

УДК 616-056.65-02:616-006.6

## Саркопения как ведущий компонент синдрома раковой кахексии

В.К. Лядов, Е.А. Буланова, А.П. Серяков

(ФГУ «Лечебно-реабилитационный центр Минздравсоцразвития РФ», Москва)

### Sarcopenia as a leading component of malignant cachexia syndrome

V.K. Lyadov, E.A. Bulanova, A.P. Seryakov

**Цель обзора.** Проанализировать накопленные в мировой литературе данные о значении истощения скелетной мускулатуры, или саркопении, в развитии синдрома раковой кахексии, а также о диагностике и клиническом значении данного состояния.

**Основные положения.** Синдром кахексии является одним из наиболее часто встречающихся последствий раковой болезни. В последние годы показано, что саркопения играет ведущую роль в патогенезе и развитии указанного состояния.

В диагностике саркопении могут применяться различные методики, включая антропометрию, биоимпедансный анализ, двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию. Однако наибольшее значение для этой цели приобретают результаты компьютерной и магнитно-резонансной томографии.

В статье подробно освещены как методические аспекты анализа состава тела с помощью лучевых методов исследования, так и различные сведения о клиническом значении саркопении. Предлагаются перспективные направления научных исследований в данной области.

**Заключение.** Саркопения является важной составляющей синдрома раковой кахексии. Ее изучение представляется перспективным направлением клинических исследований в онкологии.

**Ключевые слова:** кахексия, саркопения, анализ состава тела.

**The aim of review.** To analyze cumulative data of the global literature on skeletal musculature depletion or sarcopenia, in development of malignant cachexia syndrome, as well as diagnostics and clinical value of this state.

**Original points.** Cachexia syndrome is one of the most frequent consequences of malignant disease. In the last years it was demonstrated, that sarcopenia plays the leading role in pathogenesis and progression of this state.

Various procedures, including anthropometry, bioimpedance analysis, dual photon X-ray absorptiometry can be applied in diagnostics of sarcopenia. However, computer and magnetic-resonance tomography have the highest value for this goal.

The article presents in detail data on clinical value of sarcopenia along with academical aspects of body composition analysis by radiological methods. Perspective trends of scientific studies in this area are proposed.

**Conclusion.** Sarcopenia is the important component of malignant cachexia syndrome. Its investigation is perspective trend in clinical studies in oncology.

**Key words:** cachexia, sarcopenia, body composition analysis.

**Лядов Владимир Константинович** — кандидат медицинских наук, хирург отделения хирургии Лечебно-реабилитационного центра Минздравсоцразвития. Контактная информация для переписки: vlyadov@gmail.com; 125367, Москва, Ивановское шоссе, д. 3, Лечебно-реабилитационный центр Минздравсоцразвития

**Буланова Екатерина Александровна** — клинический ординатор кафедры лучевой диагностики Российской медицинской академии последипломного образования

**Серяков Александр Павлович** — доктор медицинских наук, профессор, руководитель центра онкологии, радиологии и химиотерапии Лечебно-реабилитационного центра Минздравсоцразвития

Термин «кахексия» происходит от греческих слов «*kakos*» и «*hexis*» и означает буквально «плохое состояние». Синдром кахексии характерен для различных патологических состояний, таких как рак, сепсис, хроническая обструктивная болезнь легких и хроническая сердечная недостаточность [2]. Считается, что 50–80% онкологических больных в той или иной степени страдают от проявлений раковой кахексии [12].

Традиционно кахексию определяют как комплексный синдром: у больного снижается масса тела, возникают анорексия, чувство раннего насыщения, появляются хемосенсорные нарушения, признаки системного воспаления, гиперметаболизма и ряд других факторов, приводящих к истощению, анемии, плохой переносимости и низкой эффективности терапии, ухудшению качества жизни, смерти [3]. В последнее время накоплено большое количество данных о ведущем значении в патогенезе раковой кахексии истощения скелетной мускулатуры, или саркопении, что привело к существенному изменению взглядов на данное состояние [6].

### Современное определение раковой кахексии и саркопении

В соответствии с международным консенсусом раковую кахексию принято определять как комплексный синдром, который характеризуется прогрессирующим снижением массы скелетной мускулатуры (может сопровождаться или не сопровождаться потерей жировой массы) и нарастанием функциональных нарушений, которые не могут быть полностью купированы при проведении стандартной нутритивной поддержки. Для раковой кахексии присущ отрицательный белковый и энергетический баланс, возникающий в результате нарушений приема пищи и метаболических расстройств [7].

Выделяют три стадии процесса: пре-кахексию, кахексию и рефрактерную кахексию. На первой стадии (пре-кахексия) возникают ранние клинические и лабораторные признаки истощения (например, анорексия, нарушение толерантности к глюкозе и пр.) при отсутствии выраженного снижения массы тела. Снижение массы тела на 5% и более от постоянной величины в течение последних 6 мес либо прогрессирующее ее снижение на 2% и более от исходного показателя при *индексе массы тела* (ИМТ)  $\leq 20$  кг/м<sup>2</sup>, либо наличие саркопении и снижения массы тела на 2% и более от исходной позволяют диагностировать кахексию. Признаками рефрактерной кахексии, возникающей на фоне далеко зашедшего или быстро прогрессирующего ракового процесса, являются плохое функциональное состояние пациента, отсутствие ответа либо непереносимость

противоопухолевой терапии и лечения, направленного на коррекцию массы тела; ожидаемая продолжительность жизни не более 3 мес.

Ведущими компонентами раковой кахексии, требующими диагностической оценки, признаются анорексия и уменьшение потребления пищи, преобладание катаболических процессов в организме, снижение мышечной массы и силы (саркопения), ухудшение функционального статуса и качества жизни.

Саркопению определяют как состояние, при котором масса скелетной мускулатуры больного находится в диапазоне  $\leq 5$  процентиля данного показателя здоровых взрослых людей того же возраста и пола, т. е. ниже двух стандартных отклонений от средней величины названного показателя [5].

### Диагностика саркопении

Для выявления саркопении в зависимости от целей исследования и имеющихся возможностей рекомендуется использование следующих методик: антропометрии, *биоимпедансного анализа* (БИА), *двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии* (ДРА) и, наконец, *компьютерной* (КТ) или *магнитно-резонансной* (МРТ) томографии. Предпочтение отдается лучевым методам исследования [7].

В качестве способа антропометрической оценки саркопении рекомендуется измерять окружность средней трети плеча и определять площади мускулатуры на этом уровне. При этом площадь мускулатуры  $< 32$  см<sup>2</sup> у мужчин и  $< 18$  см<sup>2</sup> у женщин соответствует наличию саркопении [7].

Биоимпедансный анализ является эффективным и удобным инструментом для когортных исследований состава тела. Принцип заключается в том, что через массив ткани пропускается переменный ток определенной частоты, после чего измеряется электрический импеданс (сопротивление) ткани. Электроды при БИА всего тела размещаются на стопе и кисти. Импеданс богатых электролитами тканевых жидкостей низкий, а жиров и костной ткани высокий. Таким образом, с помощью БИА можно определить общее содержание жидкости в организме, что позволяет рассчитать безжировую массу тела и массу жировой ткани [9]. Показатели безжировой массы тела, соответствующие саркопении, составляют  $< 14,6$  кг/м<sup>2</sup> для мужчин и  $< 11,4$  кг/м<sup>2</sup> для женщин [10].

Несмотря на простоту, метод имеет ряд существенных ограничений. Главным из них является то, что расчет искоемых показателей выполняется на основе геометрической модели, предполагающей постоянную площадь сечения и гомогенный состав исследуемой ткани, что недостижимо в условиях организма. Наличие отеков также иска-

жает результаты измерения. Для получения более достоверных результатов применяются усложненные системы с множественными электродами и током различной частоты, которые, тем не менее, уступают в точности рентгеновским методам [11].

Принцип действия двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии основан на различной степени поглощения рентгеновского излучения костями и мягкими тканями. Используются два пучка излучения с различной энергией фотонов и соответственно различной степенью их поглощения. Характеристики ослабления энергии применяются для математического анализа и оценки доли каждого из компонентов (кость/мягкие ткани) в каждой из исследуемых частиц изображения [9].

На сегодняшний день ДРА наряду с КТ считается «золотым стандартом» исследования состава тела [22]. В крупном эпидемиологическом исследовании R.N. Baumgartner и соавт. было показано, что с помощью данного метода можно с высокой точностью рассчитать абсолютную (кг) и относительную ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ) массу скелетной мускулатуры конечности. Учитывая отсутствие специфических критериев недостаточности скелетной мускулатуры, было предложено считать показатели ниже двух стандартных отклонений (или 5 процентиля) от средней мышечной массы здоровых взрослых соответствующими саркопении. Эти показатели составили соответственно  $7,26 \text{ кг}/\text{м}^2$  для мужчин и  $5,45 \text{ кг}/\text{м}^2$  для женщин [5].

Причиной использования квадрата роста для расчета саркопении является то, что абсолютная мышечная масса конечности и всего тела в значительной мере зависит от роста и пола пациента. Расчет индекса саркопении как относительной массы мускулатуры конечности в этом смысле аналогичен расчету ИМТ ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ) для оценки степени ожирения. Использование квадрата роста для расчета относительного индекса скелетной мускулатуры позволяет наиболее эффективно устранить различия абсолютного показателя мышечной массы, обусловленные возрастом, полом и этнической группой обследуемых [5].

Применение ДРА имеет существенные недостатки, связанные с лучевой нагрузкой и невозможностью дифференцированного анализа различных компартментов тела. КТ или МРТ позволяют их избежать, поскольку эти исследования являются неотъемлемым компонентом обследования и динамического наблюдения при большинстве видов злокачественных опухолей [8].

Высокая точность и воспроизводимость результатов КТ и МРТ при измерении площади мышц была продемонстрирована, в частности, N. Mitsiopoulos и соавт., которые сопоставили показатели площади поперечного сечения мышц трупных конечностей, полученные с помощью КТ и МРТ, с прямым измерением площади мускула-

туры на замороженных срезах и не обнаружили значимых различий ни в одном случае [14].

W. Shen и соавт. в крупном когортном исследовании попытались ответить на вопрос, коррелирует ли площадь скелетной мускулатуры, измеренная на одном аксиальном МРТ-изображении брюшной полости здорового человека, с объемом скелетной мускулатуры тела по данным МРТ всего тела. Была отмечена высокая степень корреляции на всех уровнях исследования с наивысшим коэффициентом корреляции (0,924) на уровне 5 см выше L4–L5 [20]. Позднее полученные результаты были валидированы M. Mourtzakis и соавт. в группе пациентов с распространенным колоректальным и немелкоклеточным раком легкого. Зарегистрирована сильная корреляционная связь между результатами измерения площади скелетной мускулатуры и жировой ткани на уровне L3 и общим объемом компартментов тела [15].

Методология оценки саркопении с помощью КТ заключается в следующем. Вначале по аксиальному срезу, выполненному на уровне тела третьего поясничного позвонка, определяется площадь ( $\text{см}^2$ ) мышечной ткани. Для этого после выделения на изображении (вручную либо с помощью специального программного обеспечения) всех поперечно-полосатых мышц рассчитывается их площадь. Диапазон единиц Хаунсфилда (HU) для скелетных мышц составляет от 150 до –29 HU. Отношение полученного показателя площади скелетной мускулатуры на уровне L3 позвонка к квадрату роста пациента является «скелетно-мышечным индексом L3» (СМИ L3). Пороговыми значениями СМИ L3, ниже которых состояние расценивается как саркопения, считают  $52,4 \text{ см}^2/\text{м}^2$  для мужчин и  $38,5 \text{ см}^2/\text{м}^2$  для женщин. Пациентов можно сравнивать как непосредственно по величине данного индекса, так и по рассчитанному по специальной формуле показателю безжировой (тощей) массы тела [18].

### Результаты клинических исследований

Ведущая роль в изучении саркопении у онкологических пациентов на сегодняшний день принадлежит группе профессора V. Baracos из онкологического центра Альберты, Канада. Так, С.М.М. Prado и соавт. в одном из начальных исследований изучали дозолимитирующие токсические реакции (III–IV степень токсичности) у больных колоректальным раком, получающих адъювантную химиотерапию на основе 5-фторурацила (5ФУ). Авторы предположили, что 5ФУ, будучи относительно гидрофильным веществом, распределяется преимущественно в безжировом компартменте, и, следовательно, токсические реакции должны чаще возникать у пациентов с меньшей безжировой массой тела.

Дозолимитирующие реакции развились у 60% обследованных. Различий по площади поверхности и массе тела, а также дозировке 5ФУ между ними и пациентами, у которых не возникло серьезных токсических реакций, не было. Напротив, при расчете полученной больными дозы 5ФУ на безжировую массу тела (по данным КТ) дозировка препарата колебалась в диапазоне от 12 до 23 мг/кг. Более того, у 93% больных, получавших дозу 5ФУ, превышавшую 20 мг на 1 кг безжировой массы тела, развились дозолимитирующие токсические реакции. Среди остальных пациентов токсичность III–IV степени отмечена в 53% случаев ( $p=0,005$ ). Любопытно, что 13 из 14 пациентов с дозой 5ФУ более 20 мг/кг тощей массы тела были женского пола, что объясняется меньшей развитостью скелетной мускулатуры у женщин. Площадь поверхности тела мужчин и женщин не различалась [17].

Схожие данные были получены относительно токсичности эпирубина у больных раком молочной железы. Выявлена обратная корреляция между безжировой массой тела и токсичностью препарата. Помимо этого, с помощью методов математического моделирования было показано, что безжировая масса тела вместе с уровнем аспаратаминотрансферазы крови определяла 33% вариабельности клиренса эпирубина. В то же время выведение препарата никак не зависело от площади поверхности тела [19].

Большое значение имеет тот факт, что наличие саркопении мало зависит от исходной массы тела. Установлено, что даже при наличии ожирения саркопения встречается у 15% больных с распространенными формами рака легкого и кишечника. Медиана выживаемости полных пациентов с саркопенией была значительно ниже, чем в остальной выборке (11 и 21 мес соответственно;  $p<0,001$ ). При многофакторном анализе саркопениеческое ожирение оказывало наибольшее влияние на выживаемость. Кроме того, вновь было отмечено, что при расчете дозы 5ФУ не на площадь поверхности тела, а на безжировую массу значения полученных больными доз различались более чем в 3 раза [18].

При обследовании с помощью КТ 111 больных метастатическим раком поджелудочной железы саркопения была обнаружена у 56% из них, при этом у 40% была избыточная масса тела. Более половины пациентов с нормальной либо избыточной массой тела страдали саркопенией. При многофакторном анализе наличие саркопении в сочетании с избыточной массой тела было фактором неблагоприятного прогноза (выживаемость 55 дней против 148 у остальных больных;  $p=0,003$ ) [21].

Отсутствие корреляции между площадью поверхности тела и безжировой массой тела показано в крупном исследовании с участием пациен-

тов с III–IV стадиями рака легкого. В каждом из диапазонов площади поверхности тела и ИМТ безжировая масса тела и масса скелетной мускулатуры колебались в широких пределах. Например, среди 22 пациентов мужского пола с ИМТ в диапазоне от 25 до 25,99 кг/м<sup>2</sup> площадь скелетной мускулатуры на уровне L3 колебалась от 114 до 205 см<sup>2</sup>. Выявлена существенная разница по числу больных с саркопенией между мужчинами (61%) и женщинами (31%). Различий по площади жировой ткани между полами не отмечено [4].

Катаболические изменения в организме больных с метастазами колоректального рака в печень были изучены J.R. Lieffers и соавт., которые выявили экспоненциальное нарастание истощения скелетной мускулатуры и жировой ткани на фоне резкого увеличения объема печени в последние 3 мес жизни. Увеличение размеров печени (вместе с метастазами) и ее доли в безжировой массе тела способствовало резкому росту расхода энергии в покое [13].

Интересные результаты получены при исследовании токсичности таргетного ингибитора тирозинкиназ сорафениба у больных метастатическим раком почки. При обследовании 55 пациентов саркопения обнаружена в 55% случаев, в том числе у 40% больных с избыточной массой тела. Средний ИМТ 12 больных, у которых выявлена дозолимитирующая токсичность, был значительно меньше среднего ИМТ остальных пациентов (23 и 26 кг/м<sup>2</sup> соответственно). Дозолимитирующие токсические реакции отмечены у 7 из 19 мужчин с саркопенией (37%) и только у 1 из 18 пациентов без саркопении (5%,  $p<0,04$ ). Небольшое число женщин, включенных в исследование, не позволило выявить статистически достоверных различий. Однако в целом дозолимитирующие токсические реакции развились у 7 из 17 больных с низким ИМТ и саркопенией (41%) и лишь у 5 из 38 остальных пациентов (13%). Авторы пришли к выводу, что фиксированная дозировка сорафениба без учета ИМТ и безжировой массы тела может быть недостаточно оправданной [1].

## Заключение

По приблизительным оценкам, раковая кахексия является основной причиной смерти 30–50% больных раком желудочно-кишечного тракта и до 80% пациентов с распространенным раком поджелудочной железы [16].

Полученные в последнее время сведения о первостепенной роли саркопении в развитии данного состояния имеют большое клиническое значение и позволяют по-новому взглянуть на ряд проблем. Так, на сегодняшний день основным критерием эффективности проводимой нутритивной поддержки является рост массы тела пациента. Между тем в значительном числе случаев стаби-



лизация или даже увеличение массы тела могут быть обусловлены увеличением массы жировой ткани либо появлением отеков при нарастающей саркопении. Несомненно, использование динамических результатов лучевых методов обследования позволит более качественно оценивать эффективность лечебных мероприятий, направленных на борьбу с кахексией.

Другим важнейшим аспектом представляется влияние саркопении на токсичность химиотерапевтического лечения. Учитывая особенности структуры, фармакокинетики, гидрофильные и липофильные свойства химиотерапевтических препаратов, различия в их токсичности могут в значительной мере объясняться неоднородным составом тела пациентов, в том числе при одинаковой массе и площади поверхности тела. В этой ситуации применение КТ либо МРТ для анализа состава тела представляется максимально оправданным, поскольку не требует дополнительных методов обследования помимо *a priori* используемых в рамках лечения онкологического больного.

Проведенные исследования показали, что традиционное определение доз химиотерапевтиче-

ских средств из расчета на площадь поверхности тела пациента либо применение фиксированных доз таргетных препаратов не всегда позволяет эффективно прогнозировать токсичность терапии в индивидуальных случаях. Проведение рандомизированных исследований, направленных на сравнение результатов традиционного режима дозирования химиопрепаратов и нового режима, основанного, например, на безжировой массе тела (в случае применения препаратов с гидрофильными свойствами), даст возможность лучше прогнозировать токсичность лечения.

В целом значение саркопении как основного компонента синдрома раковой кахексии в настоящее время общепризнано и зафиксировано международным консенсусом по этой проблеме [7]. Перспективными представляются как научные исследования по изучению состава тела и катаболических изменений у онкологических больных на различных стадиях ракового процесса, так и клинические исследования новых вариантов дозирования химиотерапии и препаратов, нацеленных на борьбу с кахексией и саркопенией.

#### Список литературы

1. Antoun S, Baracos VE, Birdsell L, et al. Low body mass index and sarcopenia associated with dose-limiting toxicity of sorafenib in patients with renal cell carcinoma. *Ann Oncol.* 2010; 21:1594–8.
2. Argilés JM, Anker SD, Evans WJ, et al. Consensus on cachexia definitions. *J Am Med Dir Assoc.* 2010; 11(4):229–30.
3. Baracos VE. Pitfalls in defining and quantifying cachexia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2011; 2:71–3.
4. Baracos VE, Reiman T, Mourtzakis M, et al. Body composition in patients with non-small cell lung cancer: a contemporary view of cancer cachexia with the use of computed tomography image analysis. *J Clin Nutr.* 2010; 91(suppl):1133–7.
5. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol.* 1998; 147(8): 755–63.
6. Dodson S, Baracos VE, Jatoi A, et al. Muscle wasting in cancer cachexia: clinical implications, diagnosis and emerging treatment strategies. *Annu Rev Med.* 2011; 62:1–15.
7. Fearon K, Strasser F, Anker SD, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol.* 2011; 12(5):489–95.
8. Fearon KCH, Baracos VE. Cachexia in pancreatic cancer: new treatment options and measures of success. *HPB.* 2010; 12:323–4.
9. Heymsfield SB, Wang ZM, Baumgartner RN, Ross R. Human body composition: advances in models and methods. *Annu Rev Nutr.* 1997; 17:527–58.
10. Janssen I, Heymsfield SB, Ross R. Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons associated with functional impairment and physical disability. *J Am Geriatr Soc.* 2002; 50(5):889–96.
11. Kim H, Kim CH, Kim DW, et al. External cross-validation of bioelectrical impedance analysis for the assessment of body composition in Korean adults. *Nutr Res Pract.* 2011; 5(3):246–52.
12. Kumar NB, Kazi A, Smith T, et al. Cancer cachexia: traditional therapies and novel molecular mechanism-based approaches to treatment. *Curr Treat Options Oncol.* 2010; 11:107–17.
13. Lieffers JR, Mourtzakis M, Hall KD, et al. A visceraally driven cachexia syndrome in patients with advanced colorectal cancer: contributions of organ and tumor mass to whole-body energy demands. *Am J Clin Nutr.* 2009; 89:1173–9.
14. Mitsiopoulos N, Baumgartner RN, Heymsfield SB, et al. Cadaver validation of skeletal muscle measurement by magnetic resonance imaging and computerized tomography. *J Appl Physiol.* 1998; 85:115–22.
15. Mourtzakis M, Prado CMM, Lieffers JR, et al. A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2008; 33(5):997–1006.
16. Palesty JA, Dudrick SJ. What we have learned about cachexia in gastrointestinal cancer. *Dig Dis.* 2003; 21:198–213.
17. Prado CMM, Baracos VE, McCargar LJ, et al. Body composition as an independent determinant of 5-Fluorouracil-based chemotherapy toxicity. *Clin Cancer Res.* 2007; 13(11):3264–8.
18. Prado CMM, Lieffers JR, McCargar LJ, et al. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol.* 2008; 9:629–35.
19. Prado CMM, Lima ISF, Baracos VE, et al. An exploratory study of body composition as a determinant of epirubicin pharmacokinetics and toxicity. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2011; 67:93–101.
20. Shen W, Punyanitya M, Wang ZM, et al. Total body skeletal muscle and adipose tissue volumes: estimation from a single abdominal cross-sectional image. *J Appl Physiol.* 2004; 97:2333–8.
21. Tan BHL, Birdsell LA, Martin L, et al. Sarcopenia in an overweight or obese patient is an adverse prognostic factor in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res.* 2009; 15:6973–9.
22. Von Haehling S, Morley JE, Anker SD. An overview of sarcopenia: facts and numbers on prevalence and clinical impact. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2010; 1:129–33.