethodno u tablici 1.1. Patološki umor je prisutan u čitavom nizu bolesti poput kronične opstruktivne plućne bolesti, neuromuskularnih bolesti, mitohondrijskih bolesti, neurodegenerativnih bolesti, nakon poliomijelitisa, moždanog udara te ostalih kroničnih progresivnih bolesti. (Davis 2010) Dvije su komponente umora: psihološka, subjektivna komponenta doživljaja umora i fizička, objektivna komponenta mišićnog umora. Prva daje osjećaj bezvoljnosti, smanjene koncentracije i motivacije, a druga slabost i gubitak snage. Dok je psihološku komponentu teško objektivizirati, mišićni umor se može mjeriti nemogućnošću održavanja snage u toku izometrične kontrakcije. Mišićni umor dijeli se na periferni i centralni. O perifernom mišićnom umoru govorimo kada je glavni uzrok u samome mišiću koji ili ne stvara mišićnu ekscitaciju/kontrakciju ili su prisutne metaboličke promjene u mišiću, a oboje za posljedicu ima gubitak sposobnosti mišića da generira snagu. (Yavuzsen et al. 2009) Centralni mišićni umor karakteriziran je otežanim početkom i održavanjem voljne mišićne kontrakcije zbog mehanizama proksimalno od neuromuskularne spojnice na razini kortikalnih i descendentnih signalnih putova odnosno spinalnog ili supraspinalnog ishodišta. Spinalna regulacija uključuje kontrolu aktivnosti α i γ motoneurona, dok supraspinalna regulacija temelji se na aktivnosti primarnog

motoričkog korteksa. Kod kroničnog umora u bolesnika sa zloćudnim bolestima jače je izražena subjektivna (doživljajna) komponenta te centralni mišićni umor povezan sa slabijom funkcijom SŽS u sklopu tumorske bolesti ili terapije s oslabljenom funkcijom neuromuskularne spojnice i nepotpunim prijenosom centralnih signala te aktivacije mišićnih jedinica. Ta disregulacija se povezuje s poremećenom razinom serotonina i modifikacijom hipotalamičko-hipofizne osi sa smanjenim kortizolskim odgovorom. (Cai et al. 2014) Neki od mogućih mehanizama nastanka centralnog umora su prikazani u tablici 3.1. (Davis 2010) Centralni umor tek dijelom objašnjava gubitak izdržljivosti u pacijenata sa zloćudnom bolesti čineći jedan dio kompleksne patofiziologije sindroma kroničnog umora. (Yavuzsen et al. 2009)

Tablica 3.1. Mehanizmi centralnog umora

• Gubitak novačenja motornih jedinica s visokim pragom podražaja • Smanjen centralni impuls zbog porasta inputa inhibitornih neurona prema motoričkom korteksu
• Centralni blok provođenja zbog demijelinizacije ili gubitka motoneurona • Pojačana negativna povratna sprega preko mišićnih aferentnih senzornih neurona tip III i IV
• Gubitak pozitivne povratne sprege iz mišićnog vretena preko senzornih aferentnih neurona tip I

Prema: Davis MP et al. (2010) Mechanisms of fatigue, J Support Oncol 8:164-174.

Etiopatogeneza kroničnog umora u bolesnika sa zloćudnim bolestima je multifaktorijalna i nedovoljno razjašnjena. Više bioloških čimbenika dovedeno je u vezu s kroničnim umorom. Pritom prisutnost pojedinog rizičnog čimbenika ne znači i postojanje kroničnog umora. Da bi došlo do nastanka kroničnog umora potrebna je konstelacija rizičnih čimbenika u tzv. „mrežu kauzalnosti“ s isprepletenim interakcijama fizičkih, psihičkih i socijalnih čimbenika. Uzročni čimbenici se najjednostavnije dijele na čimbenike povezane s tumorom, čimbenike povezane s

tumorskom terapijom, konkomitantne, psihosocijalne i komoribiditetne čimbenike vidljivo u tablici 3.2. (Stasi et al. 2003; Wang 2008)

Tablica 3.2. Čimbenici uključeni u etiopatogenezu kroničnog umora

Čimbenici povezani s tumorom:
• Abnormalnosti energijskog metabolizma • Smanjena dostupnost metaboličkih supstrata • Abnormalna produkcija tvari koje inhibiraju metabolizam ili normalnu mišićnu funkciju • Neurofiziološke promjene skeletnih mišića • Kronični stresni odgovor • Hormonske promjene
Čimbenici povezani s terapijom tumora:
• Kemoterapija • Radioterapija • Kirurgija • Biološka terapija
Konkomitantni čimbenici:
• Bol • Poremećaji spavanja • Smanjena tjelovježba/imobilnost • Nutritivni deficit • Lijekovi s učinkom na središnji živčani sustav
Komorbiditeti:
• Anemija • Hipotireoza • Infekcije • Plućne bolesti • Jetrena insuficijencija • Bubrežna insuficijencija • Neuromuskularni poremećaji • Dehidracija i elektrolitni poremećaji
Psihosocijalni čimbenici:
• Anksiozni poremećaji • Depresivni poremećaji vezani uz stres i okolišne čimbenike

Izvor: Stasi et al. (2003) Cancer-related fatigue: evolving concepts in evaluation and treatment. Cancer 98:1786-1801.

3.1. Čimbenici povezani s tumorom

Predloženo je nekoliko čimbenika povezanih s tumorom: abnormalnosti energijskog metabolizma, smanjena dostupnost metaboličkih supstrata, abnormalna produkcija tvari koje inhibiraju mišićnu funkciju, neurofiziološke promjene skeletnih mišića, kronični stresni odgovor te hormonske promjene. Energetska potreba bolesnika sa zloćudnom bolesti varira od manje od 60% do više od 150% očekivane. Abnormalno iskorištavanje supstrata najbolje se oslikava na primjeru tumorske kaheksije prisutne u približno polovici bolesnika sa zloćudnom bolesti, a koja u patofiziološkoj podlozi ima mehanizme istovjetne kroničnom umoru. Kaheksiju obilježava gubitak tjelesne mase i mišića uz generaliziranu iscrpljenost. Dominira proteinski katabolizam uz često prisutne povećane razine proteina akutne faze. Predložen patofiziološki mehanizam proteinske razgradnje je ATP-ovisan ubikvitinom posredovan proteolitički put induciran citokinima. Osim citokina ulogu u aktivaciji ubikvitinsko-proteasomskog puta ima i novije identificiran gen atrogin-1 (*atrophy-related gene*). Ekspresija atrogina-1 ograničena je na skeletnu muskulaturu, a povećava se tijekom dužeg gladovanja. Povišene razine atrogin-1 mRNA dovode do gubitka mišićne mase koji se povezuje s kroničnim umorom u bolesnika sa zloćudnim bolestima. (Stasi et al. 2003; Wang 2008)

3.2. Čimbenici vezani uz terapiju tumora

Terapija tumora može biti kirurško odstranjenje tumora, kemoterapija, radioterapija, biološka terapija ili hormonska terapija. Pokazalo se da nema tog načina liječenja koji u određenoj mjeri ne doprinosi nastanku kroničnog umora. Postoperativni umor prisutan je nakon dijagnostičko-terapijskih kirurških zahvata, a povezuje se s

učinkom anestezije, analgezije, sedacije, smanjenog respiratornog kapaciteta, imobilizacije, infekcije, gladovanja prije i poslije zahvata, poremećenog spavanja i anksioznosti koja prethodi zahvatu. (Stasi et al. 2003) Učinak kemoterapije na nastanak umora posljedica je izravnog citotoksičnog učinka, akumulacije toksičnih nusprodukta i nastankom anemije. Tu su još prisutne i nuspojave kemoterapije poput mučnine, povraćanja i proljeva koje utječu na pojavu i težinu umora. Pojedini kemoterapijski lijekovi koji prolaze krvno-moždanu barijeru mogu svojim izravnim neurotoksičnim učinkom dovesti do nastanka umora poput metotreksata, ifosfamida, cisplatine, vinkristina i paklitaksela. Sličan je učinak radioterapije preko anemije, proljeva, anoreksije i gubitka tjelesne mase. Kombinirana kemoterapija i radioterapija značajno utječu na trajanje i intenzitet kroničnog umora. Kod biološke terapije umor je sastavni dio sindroma sličnog gripi (*flu-like syndrome*) zajedno s vrućicom, zimicom, tresavicom, glavoboljom i mijalgijama. Tu je pronađen dominantan učinak IFN- α koji u čak 70% slučajeva rezultira umorom, a u 20% dovodi do hipotireoze. Umor kod biološke terapije svojim intenzitetom može postati limitirajući čimbenik za nastavak terapije. Postoje slučajevi u kojima je umor bio toliko nepodnošljiv da dovede do prekida terapije. (Wang 2008)

3.3. Konkomitantni i komorbiditetni čimbenici

U konkomitantne² čimbenike ubrajamo bol, poremećaje spavanja, smanjenu tjelesnu aktivnost ili imobilnost, nutritivne deficite te lijekove s učinkom na središnji živčani sustav. Od komorbiditetnih čimbenika najjasniji u svojoj etiopatogenetskoj ulozi su hipotireoza i anemija. Anemija u bolesnika sa zloćudnim bolestima je dobro poznata komplikacija povezana s nastankom i težinom kroničnog umora. Prevalencija

² Konkomitantni (lat.con-sa, comitari-društvo) – združeni, pridruženi, prateći, povezani

anemije varira ovisno o vrsti i stadiju tumorske bolesti, a kreće se u rasponu učestalosti od približno 50% kod solidnih tumora do 60-70% kod hematoloških tumora u trenutku postavljanja dijagnoze. Kao i kronični umor, anemija zloćudne bolesti je multifaktorijalne etiopatogeneze u koju su uključeni čimbenici vezani uz sam tumor poput krvarenja, hemolize, deficita vitamina B9 i B12, infiltracije koštane srži, učinka citokina INF- γ , IL-1, TNF- α te učinaka kemoterapije i radioterapije svojim izravnim citotoksičnim ili neizravnim nefrotoksičnim učinkom. To je normokromna, normocitna anemija karakterizirana niskim retikulocitima, smanjenom razinom željeza i transferina, a povećanim feritinom. Pretpostavljeni mehanizam kojim anemija dovodi do kroničnog umora jest izravni učinak smanjene oksiformnosti krvi i hipoksijski posredovano oštećenje organa, no točan mehanizam je još uvijek nerazjašnjen. Anemija je potencijalno modulirajući čimbenik u nastanku kroničnog umora što je pokazao povoljan učinak eritropoetinskog liječenja na smanjenje umora. No, i tu postoji granica jer samo liječenje anemije ne osigurava potpuni nestanak simptoma kroničnog. (NCCN; Ryan et al. 2007; Bohlius et al. 2006)

3.4. Psihosocijalni čimbenici

Već prije spomenuta depresija i anksioznost povezani su s nastankom umora. Kronični emocionalni stres utječe na nastanak kroničnog umora najvjerojatnije mehanizmom disfunkcije hipotalamičko hipofizne osi. Moguće i da aktivacija upalnog odgovora putem citokina potencira depresivne simptome, probleme spavanja, nervozu i agresiju. (Wang 2008)

4. Patofiziološki mehanizmi kroničnog umora u bolesnika sa zloćudnim bolestima

Za razliku od etiologije koja je nedovoljno razjašnjena, mehanizmi u podlozi kroničnog umora imaju nešto jače uporište. Predloženo je nekoliko mehanizama koji se međusobno isprepliću. Proučavani mehanizmi obuhvaćaju proupalne citokine, modulaciju osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda (dalje u tekstu kao *HPA-hypothalamus-pituitary-adrenal*), modulaciju cirkadijanog ritma, serotoninisku disregulaciju, vagalnu aferentnu regulaciju, anemiju i abnormalnosti iskorištavanja adenozin trifosfata (ATP). (Wang 2008)

4.1. Citokinska disregulacija i proupalni odgovor

Citokini su proteinski medijatori međustanične signalizacije s učinkom na gotovo svaki organski sustav. Imaju neizostavan učinak na imunološki sustav, koštani razvoj, djeluju kao hematološki faktori rasta, ali posjeduju i niz drugih funkcija u srcu, mozgu, plućima, jetri. U fiziološkim okolnostima održana je homeostaza između produkcije i aktivnosti citokina te citokinskih antagonista. U mnogim tumorima nastaje neravnoteža citokinske regulacije s prevagom stvaranja citokina koji na sam tumor djeluju kao autokrini faktori rasta, ali i modificiraju upalni odgovor prema tumoru i na taj način sudjeluju u razvoju maligne bolesti. Zbog svojih pleotropnih³ učinaka odgovorni su za različite komponente umora u bolesnika sa zloćudnim bolestima. Mnogi citokini su izolirani i primijenjeni na ljudima, a osobito je detaljno proučen učinak IFN- α . Citokini dovode do nastanka sindroma sličnog gripi već prije objašnjenog, ali i simptoma koji zajedno čine B-simptome tumorske bolesti (gubitak tjelesne mase, noćno znojenje,

³ Pleotropni (grč. pleio-više, trope-okretanje) – višestruki učinak, multipla ekspresija

vrućica), umor, iscrpljenost, depresiju, gubitak apetita, bol. Nađeno je da interferon dovodi do nastanka neurastenije, neurološkog umora vezanog uz promjene frontalnog režnja. Taj se umor manifestira ponajprije kao gubitak motivacije. Gubitak energije može biti toliko izražen da postoji nesposobnost za obavljanje najosnovnijih radnji kao što je pranje zubi, češljanje, obuvanje i druge jednostavne radnje. (Kurzrock 2001) Konkretno nađen je učinak TNF α u promjeni neurotransmisije u SŽS. (Barsevick et al. 2010) Citokini induciraju suptilne kognitivne promjene koje se povezuju i s nastankom depresije. Iako mogu izravno dovesti do nastanka umora najčešće su prisutni i drugi simptomi i stanja koja potenciraju nastanak umora poput infekcije, anemije, gubitka težine, depresije. U tablici 4.1. prikazani su citokini povezani s pojedinim simptomima. (Kurzrock 2001) Iz tablice se može očitati da proupalni citokini IL1, IL6 i TNF- α dominiraju u tumorskoj bolesti, a po svemu izgleda kako tumorskom mikro-okolišu pogoduju povećane razine IL1, IL6 i TNF- α . Način na koji sam tumor potiče produkciju citokina jest putem stvaranja PIF (proteolysis inducing factor). PIF djeluje kao katabolički čimbenik, aktivira ATP-ubikvitinsko-proteasomski proteolitički put, a indukcijom transkripcije NF κ B (nuclear factor κ B) i STAT3, dovodi do povećanog stvaranja citokina i sinteze proteina akutne faze. PIF je eksprimiran prije svega u tumorskim stanicama pacijenata sa značajnim gubitkom tjelesne mase. (Stasi et al. 2003.) Uz tumorski posredovanu produkciju citokina, tu je i učinak kemoterapije i radioterapije u proupalnom citokinskim odgovoru. (Wang 2008) Osim citokinske disregulacije nađene su i druge promjene u imunološkom sustavu poput smanjenog broja i funkcije NK stanica te posljedičnim smanjenjem stanične imunosti povezane s jačim intenzitetom umora. Kao specifični biomarkeri kroničnog umora u zloćudnim bolestima razmatrani su IL6, IL1RA i neopterin. (Barsevick et al. 2010) Neopterin je derivat

GTPa koji se sintetizira pod utjecajem IFN- γ u monocitima/makrofazima preko GTP-ciklohidrolaze I. Kako je INF- γ tipično oslobođen iz Th1 limfocita promovirajući imunološki odgovor posredovan citotoksičnim T limfocitima, povećana razina neopterina odražava aktivnost stanične imunosti. Funkcija neopterina je hvatanje vodikova peroksida te preko inhibicije ksantin oksidaze modulira stvaranje reaktivnih kisikovih radikala što ga čini i markerom razine oksidativnog stresa. Istovremeno pozitivnom povratnom spregom pojačava stvaranje IFN- γ i staničnu imunost. Povećane razine neopterina nađene su u različitim tipovima tumora u različitoj koncentraciji. Osim razlika u tipu tumora, pri čemu su najviše razine u hematološkim tumorima, više razine su povezane s napredovanjem tumora te je dokazano da je neopterin značajan i neovisan prediktor preživljenja. Viša razina neopterina povezana je s lošijom prognozom. Neopterin također smanjuje ekspresiju eritropoetskog gena doprinoseći nastanku anemije, a povezan je i sa smanjenjem kognitivnih funkcija i depresijom. (Murre et al. 2002) Nadalje, IL1 β i TNF- α stimuliraju aktivnost SERT (serotoninskog transportera) i tako moduliraju serotoninergički signalni put s učinkom na emocionalno i kognitivno ponašanje. Na taj se način citokini uključuju u drugi mehanizam kroničnog umora – modulaciju serotoninskog sustava. (Zhu et al. 2006) Modulacija citokinskog mehanizma inhibitorima citokina stvara terapijski potencijal za rješavanje kroničnog umora, ali i kaheksije. Nađeno je kako su pacijenti koji su primali etanercept (TNF- α inhibitor) imali značajno manje prijavljenog umora. (Madhusudan et al. 2005) Pored etanercepta tu su i IL1 inhibitori (IL1RA), IL1-konvertirajući enzim (ICE – IL1 converting enzyme) i solubilni IL1 receptor. (Kurzrock 2001) Iduća mogućnost je blokada citokinskih medijatora, prostaglandina. Prostaglandini djeluju i na proteinski katabolizam u sklopu kaheksije pa postoji terapijska mogućnost ublažavanja kaheksije inhibi-

torima ciklooksigenaze. (Satsi et al. 2003) Osim citokinskih inhibitora nađeno je da i druge molekule atenuiraju upalne učinke poput višestruko nezasićenih masnih kiselina. Više razine ω -3 nezasićenih masnih kiselina povezane su s nižim razinama pro-upalnih markera IL6, IL1RA, TNF- α , CRP, a višim razinama protuupalnih markera IL10 i TGF β . Osim same razine ω -3 snažnija je povezanost upale i omjera ω -3: ω -6 nezasićenih masnih kiselina. Uzimanje ω -3 masnih kiselina u bolesnika sa zloćudnom bolesti može dovesti do smanjenja IL6, TNF- α , CRP i SAA (serumski amiloid A). (Alfano et al. 2012)

Tablica 4.1. Citokinska uloga u nastanku kroničnog umora u zloćudnih bolesti:

Posredni čimbenik	Citokinska disregulacija
Anemija	Eritropoetin IL1 IL6 TNF- α
Gubitak tjelesne mase	IL1 IL6 TNF- α LIF IFN
Vrućica	IL1 IL6 TNF- α IFN
Infekcija	IL1 IL6 IL10 IFN
Depresija	IFN IL6 TNF- α

IL-interleukin; TNF- tumor necrosis factor, LIF – leukemija inhibicijski faktor

Izvor: Kurzrock R (2001) The Role of Cytokines in Cancer-Related Fatigue. *Cancer*, 92:1684-1688.

4.2. Disfunkcija osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda

Hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda os ili HPA os (engl. hypothalamus-pituitary-adrenal) je središnja regulatorna os koja kontrolira otpuštanje stres hormona kortizola. Oslobađanje kortizola regulirano je kompleksnim vezama dugih i kratkih povratnih sprega. Ukratko neuroni iz paraventrikularne jezgre hipotalamusa oslobađaju dva neurohormona: CRH (corticotropin releasing hormone) i AVP (arginin vazopresin) u hipofizni portalni sustav. Oba hormona stimuliraju adenohipofizu na osloba-

đanje ACTH (adenokortikotropnog hormona) koji cirkulira i inducira sintezu glukokortikoida iz nadbubrežne žlijezde, primarno kortizola koji negativnom povratnom spregom koči daljnje oslobađanje CRH i ACTH. HPA os je modulirana brojnim neurotransmiterskim sustavima s inhibicijskim učinkom poput GABA (γ -aminomaslačne kiseline) i opioida te ekscitacijskim učinkom poput serotonina (5HT) i noradrenalina, prvenstveno preko hipotalamusa. (Stephens et al. 2012) Serotoninska kontrola HPA osi je ostvarena centralno preko hipokampalnih 5-HT_{1A} receptora i recipročno, kortizol regulira aktivnost 5-HT sustava i tako indirektno smanjuje oslobađanje CRH i ACTH. (Parker et al. 2001) Kortizol ostvaruje višestruke biološke učinke prvenstveno na kardiovaskularni, imunološki i metabolički sustav. Kako je već rečeno, kortizol je glavni stres hormon. Pritom je poznato da različiti tipovi stresa dovode do različite aktivnosti HPA. Fizički i/ili psihološki stres ima tendenciju pojačanja hipotalamičke ekspresije CRH. S druge strane nađeno je tzv. biološki stres prisutan kod kroničnih upalni procesa (reumatoidni artritis) kakav je prisutan i u tumorskoj bolesti ima tendenciju inhibicije sinteze i otpuštanja CRH. Kronični umor u pacijenata sa zloćudnim bolestima povezan je sa smanjenom aktivnosti HPA osi i hipokortizolemijom. Zanimljivo je da usprkos učestalom koegzistiranju depresije i kroničnog umora, depresija je zapravo povezana s hiperkortizolemijom. Točni mehanizmi učinka različitih tipova stresa na HPA os još su uvijek nedovoljno poznati. Najvjerojatnije nastaje zbog poremećenog centralnog oslobađanja CRH, regulacije naniže CRH receptora u odgovoru na kronični stres i smanjenim oslobađanjem kortizola. (Ryan et al. 2007) Nađene su niže razine serumskog kortizola ujutro te zaravnjen diurnalni ritam kortizola uz oslabljen kortizolski odgovor na stres test. (Bower et al. 2005) Točna povezanost tumora, umora i HPA osi je nejasna. Niske razine kortizola mogu biti posljedica izravne

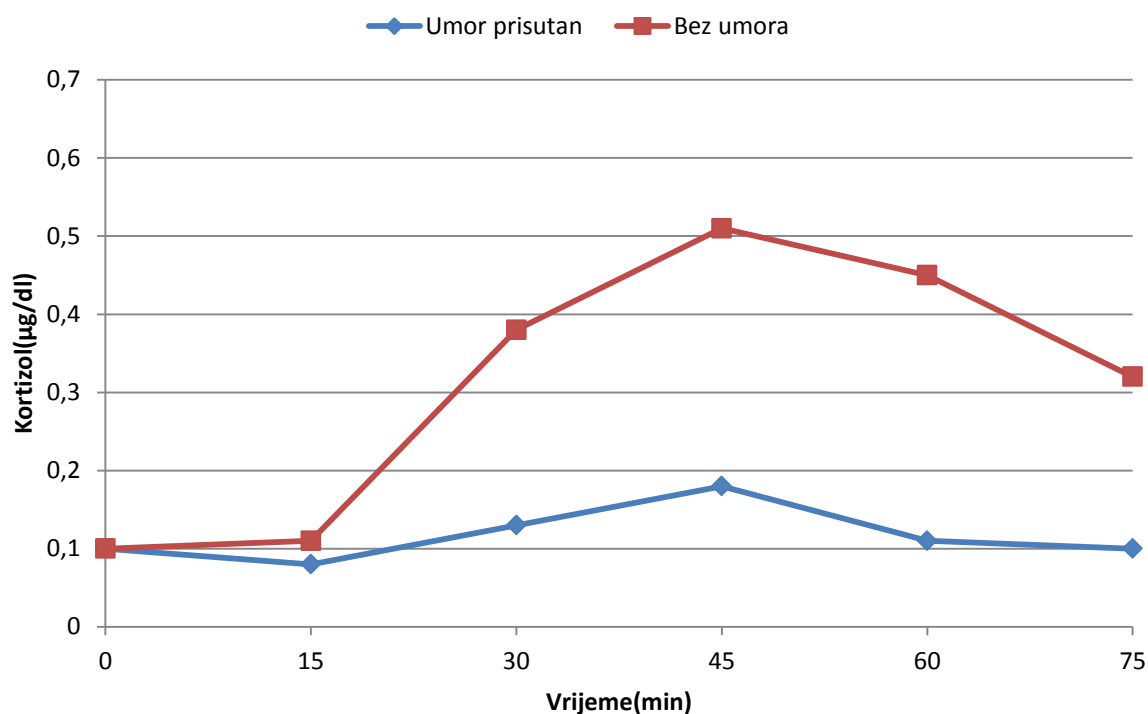
supresije HPA osi zbog terapije tumora ili promjenama u 5-HT sustavu sa smanjenom stimulacijom 5-HT_{1A} receptora koji signaliziraju otpuštanje kortizola. Kortizol ima supresivni učinak na stvaranje proupalnih citokina što doprinosu porastu razine proupalnih citokina i njihovoj patogenetskoj ulozi u nastanku umora prethodno navedenoj. Tu je i mogućnost utjecaja komorbidnih stanja poput poremećaja spavanja koji stimuliraju oslobađanje kortizola. Osim izravnog učinka hipokortizolemije, vjerojatniji je učinak poremećaja cirkadijanog ritma o čemu će biti riječi poslije. (Ryan et al. 2007)

4.3. Modulacija cirkadijanog ritma

Cirkadijani⁴ ritam označava 24-satni periodički fenomen bioloških oscilacija prvenstveno povezan s ciklusom svijetla i tame. Mehanizam cirkadijanog ritma se sastoji u aktivaciji suprahijazmatske jezgre svjetlosnom energijom preko retinohipotalamičkog trakta otkuda dalje idu neuralne projekcije u druge jezgre hipotalamusa i moždanog debla. Osim svjetlosne energije kao induktora ciklusa i drugi poticaji sudjeluju u regulaciji cirkadijanog ritma uključujući peptidergične hormone poput inzulina, leptina, grelina, adiponektina te tvari poput glukoze, slobodnih masnih kiselina i proteina. Na molekularnoj razini cirkadijani ritmovi su kodirani autoregulatornom petljom koju sačinjava set transkripcijskih aktivatora koji induciraju ekspresiju represora koji povratnom spregom inhibiraju početni dio petlje. Sekrecija kortizola je tipičan primjer biološkog sustava s cirkadijanim ritmom oslobađanja. Osim kortizola postoji čitav niz bioloških aktivnosti s cirkadijanim obrascem ponašanja poput spavanja, termogeneze, hranjenja, metabolizma i energetske potrošnje. (Huang et al. 2011) Nađene su različite alternacije u različitim biološkim sustavima s cirkadijanim ritmom kod bolesnika sa zloćudnom bolesti. To uključuje promjene u cirkadijanim ritmovima kortizola, melatonina i prolaktina, termoregulaciji, razinama cirkulirajućih leukocita i neutrofila te spavanja. Promjene cirkadijanih ritmova sastoje se u smanjenoj amplitudi, faznom pomaku, zamjenama razdoblja i nestalnim pikovima i padovima. Najviše je istražen patofiziološki poremećaj cirkadijanog ritma kortizola te spavanja. (Ryan et al. 2007) Kortizol ima karakterističan ritam sekrecije reguliran centralnim cirkadijanim oscilatorom (engl. *pacemaker*) smještenim u suprahijazmatskoj jezgri hipotalamusa. U zdravih osoba

⁴ Cirkadijani (lat. circa-oko, približno; dies-dan)

najmanja razina kortizola prisutna je u ponoć te postupno raste preko noći do vršne razine ujutro oko 8 sati, a zatim polagano pada tijekom dana. (Huang et al. 2011) U onkoloških bolesnika s kroničnim umorom nađene su niže razine serumskog kortizola ujutro te zaravnjen diurnalni ritam kortizola uz oslabljen kortizolski odgovor na stres test (slika 4.1.). (Bower et al. 2005) Diurnalni poremećaji oslobađanja kortizola povezani su s poremećenim brojem i funkcijom imunoloških stanica te mogućom supresijom stvaranja citokina. Postoji povezanost zaravnjenja nagiba krivulje kortizolskog ritma i smanjenja broja NK stanica i NK stanične aktivnosti. (Sephton et al. 2000) Nekoliko je načina na koji zloćudna bolest dovodi do poremećaja cirkadijanog ritma. Uključeni su genetski, psihosocijalni, okolišni i bihevioralni čimbenici uz izravne i neizravne učinke tumora i tumorske terapije. (Ryan et al. 2007) Kao što je rečeno, cirkadijani ritam je moduliran ne samo svjetlosnom energijom već i nizom bioloških molekula. Nađeno je da tumor i/ili stres odgovor na tumor dovode do oslobađanja peptida i liganda za EGFR (*epidermal growth factor receptor*) s učinkom na suprahijazmatsku jezgru čime reverzibilno inhibiraju i dereguliraju 24-satni ritam. Specifični peptidi uključeni u disregulaciju su EGF, TGF α , neuregulin-1, prokineticin-2 te kardiotropinu sličan citokin pri čemu je najviše istražen TGF- α . (Barsevick et al. 2010) Povećane razine TGF- α su povezane s umorom, zaravnjenim cirkadijanim ritmom i gubitkom apetita u bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom. (Rich et al. 2005) Osim poremećenog kortizolskog ritma u bolesnika sa zloćudnim bolestima zabilježen je poremećen ciklus spavanja. Postoji pozitivna povezanost umora i nemirnog sna te inverzna povezanost umora i razine dnevne aktivnosti. Ukratko, bolesnici s poremećenim cirkadijanim ritmom imaju veću sklonost nastanku kroničnog umora od onih s normalnije definiranim ritmovima. (Ryan et al. 2007)



Slika 4.1. Srednja razina slobodnog kortizola prije, tokom i nakon izlaganja stresu (nakon 15. minute) u bolesnica s karcinomom dojke. Izrađeno prema Bower et al. (2005) Altered cortisol response to psychologic stress in breast cancer survivors with persistent fatigue, *Psychosom Med* 67:277–280.

4.4. Hipoteza serotonininske disregulacije

Serotoninskom hipotezom pokušalo se dati objašnjenje sindroma kroničnog umora u bolesnika sa zloćudnim bolestima preko povećane razine serotonina (5-HT [5-hidroksitriptamin]) i regulacije naviše određenih 5-HT receptora što za posljedicu ima smanjenje somatomotornog impulsa, modifikaciju HPA osi i osjećaju smanjene sposobnosti za obavljanje fizičke aktivnosti. 5-HT je uključen u kontrolu nebrojenih fizioloških funkcija poput apetita, spavanja, pamćenja, učenja, raspoloženja, ponašanja, kardiovaskularne funkcije, mišićne kontrakcije, endokrine regulacije, depresije i konačno sve više se povezuje s nastankom centralnog umora kakav je

prisutan kod tumorski izazvanog kroničnog umora. (Ryan et al. 2007) Prvotno je povezanost 5-HT i centralnog umora istražena kod prolongirane fizičke aktivnosti pri čemu je nađena pojačana neurotransmitterska aktivnost 5-HT u mozgu i dovedena u relaciju s mentalnim i fizičkim umorom. Da bi se uopće mogla objasniti serotoninska hipoteza potrebo je reći ukratko o 5-HT regulaciji. Sinteza 5-HT katalizirana je enzimom triptofan hidroksilazom pri čemu iz slobodnog triptofana nastaje 5-hidroksi triptamin ili serotonin. Razina sinteze 5-HT ovisi o dostupnosti triptofana u mozgu na što najviše utječe veličina transporta triptofana kroz krvno-moždanu barijeru. Transport triptofana tako čini glavni ograničavajući korak u sintezi 5-HT. Na taj transport utječe kapacitet krvno-moždanog nosača za triptofan, plazmatska koncentracija triptofana, slobodna frakcija triptofana dostupna za transport i prisutnost drugih velikih neutralnih aminokiselina poput BCAA (*branched chain amino acids*) leucina, izoleucina i valina koje se prenose istim nosačem. Triptofan je jedina aminokiselina vezana za albumin pa se u plazmi nalazi svega 10% slobodnog triptofana. Mehanizam porasta razine 5-HT u toku tjelovježbe jest povećan unos BCAA u mišićne stanice, smanjujući tako kompeticiju na nosaču te porast slobodnih masnih kiselina koje istiskuju triptofan vezan na albumin. Pojačan unos BCAA u organizam smanjuje dostupnost triptofana i na taj način smanjuje mentalni umor. (Blomstrand 2006) Mehanizam 5-HT disregulacije kod tumorski izazvanog umora povezuje se učinkom proupalnih citokina IL-1 β , IFN- α , IFN- γ TNF- α koji izravno ili neizravno stimuliraju indolamin 2,3-dioksigenazu koja pretvara triptofan u kinurenin. Akumulacija neurotoksičnih metabolita kinurenina kinolinske kiseline i 3-hidroksi kinurenina nađena je u sklopu upalnih neuroloških bolesti. Ti metaboliti interferiraju s NMDA receptorima te dovode do nastanka slobodnih radikala i oksidativnog stresa.

Poznat je mehanizam deplecije triptofana i smanjene razine serotonina u nastanku depresije. (Kurz et al. 2012) Uz promjene u količini 5-HT u mozgu pretpostavljen je i mehanizam pojačanog serotoniniskog odgovora zbog regulacije naviše ili hipersenzitivnosti postsinaptičkih 5-HT_{1A} receptora u hipotalamusu. Sugerirana je i mogućnost poremećene interakcije 5-HT sustava i HPA osi zbog smanjenog odgovora na 5-HT_{1A} receptore. Prisutan je još jedan način učinka citokina na disregulaciju 5-HT sustava u kojem periferno stvoren TNF- α uzrokuje porast otpuštanja 5-HT u sinaptički prostor. Normalno 5-HT smanjuje sintezu TNF- α pa je moguće da je poremećaj u povratnoj sprezi prisutan u kroničnom umoru. Zasad još nije razjašnjen značaj i stvarna razina serotoniniskog učinka u nastanku kroničnog umora u bolesnika sa zloćudnim bolestima. (Ryan et al. 2007)

4.5. Abnormalnosti iskorištavanja ATP i mišićnog metabolizma

Mehanizam abnormalnog iskorištavanja ATP povezan je prije svega s perifernim mišićnim umorom koji nema dominantnu ulogu u kroničnom umoru kod onkoloških bolesnika. Isto tako malo je istraživanja s problematikom poremećenog stvaranja ATP i tumorske bolesti, no u nedostatku jasnije etiopatogenetske podloge kroničnog umora ta hipoteza ostaje uključena kao potencijalni mehanizam ili barem doprinos kompleksnom patofiziološkom mehanizmu. Ovom hipotezom predloženo je da tumor i/ili tumorska terapija dovode do smanjene sposobnosti regeneracije ATP u skeletnim mišićima dovodeći tako do nastanka umora. Mogući mehanizmi bi uključivali smanjen mišićni oksidativni metabolizam, smanjeno stvaranje ATP i smanjenu razinu staničnog ATP zbog disregulacije 2,5-oligoadenilat sintetaza/RNaze L puta. (Ryan et al. 2007) Utjecaj RNaze L u mehanizmu kroničnog umora nije samo u interferenciji s

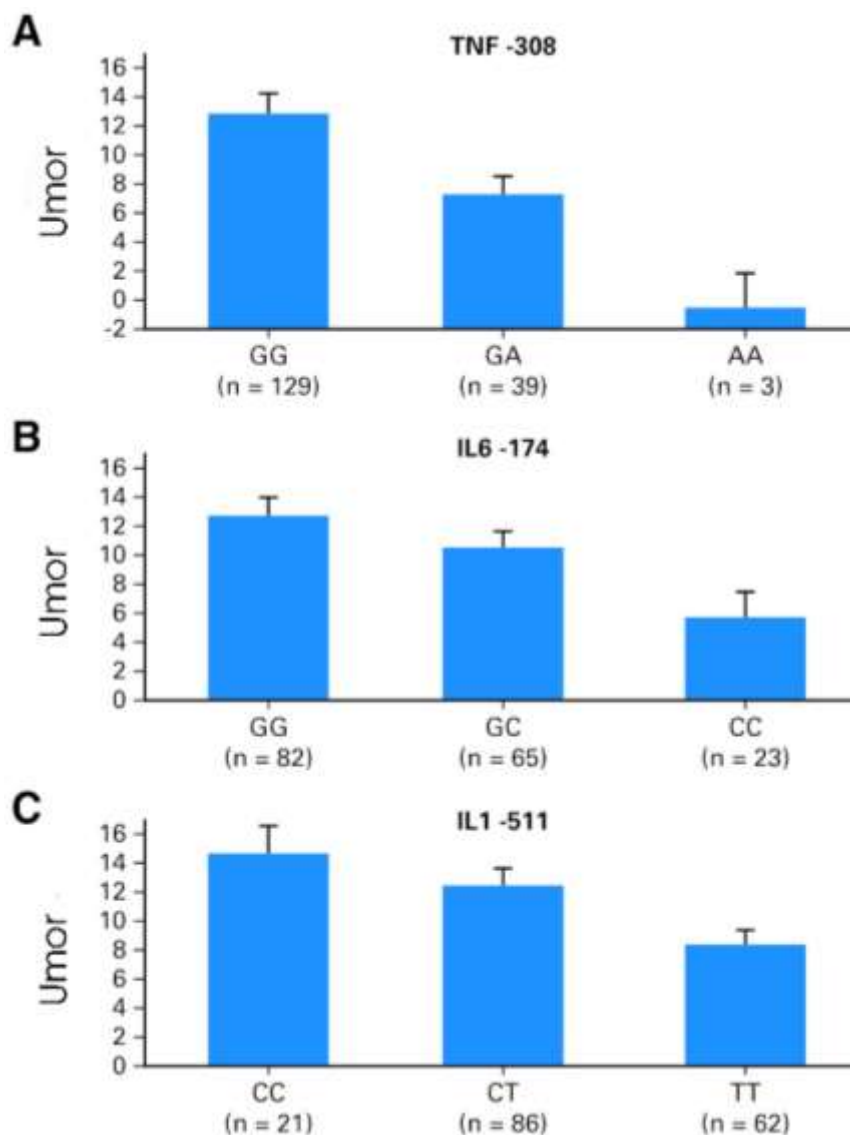
ATP produkcijom, već se isprepliće s prethodno opisanim mehanizmima citokina. RNaza L je unutarstanični protein aktiviran preko IFN ključan u staničnoj imunosti, prije svega antiviralnom učinku, a zbog apoptotskog i antiproliferativnog učinka pretpostavlja se i uloga tumor supresora. (Meeus et al. 2009) Poremećaj ATP metabolizma povezuje s gubitkom apetita i nedostatnim unosom supstrata kao posljedica kemoterapije, ali i posljedicama mišićnog katabolizma u sklopu kaheksije. U prilog hipotezi deplecije ATPa ide studija Forsyth et al. u kojoj je davanje NAD (nikotinamid adenin dinukleotid), koenzima u stvaranju ATPa umanjilo simptome u bolesnika sa sindromom kroničnog umora. (Forsyth et al. 1999)

4.6. Stimulacija parasimpatičkog aferentnog sustava

Hipoteza parasimpatičke aferentne stimulacije temelji se na pretpostavki da tumor i/ili terapija tumora dovode do stvaranja niza neuroaktivnih molekula poput citokina, prostaglandina, serotonina koji aktiviraju aferentni sustav vagalnog živca. Aktivacija vagalnog živca dovodi do smanjenja somatomotornog impulsa te aktivacije centara u mozgu poput onih povezanih s učinkom infuzije IL-1 β te nastanka tzv. „*sickness behaviour*“ koji uključuje umor, slabost, pospanost, gubitak koncentracije, gubitak apetita, hiperalgeziju i letargiju. (Dantzer et al. 2007) Nadovezuje se na citokinsku i serotoninisku disregulaciju. (Wang 2008)

5. Genetika i kronični umor

Postoji značajna varijabilnost u intenzitetu umora među onkološkim bolesnicima koja se ne može tako jednostavno objasniti već spomenutim biološkim karakteristikama tumorske bolesti ili terapije. To sugerira na povezanost jačine i trajanja umora s individualnim odgovorom organizma. Na svim razinama uključenim u patofiziologiju kroničnog umora isprepliće se individualni, genetski determiniran obrazac jačine reagiranja na pretpostavljene okidače ili rizične čimbenike. Kao najuvjerljivija i ponajbolje istražena veza jest ona između markera proupalne citokinske aktivnosti i genetskih čimbenika koji utječu na ekspresiju citokinskih gena. Među genetskim čimbenicima najznačajniji su polimorfizmi jednog nukleotida ili SNPs (*engl. single nucleotide polymorphisms*). SNPs u ovom slučaju, prije svega utječu na kvantitativnu ekspresiju gena, a nađeno je da su smješteni u promotorskim regijama nekoliko citokinskih gena uključenih u etiopatogenezu kroničnog umora u pacijenata sa zloćudnim bolestima. Naročito su promotreni polimorfizmi gena za citokine IL-1 β i IL-6. Prema istraživanju Bower et al. pronađen je aditivni genetski rizik kod polimorfizama visokog rizika gena za TNF-308 C>T, IL6-174 G>C, ILB-511 G>A i jačine umora u bolesnika s karcinomom dojke (slika 5.1.). Viša ekspresija alela u području navedenih SNPs te homozigotnost za te alele povezana je s višom razinom umora. Pojedini visoko ekspresivni alel visokog rizika stvara rizik nastanka teškog umora i do 45%. Osim povezanosti s umorom, polimorfizmi citokinskih gena, naročito IL-6 povezuju se i s depresijom, poremećajima spavanja i poteškoćama pamćenja. Genetski čimbenici imaju najvjerojatnije nešto značajniju ulogu u ranoj fazi tumorske bolesti s početnim upalnim odgovorom. (Bower et al. 2013)



Slika 5.1. Povezanost tri različita SNPs s razinom umora. Preuzeto iz Bower et al. (2013) Cytokine genetic variations and fatigue among patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 31:1656-1661.

Povezano je i niz drugih gena s kroničnim umorom, većinom geni uključeni u regulaciju oksidativne fosforilacije, glukoneogeneze, lipidnog metabolizma i signalnih putova kao i u neuroendokrini i serotoninergični sustav. (Barsevick et al. 2010)

6. Terapija

Pristup liječenju sindroma kroničnog umora u bolesnika sa zloćudnim bolestima je multidimenzionalan što proizlazi iz kompleksnosti etiopatogeneze. Nažalost kronični umor u bolesnika sa zloćudnim bolestima se još uvijek nedovoljno prepoznaje, a još manje liječi. Razlozi tome su brojni, počevši od nepostojanja dovoljno jasnih i sveobuhvatnih metoda kojima bi se težina umora mogla adekvatno procijeniti i diferencirati od drugih vrlo sličnih simptoma i različitih interpretacija, preko nedovoljnog poznavanja etiologije, razgraničavanja uzroka od posljedice/nuspojave pa sve do nepostojanja jedinstvene terapije. Kako ne postoje dva pacijenta s istom patofiziološkom pozadinom i jednakim patopsihološkim odgovorom, pristup liječenju takvih bolesnika je u potpunosti individualiziran. Na samom početku potrebno je identificirati i u što većoj mjeri pokušati eliminirati rizična stanja i komorbiditete poput boli, anksioznosti, depresije, poremećaja spavanja, malnutricije, anemije, hipotireoze i ostalih endokrinih poremećaja, infekcije, kardijalne, pulmonalne, hepatalne, renalne i neurološke disfunkcije. Nažalost mnogi pacijenti i nakon adekvatnog zbrinjavanja konkomitantnih čimbenika nastave osjećati umor. (Mustian et al. 2007) Idući korak je procjena težine umora i poduzimanje različitih nefarmakoloških i farmakoloških mjera suzbijanja umora. Uobičajeno je započeti s nefarmakološkim mjerama koje čine: psihosocijalne intervencije, tjelovježba, regulacija ritma spavanja, akupunktura i nutricionističke intervencije. U slučaju neuspjeha ili izrazitih simptoma može se koristiti farmakološkim mjerama u koje pripadaju stimulansi, antidepresivi, steroidi, antikolinergici. (Escalante & Manzullo 2009)

6.1. Nefarmakološke metode liječenja

Postoje različite metode nefarmakološkog liječenja. Od raznih jedino psihosocijalne intervencije i tjelovježba imaju znanstvenu razinu dokaza. U psihosocijalne intervencije ubraja se grupna terapija, individualno savjetovanje, metode relaksacije i redukcije stresa, kognitivno-bihevioralna terapija te psihoedukacija. Redovita tjelesna aktivnost povećava funkcionalni kapacitet i umanjuje umor. Pritom nema jasno definirane vrste, težine i trajanja fizičke aktivnosti, nego bi tjelovježba trebala biti prilagođena individualnim potrebama i trenutnom fizičkom stanju bolesnika. (Campos et al. 2011) Nadalje, preporučuje se voditi računa o stabilnom ritmu spavanja s točno određenim vremenom lijezanja i buđenja te definiranim popodnevnim odmorima što se skupno definira kao higijena spavanja. Nutritivne intervencije su potrebite u većine pacijenata, a posljedica su malnutricije zbog anoreksije, povraćanja, proljeva, malapsorpcije, kemoterapije. Nažalost velika je varijabilnost u uspješnosti takvih intervencija među bolesnicima. Također nedovoljno je eksperimenata koji bi potvrdili njihovu važnost. (Mustian et al. 2007)

6.2. Farmakološke metode liječenja

Farmakološke metode liječenja uključuju stimulanse SŽS poput metilfenidata, deksetilfenidata i modafinila. Metilfenidat je psihostimulans sličan amfetaminu s kratkim poluvijekom, brzim nastupom učinaka i trajanjem 3 -6 sati, dok je modafinil neamfetaminski psihostimulans odobren za liječenje narkolepsije. Osim na suzbijanje umora ustanovljeni su i pozitivni učinci navedenih psihostimulanasa na anksioznost, apetit, mučninu, pospanost i bol. Zbog česte istovremene depresije koriste se antidepresivi skupine selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina sertalin i paroksetin, a u

bolesnika s nesanicom i depresijom amitriptilin i nortriptilin. Od ostale farmakološke terapije u obzir dolaze steroidi i donepezil tj. selektivni inhibitor acetilkolinesteraze. Mehanizam njihovih učinaka je nerazjašnjen, a njihova uporaba je rijetka i bez dovoljno znanstvenih uporišta. (Escalante & Manzullo 2009)

Ukratko potreban je multimodalni pristup rješavanju problema kroničnog umora integracijom navedenih mjera. Većina navedenih mjera obećava usprkos limitiranim dokazima i malom broju istraživanja. Trenutno je cilj povećati senzibiliziranost liječnika za problem kroničnog umora te prepoznavanje i liječenje istog.

Zaključak

Sindrom kroničnog umora u bolesnika sa zloćudnim bolestima je kompleksan, ali često prisutan entitet koji u velikoj mjeri smanjuje kvalitetu života onkološkog pacijenta pored njegove osnovne bolesti. Nažalost, često puta se previdi ili se poklanja premalo pažnje zbrinjavanju. Mnogo je čimbenika koji utječu na nastanak takvog umora, od genetske sklonosti do samog tumora i terapijskog postupka. Patofiziologija je nerazjašnjena, no istraženi su mnogobrojni mehanizmi koji prema trenutačnim saznanjima u određenoj konstelaciji povećavaju rizik nastanka. Cilj ovoga rada bio je primarno s patofiziološkog aspekta približiti većinu tih mehanizama i dovesti ih u relaciju sa sindromom kroničnog umora u bolesnika sa zloćudnim bolestima.

Zahvale

Zahvaljujem mentoru prof.dr.sc. Stjepku Pleštini na uloženom vremenu, trudu i stručnim savjetima koji su mi pomogli u pisanju ovog diplomskog rada. Zahvaljujem se i svim profesorima, doktorima, sestrama i svom osoblju koji su sudjelovali i pomagali mi tijekom mog studija na Medicinskom fakultetu. Zahvaljujem i svojoj obitelji koja me podržavala kroz studij medicine.

Literatura

1. Afari N, Buchwald D (2003) Chronic Fatigue Syndrome: A Review. *Am J Psychiatry* 160:221-236.
2. Alfano CM, Imayama I, Neuhouster ML, Kiecolt-Glaser JK, Smith AW, Meeske K, Ballard-Barbash R (2012) Fatigue, Inflammation, and omega-3 and omega-6 Fatty Acid Intake Among Breast Cancer Survivors. *J Clin Oncol* 30:1280-1287.
3. asthenia. 2015. Encyclopædia Britannica Online. Retrieved 07 March, 2015, from <http://www.britannica.com/EBchecked/topic/39764/asthenia>.
4. Barsevick A, Frost M, Zwinderman A, Hall P, Halyard M & GENEQOL Consortium (2010) I'm so Tired: Biological and Genetic Mechanisms of Cancer-related Fatigue. *Qual Life Res* 19:1419–1427.
5. Blomstrand E (2006) A Role for Branched-Chain Amino Acids in Reducing Central Fatigue. *J Nutr* 136:544-547.
6. Bohlius J, Weingart O, Trelle S, Engert A (2006) Cancer-related anemia and recombinant human erythropoietin—an updated overview. *Nat Clin Pract Oncol* 3:152-164.
7. Bower JE, Ganz PA, Aziz N (2005) Altered Cortisol Response to Psychologic Stress in Breast Cancer Survivors With Persistent Fatigue. *Psychosom Med* 67:277–280.
8. Bower JE, Ganz PA, Irwin MR, Castellon S, Arevalo J, Cole SW (2013) Cytokine genetic variations and fatigue among patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 31:1656-1661.
9. Cai B, Allexandre D, Rajagopalan V, Jiang Z, Siemionow V et al. (2014) Evidence of Significant Central Fatigue in Patients with Cancer-Related Fatigue during Repetitive Elbow Flexions till Perceived Exhaustion. *PLoS ONE* 9(12): e115370. doi: 10.1371/journal.pone.0115370.
10. Campos M, Hassan BJ, Riechelmann R, Del Giglio A (2011) Cancer-related fatigue: a practical review. *Ann Oncol* 22:1273-1279.
11. Cella D, Davis K, Breitbart W, Kurt G (2001) Cancer-Related Fatigue: Prevalence of Proposed Diagnostic Criteria in a United States Sample of Cancer Survivors. *J Clin Oncol* 19:3385-3391.

12. Chronic Fatigue Syndrome (CFS) (2015) (Centers for Disease Control and Prevention) Dohvaćeno iz <http://www.cdc.gov/cfs/general/index.html>
13. Dantzer R, Kelley KW (2007) Twenty years of research on cytokine-induced sickness behaviour. *Brain Behav Immun* 21:153-160.
14. Davis MP, Walsh D (2010) Mechanisms of Fatigue. *J Support Oncol* 8:164-174.
15. "syndrome.n." Dorland (2011.) *Dorland's Illustrated Medical Dictionary*, 32nd Edition. Elsevier.
16. Escalante CP, Manzullo EF (2009) Cancer-related fatigue: the approach and treatment. *J Gen Intern Med* 24:412-416.
17. Forsyth LM, Preuss HG, MacDowell AL, Chiazze LJ, Birkmayer GD, Bellanti JA (1999) Therapeutic effects of oral NADH on the symptoms of patients with chronic fatigue syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol* 82:185-191.
18. Hickok JT, Morrow GR, Roscoe JA, Mustian K, Okunieff P (2005) Occurrence, Severity, and Longitudinal Course of Twelve Common Symptoms in 1129 Consecutive Patients During Radiotherapy for Cancer. *J Pain Symptom Manage* 30:433-442.
19. Hickok JT, Roscoe JA, Morrow GR, Mustian K, Okunieff P, Bole CW (2005) Frequency, Severity, Clinical Course, and Correlates of Fatigue in 372 Patients during 5 Weeks of Radiotherapy for Cancer. *Cancer* 104:1772-1778.
20. Hofman M, Ryan JL, Figueroa-Moseley CD, Jean-Pierre P, Morrow GR (2007) Cancer-Related Fatigue: The Scale of the Problem. *The Oncologist* 12:4-10.
21. Huang W, Ramsey KM, Marcheva B, Bass J (2011) Circadian rhythms, sleep, and metabolism. *J Clin Invest* 121:2133-2141.
22. Hwang SS, Chang VT, Rue M, Kasimis B (2003) Multidimensional Independent Predictors of Cancer-Related Fatigue. *J Pain Symptom Manage* 26:604-614.
23. Jacobsen PB, Donovan KA, Weitzner MA (2003) Distinguishing Fatigue and Depression in Patients With Cancer. *Semin Clin Neuropsychiatry* 8:229-240.
24. Kurz K, Fiegl M, Holzner B, Giesinger J, Pircher M, Weiss G, Fuchs D (2012) Fatigue in Patients with Lung Cancer Is Related with Accelerated Tryptophan Breakdown. *PLoS ONE* 7(5): e36956. doi:10.1371/journal.pone.0036956.
25. Kurzrock R (2001) The Role of Cytokines in Cancer-Related Fatigue. *Cancer* 92:1684-1688.

26. Madhusudan S, Muthuramalingam SR, Braybrooke JP, Wilner S, Kaur K, Han C, Ganesan TS (2005). Study of etanercept, a tumor necrosis factor- α inhibitor, in recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol* 23:5950-5959.
27. Meeus M, Mistiaen W, Lambrecht L, Nijs J (2009) Immunological Similarities between Cancer and Chronic Fatigue Syndrome: The Common Link to Fatigue. *Anticancer Res* 29:4717-4726.
28. Murr C, Widner B, Wirleitner B, Fuchs D (2002) Neopterin as a Marker for Immune System Activation. *Curr Drug Metabol* 3:175-187.
29. Mustian KM, Morrow GR, Carroll JK, Figueroa-Mosele CD, Jean-Pierre P, Williamse GC (2007) Integrative nonpharmacologic behavioral interventions for the management of cancer-related fatigue. *Oncologist* 12:52-67.
30. National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Cancer-Related Fatigue. Version 1.2014. (2014) Dohvaćeno sa National Comprehensive Cancer Network: www.nccn.org
31. "pleiotropy.n." Oxford Dictionaries (Oxford University Press) Dohvaćeno 19.4.2015. iz <http://www.oxforddictionaries.com/definition/english/pleiotropy>
32. Parker A, Wessely S, Cleare A (2001) The neuroendocrinology of chronic fatigue syndrome and fibromyalgia. *Psychol Med* 31:1331-1345.
33. Rich T, Innominato PF, Boerner J, Mormont MC, Iacobelli S, Baron B, Levi F (2005) Elevated serum cytokines correlated with altered behavior, serum cortisol rhythm, and dampened 24-hour rest activity patterns in patients with metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 11:1757-1764.
34. Ryan JE, Carroll JK, Ryan EP, Mustian KM, Fiscella K, Morrow GR (2007) Mechanisms of Cancer-Related Fatigue. *Oncologist* 12:22-34.
35. Sephton SE, Sapolsky RM, Kraemer HC, Spiegel D (2000) Diurnal Cortisol Rhythm as a Predictor of Breast Cancer Survival. *J Natl Cancer Inst* 92:994-1000.
36. Stasi R, Abriani L, Beccaglia P, Terzoli E, Amadori S (2003) Cancer-Related Fatigue: Evolving Concepts in Evaluation and Treatment. *Cancer* 98:1786-1801.
37. Stephens MC, Wand G (2012) Stress and the HPA Axis: Role of Glucocorticoids in Alcohol Dependence. *Alcohol Res* 34:468-483.
38. Wang XS (2008) Pathophysiology of Cancer-Related Fatigue. *Clin J Oncol Nurs* 12:11-20.

39. Yavuzsen T, Davis MP, Ranganathan VK, Walsh D, Siemionow V, Kirkova J, Yue GH (2009) Cancer-Related Fatigue: Central or Peripheral? J Pain Symptom Manage 38:587-596.
40. Zhu CB, Blakely RD, Hewlett WA (2006) The Proinflammatory Cytokines Interleukin-1beta and Tumor Necrosis Factor-Alpha Activate Serotonin Transporters. Neuropsychopharmacology 31:2121–2131.

Životopis

Zovem se Ivana Kušić. Rođena sam 21.05.1991. godine u Zagrebu.

Nakon osnovne škole završila sam Prirodoslovno matematičku gimnaziju – matematički smjer u Zagrebu gdje sam sudjelovala na natjecanjima iz biologije. Završila sam osnovnu glazbenu školu.

Medicinski fakultet u Zagrebu upisala sam 2009. godine, pri tom sam posljednje tri godine demonstrator na Katedri za patofiziologiju u sklopu čega sam držala i nekoliko predavanja demonstratorima. Član sam Sekcije za anesteziologiju i reanimatologiju. Za akademsku godinu 2013./2014. dobila sam Dekanovu nagradu. Tečno se služim engleskim jezikom, a dobro razumijem i čitam te osrednje govorim španjolski jezik. Imam položeni vozački ispit B kategorije. Informatički sam pismena.