

# Kanser Kaşeksisi: Etiyopatogenez ve Klinikte Az Bilinen Komplikasyonlar: Sistemik Derleme

## Cancer Cachexia: Etiopathogenesis & Clinically Ignored Complications: Systematic Review

<sup>id</sup> Onur Yazdan BALÇIK<sup>a</sup>, <sup>id</sup> Sabri BARUTCA<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji BD, Aydın, TÜRKİYE

**ÖZET** Kaşeksi, kanser hastalarında yüksek oranda morbidite ve mortaliteye sebep olan karmaşık bir metabolik sendromdur. Kaşeksi, çok sayıda fonksiyonel, metabolik ve immünolojik bozukluklarla seyretmekle kalmayıp tedavi toleransı ve toksisitesini de olumsuz etkilemektedir. Kanser kaşeksisinin oluşumunda interlökin-1 (IL-1), IL-6, tümör nekrozis faktörü-alfa (TNF- $\alpha$ ) gibi proinflamatuvar sitokinler ve TNF ile ilişkili zayıf apoptoz indükleyicisi reseptörü Fn14 rol oynamaktadır. Tümör hücrelerince üretilen lipid mobilize edici faktör, yağ dokusunu azaltırken, kas kaybından ise ubiquitin ve Januskinaz-sinyal translayon ve transkripsiyon yolağı ve kemik metastazlarında salgılanan transforme edici büyüme faktörü betanın katkısının olduğu düşünülmektedir. Bağırsak mikrobiyotasının da kaşeksi gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Kaşekside serotonin, dopamin, histamin ve kalsitonin gen-ilişkili peptid gibi nörotransmitterlerin ve ghrelin, leptin, kortikotropin salıcı faktör, nöropeptid Y, alfa-melanosit uyarıcı hormon gibi hormonların artışı sonucunda anoreksiye yatkınlık oluşmaktadır. Kanser kaşeksisinde kas kaybının yanında göz ardı edilen birçok klinik etki vardır. Kalp yetersizliği, trombositoz ve endotel geçirgenliğinde artış sonucunda oluşan koagülasyona yatkınlık mortaliteye sebep olabilmektedir. Kanser hastalarında artan glukoneogenez, artmış ghrelin üretimi, testosteron eksikliği ve düşük D vitamini seviyeleri glukoz metabolizmasının değişmesine katkıda bulunabilir. Kaşekside nöropati ve otonomik disfonksiyon da oluşabilir. Kaşekside hepatosteatoz ve psikososyal problemler de ortaya çıkabilmektedir. Kanser kaşeksisi patogenezi konusunda daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Özellikle kanser hastalarını takip eden klinisyen hekimler bu süreci daha doğru yönetebilmek için kaşeksi etiopatogenezini ve göz ardı edilen klinik bulgular konusunda bilgi sahibi olmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Kanser; kaşeksi; etiopatogenez; komplikasyonlar

**ABSTRACT** Cachexia is a complicated metabolic syndrome, characterized by increased morbidity and mortality in cancer patients. Many functional, metabolic and immunological disorders accompany, and also the tolerance and toxicities of treatments are negatively affected in cancer cachexia. Proinflammatory cytokines such as interleukin-1 (IL-1), IL-6, tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) and TNF-related weak apoptosis inducer receptor Fn14 play a role in the formation of cancer cachexia. While lipid mobilizing factor produced by tumor cells reduces adipose tissue, it is thought that ubiquitin and Janus kinase-signal transduction and transcription pathway and transforming growth factor beta secreted in bone metastases contribute to muscle loss. Intestinal microbiota may also have a role in the etiopathogenesis of cachexia. In cachexia, a predisposition to anorexia occurs as a result of the increase in neurotransmitters such as serotonin, dopamine, histamine and calcitonin gene-related peptide, and hormones such as ghrelin, leptin, corticotropin-releasing factor, neuropeptide Y, alpha-melanocyte stimulating hormone. Among many ignored clinical effects of cancer cachexia, cardiac insufficiency, hypercoagulation secondary to thrombocytosis and increased endothelial permeability can be mentioned. Increased gluconeogenesis, increased ghrelin production, testosterone deficiency, and low vitamin D levels in cancer patients may contribute to altered glucose metabolism. In cachexia, neuropathy and autonomic dysfunction can emerge hepatosteatosis as psychosocial problems can be seen in cachectic patients. Especially the clinicians who treat and follow the cancer patients should be more acknowledged on the etiopathogenesis and clinically ignored complications of cachexia for better management of this process.

**Keywords:** Cancer; cachexia; etiopathogenesis; clinical complications

**Correspondence:** Onur Yazdan BALÇIK

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji BD, Aydın, TÜRKİYE/TURKEY

E-mail: yazdanbalcik@hotmail.com



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medicine.

Received: 21 Mar 2021

Received in revised form: 20 Aug 2021

Accepted: 27 Aug 2021

Available online: 08 Sep 2021

2458-8733 / Copyright © 2021 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Kaşeksi, Eski Yunanca'da "kötü şeyler" anlamına gelen "kakos" ve "var olma" anlamına gelen "hexus" kelimelerinden türetilmiştir. Güncel olarak en sık ilerleyici ve şiddetli kilo kaybını tanımlamak için kullanılmaktadır.<sup>1</sup> Kaşeksi, tarihsel olarak hastalık öncesi vücut ağırlığının %10'undan fazlasının istemsiz olarak kaybı anlamında kullanılmıştır.<sup>2</sup> Bununla birlikte, salt vücut ağırlığı ölçümü obezite, ödem veya masif tümör gibi nedenlerle kaşeksi maskelenebilir veya olduğundan daha az ciddiymiş gibi algılanabilir.<sup>3,4</sup> Aslında kaşeksi, altta yatan hastalıkla ilişkili karmaşık bir metabolik sendromdur ve yağ kütlesi kaybı olsun veya olmasın kas kaybı ile karakterizedir. Ağırlık kaybı, kaşeksinin önde gelen bir klinik bulgusudur.<sup>5</sup>

Pankreas, özofagus, mide, akciğer, karaciğer ve kolon kanserleri dünya genelinde kanser ölümlerinin en az yarısından sorumludur ve bu hastalarda kaşeksi çok sık ortaya çıkmaktadır. Kaşeksi, kanser hastalarında çok sayıda fonksiyonel, metabolik ve immün bozukluklarla seyreden komorbidite sebebi olmakla kalmayıp, kanser tedavilerine olan toleransı azaltır ve komplikasyonları da artırır. Sonuç olarak, hastaların yaşam kaliteleri düşerek, fiziksel, duygusal ve sosyal iyilik hâlleri gerileyerek, daha fazla tedavi ve bakım ihtiyaçları ortaya çıkar.<sup>6</sup>

Bu makalede, kanser kaşeksinin patogenezinin incelenmesi ve kaşeksinin göz ardı edilen veya iyi tanımlanmamış klinik etki ve sonuçlarının incelenmesi amaçlanmıştır. Makalenin hazırlanmasında PubMed ve Google Scholar veritabanları üzerinden literatür taraması gerçekleştirildi. Aşağıdaki kavramlar için standartlaştırılmış terimler ve anahtar kelimeler kullanıldı: Onkoloji, kanser, kaşeksi ve patogeneze. Literatür taramaları Ocak-Şubat 2021 tarihleri arasında tamamlandı. Konuyla ilgili makalelerin başlık ve özetleri değerlendirildikten sonra referans alınacak olanların tam metinleri incelendi.

## PATOGENEZ VE HÜCRESEL DEĞİŞİKLİKLER

### SİTOKİNLER, İNFLAMASYON, HİPERKATOBOLİK DURUM

Birçok çalışma, kanser kaşeksinde gözlenen metabolizma ve vücut kompozisyonu değişikliklerinin altında yatan mekanizmalarına odaklanmıştır.<sup>7</sup> Tek

başına basit kalori kısıtlaması, tipik olarak bazal metabolizmada düşüşe yol açar. Bu durum, sadece kalori eksikliğinin kaşeksiye yol açmadığını düşündürmektedir.<sup>8</sup> Kanser hastalarında bazal metabolizmadaki hızlanma, enerji açığında ortaya çıkan artışı indükler. Akciğer kanserli hastalarda, indirek kalorimetri yöntemi ile ölçülen bazal metabolizmada artışlar bildirilmiştir.<sup>9,10</sup> Yine akciğer kanserli hastalarla yapılan bir çalışmada, olguların %74'ünde bazal metabolizmada yükselme ile %30'unda vücut ağırlığının %10'u ve üzerinde kilo kaybı saptanmıştır.<sup>10</sup>

Çalışmalar, kanser kaşeksinin kısmen karakterize eden hipermetabolik durumla ilişkili bazı metabolik düzensizliklerin esas sorumlusu olarak immün sistem hücrelerince salgılanan sitokinlere işaret etmektedir. Bu sitokinler, bazal metabolizmayı artırırken anoreksiyi de tetiklemektedir.<sup>11-14</sup> Tümör nekrozis faktörü-alfa (TNF- $\alpha$ ), interlökin 1 beta (IL-1 $\beta$ ) ve IL-6, kanser kaşeksinin gelişiminde etkili başlıca sitokinler arasındadır.<sup>15</sup>

Kanser kaşeksinin ile serum sitokinlerini inceleyen çalışmalarda, periferik kan mononükleer hücre sitokin konsantrasyonlarında, özellikle TNF-alfa ve IL-6 düzeylerinde yükselmeler tespit edilmiştir.<sup>16-20</sup> Küçük hücreli dışı akciğer kanserli ve %10'dan fazla kilo kaybı saptanan olgularda yapılan bir çalışmada; TNF reseptörü (TNFR), IL-6, C-reaktif protein (CRP) ve diğer bazı adezyon moleküllerinin plazma konsantrasyonlarında artışla karakterize sistemik inflamasyon bildirildi.<sup>19</sup> Nüks veya metastatik prostat kanseri olan hastalarda da remisyonda olanlara göre serum IL-6 seviyelerinde artışlar bildirilmiştir. Çalışma popülasyonunda, IL-6 seviyelerindeki artışla serum albumin, total protein ve hemoglobin seviyelerinde azalma, düşük beden kitle indeksi ve performans durumu saptanmıştır. Nüks hastalığı olan olgularda, yüksek serum IL-6 seviyesi anlamlı olarak daha kısa yaşam süreleri ile korelasyon göstermiştir.<sup>21</sup> Pankreas kanseri olan kaşektik hastalarda da benzer gözlemler elde edilmiştir. Akut inflamatuvar yanıtı olan hipermetabolik hastalar, olmayanlara göre periferik kan mononükleer hücrelerinde daha yüksek TNF- $\alpha$  ve IL-6 konsantrasyonları saptanmıştır.<sup>20</sup> TNF ile ilişkili zayıf apoptoz indükleyicisi [TNF related weak inducer of apoptosis (TWEAK)], TNF/TNFR

süper ailesi ile ilişkili bir sitokindir. Preklinik çalışmalarda, TWEAK reseptörü Fn14'tür ve kaşeksi gelişimi ile ilişkili görünmektedir. Aynı zamanda, Fn14'ü hedefleyen antikolar, hayvan modellerinde hayatta kalmayı iyileştirmekte, antineoplastik bir etki kanıtı olmadan yağ ve kas kaybını azaltmaktadır.<sup>22</sup> TNF- $\alpha$  reseptörü Tip I proteini geninden yoksun fare modellerinde tümör implantasyonu oluşturulduğunda, protein yıkımı ve kas kaybı daha az olmaktadır.<sup>23</sup> TNF, kas fonksiyonu ve onarımı için normalde gerekli bir faktör olan miyoblast belirleme proteini 1'in ekspresyonunu inhibe eden transkripsiyon faktörü nükleer faktör kappa B'yi de aktive etmektedir.<sup>24</sup>

### LİPOLİZ VE LİPİD MOBİLİZE EDİCİ FAKTÖR

Yağsız vücut kitlesi kaybı kanser kaşeksisinin önemli bir sonucu olmakla birlikte, yağ kitlesi kaybı da oluşmaktadır. Tümör hücrelerince üretilen lipid mobilize edici faktör (LMF), yağ dokusunun azalmasına katkıda bulunabilir.<sup>25</sup> Bir çalışmada, sadece kilo kaybı olan kanser hastalarının idrarlarında LMF konsantrasyonları saptanmıştır.<sup>26</sup> Adipositlerde LMF'nin, siklik adenozin monofosfat üretimini artırarak yağ dokusunu lipolitik uyarılara duyarlı hâle getirdiği sanılmaktadır.<sup>27</sup> Preklinik çalışmalar, yağ dokusunun oluşumunda ve lipid depolama kapasitesinde tümör kaynaklı bozulma olasılığını öne sürmesine rağmen artmış lipoliz, azalmış lipogenez ve yağ hücresi ölümü primer nedenler arasındadır.<sup>28-30</sup>

### ADENOZİN TRİFOSFAT-UBİKÜİTİN PROTEOZOM YOLAĞI

Hepatoselüler kanser, implante edilmiş sıçanlarda gastrokneki ve ekstansör digitorum longus kaslarında %30'luk kas kaybı gözlenmiştir. Tümör implantasyonundan 7 gün sonra kaslarda serbest ubiküitin ve konjugatları kontrollere göre yüksek bulunmuştur. Kontrol grubuna kıyasla tümörlü hayvanların iskelet kaslarında ubiküitin mRNA seviyelerinde de bir artış görülmüştür.<sup>31,32</sup> Proinflamatuvar sitokinler, TNF ve IL-1 de dâhil olmak üzere, ubiküitin mRNA üretimini uyarmaktadır.<sup>33</sup> Bir kanser kaşeksis hayvan modeli çalışmasında, MG132 adlı bir proteozom inhibitörü ajan ubiküitin-proteozom yolağını inhibe ederek kilo kaybını ve kas atrofisini azaltmıştır.<sup>34</sup>

### JANUSKİNAZ-SİNYAL TRANSLASYON VE TRANSKRİPSİYON YOLAĞI

Januskinazlar (JAK), sinyal translyasyon ve transkripsiyon (STAT) seviye aktivatörünü uyararak hücre içi sitokin sinyallerine aracılık ederler ve JAK/STAT yolağı kanserler ve çeşitli hastalıklarda aktive edilir.<sup>35</sup> Kansere bağlı kas yıkımında da rol oynarlar.<sup>36</sup> Bu yolağı hedeflemenin potansiyel faydalarına ilişkin ön veriler, gemsitabin dirençli ileri evre pankreas kanseri hastalarında plaseboya karşı kapesitabin ve rüksolitinib (bir JAK1/2 inhibitörü) ile yapılan randomize bir Faz II çalışmada elde edilmiştir. Genel sağkalım faydası sağlamasada, rüksolitinib ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %20'si vücut ağırlıklarının yaklaşık %5'ini geri kazanmıştır.<sup>36</sup>

### GENOMİK ANALİZ

Kanser hastalarında kaşeksiyi daha iyi anlamak için RNA profili kullanan bir çalışmada, rektus abdominis kas biyopsilerinde RNA profili yapılmıştır. Bu çalışmada, 83 gen RNA imzası %5'ten fazla kilo kaybı olan hastalarda çalışılmıştır. Egzersizle aktive edilmiş görünen 2 spesifik gen, CaMKII beta ve *TIE1*, doğrudan kilo kaybıyla ilişkilendirilmiştir.<sup>37</sup>

### KAŞEKİNİN GÖZ ARDI EDİLEN KLİNİK ETKİLERİ

Kanser kaşeksis günümüzde çeşitli organları etkileyen sistemik bir hastalık gibi görülmektedir. Kanser kaşeksisinde kalp kasında "re-modelling" ve işlev bozukluğuna yol açacak kalp kası harabiyeti oluşabilir.<sup>38</sup> Aynı zamanda kanser kaşeksis ve/veya tedavi ilişkili kardiyotoksitenin bir sonucu olarak da kalp yetersizliğinin ortaya çıkabildiği düşünülmektedir.<sup>39</sup>

Kanser kaşeksisinde periferik mononükleer hücrelerdeki artış, mortaliteyi etkileyen önemli sonuçlar arasındadır.<sup>40</sup> Kalantar-Zadeh ve ark. kaşeksinin trombositoz ve trombosit aktivasyonuna sebep olduğunu ve koagülasyona bağlı mortaliteninde arttığını gösterdiler.<sup>41,42</sup> Trombosit hiperreaktivitesi, endotelial geçirgenliği de artırarak vasküler stenozla sonuçlanabilir.<sup>43,44</sup>

Kanser kaşeksis, karaciğer fonksiyonunda değişikliklerle de ilişkilidir ve enerji kaybı ile ölüm oranında artışı teşvik edebilir.<sup>45</sup> Bir peroksizom

proliferatörle aktive olan reseptör alfa agonisti olan fenofibrat ile tedavinin, tümör taşıyıcı farelerde keton üretimini geri kazandırdığı, glukokortikoid seviyelerini düşürdüğü, iskelet kası yıkımını önlediği ve kilo kaybını azalttığı gösterilmiştir.<sup>46</sup>

Kanser kaşeksinin anoreksik alt yapısı da olduğundan dolayı santral sinir sistemi etkileri de araştırma konusu olmuştur. Hipotalamusta oluşan inflamasyon ve parabrakial nükleustaki kalsitonin gen-ilişkili peptid aktivasyonu da anorekside rol oynamaktadır.<sup>47,48</sup> Beyindeki bir dizi sinyal molekülü, iştahın kontrolünü uyarır veya inhibe ederler.<sup>49-53</sup> Bu noktada nörotransmitterler (serotonin, dopamin, histamin) ve hormonlar (ghrelin, leptin, kortikotropin salıcı faktör, nöropeptid Y, alfa-melanosit uyarıcı hormon) rol oynarlar. Beslenmenin koordinasyonunda hipotalamik çekirdeklerde oluşan bilişsel, görsel ve duyuşal sinyaller ile gastrointestinal sistem aktivitesi ile oluşan uyaranlar da etkili olmaktadır.<sup>54-57</sup>

Son yıllarda, metabolik homeostaz için uygun bağırsak fonksiyonu ve mikrobiyotanın önemi giderek daha açık hâle gelmektedir.<sup>58</sup> Fare modellerinde belirlenen bazı bakteri türlerinin de kaşeksiye yol açtığı gösterilmiştir.<sup>59</sup>

Kaşeksi, bazı prelinik kanser kaşeksisi modellerinde gösterildiği üzere osteoporoza da yol açabilir. Kemik metastazında ortaya çıkan TGF- $\beta$  da kas kaybını artırmaktadır.<sup>60,61</sup> Kaşeksi, erkek farelerde hipogonadizm ve testosteron seviyelerinde azalma ile de osteoporoz ve kas kaybına katkıda bulunmuştur.<sup>62,63</sup>

Kaşektik kanser hastalarında, otonomik disfonksiyonda da artış vardır. Klinik bir çalışmada, kaşektik hastalarda valsalva manevrasıyla kalp hızında ve ayağa kalkma ile de kan basıncı değerlerinde değişiklikler görülmüştür. Elektromiyografi değerlendirmelerinde kaşeksinin nöropati ile de karıştırılabileceği ileri sürülmüştür.<sup>64</sup>

Kanser hastalarında oluşan insülin direnci, artan hepatik glukoz üretimi, glukoneogenez ve Tip 2 diyabetin aksine, yüksek, normal veya düşük insülin seviyeleri ile normal açlık glukozu ile karakterizedir. Adipoz doku hücrelerinden adipositokinlerin salgılanması, proinflamatuvar mikroçevre ve viseral organlarda gelişen steatozis, kaşeksi ile ilişkili

metabolik düzensizliklerin desteklenmesinde rol oynayabilir. Artmış ghrelin üretimi, testosteron eksikliği ve düşük D vitamini seviyeleri de glukoz metabolizmasının değişmesine katkıda bulunabilir.<sup>65</sup> Kaşekside renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonunda hipertansiyona yol açabilmektedir.<sup>66</sup>

On dokuz çalışmayı içeren 2013 yılına ait bir analizde kaşeksinin psikososyal yapıda bozuklara da sebep olabileceği açıklanmıştır. Hasta ve yakınlarının özelliklerine bağlı olarak, psikososyal etkiler değişen oranlarda gözlenmektedir. Psikososyal etkilerin erken tespiti, yaşam kalitesini artıran psikososyal müdahaleler için de potansiyel yaratabilmektedir.<sup>67</sup>

## SONUÇ

Kaşeksi, kanser hastalarında yüksek oranda morbidite ve mortaliteye sebep olan karmaşık bir metabolik sendromdur. Kanser kaşeksisinin oluşumunda IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  gibi proinflamatuvar sitokinler ve TWEAK reseptörü Fn14 rol oynamaktadır. Tümör hücrelerince üretilen LMF, yağ dokusunun azalmasına katkıda bulunabilir. Kas kaybından ise ubikuitin, JAK-STAT yolağı ve kemik metastazlarında ortaya çıkan TGF- $\beta$ 'nin katkısının olduğu düşünülmektedir. Kaşekside serotonin, dopamin, histamin ve kalsitonin gen-ilişkili peptid gibi nörotransmitterlerin ve ghrelin, leptin, kortikotropin salıcı faktör, nöropeptid Y, alfa-melanosit uyarıcı hormon gibi hormonların artışı sonucunda anoreksiye yatkınlık oluşmaktadır.

Kanser kaşeksisinde kas kaybının yanında göz ardı edilen birçok klinik etki vardır. Kalp yetersizliği, trombositoz ve endotel geçirgenliğinde artış sonucunda oluşan koagülasyona yatkınlık mortaliteye sebep olabilmektedir. Kanser hastalarında artan glukoneogenez, artmış ghrelin üretimi, testosteron eksikliği ve düşük D vitamini seviyeleri glukoz metabolizmasının değişmesine katkıda bulunabilir. Kaşekside nöropati ve otonomik disfonksiyon da oluşabilir. Kaşekside hepatosteatoz ve psikososyal problemler de ortaya çıkabilmektedir. Kanser kaşeksisi patogenezi konusunda daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Özellikle kanser hastalarını takip eden klinisyen hekimler, bu süreci daha doğru yönetebilmek için kaşeksi etiopatogenezi ve göz ardı edilen klinik bulgular konusunda bilgi sahibi olmalıdır.



**Finansal Kaynak**

*Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.*

**Çıkar Çatışması**

*Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.*

**Yazar Katkıları**

*Bu çalışma hazırlanırken tüm yazarlar eşit katkı sağlamıştır.*

**KAYNAKLAR**

- Kotler DP. Cachexia. Ann Intern Med. 2000; 133(8):622-34. [Crossref] [PubMed]
- Davis MP, Dickerson D. Cachexia and anorexia: cancer's covert killer. Support Care Cancer. 2000;8(3):180-7. [Crossref] [PubMed]
- Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. Lancet Oncol. 2011; 12(5):489-95. [Crossref] [PubMed]
- Blum D, Strasser F. Cachexia assessment tools. Curr Opin Support Palliat Care. 2011;5(4):350-5. [Crossref] [PubMed]
- Evans WJ, Morley JE, Argilés J, Bales C, Baracos V, Guttridge D, et al. Cachexia: a new definition. Clin Nutr. 2008;27(6):793-9. [Crossref] [PubMed]
- Baracos VE, Martin L, Korc M, Guttridge DC, Fearon KCH. Cancer-associated cachexia. Nat Rev Dis Primers. 2018;4:17105. [Crossref] [PubMed]
- Tisdale MJ. Cachexia in cancer patients. Nat Rev Cancer. 2002;2(11):862-71. [Crossref] [PubMed]
- Leibel RL, Rosenbaum M, Hirsch J. Changes in energy expenditure resulting from altered body weight. N Engl J Med. 1995;332(10): 621-8. Erratum in: N Engl J Med 1995;333(6): 399. [Crossref] [PubMed]
- Fredrix EW, Wouters EF, Soeters PB, van der Aalst AC, Kester AD, von Meyenfeldt MF, et al. Resting energy expenditure in patients with non-small cell lung cancer. Cancer. 1991; 68(7):1616-21. [Crossref] [PubMed]
- Staal-van den Brekel AJ, Schols AM, ten Velde GP, Buurman WA, Wouters EF. Analysis of the energy balance in lung cancer patients. Cancer Res. 1994;54(24):6430-3. Erratum in: Cancer Res 1995;55(8):1809. [PubMed]
- Tocco-Bradley R, Georgieff M, Jones CT, Moldawer LL, Dinarello CA, Blackburn GL, et al. Changes in energy expenditure and fat metabolism in rats infused with interleukin-1. Eur J Clin Invest. 1987;17(6):504-10. [Crossref] [PubMed]
- Van der Poll T, Romijn JA, Endert E, Borm JJ, Büller HR, Sauerwein HP. Tumor necrosis factor mimics the metabolic response to acute infection in healthy humans. Am J Physiol. 1991;261(4 Pt 1):E457-65. [Crossref] [PubMed]
- Hellerstein MK, Meydani SN, Meydani M, Wu K, Dinarello CA. Interleukin-1-induced anorexia in the rat. Influence of prostaglandins. J Clin Invest. 1989;84(1):228-35. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Sonti G, Ilyin SE, Plata-Salamán CR. Anorexia induced by cytokine interactions at pathophysiological concentrations. Am J Physiol. 1996;270(6 Pt 2):R1394-402. [Crossref] [PubMed]
- Davis MP, Dreicer R, Walsh D, Lagman R, LeGrand SB. Appetite and cancer-associated anorexia: a review. J Clin Oncol. 2004;22(8):1510-7. [Crossref] [PubMed]
- Walsh D, Mahmoud F, Barna B. Assessment of nutritional status and prognosis in advanced cancer: interleukin-6, C-reactive protein, and the prognostic and inflammatory nutritional index. Support Care Cancer. 2003;11(1):60-2. [Crossref] [PubMed]
- Zeisler H, Tempfer C, Joura EA, Sliutz G, Koelbl H, Wagner O, et al. Serum interleukin 1 in ovarian cancer patients. Eur J Cancer. 1998;34(6):931-3. [Crossref] [PubMed]
- Mantovani G, Macciò A, Mura L, Massa E, Mudu MC, Mulas C, et al. Serum levels of leptin and proinflammatory cytokines in patients with advanced-stage cancer at different sites. J Mol Med (Berl). 2000;78(10): 554-61. [Crossref] [PubMed]
- Staal-van den Brekel AJ, Dentener MA, Schols AM, Buurman WA, Wouters EF. Increased resting energy expenditure and weight loss are related to a systemic inflammatory response in lung cancer patients. J Clin Oncol. 1995; 13(10):2600-5. [Crossref] [PubMed]
- Falconer JS, Fearon KC, Plester CE, Ross JA, Carter DC. Cytokines, the acute-phase response, and resting energy expenditure in cachectic patients with pancreatic cancer. Ann Surg. 1994;219(4):325-31. [Crossref] [PubMed] [PMC]
1. Kuroda K, Nakashima J, Kanao K, Kikuchi E, Miyajima A, Horiguchi Y, et al. Interleukin 6 is associated with cachexia in patients with prostate cancer. Urology. 2007;69(1):113-7. [Crossref] [PubMed]
- Johnston AJ, Murphy KT, Jenkinson L, Laine D, Emmrich K, Faou P, et al. Targeting of Fn14 prevents cancer-induced cachexia and prolongs survival. Cell. 2015;162(6):1365-78. [Crossref] [PubMed]
- Llovera M, García-Martínez C, López-Soriano J, Carbó N, Agell N, López-Soriano FJ, et al. Role of TNF receptor 1 in protein turnover during cancer cachexia using gene knockout mice. Mol Cell Endocrinol. 1998;142(1-2):183-9. [Crossref] [PubMed]
- Guttridge DC, Mayo MW, Madrid LV, Wang CY, Baldwin AS Jr. NF-kappaB-induced loss of MyoD messenger RNA: possible role in muscle decay and cachexia. Science. 2000;289(5488):2363-6. [Crossref] [PubMed]
- Khan S, Tisdale MJ. Catabolism of adipose tissue by a tumour-produced lipid-mobilising factor. Int J Cancer. 1999;80(3):444-7. [Crossref] [PubMed]
- Todorov PT, McDevitt TM, Meyer DJ, Ueyama H, Ohkubo I, Tisdale MJ. Purification and characterization of a tumor lipid-mobilizing factor. Cancer Res. 1998;58(11): 2353-8. [PubMed]
- Islam-Ali B, Khan S, Price SA, Tisdale MJ. Modulation of adipocyte G-protein expression in cancer cachexia by a lipid-mobilizing factor (LMF). Br J Cancer. 2001;85(5):758-63. [Crossref] [PubMed] [PMC]

28. Bing C, Russell S, Becket E, Pope M, Tisdale MJ, Trayhurn P, et al. Adipose atrophy in cancer cachexia: morphologic and molecular analysis of adipose tissue in tumour-bearing mice. *Br J Cancer*. 2006;95(8):1028-37. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
29. Rydén M, Agustsson T, Laurencikiene J, Britton T, Sjölin E, Isaksson B, et al. Lipolysis--not inflammation, cell death, or lipogenesis--is invol ved in adipose tissue loss in cancer cac hexia. *Cancer*. 2008;113(7):1695-704. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
30. Das SK, Eder S, Schauer S, Diwoy C, Temmel H, Guertl B, et al. Adipose triglyceride lipase contributes to cancer-associated cachexia. *Science*. 2011;333(6039):233-8. Erratum in: *Science*. 2011;333(6049):1576. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
31. 1. Llovera M, Garcia-Martinez C, Agell N, Lopez-Soriano FJ, Argiles JM. Muscle wasting associated with cancer cachexia is linked to an important activation of the ATP-dependent ubiquitin-mediated proteolysis. *Int J Cancer*. 1995;61(1):138-41. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
32. Baracos VE, DeVivo C, Hoyle DH, Goldberg AL. Activation of the ATP-ubiquitin-proteasome pathway in skeletal muscle of cachectic rats bearing a hepatoma. *Am J Physiol*. 1995; 268(5 Pt 1):E996-1006. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
33. Llovera M, García-Martínez C, Agell N, López-Soriano FJ, Argilés JM. TNF can directly induce the expression of ubiquitin-dependent proteolytic system in rat soleus muscles. *Biochem Biophys Res Commun*. 1997;230(2): 238-41. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
34. Zhang L, Tang H, Kou Y, Li R, Zheng Y, Wang Q, et al. MG132-mediated inhibition of the ubiquitin-proteasome pathway ameliorates cancer cachexia. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2013;139(7):1105-15. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
35. Quintás-Cardama A, Verstovsek S. Molecular pathways: Jak/STAT pathway: mutations, inhibitors, and resistance. *Clin Cancer Res*. 2013;19(8):1933-40. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
36. Bonetto A, Aydogdu T, Jin X, Zhang Z, Zhan R, Puzis L, et al. JAK/STAT3 pathway inhibition blocks skeletal muscle wasting downstream of IL-6 and in experimental cancer cachexia. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2012;303(3): E410-21. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
37. Stephens NA, Gallagher IJ, Rooyackers O, Skipworth RJ, Tan BH, Marstrand T, et al. Using transcriptomics to identify and validate novel biomarkers of human skeletal muscle cancer cachexia. *Genome Med*. 2010;2(1):1. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
38. Murphy KT. The pathogenesis and treatment of cardiac atrophy in cancer cachexia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2016;310(4): H466-77. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
39. Kazemi-Bajestani SM, Becher H, Fassbender K, Chu Q, Baracos VE. Concurrent evolution of cancer cachexia and heart failure: bilateral effects exist. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2014;5(2):95-104. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
40. Martignoni ME, Kunze P, Hildebrandt W, Künzli B, Berberat P, Giese T, et al. Role of mononuclear cells and inflammatory cytokines in pancreatic cancer-related cachexia. *Clin Cancer Res*. 2005;11(16): 5802-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
41. 1. Kalantar-Zadeh K, Rhee C, Sim JJ, Stenvinkel P, Anker SD, Kovesdy CP. Why cachexia kills: examining the causality of poor outcomes in wasting conditions. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2013;4(2):89-94. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
42. Reddel CJ, Allen JD, Ehteda A, Taylor R, Chen VM, Curnow JL, et al. Increased thrombin generation in a mouse model of cancer cachexia is partially interleukin-6 dependent. *J Thromb Haemost*. 2017;15(3): 477-86. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
43. Gros A, Ollivier V, Ho-Tin-Noé B. Platelets in inflammation: regulation of leukocyte activities and vascular repair. *Front Immunol*. 2015;5:678. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
44. Kolka CM, Bergman RN. The barrier within: endothelial transport of hormones. *Physiology (Bethesda)*. 2012;27(4):237-47. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
45. Friesen DE, Baracos VE, Tuszynski JA. Modeling the energetic cost of cancer as a result of altered energy metabolism: implications for cachexia. *Theor Biol Med Model*. 2015; 12:17. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
46. Goncalves MD, Hwang SK, Pauli C, Murphy CJ, Cheng Z, Hopkins BD, et al. Fenofibrate prevents skeletal muscle loss in mice with lung cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018; 115(4):E743-E752. Erratum in: *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;.: [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
47. Burfeind KG, Michaelis KA, Marks DL. The central role of hypothalamic inflammation in the acute illness response and cachexia. *Semin Cell Dev Biol*. 2016;54:42-52. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
48. Campos CA, Bowen AJ, Han S, Wisse BE, Palmiter RD, Schwartz MW. Cancer-induced anorexia and malaise are mediated by CGRP neurons in the parabrachial nucleus. *Nat Neurosci*. 2017;20(7):934-42. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
49. Cone RD. The central melanocortin system and energy homeostasis. *Trends Endocrinol Metab*. 1999;10(6):211-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
50. Elmquist JK. Anatomic basis of leptin action in the hypothalamus. *Front Horm Res*. 2000; 26:21-41. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
51. 1. Sleeman MW, Anderson KD, Lambert PD, Yancopoulos GD, Wiegand SJ. The ciliary neurotrophic factor and its receptor, CNTFR alpha. *Pharm Acta Helv*. 2000;74(2-3):265-72. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
52. Williams G, Harrold JA, Cutler DJ. The hypothalamus and the regulation of energy homeostasis: lifting the lid on a black box. *Proc Nutr Soc*. 2000;59(3):385-96. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
53. Woods SC, Schwartz MW, Baskin DG, Seeley RJ. Food intake and the regulation of body weight. *Annu Rev Psychol*. 2000;51: 255-77. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
54. Nakazato M, Murakami N, Date Y, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K, et al. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature*. 2001;409(6817):194-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
55. Tschöp M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature*. 2000; 407(6806):908-13. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
56. Ahima RS, Qi Y, Singhal NS, Jackson MB, Scherer PE. Brain adipocytokine action and metabolic regulation. *Diabetes*. 2006;55 Suppl 2:S145-54. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
57. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*. 1998;395(6704):763-70. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
58. Lau LHS, Wong SH. Microbiota, obesity and NAFLD. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1061:111-25. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
59. Schieber AM, Lee YM, Chang MW, Leblanc M, Collins B, Downes M, et al. Disease tolerance mediated by microbiome *E. coli* involves inflammasome and IGF-1 signaling. *Science*. 2015;350(6260):558-63. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
60. Choi E, Carruthers K, Zhang L, Thomas N, Battaglini RA, Morse LR, et al. Concurrent muscle and bone deterioration in a murine model of cancer cachexia. *Physiol Rep*. 2013;1(6):e00144. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
61. 1. Waning DL, Mohammad KS, Reiken S, Xie W, Andersson DC, John S, et al. Excess TGF- $\beta$  mediates muscle weakness associated with bone metastases in mice. *Nat Med*. 2015; 21(11):1262-71. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
62. White JP, Puppa MJ, Narsale A, Carson JA. Characterization of the male *ApcMin/+* mouse as a hypogonadism model related to cancer cachexia. *Biol Open*. 2013;2(12): 1346-53. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]

63. Hetzler KL, Hardee JP, LaVoie HA, Murphy EA, Carson JA. Ovarian function's role during cancer cachexia progression in the female mouse. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2017; 312(5):E447-E459. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
64. Hundsberger T, Omlin A, Haegeler-Link S, Vehoff J, Strasser F. Autonomic dysfunction in cancer cachexia coincides with large fiber polyneuropathy. *J Pain Symptom Manage.* 2014;48(4):611-8.e1. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
65. Dev R, Bruera E, Dalal S. Insulin resistance and body composition in cancer patients. *Ann Oncol.* 2018;29(suppl\_2):ii18-ii26. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
66. Nagaya N, Uematsu M, Kojima M, Date Y, Nakazato M, Okumura H, et al. Elevated circulating level of ghrelin in cachexia associated with chronic heart failure: relationships between ghrelin and anabolic/catabolic factors. *Circulation.* 2001;104(17):2034-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
67. Oberholzer R, Hopkinson JB, Baumann K, Omlin A, Kaasa S, Fearon KC, et al. Psychosocial effects of cancer cachexia: a systematic literature search and qualitative analysis. *J Pain Symptom Manage.* 2013;46(1):77-95. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]