

Kanserde Nütrisyon Desteği

Konu 26

Modül 26.1

Kanser ve kanser tedavisinin nütrisyonel ve metabolik sonuçları

Alessandro Laviano
Associate Professor of Internal Medicine
Department of Translational and Precision Medicine
Sapienza University
Rome, Italy

Çeviri: Diclehan KILIÇ

Öğrenim Hedefleri

- Beslenme durumu ve vücut kompozisyonu üzerine kanserin etkisini anlamak;
- Kanser sırasındaki nütrisyonel tükenmenin fenotipik karışıklığını anlamak;
- Sağkalım ve yaşam kalitesini de içeren klinik gidişat üzerinde kanser kaşeksisinin etkisini araştırmak.

İçerik

1. Giriş
2. Kanserın nütrisyonel durum üzerindeki etkisi kanser kaşeksisi
 - 2.1 Kanser anoreksiyası
 - 2.2 Artmış kas proteolizi
 - 2.3 Kanser kaşeksisi ve komorbiditeler
 - 2.4 Obezite ve yağ tükenmesi
 - 2.5 Anabolik direnç
 - 2.6 Hipermetabolizma
3. Antikanser tedavilerin nütrisyonel duruma etkisi
 - 3.1 Cerrahi
 - 3.2 Kemoterapi
 - 3.3 Radyoterapi
 - 3.4 Hedefe yönelik tedaviler
 - 3.5 İmmünoterapi
4. Kanser kaşeksisinin klinik gidişata etkisi
 - 4.1 Postoperatif komplikasyonlar
 - 4.2 Toksikite
 - 4.3 Sağkalım
 - 4.4 Yaşam Kalitesi
5. Özet
6. Kaynaklar

Anahtar Mesajlar

- Tümörün büyümesi hastanın gidişatını da etkileyen paraneoplastik hastalıkların gelişmesi/ oluşması ile ilişkilidir;
- Nütrisyonel tükenme, daha sık görülen paraneoplastik sendromdur;
- Kanserde nütrisyonel tükenme, prekaşeksiden kaşeksiye sonrasında ise refrakter kaşeksiye ilerleyen kompleks bir sendrom olan kanser kaşeksisi olarak tanımlanır;
- Daha güncel kanıtlarla bu tanım hükmünü yitirse de/ hiçe sayılsa da kanser kaşeksisi tanımı kas kaybı ve standart nütrisyonel desteğe yanıtızlığa odaklanmaktadır;
- Kanser kaşeksisi tanısı, kas kitlesindeki değışiklik veya vücut kompozisyonu analizi imkanı yoksa kilo kaybı/ düşük vücut kitle indeksine (VKİ) dayanmaktadır;
- Kanser kaşeksisi patogenezi multifaktöryeldir ve konakçı metabolizması değışiklikleri gıdaya ilginin azalması (ör: anoreksiya) ve zayıf gıda alımı gibi değışkenlerin birleşimi ile karakterizedir;
- Tümörün büyümesi inflamatuvar yanıtı artırarak ve gıda alımı açısından mekanik obstrüksiyon oluşturarak kaşeksi gelişimini tetikler;
- Antikanser tedaviler (ör: cerrahi, kemoterapi, radyoterapi, hedefe yönelik tedaviler ve immünoterapi) kanser kaşeksisi gelişimi ve ilerlemesine sıklıkla katkıda bulunurlar;
- Tedaviye cevabı etkileme, tedaviyle ilişkili toksisite ve komplikasyonları artırma, kullanılan ilaçların etkinliğini azaltma ile kanser kaşeksisi tek başına hasta gidişatı üzerinde olumsuz etkiye sahiptir.

1.Giriş

Kanser multiprofesyonel ve multidisipliner bakım gerektiren sistemik bir hastalıktır. Son dekatlarda kanser hastaları için terapötik seçenekler müthiş artmıştır. Kemoterapi, radyoterapi, cerrahi, hedefe yönelik tedaviler ve immünoterapi tek ajan veya kombine tedavi şeklinde etkin tedavi olasılığını, hatta kür olma şansını belirgin artırmaktadır. Hep birlikte bu faktörler yıllık kanser ölümlerinin azalmasına katkı sağlamaktadır. Sadece Birleşik Devletler 'de 1990-2016 yılları arasında 2 milyondan fazla kanser ölümünün önlendiği tahmin edilmektedir (1). Bu rahatlatıcı kanıta rağmen, kansere bağlı ölümler 1975'den beri yıllar geçtikçe artmaktadır (1).

Ayrıca köken alınan organ dışına uzandığı ve radikal cerrahi artık bir seçenek olmadığı durumlarda hastalık kontrolünün kötü olduğunu telkin eden ileri evre hastalıkta 5 yıllık sağkalım oranı çoğu kanser için kötüdür. Sadece kanser hücrelerini hedefleyen terapötik stratejiler kanser hastası gidişatında (ör: genel sağkalım, yaşam kalitesi) anlamlı düzelme sağlamamaktadır. Ayrıca progresyonsuz sağkalımda düzelme, düzelmiş sağlık bağlantılı yaşam kalitesi ile mutlaka ilişkili olmamaktadır (2). Bu da kanser hastalarının asıl ihtiyaçlarının güncel onkolojik bakım ile karşılanmadığını belirtmektedir.

Son dekat süresindeki sağlam kanıtlar, antikanser tedavilerin pro-aktif destekleyici bakımla (ör: eşzamanlı bakım) birleştirilmesinin sağkalım ve yaşam kalitesinde düzelmeye sonuçlandığını göstermiştir (3). Dolayısıyla kanser hastalarının, nütrisyonel, fiziksel, psikolojik ve sosyal ihtiyaçları (ör: hasta merkezli sonuçlar) kansere kapsamlı müdahalenin anahtar faktörleri olmaktadır.

Sonuç olarak, hem Amerika Klinik Onkoloji Derneği (ASCO) (4) hem de Avrupa Medikal Onkoloji Derneği (ESMO) (5) nütrisyonel bakım ve desteği içeren destekleyici tedavinin tanıdan sonra 8 haftayı geçmeyecek şekilde kanser hastasının klinik yolculuğunun erken dönemlerinde başlatılmasını önermektedir. Bu modülün amacı kanserin hastanın beslenme durumu üzerine etkisi ve bu durumun kötü klinik gidişata nasıl yol açtığını tartışmaktır. Ayrıca antikanser tedavilerin beslenme durumu üzerindeki etkisi ve sırayla kansere bağlı malnütrisyonun antikanser tedavi etkinliğini nasıl değiştirdiğini de tartışmaktır.

2. Kanser Nütrisyonel Durum Üzerindeki Etkisi-Kanser Kaşeksisi

Kanserin büyümesi kapsamlı olarak kanser kaşeksisi olarak tanımlanan bir seri metabolik ve davranışsal değişikliklerle ilişkilidir. Genel olarak ESPEN malnütrisyon sınıflamasında kanser kaşeksisi, inflamasyonla birlikte olan hastalığa bağlı malnütrisyon şemsiyesi altında algılanmaktadır (6). Patojenik bakış açısından, kanser kaşeksisi hastalık davranışını karakterize eden semptom ve belirtilerin ortak etkisiyle sonuçlanan klinik fenotip olarak tanımlanabilir. Hastalığın davranışı, eksternal (ör: travma) veya internal (ör: sepsis) yıkıcı durumlara karşı metabolik ve davranışsal yanıt olarak gelişmektedir ve bu durum sağkalım yararı sağlar. Klinik olarak iştah kaybı (ör: anoreksiya), letarji, artmış inflamatuvar yanıt, insülin direnci ve artmış kas proteolizi hastalık davranışını tanımlar. Bu klinik ve metabolik özellikler belli yıkımlarla başlatılan immün ve inflamatuvar cevaplarla tetiklenir.

İnflamatuvar ve immün yanıtlar kanser de dahil olmak üzere kronik hastalıkların oluşması ve devam etmesinde benzer şekilde etki ederler. Sonuç olarak, altta yatan inflamatuvar ve immün yanıtlar akut hastalıklardan daha hafif olsa bile bu hastalık davranışı kanser hastalarında da görülmektedir.

Uluslararası bir konsensusa göre, kanser kaşeksisi “yağ kitlesi kaybı olarak veya olmaksızın gelişen, geleneksel nütrisyonel destekle tam geri dönüş sağlanamayan ve progresif fonksiyonel bozulmaya yol açan iskelet kas kitlesi kaybı ile karakterize multifaktöryel bir sendrom” olarak tanımlanmaktadır (7). Her ne kadar güncel kanıtlar bu tanıma meydan okusa da, bu tanım en fazla Kabul gören ve kullanılan olmuştur.

Patojenik bakış açısından, kanser kaşeksisi “azalmış besin alımı ve artmış kas proteolizi, anabolik direnç ve hipermetabolizmayı da içeren anormal metabolizmanın farklı kombinasyonları tarafından belirlenen negatif protein ve enerji dengesi” ile karakterizedir (8). Kanser hastasının klinik seyri sırasında katkısı değişebilir. Dolayısıyla kanser kaşeksisinin en etkin tedavi/ önlemi de metabolik ve davranışsal ihtiyaçlara uyacak şekilde farklı zamanlarda değişebilir (9).

2.1 Kanser Anoreksiyası

İştah kaybı ve besine ilginin azalması (ör: anoreksiya) teşhis sırasında/ sonrasında kanser hastalarının sıklıkla bildirilen bir semptomdur (10). Kilo kaybından bağımsız olarak kanser hastasının sağkalımı üzerinde bağımsız negatif prognostik etkiye sahip olması nedeniyle klinikle ilgili bir semptomdur (11).

Kanser anoreksiyası patogenezi enerji homeostazını kontrol eden beyin çekirdekleri aktivitesindeki inflamasyon aracılı değişiklikleri kapsamaktadır (12). Fizyolojik şartlarda hipotalamik nöronlar periferik organların metabolik durumu hakkında bilgi alır ve uygun beslenme yanıtını başlatır (13). Deneysel modellerde oluşan anoreksiyada hipotalamik melanokortin nöronlarının hiperaktivitesi gösterilmiştir (14). Melanokortin nöronları besine ilgiyi azaltarak, intestinal fonksiyonu değiştirerek ve aynı anda NPY nöronları gibi patolojik hipotalamik çekirdek aktivitesini inhibe ederek anoreksiyayı tetikler. Anoreksiya patogenezi aynı şekilde diğer beyin alanlarını da kapsar. Melanokortin ve NPY nöronlarının planlı çalışması gibi fizyolojik homeostatik mekanizmanın dengesiz aktivitesi ötesinde kanser anoreksiyası beyin sapında yer alan ve başlıca medyatörü MIC-1/GDF-15 (16) olan anoreksijenik yolağın aktivasyonu ile de tetiklenmektedir (15). Güncel kanıtlar bu durumu nütrisyonel stresin (hipofaji gibi) nedeninden ziyade sonucu olduğunu öne sürse de, bu yolak metabolik stres sırasında aktive olarak acil durum yolağı olarak çalışmalıdır (17).

Susuzluk hissindeki değişiklikler ve azalmış sıvı alımının kanser anoreksiyası fenotipinin bir parçası olup olmadığı şimdiye kadar araştırılmamış bilimsel bir konudur, fakat susuzluk regülasyonu ön beyin düzeyinde düzenlendiğinden bu konunun çalışılması önemli terapötik seçenekleri açığa çıkarabilir (18).

Klinik bakış açısından, kanser anoreksiyası teşhisi genellikle gıda alımını etkileyen belirli bir boyutu araştıran (koku/ tat değişikliği, erken doyma varlığı, bulantı, etten tiksini vb.) valide anketlere dayanmaktadır (19). Kanser anoreksiyasına neden olan semptom ve bulguların net olarak belirlenmesi diyet ve diyet modelinde etkin değişiklikleri yapma açısından kilit uygulamadır. ESPEN kanser anoreksiyası teşhisi için FAACT-A/ACS anketinin uygulanmasını önermektedir (20). Son olarak Blauwhoff-Buskermolen ve ark.ları kanser anoreksiyası tanısı için FAACT-A/ACS skorunun gerekli olduğunu bildirmişlerdir (21).

2.2 Artmış kas Proteolizi

Fizyolojik koşullarda, iskelet kas kitlesi günlük döngüsü yaklaşık %1'dir. Kas içi anabolik ve katabolik yolakların planlı ve dengeli etkisi kas kitlesinin ora/ uzun dönemde korunmasını sağlar. Kanseri büyümesi sırasında gelişen artmış inflamatuvar yanıt kas anabolizması ve katabolizması arasındaki dengeyi bozar. Kas anabolizmasında telafi edici bir artış olmaksızın özellikle kas katabolizması artar (22).

Fizyolojik şartlarda, kas metabolizması bir kaç farklı yolakla devam ettirilir. Kanser kaşeksisinde ilgi çekici olarak "ATP-bağımlı ubiquitin proteozom sistemi" yaygın olarak araştırılmaktadır. Katabolizma kas liflerinin "ubiquitinasyonu" ile tetiklenir, daha sonrasında proteozom ile amino asitlere katabolize edilir (23). IL-1 ve IL-6'yı içeren

inflamasyon medyatörlerinin bu katabolik yolak aktivitesini artırdığı defalarca gösterilmiştir (23).

Kas kaybı oranı kanser hastasının klinik seyri boyunca sabit kalmaz; cerrahi, kemoterapi, immobilitate gibi katabolik stres sırasında proteolizin hızlandığı görülmektedir, ancak kanser hastalarında kas kaybının uzun sürede olduğunu gösteren görüntüleme kanıtlarına göre başlangıçtaki düzeyine geri dönebilir (24).

İntramüsküler proteolitik sistem aktivasyonuna sadece dolaşımdaki inflamatuvar medyatörlerin katkıda bulunup bulunmadığı cevaplanmamış bir husustur. Yine de bu konuda fikir veren hayvan ve klinik verileri kanser kaynaklı inflamasyonu sempatik sistemi hiperaktive ederek kas proteolizisini direkt ve dolaylı olarak tetikleyebileceğini vurgulamaktadır (25).

2.3 Kanser Kaşeksisi ve Yandaş Hastalıklar

Birleşik devletlerde diğer çoğu batı ülkelerindeki gibi medyan kanser teşhis yaşı 66'dır, dolayısıyla yeni kanser hastalarının yaklaşık yarısı 65 yaş üzerindedir (26). Yaşlanma kanser dışı kronik hastalıkların başlaması ile yakından ilgilidir. Sonuç olarak, çoğu hasta vücut kompozisyonunda sırasıyla kantitatif ve kalitatif değişikliklerden sorumlu olabilecek kronik hastalıklardan da mustarıdır. Xiao ve ark.ları daha önceden var olan komorbiditelerin iskelet kas kitlesini belirgin etkilemeyeceğini yeterli sayıda kanser hastasını içeren çalışmada göstermiştir, ancak kas yapısını iskelet kası radyodansitesi ile değerlendirmişlerdir (27).

Klinik pratikte, kanser ve yandaş hastalıkların kaşeksiye katkısını değerlendirmek hemen hemen imkansızdır. Buna rağmen kanser kaşeksisinin önlenmesi ve etkin tedavisi kanser ve var olan yandaş hastalıklara müdahaleyi gerektirmektedir.

2.4 Obezite ve Yağ Tükenmesi

Kanser kaşeksisinin güncel tanımı devam eden kas kaybına odaklanmaktadır (7). Geniş görüntüleme veri tabanlarını analiz eden çalışmalar bu tanımı zorlamaktadır ve tümör büyümesi sırasında daha komplike karışıklıkta beslenme durumunu açıklamaktadır. Özellikle, kanser kaşeksisinin kas kitlesinin sadece kantitatif anormalliği ile sınırlı olmadığı belirgindir.

Martin ve ark.ları cerrahi uygulanacak 1000'den fazla kolorektal kanserli olguya ait tomografi görüntülerinde L3 seviyesindeki kas kitlesi ölçümlerini analiz etmişlerdir (28). Saf sarkopeni örneklerin sadece %12'sinde saptanırken kitlede azalma olmaksızın kas kitlesinin yağ infiltrasyonu (ör: myosteatoz) örneklerin %16'sında gözlemlenmiştir. Aynı zamanda sarkopeni ve myosteatoz birlikteliği bir diğer %16'lık örnekte tespit edilmiştir. İlgili çekici olarak, yağ kitlesinde spesifik değişiklikler bildirilmektedir ve klinik gidişatı etkilediğinden klinik olarak da konu ile ilgilidir. Viseral obezite tek başına yeniden başvuru oranını artırır, myosteatoz ve viseral obezitenin beraber varlığı hastanede kalış süresini uzatmaktadır (28). Kays ve ark.ları pankreas kanserli hastalarda sadece yağ kaybının yağ ve kas tükenmesine benzer şekilde sağkalıma etki ettiğini göstermiştir (29). Bu kanıt saf ve izole sarkopenide yağ ve kas kaybının farklı kombinasyonlarına uzanan insan kanser kaşeksisinin karmaşıklığını vurgulamaktadır. Vücut kompozisyonundaki bu

değişikliklerin spesifik fenotipleri temsil edip etmediği ve tümör biyolojisi ile tedavilere cevap durumunu ön görüp görmediği araştırılmayı beklemektedir.

2.5 Anabolik Direnç (Rezistans)

Kanser kaşeksisinin güncel tanımı standart nütrisyonel tedaviye yanıtızsızlığı ihtiva etmektedir. Kanser kaşeksisi patogenezinin enerji ve protein alımı azalmasından daha öte olduğu kabul edilmiş olsa da, kanser hastalarındaki anabolik direnç konusu son zamanlarda hiç sayılmaktadır. İleri evre kanser hastalarında yapılan kas kitlesinin tekrarlanan ölçümlerine dayanarak Prado ve ark.ları kas anabolizmasının hastalığın çok geç dönemlerine kadar muhafaza edildiğini göstermişlerdir (24). Engelen ve ark.ları kanser hastalarını koruma ve kas tükenmesinin tedavisi için etkin olarak araya girme olasılığını öngören kas lifleri anabolik yanıtının sağlıklı bireylerden farklı olmadığını göstermişlerdir (30). Karşıt durumların uzlaşısı olarak, anabolik direncin inflamatuvar yanıt derecesi ile bağlantılı olabileceği olasıdır. Bu yüzden, anabolik rezistans kanser hastasının klinik seyri süresince aralıklı zamanlarda olan katabolik stres durumlarında daha sık saptanabilecektir. Bu varsayım, ör: metabolik stres sırasında kilo kaybını en aza indirme ve aradaki dönemlerde anabolik düzelmeyi artırma şeklinde kanserde nütrisyon tedavisinin hedeflerine dönüşmektedir.

2.6 Hipermetabolizma

Genel kanı kanser hastalarında istirahat enerji tükeminin arttığı ve bunun da enerji açığına, dolayısıyla nütrisyonel tükenime yol açtığı yönündedir. Ancak bu varsayım klinik çalışmalarla gösterilmemiştir. Özellikle, Juniot ve ark.larının 277 hasta ile yaptıkları çalışmada sadece %51'inin ölçülen istirahat enerji tüketiminin "Harris-Benedict" formülü ile öngörülen istirahat enerji tüketimine göreceli oranının 1.1:1.0'dan büyük, hipermetabolik durumda olduğunu bulmuşlardır (31). Risk tabakalandırması için daha uygun olarak Juniot ve ark.ları tedavi toksisitesinin anormal metabolizma ile ilgili olduğunu da göstermişlerdir. Gerçekte toksisiteyi öngörmede en duyarlı parametre istirahat enerji tüketimidir (31). Ancak, çok değişkenli analizlerde sadece yükselmiş C-reaktif protein toksisitenin bağımsız prediktörüdür (31).

3. Antikanser Tedavilerin Nütrisyonel Duruma Etkisi

Antikanser tedaviler hastanın besinleri yutma, sindirme ve absorbe etme becerisini belirgin etkiler. Aynı zamanda hastanın metabolizması üzerinde de şiddetli/ derin bir etkiye sahiptir. Sonuç olarak, kanser tedavileri beslenme durumunu etkilemektedir. Nütrisyonel durum üzerindeki potansiyel yan etkileri nedeniyle kanser tedavilerini geri çekmemek kabul edilen olsa da risk tabakalandırması için yan etkilerinin gözden geçirilmesi ve dolayısıyla kanser hastalarında erken ve profilaktik nütrisyonel yaklaşım sağlanması zorunludur.

3.1 Cerrahi

Eradikatif ve palyatif kanser cerrahisi fizyolojik fonksiyonlarda belirgin bozulmalarla ilişkili olabilir. Net bir örnek olarak yutkunmanın ciddi bozulduğu "foregut" (ön bağırsak) tümörleri cerrahisi verilir. Bu bağlamda Pinho ve ark.ları Brezilyalı kanser hastalarına ait geniş kohort serlerinde orta/ ciddi malnütrisyon için yüksek riski gösteren en önemli klinik

değişkenin yutma (Odds Ratio [OR] 2.8, %95 Güven aralığı [GA] 2.2-3.4, $p < 0.0001$), takiben iştah kaybı (OR 1.9, %95 GA 1.6-2.3, $p < 0.00019$, kusma (OR 1.8, %95 GA 1.5-2.3, $p < 0.0001$) ve 3'ten fazla beslenmeyi etkileyen semptomun varlığı (OR 8.3, %95 GA 5.8-12, $p < 0.0001$ olduğunu göstermişlerdir (32).

Benzer olarak, gastrointestinal kanalın herhangi majör rezeksiyonu sindirim fonksiyonunu azaltır ve malnütrisyonu uyarır. Pankreas kanserinin cerrahi olarak çıkarılması ile oluşan pankreatik ekzokrin yetmezlik kötü prognostik faktördür ve enzim replasmanı ile düzeltilir (33). Beslenme tüpünün erken yerleştirilmesi ve enteral nütrisyona başlatılması veya enteral nütrisyona geçilmesi (34) cerrahi uygulanacak kanser hastalarında malnütrisyonu önleme ve tedavi etmede etkin stratejilerdir.

3.2 Kemoterapi

Kemoterapi nütrisyonel durumu farklı yollardan etkiler. Kısa vadede kemoterapi; mukozit, bulantı ve kusmayı uyarır ve aynı zamanda protein sentezi süpresyonu myofibriler proteinlerde otofaji ve degradasyona neden olan transkripsiyonel program aktivasyonu ile sonuçlanacak hücre içi sinyalleri uyarır (35). Aynı zamanda kemoterapi tat ve koku duyusundaki bozulmalara bağlı uzun dönemli etkilere de sahiptir. Son gözlemsel çalışma kemoterapi alan hastaların %76'sında tat bozuklukları ve %45'inde koku bozuklukları olduğunu göstermiştir (36). Kserostomi en sık görülen semptomdur (%63.6) ve ağızda kötü tat (OR 5.96, GA 2.37-14.94, $p = 0.000$) ve tat kaybı (OR 5.96, GA 2.37-14.94, $p = 0.000$) kuvvetli ilişkili bulunmuştur. Antrasiklinler, paklitaksel, karboplatin ve dosetaksel en fazla tat bozukluğuna neden olan kemoterapi ajanlarıdır (36). Lojistik regresyon analizleri tat kaybı ve karboplatin & dosetaksel arasında (OR 3.5, GA 1.12-10.90, $p = 0.031$); soğuk hipersensitivitesi ve oksaliplatin arasında (OR 12.14, GA 4.18-35.25, $p = 0.000$) istatistiksel kuvvetli bağlantı saptanmıştır. "Dysgeusia" (tat alma duyusundaki bozukluk) karboplatin gibi platin tabanlı ilaçlar yanı sıra antrasiklinler ve paklitaksel ile oluşur (36).

3.3 Radyoterapi

Radyoterapinin beslenme durumu üzerindeki etkisi iyi bilinmektedir. Radyoterapi siklusları lokal ödem, mukozit, kserostomi, disfaji ve ağrılı yutmaya uyararak besin alımını sınırlandırabilir. Radyoterapi tat duyusunu da etkiler (37). Bu semptomların hepsi nütrisyona desteğinden bağımsız olarak tedavi bitiminden aylar sonra dahi devam edebilir (38). Brown ve ark.ları hastaları standart bakım ile erken tüple beslenme kollarına randomize etmişlerdir (39): "Intention to treat" analizi sonrası lineer regresyon erken tüple beslemenin kilo kaybı üzerinde hiçbir etkisini bulmadı ve bu çok değişkenli analizde de anlamsızdı ($p = 0.624$). Radyoterapi yan etkilerine bağlı uzun dönem nütrisyonel etkileri önleme için profilaktik gastrostomi önerilmektedir. Halen tartışmalı olmasına rağmen bu yaklaşım klinik yarar sağlar gözükmektedir (10).

3.4 Hedefe Yönelik Tedaviler

Spesifik moleküler aberasyonları olan kanser, defekti olan moleküler yolağı bloke eden/ durduran hedefe yönelik terapilerle tedavi edilebilir. Çok fazla spesifik olmasına rağmen

hedefe yönelik tedaviler beslenme durumunu tehdit edecek yan etkilere sahiptir. Örnek olarak, erlotinib özefajial kanserli hastalarda gıda alımını kısıtlayan özefajit gelişimine (41), setuksimab gibi epidermal büyüme faktörünü hedefleyen antikorlar kolorektal kanserli hastalarda hipomagnezemi (42) ile bağlantılıdır. Hedeye yönelik tedavilerin bu potansiyel yan etkilerini göz önünde bulundurmamak malnütrisyona önlenmesi ve erken fark edilmesine yardımcı olabilir.

3.5 İmmünoterapi

Kanser hastalarında yeni yaklaşım immünoterapidir. Bu yaklaşım standart antikanser tedavilerde farklı hedeye dayanmaktadır. İmmünoterapi kanser hücrelerinin tamamı veya en azından çoğunluğunu öldürmeyi hedeflemektedir. İmmünoterapi kanser hücrelerinin proliferasyonunu kontrol etmek için hastanın immün sistemini kanser hücreleri üzerine yönlendirmeyi hedefler. Sonuç olarak, immünoterapinin amacı kanseri kontrol edilebilir kronik bir hastalık haline getirmektedir.

Bu amaca ulaşmada immün hücreler üzerindeki spesifik bir reseptör (PD1) ve onun bağlantısı (PDL1) hedeflenir. PD1 bloke edilerek, kanser hücrelerine karşı immün fonksiyon yeniden aktive edilmektedir. İyi tolere edilmesine rağmen, bu ilaçların kendine özgü yan etki profili vardır ve immün ilişkili istenmeyen etkilere neden olduğu bilinmektedir. İmmünoterapi yan etkileri sıklıkla cilt, gastrointestinal kanal, karaciğer, akciğer ve endokrin sistemde gözlemlenmektedir. Daha az sıklıktaki yan etkileri nörolojik, hematolojik, kardiyak, oküler ve romatolojik tutulumu kapsar (43). Sonuçta, immünoterapi nütrisyon gelişmesine katkıda bulunacak nütrisyonla ilgili semptomların başlamasına sebep olabilir.

4. Kanser Kaşeksisinin Klinik Gidişat Üzerindeki Etkisi

Kanser kaşeksisi prevalansı değerlendirilmede kullanılan teşhis/ tanı aracına ve kanserin tipi & evresine bağlıdır. ESPEN, Fearon ve ark.ları tarafından 2001 yılında "Lancet Oncology" yayınında (20) bildirilen kanser kaşeksisi tanımını ve önerilen teşhis araçlarını onaylamaktadır. Dolayısıyla, kanser kaşeksisi yağ kitlesi kaybı ile veya yağ kaybı olmaksızın devam eden iskelet kas kitlesi kaybı ile karakterize multifaktöryel bir sendromdur, geleneksel nütrisyonel destekle tam olarak geri döndürülemez ve progresif fonksiyonel bozulmaya yol açar. Kaşeksi için üzerinde karar kılınan tanı kriterleri; %5'ten fazla kilo kaybı veya güncel vücut ağırlığı ve boyuna göre hali hazırda kaybı olan ($VKİ < 20 \text{ kg/m}^2$) veya iskelet kas kaybı (sarkopeni) olan bireylerde %2'den fazla kilo kaybıdır. ESPEN sarkopeniyi şu şekilde tanımlanmaktadır (34):

- antropometri ile orta üst kol kas alanı (erkeklerde $< 32 \text{ cm}^2$, kadınlarda $< 18 \text{ cm}^2$),
- “Dual energy x ray absorptiometry”den elde edilen appendiküler iskelet kası indeksi (erkekler için $< 7.26 \text{ kg/m}^2$, kadınlar için $< 5.45 \text{ kg/m}^2$),
- Onkolojik BT görüntülemesinden elde edilen lomber iskelet kası indeksi (erkekler için $< 55 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, kadınlar için $< 39 \text{ cm}^2/\text{m}^2$),
- Biyoelektrik impedans kemiksiz yağ dışı total vücut kitle indeksi (erkekler için $< 14.6 \text{ kg/m}^2$, kadınlar için $< 11.4 \text{ kg/m}^2$).

Uzmanlar kurulu, kaşeksi sendromunun aynı zamanda prekaşeksiden kaşeksiye sonrasında refrakter kaşeksi şeklinde artarak farklı evreler boyunca geliştiği üzerine karar kılmıştır. Buna rağmen özellikle kaşeksi ve refrakter kaşeksi arasında olmak üzere kaşeksinin farklı evreleri arasındaki sınırların nasıl belirleneceği konusunda halen tartışmalar mevcuttur. Aslında, prekaşeksiden nütrisyon alarm semptomları ve artmış inflamatuvar yanıtın biyokimyasal işaretleri olarak tanımlanabilir, kaşeksi ise %5 üzerinde kilo kaybı olunca gerçekleşmektedir.

Üçüncü lomber vertebra seviyesinden alınan BT taramasındaki kas kaybı değerlendirmesine göre ileri evre kolorektal kanserli hastalarda kanser kaşeksi prevalansı (44) %50'dir, ancak daha az yaygınlıktaki ve cerrahiye giden hastalarda sadece %12'dir (28). Farklı kanser tiplerini içeren geniş bir kohort çalışmada, yatan hastaların %51'inde ve ayaktan başvuran hastaların %21'inde antropometri ile tariflenen kaşeksi tanımlanmıştır (45). Yakınlarda, farklı kanser tipleriyle ilişkili farklı kaşeksiler ayrı ayrı ele alındığında kanser kaşeksisinin yetim bir hastalık olarak düşünülebileceği önerilmiştir (46). Farklı kanserlere bağlı tükenmenin farklı patojenik mekanizmaları, farklı tanı gereçlerini ve farklı tedavileri fark ettiğini vurguladığı için bu son öneri aslından daha kışkırtıcı gözükmemektedir. Dolayısıyla kanser kaşeksisini prevalansı tümör tipi ve kullanılan tanı gereçine göre kanser hastalarının yaklaşık %20-50'sinde tahmin edilmektedir. Bu tarz belirsizlikler kanserde kaşeksi tanısını koyabilmek için kolay ulaşılabılır bir stratejide konsensusa varılması ihtiyacını vurgulamaktadır.

4.1 Postoperatif Komplikasyonlar

Kaşeksi varlığı postoperatif komplikasyonları ve uzun dönem gidişatı olumsuz etkiler. Lokal ileri rektal kanserli hastalarda başlangıç BT'de 3.lumbar vertebra seviyesinde kas ve viseral yağ alan ölçümü ile sarkopeni ve viseral yağ alan ölçümü ile sarkopeni ve viseral obezite tespit edilmiştir (47). Dahil edilen 188 hastanın 74 (%39.4)'ü sarkopenik ve 97 (%51.6) hasta viseral obezdir. Cox regresyon çok değişkenli analizinde sarkopeni preoperatif CEA yüksek seviyeleri yaşam kalitesi için anlamlı prognostik faktörlerdir (sırasıyla $p=0.013$, 0.014). Viseral obezite genel sağkalım ile ilişkili değildir.

Rezektabl pankreas kanserli olgularda, sarkopeni genel sağkalım üzerinde olumsuz etki göstermiştir (14 vs 20 ay, $p=0.016$). Sarkopenik ve hali hazırda obez hastalar majör postoperatif komplikasyon göstermiştir. İlave olarak, çok değişkenli Cox regresyon modelinde sarkopeni genel sağkalım için bağımsız prognostik faktör olarak kanıtlanmıştır (48).

Gastrik kanserli 153 hastanın 24'ünde (%15.7) sarkopeni mevcuttur. Yirmi (%13.1) tanesi enfeksiyöz komplikasyon olmak üzere 30 (%19.6) hastada postoperatif komplikasyon gelişti. Sarkopeni; yaş, vücut kitle indeksi, serum albümini, yandaş akciğer hastalığı, ameliyat süresi cerrahi yaklaşım ve postoperatif komplikasyonlarla anlamlı ilişkili idi (49).

Tüm bu verilerin özeti, erken ve geç dönem klinik gidişatı düzeltmek amacıyla kaşeksi için preoperatif değerlendirme ve muhtemel nütrisyonel desteğin cerrahiden önce başlatılmasını önermektedir.

4.2 Toksikite

Kanser kaşeksisinin kemoterapiye bağlı toksisite ile tartışmasız şeklilde ilişkilidir. Kanser kaşeksisinin farklı komponentleri arasında iskelet kas kaybı artmış toksisite ve doz kısıtlayıcı toksisiteye yatkınlık kazandıran (predispozan) ana faktör olarak görülmektedir. Kolorektal kanserli hastalarda kemoterapi başlangıcında sarkopeni olması da kısıtlayıcı toksisite ile bağlantılı değildir, ancak iskelet kası indeksinde %2'den fazla düşmesi bulunan olgular anlamlı artmış toksisite riskine sahiptir (44). Takip eden kemoterapilerin başlangıcında doz redüksiyonu riski, iskelet kas indeksinde önceden düşmesi olanlarda belirgin daha yüksektir (44). Zıt olarak, başlangıçta veya tedavi sırasındaki VKİ (kaybı) artmış doz kısıtlayıcı toksisite ile ilişkili değildir (44). Hem diğer gastrointestinal kanserlerde (50) hem de hedefe yönelik tedavi alan hastalarda (51) benzer sonuçlar alınmıştır. Kas kaybı ve toksisite arasındaki güçlü ilişkinin muhtemel izahı kemoterapi ajan dağılım hacminde yatmaktadır ki bu vücut yüzey alanına dayanan standart doz belirleme sistemince yakalanamaz. Dolayısıyla, hastalar artmış toksisite ile sonuçlanacak aşırı kemoterapi dozları alabilir (52). Düşük VKİ'nin kanser hastalarında, en azından batı dünyasında, yaygın başvuru şekli olmadığı vurgulanmasına rağmen hipermetabolizma (31) ve düşük VKİ'nin toksisiteyi öngördüğü gösterilmiştir. Gerçekte averaj başvuru VKİ'si kilolu aralığındadır (54).

4.3 Sağkalım

Malnütrisyonun kötü nütrisyonel durumu değerlendirmede kullanılan parametreden (ör: düşük VKİ, istemsiz kilo kaybı, düşük kas kitlesi, düşük yağ kitlesi vb.) bağımsız olarak kanser sağkalımı üzerindeki olumsuz etkisi defalarca gösterilmiştir. Daha önceki bölümde de bahsedildiği üzere antikanser tedavilerin etkinliğini azaltacak şekilde malnütrisyon, artmış postoperatif komplikasyonlar, kötü immün fonksiyon ve doz kısıtlayıcı toksisite ile ilişkilidir.

Benzer sonuçlar immünoterapi alan hastalar için de bildirilmiştir. Özellikle düşük kas kitlesi ve düşük subkütan yağ kitlesi immünoterapinin etkinliği için negatif prognostik faktördür (55,56). Kaşektik hastalarda immünoterapinin düşük etkinliğini açıklayan mekanizmalar net değildir. Ancak, kaşeksinin artmış proteolitik gidişi immünoterapi ajanlarının yıkımına da katkıda bulunabilir şekilde varsayımda bulunulabilir. Bu hipotezi destekler şekilde, pembrolizumab ile tedavi edilen melanoma ve akciğer kanserli hastalarda düşük albümin seviyeleri ve kilo değişim oranı genel sağkalım için negatif prediktif faktörler olarak bildirilmiştir (57). Kaşeksinin kanser hastalarında sağkalımı etkilediği belirgin olmasına rağmen, kantitatif katkısı tartışma konusudur. Kanser ölümlerinin %20'sinin kaşeksi nedeniyle olduğu sıkça belirtilmektedir. Bu kesin olmayan bir değerlendirmedir (58), çünkü ilgili rakam yaklaşık 100 yıl önce basılmış ve başlıca darülaceze/ düşkünler evi hastalarının kaydedildiği bir çalışmadan elde edilmiştir. Çok daha yakın zamandaki bir analizde, kaşeksi 30 pankreatik kanserli hastanın 1'inde olarak ani/ acil ölüm nedenidir, ancak 5 olguda katkıda bulunan sebeptir (59). Benzer olarak, otopsi yapılan baş boyun kanserli hastaların %10'unda kaşeksi ölüm nedenidir (60). Ani/ acil ölüm nedeni otopsi ile değerlendirilmemiş, ancak hasta

kayıtlarından elde edilenlerde farklı bir senaryo gözlemlenmektedir. Bu tarz olgularda, kaşeksi ani ölüm nedeni olarak bildirilmemektedir (61). Ancak, enfeksiyon ve sepsis kanser hastalarının ölümünde sıkça katkıda bulunmaktadır ve malnütrisyon enfeksiyona yatkınlık kazandırmada önemli role sahip olduğundan çoğu kanser hastasında kaşeksinin tetikleyici olduğu düşünülebilir.

4.4 Yaşam Kalitesi

Kanser kaşeksili olgular ciddi bozulmuş yaşam kalitesine sahiptir. Düşük kas kitlesinin kadınlardan ziyade erkeklerde muhtemelen daha fazla olarak fiziksel fonksiyon, rol fonksiyonu ve global yaşam kalitesi gibi farklı alanları bozduğu gösterilmiştir (62). Yeni yapılan bir çalışmada, özelleşmiş multidisipliner klinik tarafından kaşeksi müdahalesi için yönlendirilmiş ileri evre kanserli hastalar çalışılmıştır (63). Yaşam kalitesi kaşeksi için oluşturulmuş yaşam kalitesi gereci kullanılarak 1-3. görüşmelerde değerlendirilmiş her bir hasta için yaşam kalitesi değişiklikleri hesaplanmıştır. Müdahale sırasında yaşam kalitesindeki düzelmeyi ön görebilecek faktörlerin belirlenmesi için klinik özellikler, başlangıç yaşam kalitesi ve yaşam kalitesinde sonraki değişiklikler arasındaki korelasyon analiz edilmiştir. İlk görüşmede değerlendirilen yaklaşık 350 hastanın önceki 6 ay süresinde ortalama %10.2 kilo kaybı mevcuttur. Başlangıç yaşam kalitesi skorları ciddi bozuktur, ancak klinikte 1-3. Görüşmelerde klinik açıdan önemli düzelmeler gelişmeler gözlemlenmiştir. Yaşam kalitesindeki gelişmeler başlangıç karakteristikleri ile belirlenmemiş ve tüm hasta alt gruplarında benzer bulunmuştur. Ancak, kilo alan ve 6 dk yürüme testini artırmış olgular yaşam kalitesinde en fazla düzelmeye sahip olmuşlardır (62). Bu nedenle kanser kaşeksi sendromunun her yönü yaşam kalitesine etki etmektedir. Her şeye rağmen, kanser kaşeksisine müdahalede multimodal yaklaşım yaşam kalitesinde klinik önemli düzelmelerle sonuçlanmaktadır.

5. Sonuç

Klinik gidişatı direkt ve negatif olarak etkileyen tümör büyümesi; vücut kitle indeksi ve kompozisyonunun derin değişiklikleri ile bağlantılıdır. Son kanıtlar tümör büyümesi sırasında daha karmaşık nütrisyonel bozulmalar gösterse de, bu paraneoplastik sendrom (ör: tümör oluşumu tümör gelişimi ile kanserin agresifliğine bağlı şiddetli olan, tümör regresyonu ile eş zamanlı iyileşen); iskelet kas kaybı ile karakterizedir. Kanser hücrelerini metabolik etkisi dışında kaşeksiye katkıda bulunan diğer faktörler eş zamanlı yandaş hastalıklar ve antikanser tedavilerdir.

Kanser kaşeksisini gidişatın ilgili ve güçlü bir prediktörü olduğundan uluslararası bilimsel derneklerce önerildiği gibi kaşeksi varlığı veya artmış gelişme riski tüm kanser hastalarının kapsamlı başlangıç değerlendirmesinde bulunmalıdır (4,5,34). Oysa dünya çapındaki onkoloji merkezlerinde kas kitlesi ölçümü yapılmasının bazen zor olacağı bilinmektedir. Ancak antropometri, kilo değişimi hikayesi, beslenme alışkanlıkları ve düşük VKİ gibi alternatif gereçlere dayanarak nütrisyonel tükenmenin teşhis edilmesi zorunludur. Bu konuda Martin ve ark.ları istemsiz kilo kaybı derecesini başlangıç VKİ ile beraber değerlendirerek farklı organ kanserleri olan hastalara güçlü bir risk tabakalandırması yapılabildiğini göstermiştir (64).

Dekadlardır kanser kaşeksisinin standart nütrisyonel desteğe yanıtız olduğu söylenmiştir. Günümüzde kaşeksinin kanser hastasının tüm klinik seyrine eşlik ettiği belirgindir. Dolayısıyla, kaşeksi katabolik periyodlar sırasında ( r: kemoterapi, radyoterapi, cerrahi, vb) hızlıca ilerler, ancak kanser hastası yörüngesinde fırsat pencereleri de bulunmaktadır. Bu periyodlar sırasında kas anabolizması yeniden depolanır ve kas kitesinin en azından kısmen onarımı mümkündür. Dolayısıyla kanser kaşeksisine karşı savaşa katabolik periyodlarda kas kaybını en aza indirmeye ve düzelme fazlarında anabolizmayı artırma amacı güden uzun süreli bir çabadır.

6. Kaynaklar

1. Siegel RL et al. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019; 69:7-34.
2. Kovic B et al. Evaluating progression-free survival as a surrogate outcome for health-related quality of life in oncology: a systematic review and quantitative analysis. *JAMA Int Med* 2018; 178:1586-1596.
3. Basch E et al. Overall survival results of a trial assessing patient-reported outcomes for symptom monitoring during routine cancer treatment. *JAMA* 2017; 318:197-198.
4. Ferrell BR et al. Integration of palliative care into standard oncology care: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2017; 35:96-112.
5. Rauh S et al. Nutrition in patients with cancer: a new area for medical oncologists? A practicing oncologist's interdisciplinary position paper. *ESMO Open* 2018; 3:e000345.
6. Cederholm T et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr* 2017; 36:49-64.
7. Fearon K et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol* 2011; 12:489-495.
8. Baracos VE et al. Cancer-associated cachexia. *Nat Rev Dis Primer* 2018; 4:17105.
9. Fearon K et al. Understanding the mechanisms and treatment options in cancer cachexia. *Nat Rev Clin Oncol* 2013; 10:90-99.
10. Khalid U et al. Symptoms and weight loss in patients with gastrointestinal and lung cancer at presentation. *Support Care Cancer* 2007; 15:39-46.
11. Quinten C et al. Baseline quality of life as a prognostic indicator of survival: a meta-analysis of individual patient data from EORTC clinical trials. *Lancet Oncol* 2009; 10:865-871.
12. Laviano A et al. Therapy insight: Cancer anorexia-cachexia syndrome--when all you can eat is yourself. *Nat Clin Pract Oncol* 2005; 2:158-165.
13. Lowell BB. The Neuroscience of Drives for Food, Water, and Salt. Reply. *N Engl J Med* 2019; 380:e33.
14. Laviano A et al. Neural control of the anorexia-cachexia syndrome. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 295:E1000-1008.
15. Carter ME et al. Genetic identification of a neural circuit that suppresses appetite. *Nature* 2013; 503:111-114.
16. Emmerson PJ et al. The metabolic effects of GDF15 are mediated by the orphan receptor GFRAL. *Nat Med* 2017; 23:1215-1219.
17. Patel S et al. GDF15 provides an endocrine signal of nutritional stress in mice and humans. *Cell Metab* 2019; 29:707-718.
18. Zimmerman CA et al. A gut-to-brain signal of fluid osmolarity controls thirst satiation. *Nature* 2019; 568:98-102.
19. Laviano A et al. Comparison of the performance of four different tools in diagnosing disease-associated anorexia and their relationship with nutritional, functional and clinical outcome measures in hospitalized patients. *Clin Nutr* 2013; 32:527-532.

20. Muscaritoli M et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) "cachexia-anorexia in chronic wasting diseases" and "nutrition in geriatrics". *Clin Nutr* 2010; 29:154-159.
21. Blauwhoff-Buskermolen S et al. The assessment of anorexia in patients with cancer: cut-off values for the FFACT-A/CS and the VAS for appetite. *Support Care Cancer* 2016; 24:661-666.
22. Argiles JM et al. Cancer cachexia: understanding the molecular basis. *Nat Rev Cancer* 2014; 14:754-762.
23. Argiles JM. The 2015 ESPEN Sir David Cuthbertson lecture: Inflammation as the driving force of muscle wasting in cancer. *Clin Nutr* 2017; 36:798-803.
24. Prado CM et al. Central tenet of cancer cachexia therapy: do patients with advanced cancer have exploitable anabolic potential? *Am J Clin Nutr* 2013; 98:1012-1019.
25. Lynch GS & Ryall JG. Role of beta-adrenoceptor signaling in skeletal muscle: implications for muscle wasting and disease. *Physiol Rev* 2008; 88:729-767.
26. Alfano CM et al. Implementing personalized pathways for cancer follow-up care in the United States: Proceedings from an American Cancer Society-American Society of Clinical Oncology summit. *CA Cancer J Clin* 2019; 69:234-247.
27. Xiao J et al. Associations of pre-existing co-morbidities with skeletal muscle mass and radiodensity in patients with non-metastatic colorectal cancer. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2018; 9:654-663.
28. Martin L et al. Assessment of computed tomography (CT)-defined muscle and adipose tissue features in relation to short-term outcomes after elective surgery for colorectal cancer: a multicenter approach. *Ann Surg Oncol* 2018; 25:2669-2680.
29. Kays JK et al. Three cachexia phenotypes and the impact of fat-only loss on survival in FOLFIRINOX therapy for pancreatic cancer. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2018;9:673-684.
30. Engelen MP et al. Protein anabolic resistance in cancer: does it really exist? *Curr Opinion Clin Nutr Metab Care* 2016; 19:39-47.
31. Jouinot A et al. Resting energy expenditure in the risk assessment of anticancer treatments. *Clin Nutr* 2018; 37:558-565.
32. de Pinho NB et al. Malnutrition associated with nutrition impact symptoms and localization of the disease: Results of a multicentric research on oncological nutrition. *Clin Nutr* 2019; 38:1274-1279.
33. Roberts KJ et al. Enzyme replacement improves survival among patients with pancreatic cancer: Results of a population based study. *Pancreatology* 2019; 19:114-121.
34. Arends J et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr* 2017; 36:11-48.
35. Schiessel DL & Baracos VE. Barriers to cancer nutrition therapy: excess catabolism of muscle and adipose tissues induced by tumor products and chemotherapy. *Proc Nutr Soc* 2018; 77:394-402.
36. Amezcaga J et al. Assessing taste and smell alterations in cancer patients undergoing chemotherapy according to treatment. *Support Care Cancer* 2018; 26:4077-4086.
37. Martini S et al. Prospective assessment of taste impairment and nausea during radiotherapy for head and neck cancer. *Med Oncol* 2019; 36:44.
38. Vlooswijk CP et al. Dietary counselling and nutritional support in oropharyngeal cancer patients treated with radiotherapy: persistent weight loss during 1-year follow-ups. *Eur J Clin Nutr* 2016; 70:54-59.
39. Brown TE et al. Randomized controlled trial of early prophylactic feeding vs standard care in patients with head and neck cancer. *Br J Cancer* 2017; 117:15-24.
40. Yanni A et al. Malnutrition in head and neck cancer patients: Impacts and indications of a prophylactic percutaneous endoscopic gastrostomy. *Eur Ann Othorinolaryngol Head Neck Dis* 2019; 136:S27-S33.
41. Zhai Y et al. Concurrent erlotinib and radiotherapy for chemoradiotherapy-intolerant esophageal squamous cell carcinoma patients: results of a pilot study. *Dis Esophagus* 2013; 26:503-509.
42. Tejpar S et al. Magnesium wasting associated with epidermal-growth-factor receptor- targeting antibodies in colorectal cancer: a prospective study. *Lancet Oncol* 2007; 8: 387-394.

43. Barquin-Garcia A et al. New oncologic emergencies: What is there to know about immunotherapy and its potential side effects? *Eur J Intern Med* 2019; epub ahead of print.
44. Kurk S et al. Skeletal muscle mass loss and dose-limiting toxicities in metastatic colorectal cancer patients. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2019; epub ahead of print
45. Vagnildhaug OM et al. A cross-sectional study examining the prevalence of cachexia and areas of unmet need in patients with cancer. *Support Care Cancer* 2018; 26:1871- 1880.
46. Anker MS et al. Orphan disease status of cancer cachexia in the USA and in the European Union: a systematic review. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2019; 10:22-34
47. Choi MH et al. Sarcopenia is negatively associated with long-term outcomes in locally advanced rectal cancer. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2018; 9:53-59.
48. Gruber ES et al. Sarcopenia and sarcopenic obesity are independent adverse prognostic factors in resectable pancreatic ductal adenocarcinoma. *PLoS ONE* 2019; 14:e0215915.
49. Tamura T et al. Adverse Effects of Preoperative Sarcopenia on Postoperative Complications of Patients With Gastric Cancer. *Anticancer Res* 2019; 39:987-992
50. da Rocha IMG et al. Is cachexia associated with chemotherapy toxicities in gastrointestinal cancer patients? A prospective study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2019; 10:445-454.
51. Kobayashi H et al. Body composition as a predictor of toxicity after treatment with eribulin for advanced soft tissue sarcoma. *Int J Clin Oncol* 2019; 24:437-444.
52. Hilmi M et al. Body composition and sarcopenia: The next-generation of personalized oncology and pharmacology? *Pharmacol Ther* 2019; 196:135-159.
53. Grabowski JP et al. Impact of body mass index (BMI) on chemotherapy-associated toxicity in ovarian cancer patients. A pooled analysis of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology (NOGGO) databank on 1,213 Patients. *Anticancer Res* 2018; 38:5853-5858.
54. Martin L et al. Cancer cachexia in the age of obesity: skeletal muscle depletion is a powerful prognostic factor, independent of body mass index. *J Clin Oncol* 2013; 31:1539-1547.
55. Nishioka N et al. Association of sarcopenia with and efficacy of anti-PD-1/PD-L1 therapy in Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Med* 2019; 8(4).
56. Popinat G et al. Sub-cutaneous Fat Mass measured on multislice computed tomography of pretreatment PET/CT is a prognostic factor of stage IV non-small cell lung cancer treated by nivolumab. *Oncoimmunology* 2019; 8:e1580128.
57. Turner DC et al. Pembrolizumab Exposure-Response Assessments Challenged by Association of Cancer Cachexia and Catabolic Clearance. *Clin Cancer Res* 2018; 24:5841-5849.
58. Warren S. The immediate causes of death in cancer. *Am J Med Sci* 1932; 610-615
59. Matsuda Y et al. Clinicopathological features of 30 autopsy cases of pancreatic carcinoma. *J Nippon Med Sch* 2012; 79:459-467.
60. Sesterhenn AM et al. Stellenwert der Autopsie bei Patienten mit Kopf-Halstumoren. *Laryngorhinootologie* 2012; 91:375-380.
61. Zaorsky NG et al. Causes of death among cancer patients. *Ann Oncol* 2017; 28:400-407.
62. Bye A et al. Muscle mass and association to quality of life in non-small cell lung cancer patients. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2017; 8:759-767.
63. Parmar MP et al. A multidisciplinary rehabilitation programme for cancer cachexia improves quality of life. *BMJ Support Palliat Care* 2017; 7:441-449.
64. Martin L et al. Diagnostic criteria for the classification of cancer-associated weight loss. *J Clin Oncol* 2015; 33:90-99.