



Nutrición Hospitalaria



El músculo, elemento clave para la supervivencia en el enfermo neoplásico *Muscle wasting as a key predictor of survival in cancer patients*

Alberto Miján de la Torre

MD, PhD, CNSC. Unidad de Nutrición Clínica, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Burgos, Burgos

Resumen

El síndrome de caquexia cancerosa es responsable de la muerte de un número significativo de pacientes con cáncer. Se caracteriza por la presencia de una ingesta reducida, con inflamación sistémica y un metabolismo alterado. Los enfermos presentan característicamente una progresiva pérdida de peso y de masa muscular, junto a deterioro funcional. La pérdida muscular se debe a la combinación de reducción de la síntesis proteica con aumento de su degradación. Ello conduce tanto a un acortamiento como a una reducción en el área de la fibra muscular. Asimismo, existen datos que apoyan que selectivamente algunos de los tipos de fibra muscular se ven más afectados. Es necesario definir bien los valores de corte de sarcopenia para diagnosticar la pérdida muscular y existen diferentes métodos. El sistema de la ubiquitina-proteasoma parece desempeñar un papel predominante en la degradación de la proteína miofibrilar. La tendencia a perder masa muscular en los pacientes con caquexia cancerosa parece estar asociada a la activación de señales catabólicas por citoquinas proinflamatorias, así como por productos tumorales del tipo factor inductor de proteólisis.

Palabras clave:

Cáncer.
Supervivencia.
Caquexia.
Sarcopenia. Pérdida muscular.

En referencia a los factores pronósticos, el riesgo de muerte está bien documentado en pacientes con sarcopenia y, especialmente, en aquellos con obesidad asociada a la sarcopenia. Asimismo, se ha establecido una relación directa entre la pérdida intensa de masa muscular y la supervivencia en pacientes con diferentes tipos de tumores del tipo de cáncer de páncreas, pulmón, tracto biliar o cáncer colorrectal.

Respecto de la terapia en el síndrome de caquexia cancerosa, es factible que requiera tratamiento con varios grupos combinados que incluyan, junto al soporte nutricional, fármacos orexígenos, con efecto anabólico y antiinflamatorio, asociados a intervenciones que estimulen el ejercicio físico.

Abstract

Cachexia syndrome has been estimated to be responsible for the death of a significant amount of cancer patients. It is characterized mainly by reduced intake, systemic inflammation and anomalous metabolism. Progressive loss of body weight, muscle wasting and functional impairment are remarkable features of the entity. Muscle wasting is due to a combination of both a diminution of protein synthesis and an increase in protein degradation. Progressive reduction of muscle protein drives to muscle fibre lessening and a reduction in its cross sectional area. Likewise, there is some evidence that a specific type of fiber is targeted in this setting. Defined cut points for sarcopenia are essential to diagnose skeletal muscle depletion and various methods have been carried out. The ubiquitin-proteasome pathway seems to play the main role in the breakdown of myofibrillar proteins. The trend to lose muscle in cancer cachexia patients may be associated to the triggering of catabolic signals by pro-inflammatory cytokines or tumour-specific agents such as proteolysis-inducing factor.

Key words:

Cancer. Survival.
Cachexia. Sarcopenia.
Muscle wasting.

Regarding prognostication, mortality risk is documented in sarcopenic cancer patients but is particularly accentuated in sarcopenic obese ones. A relationship between severe muscle depletion and survival has been shown in patients with different types of cancer such as pancreas, lung, biliary tract and colorectal cancer.

Therapeutic interventions for cancer cachexia syndrome are likely to require treatments from various groups including a combination of nutritional support, drugs with orexigenic, anabolic, anti-inflammatory effects and also non-pharmacologic interventions such as exercise.

Correspondencia:

Alberto Miján de la Torre. Unidad de Nutrición Clínica, Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de Burgos. Avda. Islas Baleares, 3. 09006 Burgos
e-mail: amijan@saludcastillayleon.es

INTRODUCCIÓN

Se puede estimar que aproximadamente el 25% de las muertes en el mundo desarrollado son debidas al cáncer. Los pacientes con cáncer padecen con frecuencia un deterioro de su estado nutricional, junto a una importante alteración en su composición corporal y también de su estado funcional. A lo largo de los años se han formulado diversas definiciones para precisar y clasificar el deterioro nutricional de estos enfermos atendiendo a diferentes métodos, fundamentados la mayoría en la pérdida involuntaria de peso; finalmente se ha aceptado el término de "caquexia cancerosa", cuadro con frecuencia acompañado de ingesta reducida e inflamación sistémica. El concepto de caquexia (en griego mala-situación) ha sufrido diversos avatares en el tiempo; en el año 2008 se propuso una definición (1) que identifica la pérdida de peso como signo prominente y está "caracterizada por pérdida de masa muscular, con o sin pérdida de masa grasa, que se diferencia de la pérdida de masa muscular que acontece en el ayuno, envejecimiento, depresión primaria, malabsorción o hipertiroidismo, estando con frecuencia asociada la presencia de anorexia, inflamación y resistencia a la insulina; y se relaciona con un aumento de la morbilidad".

En el año 2011 un consenso internacional (2) estableció los criterios para el diagnóstico del síndrome de caquexia cancerosa basados en: 1) una pérdida de peso superior al 5% en los últimos seis meses, o 2) cualquier grado de pérdida de peso > 2% con: a) un IMC < 20 kg/m², o b) un diagnóstico de sarcopenia basado en diferentes métodos (antropometría, DXA, BIA, TC lumbar) con valores específicos de corte. Este síndrome es frecuente y se aprecia en más del 50% de los pacientes con diversos tipos de cáncer (3); se considera que es un factor de mal pronóstico respecto de la calidad de vida, menor supervivencia y reducción en la tolerancia o respuesta al tratamiento (2-4).

La pérdida de peso en el sujeto con cáncer es variable, dependiendo de la localización y el tipo de tumor, y su mayor prevalencia corresponde a quienes presentan tumores sólidos de tipo gástrico, pancreático, pulmón, colorrectal o de cabeza y cuello (5). En enfermos con cáncer de páncreas, el 80% ha perdido al menos el 10% del peso corporal cuando se diagnostican y el síndrome de caquexia está presente en el 20-25% de los casos (6). La pérdida de peso es tan frecuente que puede afectar hasta al 86% de los pacientes con cáncer en las últimas 1-2 semanas de vida (7).

La presencia de pérdida de masa muscular, definida como sarcopenia, quedó establecida como la reducción de la masa muscular en más de 2 desviaciones estándar respecto de la de adultos sanos (8). Actualmente sabemos que la sarcopenia se asocia, en sujetos con enfermedades no malignas, con discapacidad y mayor mortalidad (9) y, cuando se asocia como obesidad—enfermedad conocida como obesidad sarcopénica— nos encontramos con la peor situación, pues combina los riesgos de la obesidad junto a los de la sarcopenia (10-12). En los pacientes con caquexia cancerosa, aunque suele existir una depleción tanto del compartimento graso como magro, es la pérdida de masa muscular esquelética la que más incide sobre su calidad de vida y función, y está asociada a una peor evolución y menor supervivencia (2, 13-16).

FISIOPATOLOGÍA DE LA CAQUEXIA CANCEROSA: PAPEL DEL MÚSCULO-SARCOPENIA

En los pacientes con cáncer, una serie de factores aumentan la respuesta catabólica, que conduce a una movilización no sostenible de grasas y músculo que lleva, a su vez, a la pérdida muscular, la cual produce una mortalidad y morbilidad significativas (17). Entre estos factores destacan la progresión tumoral, comorbilidades, edad avanzada, mala condición física y déficits nutricionales, así como el tratamiento médico aplicado (18), contribuyendo también el consumo de nutrientes por el propio tumor (17). Se produce una alteración en el metabolismo de aminoácidos y proteínas que conlleva un aumento de la proteólisis, reducción de la síntesis proteica y del transporte de AA, junto con una mayor oxidación de los AARR de origen muscular. Asimismo, la liberación de mediadores inflamatorios contribuye a un aumento de la apoptosis muscular y también se produce una reducción en la capacidad regeneradora del músculo (19). La ruta que probablemente sea más afectada en el proceso de pérdida muscular es la degradación proteica mediada por la activación de la vía de proteasoma ubiquitina dependiente (20).

Existen muchas señales intracelulares implicadas en el recambio proteico y, por tanto, en la pérdida muscular (21). Entre otras, destacan las citocinas inflamatorias secretadas por el sistema inmune como el TNF-alfa o la IL1, o el propio tumor—factores catabólicos específicos del tumor de tipo PIF (22)—, que activan enzimas que inducen el recambio proteico en el músculo esquelético. El TNF-alfa y la IL1 están involucrados en dos vías metabólicas: la del factor nuclear kB y la de la MAPK p38, que median en la degradación de la proteína estructural muscular y también en la inhibición de la síntesis proteica (23). Junto a las citocinas, la degradación proteica se acentúa y la síntesis proteica se reduce por la acción de un miembro de la familia de los TGF-beta: la miostatina (19). Asimismo, con frecuencia están frenadas señales anabólicas como las producidas a través del IGF-1 y la testosterona (24-27). Otra vía catabólica muscular que puede estar implicada es mediante la acción de la angiotensina II. En pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina produce aumento tanto en la grasa subcutánea como en la masa muscular de pacientes caquéticos.

En relación con el tratamiento médico aplicado, es conocido el papel de los corticoides en dosis elevadas, que producen pérdida muscular y resistencia insulínica (28). Asimismo, el tratamiento del cáncer se dirige cada vez más hacia mecanismos moleculares responsables de la proliferación celular de tipo vía de la PI3K, AKT y del mTOR, asociadas con la iniciación del cáncer, pero también con la activación del anabolismo proteico en el músculo (29-31). Por lo anterior, parece razonable anticipar que la pérdida de masa muscular podría ser una toxicidad significativa de las drogas dirigidas a las vías descritas (17).

Respecto de las modificaciones en la morfología y estructura del músculo en el paciente oncológico con caquexia existen algunos datos. El músculo esquelético está compuesto por fibras

musculares que se clasifican según su velocidad de contracción y el tipo de metabolismo energético que mayormente utilizan. Las fibras pueden ser de contracción lenta o de tipo I o de contracción rápida de tipo II. En general, las fibras de tipo I y IIa son aeróbicas y utilizan la fosforilación oxidativa como principal energía, mientras que las fibras tipo IIx y IIb son anaeróbicas. El porcentaje y morfología de fibra mayoritaria en un músculo determina su capacidad funcional. Factores ambientales y sobrevenidos pueden provocar cambios musculares en el tipo de fibra y en su morfología, lo que puede alterar su funcionalidad e influir en los síntomas clínicos del paciente (32). Existe alguna evidencia sobre que la fibra muscular se afecta selectivamente respecto de su tipo en la caquexia cancerosa (33-34). La pérdida de proteína muscular lleva a un encogimiento de la fibra muscular y a una reducción de su grosor, lo que conduce a los grupos musculares a cambios respecto de la composición de sus fibras y a una pérdida marcada de la capacidad aeróbica (VO_2 máximo) tanto en sujetos sanos como en pacientes con cáncer (35-36). Los músculos que contienen fibras rápidas de tipo II como el tibial anterior y el gastrocnemio se pierden con más rapidez que los de fibras lentas de tipo I, como el sóleo, en la caquexia, debido a un aumento de la oxidación y degradación proteica en respuesta a estímulos en las fibras de tipo II motivados por la caquexia (37).

Para concluir este apartado, debemos decir que, junto a la masa muscular esquelética, otros tejidos se ven afectados en la caquexia cancerosa, interactuando con el músculo; siguiendo a Argilés y cols. (19), haremos un breve repaso.

A nivel del sistema nervioso central, en el cerebro se produce anorexia, síntoma marcado del síndrome de caquexia-anorexia. Es debida a una alteración de determinados mediadores hipotalámicos, junto a una posible hipoosmia o disgeusia. Puede asociarse además una disfunción cardíaca, con atrofia cardíaca, reducción en la inervación del corazón, aumento del consumo energético y una posible liberación de mediadores inflamatorios. Puede haber un incremento de la termogénesis con ineficiencia energética, debido a un aumento y estímulo del tejido adiposo marrón (proteínas desacoplantes, UCP). En el aparato digestivo, puede ocurrir una pérdida de su función como barrera intestinal, con alteración en la producción de grelina y liberación de moléculas inflamatorias, así como malabsorción intestinal. El hígado puede contribuir en la respuesta de fase aguda, con reducción de la síntesis de proteínas de tipo albúmina, liberación de proteínas de fase aguda, así como mediadores de inflamación, participando en ciclos fútiles metabólicos consumidores de energía. Para concluir, el tejido adiposo colabora con el proceso de emaciación, mediante el aumento de la lipólisis, liberación de ácidos grasos y mediadores de la inflamación.

DIAGNÓSTICO DE LA SARCOPENIA. PÉRDIDA DE MASA MUSCULAR

Es importante definir unos valores de referencia de pérdida de masa muscular que, desde un punto de vista clínico y epidemiológico, sean significativos respecto a la población sana de

referencia, ajustados por edad y sexo. Dichos valores pueden luego normalizarse según parámetros de composición corporal, en general basados en la altura del individuo. Mediante ellos podremos comparar resultados obtenidos en diferentes poblaciones, mejorando la validez externa de nuestros estudios y datos clínicos.

Hemos comentado que la entidad clínica sarcopenia quedó establecida a través de criterios DXA y con marcado acento epidemiológico-estadístico como la reducción en la masa muscular en más de 2 desviaciones estándar respecto de la de adultos sanos (8). En pacientes con cáncer existe poca bibliografía respecto a valores de referencia de depleción muscular en relación con diferentes factores pronósticos de evolución (38,39), pero, en general, una regla aceptada es la presencia de un valor absoluto por debajo del p5 percentil (2). Diferentes métodos aceptados con sus puntos de corte específicos son:

1. Por antropometría, el área muscular media del brazo $< 32 \text{ cm}^2$ y $< 18 \text{ cm}^2$, para hombres y mujeres, respectivamente (40).
2. Por DXA, un índice muscular esquelético apendicular –4 extremidades– $< 7,26 \text{ kg/m}^2$ e $< 5,45 \text{ kg/m}^2$ para hombres y mujeres, respectivamente (8).
3. Por BIA, un índice de masa libre de grasa corporal, excluido hueso, $< 14,6 \text{ kg/m}^2$ e $< 11,4 \text{ kg/m}^2$ para hombres y mujeres, respectivamente (41).
4. Por técnica de imagen mediante TC, el índice muscular esquelético lumbar (véase más adelante), $< 52,4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ e $< 38,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ para hombres y mujeres, respectivamente (42).

Respecto a la técnica de evaluación de la masa muscular mediante TC, esta ha adquirido especial relevancia en los últimos tiempos (43,44), fundamentalmente porque se aprovecha la TC efectuada previamente al paciente y realizada por motivos clínico-diagnósticos. Lo anterior confiere la certeza de que el diagnóstico de la sarcopenia precede al posible desenlace o evolución, permitiendo estudios de cohortes prospectivos o retrospectivos. Se suele utilizar una imagen de TC de corte transversal a la altura de la tercera vértebra lumbar y, analizando los músculos de esa zona (psoas, erector *spinae*, *quadratus lumborum*, *transversus abdominis*, oblicuos externo e interno y rectos abdominales), medimos su área y características densitométricas –unidades Hounsfield y sus umbrales–, tras su integración en diversos programas informáticos existentes en el mercado. Una vez calculada el área muscular a ese nivel (cm^2), se normaliza por la altura en m^2 , obteniendo el índice musculoesquelético L3 (cm^2/m^2).

Asimismo, se han desarrollado y validado ecuaciones de regresión (44) que extrapolan los datos obtenidos en el corte L3 para predecir desde el punto de vista de la composición corporal tanto la masa libre total de grasa como la masa grasa total (en kg). También se han fijado los valores de corte del índice musculoesquelético en L3 sexo-específicos que se correlacionan con la composición corporal global para definir la sarcopenia y sus implicaciones clínicas (42). Como veremos, estos valores de corte se han asociado a evolución desfavorable en pacientes con cáncer (13,45).

IMPACTO DE LA SARCOPENIA. PÉRDIDA DE MASA MUSCULAR EN LA EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES CON CÁNCER

Desde hace mucho tiempo se conoce, fundamentalmente por estudios observacionales, una asociación entre la desnutrición y una evolución desfavorable en multitud de enfermedades. Se pueden citar como clásicos la publicación en 1936 de Studley (46), así como, entre muchas, las posteriores en 1980 de Buzby y cols. (47) y de Baker y cols. (48) en 1982. En pacientes con cáncer se asiste a la misma situación, relacionándose la pérdida de peso con una evolución negativa: a mayor pérdida, menor supervivencia (49). Un bajo MNA también se asocia a peor pronóstico (50). El papel de la BIA como factor pronóstico es destacado, y se relaciona un ángulo de fase reducido con una peor evolución (51-58).

Asumiendo que la masa libre de grasa corporal representa el volumen de distribución de la mayoría de la medicación citotóxica empleada en quimioterapia, podemos entender que la pérdida de peso sea pronóstica de una mayor toxicidad del tratamiento (59). Prado y cols. (49) demostraron que en pacientes con cáncer de mama que recibían tratamiento con capecitabina, una masa muscular reducida era predictora de toxicidad dosis-limitante de la droga. El número de publicaciones que relacionan la presencia de sarcopenia con interrupción de la quimioterapia o con la necesidad de reducción de su dosis se ha ido incrementando en más de un 20% (60-62).

Se ha identificado a la sarcopenia como un factor predictor de mayor mortalidad (63). Algunos autores, empleando los valores de corte del índice musculoesquelético lumbar L3, lo han demostrado (42,64). El riesgo de mortalidad, presente en sarcopénicos con bajo peso y normopeso, se incrementa cuando a la sarcopenia se asocia sobrepeso u obesidad (64).

La sarcopenia también ha mostrado ser un factor pronóstico independiente de menor supervivencia en cánceres específicos como el de páncreas (13), tracto biliar (61,65), carcinoma adrenocortical (14), pulmón (64), colorrectal (64), en pacientes ingresados para resección de metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal (66) y en aquellos que padecen carcinoma hepatocelular con sarcopenia diagnosticada por TC respecto a los que no tienen sarcopenia (67). Un trabajo reciente muestra asimismo que, en pacientes con carcinomatosis peritoneal por cáncer colorrectal, a quienes se practica una cirugía citoreductora con quimioterapia intraperitoneal hipertérmica y que tienen depleción de músculo esquelético (TC en L3) presentan mayor riesgo de complicaciones postoperatorias graves (68). Respecto de datos obtenidos mediante imagen de TC, el valor absoluto y cuantificable de atenuación de la radiación en los músculos también se ha asociado con la supervivencia (64,69) y con el tiempo de hospitalización (70).

TRATAMIENTO DE LA CAQUEXIA CANCEROSA: PÉRDIDA MUSCULAR Y SARCOPENIA

En la mayoría de los pacientes con cáncer, la caquexia es de causa multifactorial y como tal ha de ser tratada. De un lado, tene-

mos una reducción de la ingesta con menor aporte de energía, proteínas y micronutrientes, que requerirá una normalización de la ingesta mediante un adecuado soporte nutricional y estímulo del apetito. También suele haber una disminución en la actividad física, lo que se traduce en una reducción de la masa muscular esquelética, por lo que debemos estimular en lo posible el ejercicio físico mediante entrenamiento programado. El efecto del tumor, y también sus tratamientos específicos, provocan una inflamación sistémica que afecta a la masa magra celular con daño especial al músculo esquelético, lo que requiere un tratamiento anticatabólico que mitigue la inflamación; asimismo, el tratamiento antineoplásico puede reducir la acción proinflamatoria de la masa tumoral. Junto a lo anterior, se debe actuar sobre toda la comorbilidad que incide en el paciente neoplásico y que genera balances energéticos y nitrogenados negativos. Ejemplo de lo anterior, entre otros muchos, puede ser la presencia de infecciones asociadas, encamamiento prolongado o depresión reactiva.

Por tanto, la acción sobre la caquexia ha de ser combinada, actuando sobre todos los posibles factores causales. Las terapias evaluadas hasta la fecha intentan actuar bien como estimulantes del apetito, frenar la pérdida de peso o revertir los cambios corporales que afectan tanto a su composición como a la función.

Se han empleado agentes progestaciones, la droga más utilizada ha sido el acetato de megestrol (AM). Una revisión Cochrane reciente (71) concluye que el AM utilizado en el síndrome de anorexia-caquexia aumenta el apetito y tiene un ligero efecto sobre la ganancia de peso, sin mejorar la calidad de vida y presentando mayor frecuencia de efectos colaterales en los pacientes tratados con dicha droga. También se ha recurrido a esteroides de tipo prednisolona o dexametasona, con los que se obtiene un aumento del apetito y sensación de bienestar frente a placebo, sin embargo no se produce una ganancia de peso y como efecto colateral puede tener depleción de la masa muscular (72). Los pacientes con cáncer que pierden peso vienen a tener un déficit calórico diario de entre 250-400 kcal (22). En algún estudio se ha sugerido que el empleo de soporte nutricional con dieta energética de 1,5 kcal/ml e hiperproteica puede conseguir, al menos, la estabilización ponderal de los pacientes (73).

También se han empleado terapias combinadas. Los antiinflamatorios no esteroideos se han utilizado, aunque su mecanismo de acción es poco conocido, si bien las prostaglandinas se han postulado como mediadores de la caquexia. Se ha usado AM con ibuprofeno para estimular el apetito y reducir la inflamación sistémica (74) en sujetos con cáncer gastrointestinal, mostrando mayor ganancia de peso que con el uso de AM aislado. Otra asociación ha sido la nutrición enteral oral junto con EPA, que ha mostrado aumento neto de la ingesta (73) y de la actividad física (75). No se observaron beneficios en términos de ganancia de masa magra ni supervivencia, sin embargo análisis *post hoc* demostraron una relación lineal entre niveles plasmáticos de EPA e incremento de la masa magra. Otro tratamiento mixto ha sido el de soporte nutricional (oral y/o intravenoso) junto a indometacina y eritropoyetina para mejorar la anemia (si está presente), viéndose mejoría metabólica, de la composición corporal y de la función física (76).

Una vía de actuación diferente, sobre la acción de la grelina, está siendo estudiada. La grelina estimula el apetito, presenta actividad antiinflamatoria y previene de la pérdida de masa muscular y grasa en la caquexia cancerosa, por lo que potencialmente puede actuar simultáneamente por diferentes mecanismos. Sin embargo, su uso está muy limitado al tratarse de un péptido que requiere la vía parenteral para su administración y que tiene una vida media de 30 minutos, muy corta. Una alternativa sería el empleo de la anamorelina, agonista del receptor de grelina y que puede emplearse por vía oral. En un estudio piloto de diseño cruzado de fase II durante 3 días, la molécula aumentó el apetito, el peso y la calidad de vida en pacientes de cáncer con anorexia-caquexia (77). Una publicación posterior, que integra resultados de dos ensayos clínicos en fase II, analizó su acción durante 12 semanas en pacientes con caquexia cancerosa y mostró un perfil favorable de la respuesta clínica y aumento de la masa magra (78).

Otras vías metabólicas de acción sobre la caquexia están siendo estudiadas actualmente en ensayos clínicos. Algunas están enfocadas hacia el músculo (miostatina, andrógenos), otras en la inflamación (citocinas) o sobre mecanismos de acción no bien dilucidados (inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, betabloqueantes, etc.).

Finalmente, comentaremos brevemente el papel del ejercicio en el paciente con cáncer. Muchos enfermos tienen limitada la actividad física y pasan menos de 3 horas al día de pie o caminando (79). La actividad física es esencial para regular el anabolismo muscular, el metabolismo energético y la sensibilidad a la insulina. Se ha sugerido que puede ser una contramedida para prevenir la caquexia y, dependiendo del tipo de ejercicio, restaurar tanto la fuerza como la resistencia muscular. Un ensayo clínico mostró que, en pacientes con cáncer avanzado, el ejercicio físico es posible y aunque la fatiga no se redujo, el rendimiento físico mejoró significativamente (80). Se ha sugerido que el ejercicio físico tanto aeróbico como de resistencia sea incorporado en el tratamiento de la caquexia, sin embargo la experiencia con tales programas es limitada (81).

BIBLIOGRAFÍA

- Evans WJ, Morley JE, Argiles J, et al. Cachexia: a new definition. *Clin Nutr* 2008;27:793-9.
- Fearon K, Strasser F, Anker SD, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol* 2011;12: 489-95.
- Von Haehling S, Anker SD. Cachexia as a major underestimated and unmet medical need: facts and numbers. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2010;1:1-5.
- Ross PJ, Ashley S, Norton A, et al. Do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for lung cancers? *Br J Cancer* 2004;90:1905-11.
- Dewys WD, Begg C, Lavin PT, et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Med* 1980;69:491-7.
- Fearon KC, Voss AC, Hustead DS. Definition of cancer cachexia: effect of weight loss, reduced food intake, and systemic inflammation on functional status and prognosis. *Am J Clin Nutr* 2006;83:1345-50.
- Teunissen SC, Wesker W, Kruiwagen C, et al. Symptom prevalence in patients with incurable cancer: a systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2007;34:94-104.
- Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol* 1998;147:755-63.
- Roubenoff R. Sarcopenia: effects on body composition and function. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003;58:1012-17.
- Kyle UG, Pirlich M, Lochs H, Schuetz T, Pichard C. Increased length of hospital stay in underweight and overweight patients at hospital admission: a controlled population study. *Clin Nutr* 2005;24:133-42.
- Baumgartner RN, Wayne SJ, Waters DL, Janssen I, Gallagher D, Morley JE. Sarcopenic obesity predicts instrumental activities of daily living disability in the elderly. *Obes Res* 2004;12:1995-2004.
- Roubenoff R. Sarcopenic obesity: the confluence of two epidemics. *Obes Res* 2004;12:887-88.
- Tan BH, Birdsell LA, Martin L, Baracos VE, Fearon KC. Sarcopenia in an overweight or obese patient is an adverse prognostic factor in pancreatic cancer. *Clinical Cancer Research* 2009;15(22):6973-9.
- Miller BS, Ignatowski KM, Daignault S, Lindland C, Doherty M, Gauger PG, et al. Worsening central sarcopenia and increasing intra-abdominal fat correlate with decreased survival in patients with adrenocortical carcinoma. *World Journal of Surgery* 2012;36(7):1509-16.
- Kilgour RD, Viganò A, Trutschnigg B, Lucar E, Borod M, Morais JA. Handgrip strength predicts survival and is associated with markers of clinical and functional outcomes in advanced cancer patients. *Support Care Cancer* 2013;21:3261-70.
- Macciò A, Madeddu C, Mantovani G. Current pharmacotherapy options for cancer anorexia and cachexia. *Expert Opin Pharmacother* 2012;13:2453-72.
- Fearon K, et al. *Nat Rev Clin Oncol*. 2013;10:90-99; published online 4 December 2012; doi:10.1038/nrclinonc.2012.209.
- Dodson S, et al. Muscle wasting in cancer cachexia: clinical implications, diagnosis, and emerging treatment strategies. *Annu Rev Med* 2011;62:265-79.
- Josep M, Argilés, Silvia Busquets, Britta Stemmler et al. Cancer cachexia: understanding the molecular basis. *Nature Rev Cancer* 2014;754-62.
- Argilés, JM, López-Soriano, FJ. The ubiquitin-dependent proteolytic pathway in skeletal muscle: its role in pathological states. *Trends Pharmacol Sci* 1996;17:223-6.
- Egerman, MA, Glass DJ. Signaling pathways controlling skeletal muscle mass. *Crit. Rev. Biochem. Mol Biol* 2014;49:59-68.
- Fearon KCH. Cancer cachexia: Developing multimodal therapy for a multidimensional problem. *Eur J Cancer* 2008;44:1124-32.
- Glass, DJ. Signaling pathways perturbing muscle mass. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010;13:225-9.
- Morley JE, Thomas DR, Wilson MM. Cachexia: pathophysiology and clinical relevance. *Am J Clin Nutr* 2006;83:735-43.
- Tisdale MJ. Mechanisms of cancer cachexia. *Physiol Rev* 2009;89:381-410.
- Simons JP, Schols AM, Buurman WA, Wouters EF. Weight loss and low body cell mass in males with lung cancer: relationship with systemic inflammation, acute-phase response, resting energy expenditure, and catabolic and anabolic hormones. *Clin Sci (Lond)*. 1999;97:215-23.
- MacDonald N, Easson AM, Mazurak VC, et al. Understanding and managing cancer cachexia. *J Am Coll Surg* 2003;197:143-16.
- Hasselgren, PO. Glucocorticoids and muscle catabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1999;2:201-5.
- Bodine, SC, Stitt TN, González M, et al. Akt/mTOR pathway is a crucial regulator of skeletal muscle hypertrophy and can prevent muscle atrophy in vivo. *Nat Cell Biol* 2001;3:1014-9.
- Glass, D. J. PI3 kinase regulation of skeletal muscle hypertrophy and atrophy. *Curr Top Microbiol Immunol* 2010;346:267-78.
- Trendelenburg, AU, Meyer A, Rohner D, Boyle J, Hatakeyama S, Glass DJ. Myostatin reduces Akt/TORC1/p70S6K signaling, inhibiting myoblast differentiation and myotube size. *Am J Physiol Cell Physiol* 2009;296:C1258-70.
- Johns N, Stephens, NA, Fearon, KCH. Muscle wasting in cancer. *Int J Biochem & Cell Biol* 2013;45:2215-29.
- Clarke BA, Drujan D, Willis MS, Murphy LO, Corpina RA, Burova E, et al. The E3 Ligase MuRF1 degrades myosin heavy chain protein in dexamethasone-treated skeletal muscle. *Cell Metabolism* 2007;6(5):376-85.
- Cohen S, Brault JJ, Gygi SP, Glass DJ, Valenzuela DM, Gartner C, et al. During muscle atrophy, thick, but not thin, filament components are degraded by MuRF1-dependent ubiquitylation. *Journal of Cell Science* 2009;185(6):1083-95.
- Pette D, Staron RS. Transitions of muscle fiber phenotypic profiles. *Histochemistry and Cell Biology* 2001;115(5):359-72.
- Weber MA, Kinscherf R, Krakowski-Roosen H, Aulmann M, Renk H, Kunkele A, et al. Myoglobin plasma level related to muscle mass and fiber composition: a clinical marker of muscle wasting? *Journal of Molecular Medicine (Berlin)* 2007;85(8):887-96.
- Yu Z, Li P, Zhang M, Hannink M, Stamler JS, Yan Z. Fibre type-specific nitric oxide protects oxidative myofibres against cachectic stimuli. *PLoS ONE* 2008;7,3(5):e2086.

38. Prado CM, Birdsall LA, Baracos VE. The emerging role of computerized tomography in assessing cancer cachexia. *Curr Opin Support Palliat Care* 2009;3:269-75.
39. Prado CM, Baracos VE, McCargar LJ, et al. Body composition as an independent determinant of 5-fluorouracil-based chemotherapy toxicity. *Clin Cancer Res* 2007;13: 3264-8.
40. Jette M. Guide for Anthropometric Measurements of Canadian Adults. Montreal: C.T. Management & Consultant; 1983.
41. Janssen I, Heymsfield SB, Ross R. Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons associated with functional impairment and physical disability. *J Am Geriatric Soc* 2002;50:889-96.
42. Prado CM, Lieffers JR, McCargar LJ, Reiman T, Sawyer MB, Martin L, 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.
43. Mitsiopoulos N, Baumgartner RN, Heymsfield SB, Lyons W, Gallagher D, Ross R. Cadaver validation of skeletal muscle measurement by magnetic resonance imaging and computerized tomography. *J Appl Physiol* (1985) 1998;85(1):115-22.
44. Mourtzakis M, Prado CM, Lieffers JR, Reiman T, McCargar LJ, Baracos VE. 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 = Physiol Appl Nutr Metab* 2008;33(5):997-1006.
45. Lieffers JR, Bathe OF, Fassbender K, Winget M, Baracos VE. Sarcopenia is associated with postoperative infection and delayed recovery from colorectal cancer resection surgery. *Br J Cancer* 2012;107(6):931-6.
46. Studley HO. Percentage of weight loss. A basic indicator of surgical risk in patients with chronic peptic ulcer. *JAMA* 1936;106:458-60.
47. Buzby GP, Mullen JL, Matthews DC, Hobbs CL, Rosato EF. Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery. *Am J of Surgery* 1980;139:160-67.
48. Baker JP, Detsky AS, Wesson DE, Wolman SL, Stewart S, Whitewall J, et al. Nutritional assessment. A comparison of clinical judgment and objective measurements. *New Engl J Med* 1982;306:969-72.
49. Prado CM, Baracos VE, McCargar LJ, et al. Sarcopenia as a determinant of chemotherapy toxicity and time to tumor progression in metastatic breast cancer patients receiving capecitabine treatment. *Clin Cancer Res* 2009; 15:2920-6.
50. Gioulbasanis I, Martin L, Baracos VE, Thezenas S, Koinis F, Senesse P. Nutritional assessment in overweight and obese patients with metastatic cancer: Does it make sense? *Ann Oncol* 2015;26(1):217-21.
51. Davis MP, Yavuzsen T, Kohshknabi D, Kirkova J, Walsh D, Lasheen W, et al. Bioelectrical impedance phase angle changes during hydration and prognosis in advanced cancer. *Am J Hosp Palliat Care* 2009;26:180-7.
52. Gupta D, Lis CG, Dahlk SL, Vashi PG, Grutsch JF, Lammersfeld CA. Bioelectrical impedance phase angle as a prognostic indicator in advanced pancreatic cancer. *Br J Nutr* 2004;92:957-62.
53. Gupta D, Lammersfeld CA, Burrows JL, Dahlk SL, Vashi PG, Grutsch JF, et al. Bioelectrical impedance phase angle in clinical practice: Implications for prognosis in advanced colorectal cancer. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1634-8.
54. Gupta D, Lammersfeld CA, Vashi PG, King J, Dahlk SL, Grutsch JF, et al. Bioelectrical impedance phase angle as a prognostic indicator in breast cancer. *BMC Cancer* 2008;8:249.
55. Gupta D, Lammersfeld CA, Vashi PG, King J, Dahlk SL, Grutsch JF, et al. Bioelectrical impedance phase angle in clinical practice: Implications for prognosis in stage IIIB and IV non-small cell lung cancer. *BMC Cancer* 2009;9:37.
56. Norman K, Stobäus N, Zocher D, Bosy-Westphal A, Szramek A, Scheufele R, et al. Cutoff percentiles of bioelectrical phase angle predict functionality, quality of life, and mortality in patients with cancer. *Am J Clin Nutr* 2010;92:312-9.
57. Paiva SI, Borges LR, Halpern-Silveira D, Assuncao MC, Barros AJ, Gonzalez MC. Standardized phase angle from bioelectrical impedance analysis as prognostic factor for survival in patients with cancer. *Support Care Cancer* 2010;19:187-92.
58. Santarpia L, Marra M, Montagnese C, Alfonsi L, Pasanisi F, Contaldo F. Prognostic significance of bioelectrical impedance phase angle in advanced cancer: Preliminary observations. *Nutrition* 2009; 25:930-1.
59. Ross PJ, Ashley S, Norton A, et al. Do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for lung cancers? *Br J Cancer* 2004; 90:1905-11.
60. Huillard O, Mir O, Peyromaure M, Tlemsani C, Giroux J, Boudou- Rouquette P, et al. Sarcopenia and body mass index predict sunitinib- induced early dose-limiting toxicities in renal cancer patients. *Br J Cancer* 2013;108:1034-41.
61. Mir O, Coriat R, Blanchet B, Durand JP, Boudou-Rouquette P, Michels J, et al. Sarcopenia predicts early dose-limiting toxicities and pharmacokinetics of sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma. *PLoS One* 2012;7:e37563.
62. Massicotte MH, Borget I, Broutin S, Baracos VE, Leboulleux S, Baudin E, et al. Body composition variation and impact of low skeletal muscle mass in patients with advanced medullary thyroid carcinoma treated with vandetanib: Results from a placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:2101-8.
63. Parsons HA, Baracos VE, Dhillon N, Hong DS, Kurzrock R. Body composition, symptoms, and survival in advanced cancer patients referred to a phase I service. *PLoS One* 2012;7:e29330.
64. Martin L, Birdsall L, MacDonald N, Reiman T, Clandinin MT, McCargar L, et al. Cancer cachexia in the age of obesity: skeletal muscle depletion is a powerful prognostic factor, independent of body mass index. *Journal of Clinical Oncology* 2013;31(12):1539-47.
65. Mir O, Coriat R, Dhooge M, Perkins G, Boudou-Rouquette P, Brezault C, et al. Feasibility of gemcitabine and oxaliplatin in patients with advanced bil- iary tract carcinoma and a performance status of 2. *Anticancer Drugs* 2012b;23(7):739-44.
66. Van Vledder MG, Levolger S, Ayez N, Verhoef C, Tran TC, IJzermans JN. Body composition and outcome in patients undergoing resection of colorectal liver metastases. *Brit J Surg* 2012;99(4):550-7.
67. Meza-Junco J, Montano-Loza AJ, Baracos VE, et al. Sarcopenia as a prognostic index of nutritional status in concurrent cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Clin Gastroenterol* 2013;47(10):861-70.
68. Van Vugt JL, Braam HJ, van Oudheusden TR, et al. Skeletal Muscle Depletion is Associated with Severe Postoperative Complications in Patients Undergoing Cytoreductive Surgery with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Peritoneal Carcinomatosis of Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol* 2015 Oct;22(11):3625-31.
69. Sabel MS, Lee J, Cai S, Englesbe MJ, Holcombe S, Wang S. Sarcopenia as a prognostic factor among patients with stage III melanoma. *Annals of Surgical Oncology* 2011;18(13):3579-85.
70. Cawthon PM, Fox KM, Gandra SR, Delmonico MJ, Chiou CF, Anthony MS, et al. Health, aging and body composition study. Do muscle mass, muscle density, strength, and physical function similarly influence risk of hospitalization in older adults? *Journal of the American Geriatrics Society* 2009;57(8):1411-9.
71. Ruiz García V, López-Briz E, Carbonell Sanchis R, Gonzalez Perales JL, Bort-Martí S. Megestrol acetate for treatment of anorexia-cachexia syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 3. Art. No.: CD004310. DOI: 10.1002/14651858.CD004310.pub.
72. Willox JC, Corr J, Shaw J, et al. Prednisolone as an appetite stimulant in patients with cancer. *Br Med J* 1984;288(6410):27.
73. Fearon KC, von Meyenfeldt M, Moses AGW, et al. An energy and protein dense, high n-3 fatty acid oral supplement promotes weight gain in cancer cachexia: a randomised double blind trial. *Gut* 2003;52:1479-86.
74. McMillan DC, Wigmore SJ, Fearon KCH, et al. A prospective randomised study of megestrol acetate and ibuprofen in gastrointestinal cancer patients with weight loss. *Br J Cancer* 1999;79:495-00.
75. Moses AW, Slater C, Preston T, et al. Reduced total energy expenditure and physical activity in cachectic patients with pancreatic cancer can be modulated by an energy and protein dense oral supplement enriched with n3 fatty acids. *Br J Cancer* 2004;90:996-1002.
76. Lundholm K, Daneryd P, Bosaeus I, et al. Palliative nutritional intervention in addition to cyclooxygenase and erythropoietin treatment for patients with malignant disease: effects on survival, metabolism, and function. *Cancer* 2004;100:1967-77.
77. García JM, Friend J, Allen S. Therapeutic potential of anamorelin, a novel, oral ghrelin mimetic, in patients with cancer-related cachexia: a multicenter, randomized, double-blind, crossover, pilot study. *Support Care Cancer* 2013; 21:129-37.
78. García JM, Boccia RV, Graham CD, Yan Y, Manning Duus E, Allen S, et al. *Lancet Oncol* 2015;16:108-16.
79. Ferrioli E, Skipworth RJ, Hendry P, Scott A, Stensteth J, Dahale M et al. Physical activity monitoring: a responsive and meaningful patient-centered outcome for surgery, chemotherapy, or radiotherapy? *J. Pain Symptom Manage* 2012; 43:1025-35.
80. Oldervoll LM, Loge JH, Lydersen S, Paltiel H, Nygaard UV, Oredalen et al. Physical exercise for cancer patients with advanced disease: a randomized controlled trial. *Oncologist* 2011;16:1649-1657.
81. Argilés JM, Busquets S, López-Soriano FJ, Costelli P, Penna F. Are there any benefits of exercise training in cancer cachexia? *J. Cachexia Sarcopenia Muscle* 2010;3:73-6.