

がんサポーターブケア

がん悪液質：機序と治療の進歩

Egidio Del Fabbro
Virginia Commonwealth University
Richmond, Virginia, USA

Kenneth Fearon

Florian Strasser
Cantonal Hospital
St. Gallen, Switzerland

日本語版監訳：一般社団法人 日本がんサポーターブケア学会・Cachexia 部会
内藤 立暁（静岡県立静岡がんセンター・呼吸器内科）

日本がんサポーターティブケア学会
〒810-0004
福岡市中央区渡辺通1丁目8-17-204
TEL：092-406-4166
FAX：092-406-8356

© 2018 日本がんサポーターティブケア学会 無断複写・複製・転載を禁ず.

本著作物は日本がんサポーターティブケア学会の著作権により保護されており，使用に際しては下記の諸条件が適用される：

二次的著作物

内部回覧のために目次を複製することは認められるが，そのような資料を外部で再販売又は配布する場合は日本がんサポーターティブケア学会の許可が必要である．
その他全ての二次的著作物については，編集物や翻訳物も含めて，出版者の許可が必要である．

電子的な保存又は使用

本著作物に含まれる内容を，いずれかの章又は章の一部も含めて，電子的に保存又は使用するためには，出版者の許可が必要である．

上述した例外を除いて，本著作物のいかなる部分も，事前に出版者の書面による許可を得ることなく，電子的，機械的，コピー，レコーディングなど形態又は手段を問わず，複製，検索システムでの保存，送信を行うことはできない．

許可申請先：日本がんサポーターティブケア学会（電話番号，fax 番号は上述の通り）．

警告

本出版物の出版者，著者，スポンサーは，過失の有無を問わず製造物責任の問題として，又は本書の内容に含まれる方法，製品，指示，考え方の使用又は操作により，人又は財産に生じたいかなる傷害及び／又は損害に対しても責任を負わない．医学は急速に進歩していることから，特に診断及び薬剤用量については独立した検証を行う必要がある．

2018 年初版発行

目次

序文			iv
著者経歴			v
略号一覧			viii
第 I 章	がん悪液質の概要	Egidio Del Fabbro	10
第 II 章	がん悪液質の機序	Kenneth Fearon [†]	15
第 III 章	がん悪液質の影響	Florian Strasser, Egidio Del Fabbro	32
第 IV 章	がん悪液質の評価	Florian Strasser, Egidio Del Fabbro	41
第 V 章	治療選択肢 — 過去, 現在, そして未来	Egidio Del Fabbro	51
参考文献			61

序文

がん悪液質とは、筋肉及び脂肪組織の喪失による著しい体重減少を特徴とする多因子性の症候群であり、進行がん患者の最大 80%が発症する。がんの重大な合併症であり、化学療法による副作用の増加、化学療法の完了サイクル数の減少、生活の質 (QOL) や生存率の低下を伴う疾患である。多くの場合、がん悪液質は疾患進行のためやむを得ないものと理解され、十分には認識されていない。医療従事者ならびにがん患者の認識を高めることにより、この苦痛を伴う症候群の治療の進歩が期待される。

『がん悪液質：機序と治療の進歩』は、がん患者の QOL に焦点を当てた小冊子シリーズの第 2 版であり、がん悪液質を理解し、認識し、治療するための指針を医療従事者に提供する。この第 2 版小冊子では、がん悪液質の機序と影響、最新の診断基準と評価手法、有望な新規医薬品や集学的治療戦略の開発に関する最新の知見を記述する。

腫瘍学とがんサポーターケアの独立した専門家のチームにより執筆された本小冊子は、Helsinn Healthcare SA (Lugano, Switzerland) の寛大な援助により出版され、腫瘍学における QOL への同社の取り組みを反映している。今版は、このシリーズの前版及び今後の版とともに、Quality of Life in Oncology Resource Centre (www.qualityoflifeinoncology.org) に電子書籍として掲載される。

本小冊子が読者の日常診療を助け、がん患者の悪液質の（初期）徴候及び症状を認識するための指針となり、この複合的症候群の心理社会的・生物医学的負担を軽減するための（集学的）介入が可能となることを願う。最終的な目的は、他のがん医療分野と同様に、最も効果が見込める初期段階で、個別化された治療と支援を行うことにある。

著者経歴



Dr Egidio Del Fabbro 氏（医学博士）は，南アフリカのウィットウォーターズランド大学で医学学位を取得した．ワシントン大学セントルイス校・バーンズジュエッッシュ病院の内科で研修期間を終えた．MD アンダーソンがんセンター・悪液質クリニックの共同設立者であり，現在はバージニアコモンウェルス大学の緩和ケア寄付講座教授と緩和ケアプログラム責任者を務めている．

Dr. Del Fabbro の研究的関心は，がんに関連する悪液質及び疲労を対象とする臨床試験の構築にある．教科書『*Nutrition and the Cancer Patient*（栄養とがん患者）』の上級編集者である．



追悼

Kenneth Fearon 1960–2016

Ken Fearon 教授は、エディンバラ大学の腫瘍外科学教授であり、エディンバラ・西総合病院の名誉顧問大腸外科医であった。1982年にグラスゴー大学で医学の優等学位を取得した。1983～1986年にグラスゴー大学腫瘍科でがん研究臨床研究フェローを務め、1987年に『がん悪液質の機序と治療』に関する論文（MD）を提出した。1988年にエディンバラ大学外科の講師、1993年に上級講師に任命され、1999年に腫瘍外科学教授となった。

Fearon 教授の主な研究領域は、ヒトの栄養及び代謝、手術及びがん悪液質に対する代謝反応などであり、トランスレーショナルリサーチでは全身性炎症反応の役割に焦点を当てた。Fearon 教授の臨床研究は、早期のバイオマーカーや新たな転帰尺度などの試験の方法論の構築を目指すものであった。がん悪液質に関する最大規模の前向き無作為化介入試験をいくつか実施し、栄養薬理学に多大な関心を寄せていた。

術後回復能力強化プログラム（Enhanced Recovery After Surgery : ERAS）グループの創設メンバーで、ERAS Society の委員会議長を務めた。1991年に Nutrition Society から Cuthbertson Medal を、2009年に Society on Sarcopenia, Cachexia and Wasting Disorders（SCWD）から Hippocrates Award を、そして 2011年に欧州臨床栄養・代謝学会（European Society for Clinical Nutrition and Metabolism : ESPEN）から Arvid Wretling Award を授与された。

Fearon 教授は、本書の出版前に 55 歳で突然亡くなった。共著者ならびに出版者は彼の早すぎる死に深い悲しみを覚えている。



Florian Strasser 氏は、内科、腫瘍内科、緩和医療の委員会認定を受けた医師であり、がん悪液質を中心とした、腫瘍学と緩和ケアの統合に関する臨床及び研究活動に献身している。

日常的ながん治療におけるがん悪液質及び低栄養管理の統合に関心をもち、がんリハビリテーションアプローチと老年腫瘍学、様々な医療状況における日常的がん治療に緩和的介入を組み込む臨床モデルの構築、また症状管理、緩和的コミュニケーション、カウンセリングや調整による介入、抗がん治療の決定及び投薬の臨床診療ツールの開発と統合に重点を置いている。

Florian Strasser 氏は、欧州臨床腫瘍学会（European Society of Medical Oncology : ESMO）緩和支援及びサポーターティブケア作業部会の議長と、Multinational Association of Supportive Care and Cancer (MASCC) 栄養と悪液質に関する作業部会の共同議長を務め、European Association of Palliative Care (EAPC) 研究ネットワークに所属し、Society on Sarcopenia, Cachexia and Wasting Disorders (SCWD) の委員会メンバーである。様々な状況において最適な多次元・集学的治療が行われるように、専門家を支援することに情熱を傾けている。

略号一覧

AE	有害事象
aPG-SGA	abridged Patient-Generated Subjective Global Assessment
APR	急性期反応
AR	アンドロゲン受容体
ATP	アデノシン三リン酸
BAT	褐色脂肪組織
BMI	Body mass index
CASQ	Cancer Appetite and Symptom Questionnaire
CCSG	Cancer Cachexia Study Group
CNAQ	Council on Nutrition Appetite Questionnaire
CRP	C-反応性蛋白
CT	コンピュータ断層撮影
COX	シクロオキシゲナーゼ
DEXA	二重 X 線吸収測定法
DLT	用量制限毒性
DNA	デオキシリボ核酸
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group (米国東海岸がん臨床試験グループ)
EORTC	欧州がん研究・治療機構
EPA	エイコサペンタエン酸
EPCRC	European Palliative Care Research Collaborative
ESAS	エドモントン症状評価システム
FA	脂肪酸
FAACT	Functional Assessment of Anorexia/Cachexia Treatment
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
GPCR	G 蛋白質共役受容体
GPS	グラスゴー予後スコア
HRQoL	健康関連 QOL
IFN- γ	インターフェロン γ
IGF	インスリン様成長因子
IGFBP	インスリン様成長因子結合蛋白質
IL	インターロイキン
LBM	除脂肪体重
LIF	白血病抑制因子
LLC	ルイス肺がん

LOX	リポキシゲナーゼ
LPL	リポ蛋白リパーゼ
MA	megestrol acetate (酢酸メゲストロール)
miRNA	マイクロ RNA
MNA	簡易栄養状態評価表
MRI	磁気共鳴画像法
MST	Malnutrition-Screening Tool
MUST	Malnutrition Universal Screening Tool
NF- κ B	核内因子 κ B
NIS	Nutritional Impact Symptoms
NRS-2002	栄養リスクスクリーニング 2002
NSCLC	非小細胞肺癌
OS	全生存
PAR	ポリ (アデノシン二リン酸リボース) ポリメラーゼ
PG-SGA	Patient-Generated Subjective Global Assessment
PKA	プロテインキナーゼ A
PTHrP	副甲状腺ホルモン関連蛋白質
PS	Performance status
QOL	生活の質
RCT	無作為化対照試験
REE	安静時エネルギー消費量
RNA	リボ核酸
ROS	活性酸素種
SARM	選択的アンドロゲン受容体モジュレーター
SGA	主観的包括的評価 (Subjective Global Assessment) 質問票
SIF	Single Item Fatigue
SIPP	Storage, Intake, Potential and Performance (貯蔵・摂食・可能性・活動性)
SNP	一塩基多型
TEAE	試験治療下で発現した有害事象
TNF- α	腫瘍壊死因子 α
UCP	脱共役蛋白質
UPP	ユビキチン - プロテアソーム経路
VAS	ビジュアルアナログスケール
WAT	白色脂肪組織
WHO	世界保健機関

第 I 章

がん悪液質の概要

Egidio Del Fabbro

がん悪液質とは何か

悪液質という用語は、「悪い」を意味するギリシャ語「**kakos**」と、「状態」を意味する「**hexis**」に由来する。2011 年に得られた国際的コンセンサスによれば、がん悪液質は「通常の栄養サポートでは完全に回復することができず、進行性の機能障害に至る、骨格筋量の持続的な減少（脂肪量減少の有無にかかわらず）を特徴とする多因子性の症候群」と定義される（Fearon and Strasser et al., 2011）。進行がんによくみられる合併症であり、がん患者の 50～80%が発症し、がん死亡の 20%を占めると推定される（Argiles et al., 2014）。悪液質は、がんだけでなく、心疾患や HIV、腎臓病など、他疾患の進行した段階でもよくみられる。症状としては、体重減少、筋肉減少、食欲低下、食欲不振、貧血、疲労、体力及び身体機能の低下などがみられる。悪液質の特徴的な徴候は、例えば著しい体重減少による目に見える骨の突出や、身体機能の低下であり、がん悪液質は患者とその家族、介護者のいずれにとっても著しく苦痛を伴う疾患といえる。

がん悪液質の病因と発症機序

がん悪液質は、多数の生物学的過程が関わる複合的な多臓器症候群である（Aoyagi et al., 2015 ; Argiles et al., 2014 ; Donohoe et al., 2011 ; Fearon et al., 2013 ; Fearon et al., 2012）。一次的要因と二次的要因の両方によって引き起こされる（図 1）（Aoyagi et al., 2015 ; Argiles et al., 2014 ; Donohoe et al., 2011 ; Fearon et al., 2012 ; Fearon et al., 2013）。一次的要因は、炎症の促進因子、悪液質の促進因子、内分泌学的因子が、腫瘍、宿主あるいは腫瘍・宿主間の相互作用に反応して変化することである。これらは、全身性炎症、急性期反応、蛋白・脂肪分解、脂質動員、安静時エネルギーの増加や、蛋白・脂肪合成の低下、食欲の低下（食欲調節ホルモンの変化に起因）など、多くの炎症性・代謝性変化を引き起こす（図 1）。二次的要因とは、腫瘍、治療、或いはがんに関連した心理的变化によって、食欲不振を来すような要因のことである。それには疼痛、腫瘍による消化管閉塞、放射線治療及び化学療法による悪心・嘔吐、味覚変化、身体不活動、術前の絶食、抑うつなどが含まれている（図 1）。がん悪液質の機序については、第 II 章でさらに詳しく述べる。

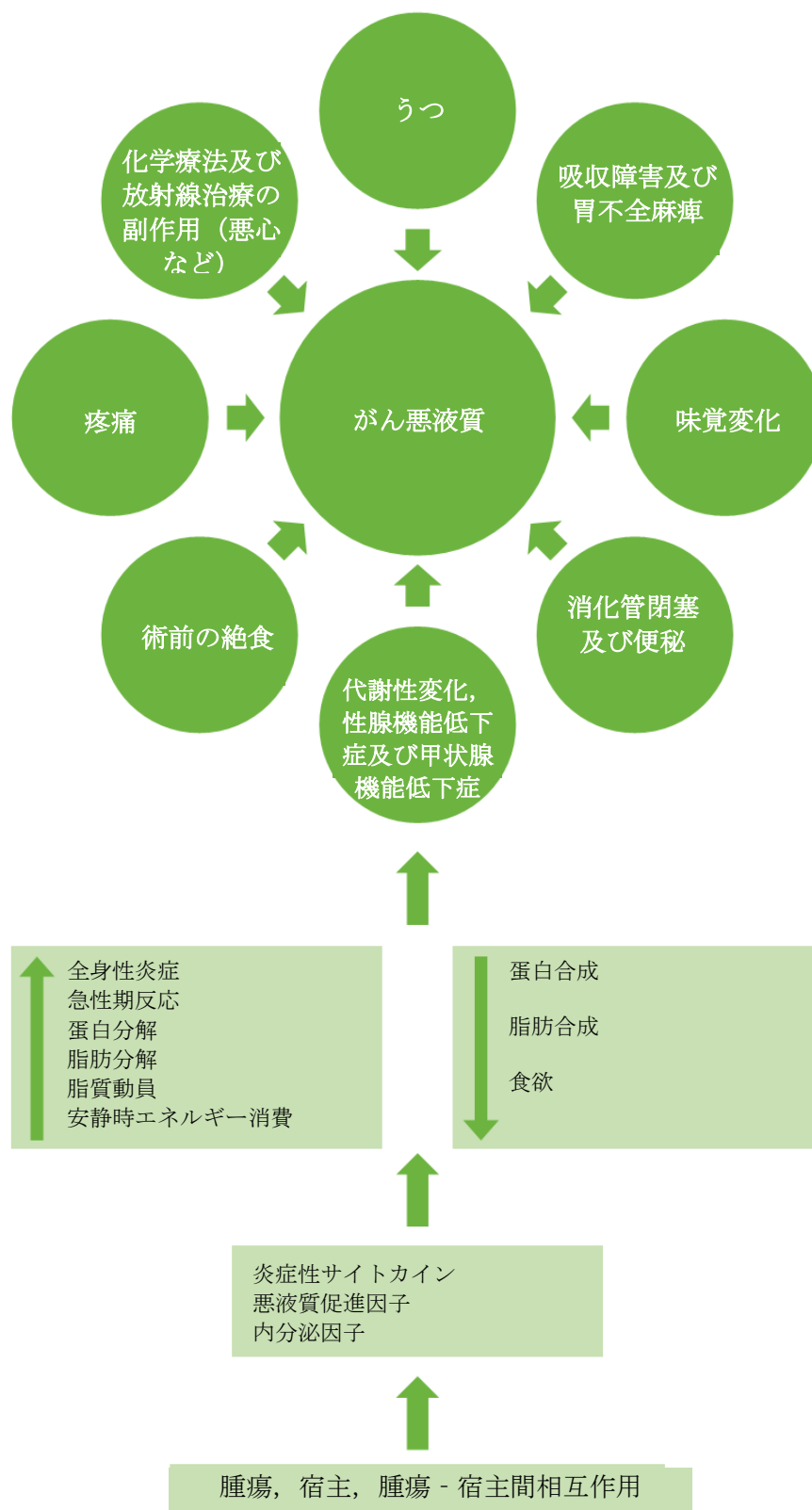


図1 がん悪液質の一次的及び二次的要因

がん悪液質の負荷

がん患者の体重減少は、化学療法による副作用の増加、化学療法の完了サイクル数の減少、化学療法や放射線治療の効果の減弱や、手術によるリスクの上昇、さらに最終的には生存率の低下をもたらす (Andreyev et al., 1998 ; Fearon et al., 2013 ; Ross et al., 2004 ; Suzuki et al., 2013 ; Vaughan et al., 2013). したがって、がん患者の予後を改善するためには、有効な（早期）介入が不可欠である。さらにがん悪液質は、患者にも、その家族（介護者）にも心理社会的な影響を及ぼし、それには自立性の喪失、食事をめぐる家族（介護者）との対立、社会的孤立、一連の負の感情（挫折感、無力感、不安、苦痛、自己意識の喪失）などがある (Hopkinson, 2014 ; Oberholzer et al., 2013 ; Reid et al., 2009a ; Wheelwright et al., 2016). 残念なことに、多くの場合、医療従事者のがん悪液質の認識が不足しているため (Churm et al., 2009 ; Del Fabbro et al., 2015 ; Del Fabbro et al., 2014 ; Sun et al., 2015), 患者や家族がこの症候群を理解できず、上記のような心理社会的影響の多くを悪化させる (Hopkinson, 2014 ; Oberholzer et al., 2013 ; Reid, 2014 ; Reid et al., 2010 ; Wheelwright et al., 2016). 医療従事者やウェブベースの情報源を通じて、がん悪液質に関する情報を患者とその家族に提供することで、患者の理解を助け、支えとなる家族環境も生まれる可能性がある (Hopkinson and Richardson, 2015 ; Oberholzer et al., 2013 ; Reid, 2014 ; Reid et al., 2010 ; Reid et al., 2014 ; Wheelwright et al., 2016). この症候群を理解することにより、患者と家族（介護者）はコーピングを身につけ、自己管理ができるようになり、葛藤や不安感、無力感、罪悪感が軽減される可能性がある (Hopkinson and Richardson, 2015 ; Oberholzer et al., 2013 ; Reid, 2014 ; Reid et al., 2010 ; Reid et al., 2014 ; Wheelwright et al., 2016). がん悪液質の影響については、第 III 章でさらに詳しく述べる。

がん悪液質の診断と評価

European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC) による 2011 年の国際的コンセンサスによれば、がん患者において、過去 6 ヶ月間で 5%を超える体重減少（飢餓がない場合に）、又は BMI 20 kg/m² 未満の患者で 2%を超える体重減少がある場合に、悪液質と診断される。さらに、サルコペニアを示す四肢骨格筋指数（男性 7.26 kg/m² 未満、女性 5.45 kg/m² 未満）を認め、2%を超えるいかなる体重減少がある場合も、悪液質と診断される (Fearon and Strasser et al., 2011).

がん悪液質には臨床的に重要な 3 段階の病期（前悪液質、悪液質、不応性悪液質）が定義されている（図 2）(Fearon and Strasser et al., 2011). 前悪液質の患者では、著しい体重減少が生じる前に、食欲不振や耐糖能異常などの初期の臨床的特徴が認められる。一方、不応性悪液質の患者は、PS (Performance status) の不良、予測生存期間 3 ヶ月未満、抗腫瘍療法に対する抵抗性を特徴とする。がん悪液質が臨床的連続性を示すという考え方は重要な概念であるが、まだ発展の途上であり、さらなる研究と検証を必要とする。不応性悪液質では治療法がより制限される場合があるため、悪液質の最も早期、望ましくは前悪液質、少なくとも悪液質の段階で患者を認識し、治療できるようにすることが最終的な目的である (Aapro et

al., 2014 ; Blauwhoff-Buskermolen et al., 2014 ; Churm et al., 2009 ; Del Fabbro et al., 2015).

理想的には、がん患者の体重減少、筋肉減少、代謝速度、炎症の臨床検査マーカー、摂食量と食欲不振、疼痛、疲労、QOL の評価法を用いて、すべての悪液質症状を経時的に評価すべきである。しかし、これらの項目の多く（例えば骨格筋指数など）は、多くの多忙な腫瘍科ではルーチンで評価することが不可能であると考えられる。第IV章でさらに詳しく述べるように、様々な病期のがん悪液質を診断する標準化された評価手法が求められている (Del Fabbro et al., 2015)。しかしながら、最も妥当な評価法（有効でありかつ腫瘍科において使いやすい手法）を判断するための研究はまだ始まったばかりであり、特に前悪液質段階の特定に関しては、まだ手法の開発・検証の途上にある (Blauwhoff-Buskermolen et al., 2014 ; Blum et al., 2014 ; Vigano et al., 2012)。

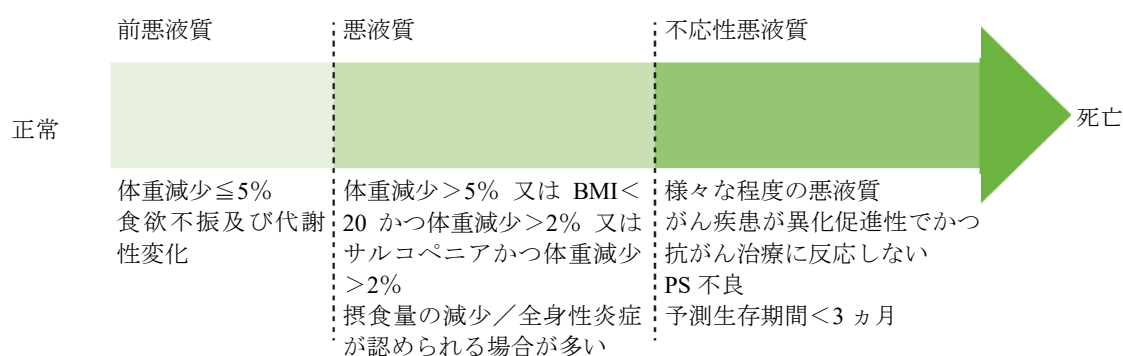


図2 がん悪液質の臨床的連続性. Fearon and Strasser et al., 2011 より許可を得て転載.

がん悪液質の管理と治療

治療戦略では、がん悪液質の多次元的な性質を反映させる必要があり、集学的アプローチが必要であることが明らかとなっている (Del Fabbro, 2015 ; Fearon et al., 2013 ; Fearon, 2008 ; Meriggi, 2015)。がん悪液質の治療の目的は、十分な摂食と適度な運動を提供し症状を緩和すること、悪液質に典型的な代謝及び炎症過程を妨げること、心理的な問題に対処することである (Del Fabbro, 2015 ; Fearon et al., 2013 ; Fearon, 2008 ; Meriggi, 2015 ; Radbruch et al., 2010)。上述のように、診断のための有効な手段とともに、医療従事者（そして患者及び介護者）におけるがん悪液質の認識が、この症候群の治療を改善するためのきわめて重要な第一歩となる。悪液質（又は理想的には前悪液質）が診断されたら、最適な管理及び治療のために、患者を中心とした集学的チームを作ることが重要である。そのようなチームは、患者それぞれのニーズに応じて、腫瘍学及び緩和ケアの医師及び看護師、疼痛管理の専門家、栄養の専門家、理学療法士及び作業療法士、サイコオンコロジストなどで構成される (Del Fabbro, 2015 ; Fearon et al., 2013 ; Radbruch et al., 2010)。このことにより、複数の薬物療法、栄養サポート、運動療法、心理学的介入を含めた個別化された治療が計画されることになる。

(Strasser, 2013 ; Vigano et al., 2012 ; Del Fabbro, 2015 ; Fearon et al., 2013). 現時点で、がん悪液質治療に特化して承認されている薬物療法はないが、第 V 章で論じるように、いくつかの治験薬が現在臨床試験で評価されている。

第 II 章

がん悪液質の機序

Kenneth Fearon[†]

がん悪液質は、食欲不振と、脂肪組織及び骨格筋量の進行性の減少を伴う多因子性の症候群であり (Fearon and Strasser et al., 2011), このことは、基礎にある機序の複雑さに表れている。がん悪液質患者に、負のエネルギー及び窒素バランスをもたらす基本的な機序は、摂食量の減少と代謝異常の様々な組み合わせである。近年、脳と末梢組織を侵す分子機構の解明が進んでいるが、この苦痛を伴う病態の全てを理解するには、まだかなりの進歩が必要である。これまでの進歩の多くはがん悪液質の実験モデルで得られてきたため、これらの知見をヒトの悪液質に翻訳してゆく必要がまだある。病態解明が不十分なことが、疾患の複雑性及び不均一性による悪影響も受けて、有効な治療の探索を妨げているが、第 V 章で論じるように、この分野でも進歩が成し遂げられている。この章では、がん悪液質の機序に関する新たな知見を記載する。

[†]故人

がん悪液質の病因

以下の要因の組み合わせが、がん悪液質の病因の鍵と考えられている (図 3) (Donohoe et al., 2011) :

- ・ **腫瘍側の要因** 腫瘍細胞が炎症や悪液質の促進因子を産生する。
- ・ **宿主側の反応** 全身性炎症反応の活性化、代謝・免疫・神経内分泌の変化など。

加えて、例えば以下のようないくつかの要因が疾患に影響を及ぼすおそれがある (Fearon et al., 2012) :

- ・ **がん治療** 手術、放射線治療、化学療法は、全身性の炎症と、悪心、嘔吐、粘膜炎、味覚変化、嗜眠、うつなどの副作用を生じる。結果として、患者の栄養摂取に有害な影響を及ぼすおそれがある (Bozzetti, 2010 ; Donohoe et al., 2011 ; Skipworth et al., 2006)。さらに、患者は特定の介入又は大手術の前に、長期に絶食することがある。
- ・ **腫瘍の特徴** 腫瘍の部位は摂食に直接影響を及ぼすおそれがある。例えば、上部消化管にある腫瘍は閉塞を引き起こす場合があり、腹部膨満感などの不快感や便秘を引き起こすがんもある。さらに腫瘍の種類も重要であり、進行した肺がん、膵がん、前立腺がん、胃がん、大腸がんの患者にがん悪液質は高頻度に認められる (Del Ferraro et al., 2012)。

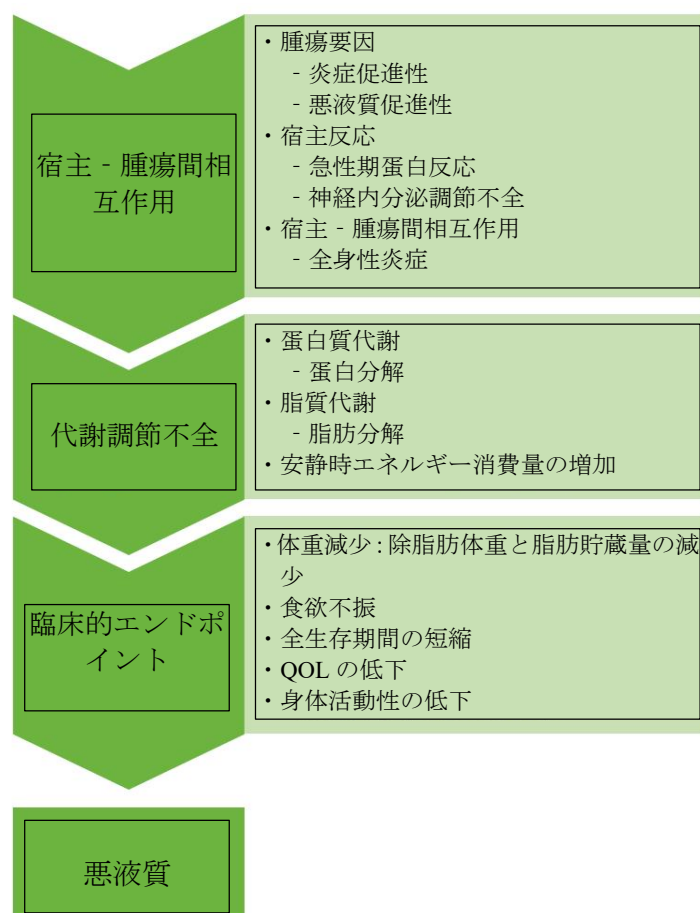


図 3 がん悪液質の主要な機序と臨床的帰結。腫瘍，宿主反応，宿主 - 腫瘍間相互作用が，炎症促進因子及び悪液質促進因子，急性期反応，神経内分泌調節不全を誘導し，代謝調節不全を引き起こして悪液質をもたらす。Donohoe et al., 2011 より転載。

・ 患者特異的な要因：

- － **遺伝因子** 腫瘍の種類と腫瘍量が同じがん患者でも，がん悪液質が発症するかどうかにはばらつきがあり，これは宿主の遺伝子型に関連すると考えられる (Johns et al., 2014 ; Tan et al., 2011)．一塩基多型 (SNP) は，ヒトにおいて最も高頻度にみられる遺伝的多様性である．SNP の大半は機能的な影響を及ぼさないが，ある遺伝子の中又は近傍の調節領域に発生し，その遺伝子の機能に影響を及ぼすことにより疾患に関与するものもある．悪液質（炎症，脂肪量及び／又は除脂肪量の減少，生存期間の短縮）において機能的に重要な候補遺伝子 SNP がいくつか同定されているが (Johns et al., 2014 ; Tan et al., 2011)，それらの影響についてはさらに検討が必要である．
- － **治療前の BMI** 肥満はがん発症のリスク上昇に関連するが，がん悪液質には「肥満

パラドックス」があると考えられ、この場合肥満は、おそらくは脂肪及び除脂肪組織の貯蔵量を増加させることにより、悪液質に対する保護作用を示すようになる (Fearon et al., 2012). しかしながら、過体重患者の中には、脂肪組織層の下に著しい筋肉の消耗が潜んでいる者もいる。例えば、過体重又は肥満の進行臓がん患者の約40%が、著明な骨格筋消耗を有し、そのことは独立した予後不良の指標となる (Tan et al., 2009).

- **性腺機能低下症** 体重減少と筋肉量減少は、女性がん患者よりも男性がん患者のほうが大きく (Baracos et al., 2010), これは、男性における性腺機能低下症の高い有病率に関連していると考えられる (Skipworth et al., 2011). 転移性がんを有する、化学療法前の男性患者の最大 50%において、テストステロン濃度が低く (Chlebowski and Heber, 1982), その減少は、男女を問わず骨量と筋力の低下をもたらす (Lobo, 2001 ; Zitzmann and Nieschlag, 2000). テストステロン濃度低値は、悪液質による骨格筋の消耗の誘因であると示唆されている (Burney et al., 2012 ; Evans et al., 2008). しかし、身体組成 (筋肉量など) と蛋白同化ホルモン濃度の相関については相反する報告もある (Chlebowski and Heber, 1982 ; Garcia et al., 2006 ; Hein et al., 1995 ; Lenk et al., 2010).

炎症はがん悪液質発症の推進力であり、以下のようながん悪液質の中心となる表現型の形成に中心的役割を果たしている。それは全身性炎症、筋肉及び脂肪組織の代謝及び機能の制御、中枢性エネルギーバランスの制御、そして食欲の変調である (Seelaender et al., 2012). 以下の炎症促進因子と悪液質促進因子の複雑な相互作用が、がん悪液質の病因に関与するとされている。

- ・ **炎症性サイトカイン** 炎症性サイトカインは悪液質に重要な役割を果たし、傍分泌的・内分泌的の両方で作用することが、現在広く認識されている。インターロイキン 1 (IL-1), 腫瘍壊死因子 α (TNF- α), インターロイキン 6 (IL-6), インターフェロン γ (IFN- γ), TWEAK, 白血病抑制因子 (LIF) などのいくつかのサイトカインが、がん悪液質の病因に関与している (Argiles et al., 2009 ; Fearon et al., 2012 ; Johns et al., 2013 ; Onesti and Guttridge, 2014 ; Seelaender et al., 2012 ; Seto et al., 2015).
- ・ **酸化ストレス及び活性酸素種 (ROS)** 様々な研究において酸化蛋白質の存在が示され、抗酸化物質の投与が、食欲不振、除脂肪体重の減少、全身性炎症、疲労などのがん悪液質の主要因子のいくつかを改善するため、がん悪液質に ROS が重要な役割を果たすことが示唆されている (Mantovani et al., 2012). ROS はその他に、ユビキチン・プロテアソーム経路 (UPP) の刺激を介した、悪液質における筋蛋白の異化における重要な役割もある (Russell et al., 2007).
- ・ **エイコサノイド** エイコサノイドは、アラキドン酸やその他の ω -6 系不飽和脂肪酸に由来する生物活性脂質である。シクロオキシゲナーゼ (COX), リポキシゲナーゼ (LOX),

P-450 エポキシゲナーゼ経路によるアラキドン酸の代謝により、プロスタノイドやロイコトリエン、ヒドロキシエイコサテトラエン酸、エポキシエイコサトリエン酸などの多数の ω -6系エイコサノイドが生成される (Kowalczywska et al., 2010). COX 経路と LOX 経路はいずれも、サイトカインによって誘導される炎症促進の機序をもち、これらの特定経路の活性化が慢性炎症と発がんを引き起こし、がん悪液質にの一因となりうるというエビデンスがある (Wang and Dubois, 2010).

- ・ **アディポカイン** 脂肪組織に由来する、特異的な種類のサイトカインであり、代謝、摂食、炎症などの数多くの生理的過程を調節する. がん悪液質においては特定のアディポカイン (レプチン、ビスファチン、レジスチン、アディポネクチンなど) の脂肪組織における発現と血漿中濃度が変化し、悪液質の一因となっている可能性がある (Kemik et al., 2012 ; Lira et al., 2011 ; Nakajima et al., 2010 ; Seelaender et al., 2012 ; Smiechowska et al., 2010). このような機序は肥満の研究から提唱されている (Ouchi et al., 2011).
- ・ **悪液質促進因子** 蛋白分解誘導因子 (Proteolysis inducing factor, Todorov et al., 1996) や脂質動員因子 (lipid mobilizing factor) などが含まれており、それぞれ蛋白質と脂肪を分解する働きをする (Donohoe et al., 2011 ; Onesti and Guttridge, 2014).
- ・ **ホルモン** テストステロンやグルココルチコイドを含むステロイドホルモン (Burney et al., 2012 ; Evans et al., 2008 ; Morley et al., 2006 ; Seelaender and Batista, 2014) と、レプチンやグレリンなどの食欲調節ホルモンが、がん悪液質の症候群に関与するとされている (Argiles et al., 2014 ; Argiles and Stemmler, 2013 ; Inui, 2001 ; Molino et al., 2014a).

がん悪液質の病態生理学

がん悪液質は、脂肪組織、脳、肝臓、腸、心臓などの多数の臓器及び組織に関わる症候群である. しかし、全体重の 40%以上を占める骨格筋組織が、おそらく最も重要な悪液質の標的である (Argiles et al., 2014 ; Fearon et al., 2012). がん悪液質に関与する主要な過程は、全身性炎症、骨格筋蛋白及び脂肪組織の代謝の変化、食欲の低下などであり、以下の項でさらに詳しく述べる.

全身性炎症

全身性炎症はがん悪液質の特徴であり、急性期反応 (APR, acute phase response) の発現によって示される (Aoyagi et al., 2015). APR は複雑な初期防御機構であり、炎症やその他の因子、例えば感染、ストレス、外傷、新生物によって活性化される (Cray et al., 2009). 恒常性を回復させ、治癒を促進するために、血清蛋白濃度が上昇する (Cray et al., 2009). このようないわゆる急性期反応蛋白には、C 反応性蛋白 (CRP, C-reactive protein) (Cray et al., 2009) などがあり、実際に、血清 CRP は全身性炎症の指標として最も広く受け入れられている (Fearon and Strasser et al., 2011). APR (血漿 CRP 値を用いての評価) は、悪液質における炎症と体重減少に関連するとともに (Scott et al., 1996 ; Staal-van den Brekel et al., 1995), 悪

液質患者の QOL 低下及び生存期間短縮にも関連している (Barber et al., 1999 ; Blay et al., 1992 ; Deans and Wigmore, 2005 ; Falconer et al., 1995 ; O’Gorman et al., 1998).

炎症性サイトカインである IL-6 が、転写活性化因子 STAT3 とともに、がん悪液質における APR の成立に関与するとされている (Bonetto et al., 2011). APR と悪液質を結び付ける厳密な機序は不明である. しかし, ある学説では, 骨格筋と急性期蛋白の間のアミノ酸組成のミスマッチと関連付けられており, 1 g の APR 蛋白を合成するために, 最大 2.6 g の筋蛋白、つまり 12 g の筋組織が動員される (Reeds et al., 1994). このため, 摂食量が少ない期間には筋肉動員の必要性が高まり (Reeds et al., 1994), 悪液質がん患者では筋肉の消耗が加速されると考えられる (Fearon et al., 2012).

骨格筋代謝

がん悪液質患者には, 筋肉の消耗, 体力/身体活動性の低下, 疲労が複合的に生じ, これらが合わさって, 著しく QOL が低下する. これまでは, がん悪液質における筋肉量と筋力には明確な直線関係が存在し, 患者に生じる機能面での続発症は主に筋肉量減少の結果であると考えられていた. しかし現在では, 筋肉の機械的な質も変化する可能性があると考えられている (Stephens et al., 2012). さらに, 筋蛋白同化薬を用いた最近の第 III 相試験の結果からも, 筋肉量と筋機能の不一致が指摘されている (Fearon et al., 2015). 本解説では, 論じるべきエビデンスが最も多い分野である, 筋原線維量の減少の決定因子を中心に上げる.

筋肉量は通常, 成人期に刺激 (例: 運動) の非存在下では一定であり, 蛋白の合成と分解のバランスに反映される (Tisdale, 2009). 悪液質においては, 蛋白合成 (同化) の減少, 蛋白分解 (異化) の増加, あるいはこれらの組み合わせにより, 筋萎縮が引き起こされる (Guttridge, 2006). 上部消化管悪性腫瘍に続発した悪液質の患者を対象とした最近の研究では, がん患者における消耗は長期間にわたるため, 合成と分解の差はわずかでもよく, 合成は比較的良好に保たれているようであると強調されている (MacDonald et al., 2015). 筋肉量は再生能の低下にも影響を受けるおそれがあり, 再生能に異常が生じている可能性があるというエビデンスもいくつか存在する (Talbert and Guttridge, 2016).

骨格筋で作用し, 悪液質において変化している可能性のある蛋白分解及びオートファジー経路 (Lenk et al., 2010) には, 次のようなものがある:

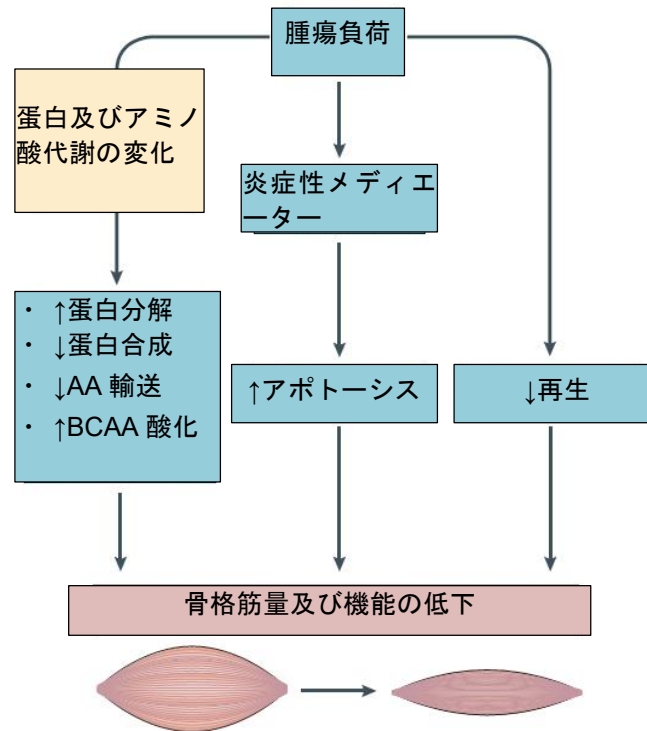
- ・ **ユビキチン-プロテアソーム経路 (UPP, Ubiquitin.proteasome pathway)** UPP は, 哺乳類のサイトゾル及び核における蛋白異化の主な機序である. この高度に調節された蛋白分解経路では, 標的蛋白が, 複数のユビキチン分子の共有結合によりタグ付けされる. ユビキチンが標的蛋白に結合するには, E1 (ユビキチン活性化), E2 (ユビキチン結合), E3 (ユビキチン連結) という一連の ATP 依存性の段階的な酵素反応が必要である. この過程により蛋白は標識され, 触媒活性をもつ 20S のコアと 19S の調節因子で構成される 26S プロテアソームによってその後分解される. これが, がん悪液質のマウスモデルに

における急性の骨格筋減少の際に働いている主な蛋白分解経路であると考えられている (Lenk et al., 2010). この経路が、ヒトにおいても、がんに伴う慢性的な筋肉減少に関与するというエビデンスには、さらなる議論の余地があるが、UPP の様々な構成要素のアップレギュレーションが根拠とされている (Bossola et al., 2001 ; Bossola et al., 2003 ; DeJong et al., 2005 ; Khal et al., 2005 ; Sun et al., 2012 ; Williams et al., 1999 ; Yuan et al., 2015).

- **カスパーゼ依存性アポトーシス** アポトーシスは、調節された生化学的過程であり、細胞を死滅させる。アポトーシスを起こしている細胞によくみられる特徴は、アスパラギン酸指向プロテアーゼのファミリーであるカスパーゼの活性化である。特定の蛋白のカスパーゼを介する蛋白分解により、細胞は、細胞質収縮、膜ブレブ形成、核濃縮、DNA 断片化を特徴とするアポトーシスを不可逆的に起こすようになる。アポトーシスが悪液質における骨格筋消耗の要因となるという複数のエビデンスがある。例えば、担がん悪液質マウスには、いくつかのカスパーゼの活性上昇が認められる (Belizario et al., 2001). また、BARD1 (アポトーシスの蛋白質マーカー) の発現は、担がんラットの悪液質における DNA 断片化の増加と相関する (Irminger-Finger et al., 2006). さらに、悪液質の消化管がん患者の骨格筋では、筋肉の DNA 断片化の増加と poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) 切断の増加が認められることから、アポトーシスが亢進している (Busquets et al., 2007).
- **カルシウム依存性カルパイン系** カルパイン蛋白分解経路は、カルシウム依存性非リソソーム系システインプロテアーゼであるカルパインと、それらの活性を調節する内因性阻害物質であるカルパスタチンの 2 つの酵素で構成される (Teixeira Vde et al., 2012). カルパインは筋蛋白を直接分解するのではなく、蛋白を切断して、別の細胞蛋白分解系によりさらに分解されるようにする。カルパイン阻害物質であるカルパスタチンは、担がんラットの骨格筋と心臓において減少しており (Costelli et al., 2001), 別の腫瘍ラットモデルではカルパイン mRNA が増加している (Temparis et al., 1994). さらに、AH-130 担がんラットにおける筋蛋白の減少は、ATP - ユビキチン依存性及びカルパイン依存性の蛋白分解経路の両方の活性上昇に関連する (Costelli et al., 2002). しかしながら、がん悪液質におけるカルパインの役割に関するエビデンスは、全体としてまだ限定的である.
- **リソソーム系** リソソームには、エンドサイトーシスによって取り込まれた蛋白を分解する、幅広い加水分解酵素が含まれる。リソソームは、長命蛋白質の分解と、飢餓条件下で認められる蛋白分解の増強を担う。カテプシン L, B, D, H が主要なリソソーム系プロテアーゼである。いくつかの研究によって、がん悪液質において骨格筋のカテプシン蛋白とその mRNA と酵素活性の上昇が見出されているが (Baracos et al., 1995 ; Fujita et al., 1996 ; Lecker et al., 2004 ; Lorite et al., 1998 ; Tardif et al., 2013 ; Tsujinaka et al., 1996), 別のある研究では、リソソーム阻害剤は骨格筋蛋白分解速度の上昇を弱める効果が低く、カテプシン B の mRNA 及び活性に変化は認められなかった (Temparis et al., 1994).
- **オートファジー・リソソーム系** この経路では、細胞質と細胞内小器官の一部がオート

ファゴソーム内に隔離され、続いてオートファゴソームがリソソームと融合し、中の蛋白が消化される (Lum et al., 2005). オートファジーは、ストレス反応として機能し、飢餓、酸化ストレス、あるいはその他の有害な状態によりアップレギュレートされる. いくつかの研究によって、オートファジー・リソソーム経路の活性化ががん悪液質に関与するとされており (Johns et al., 2013), 最近の研究では、がんに伴う筋萎縮の3種類のモデルとグルココルチコイド投与動物において、オートファジー・リソソーム分解が誘導されることが示されている (Penna et al., 2013).

a



b

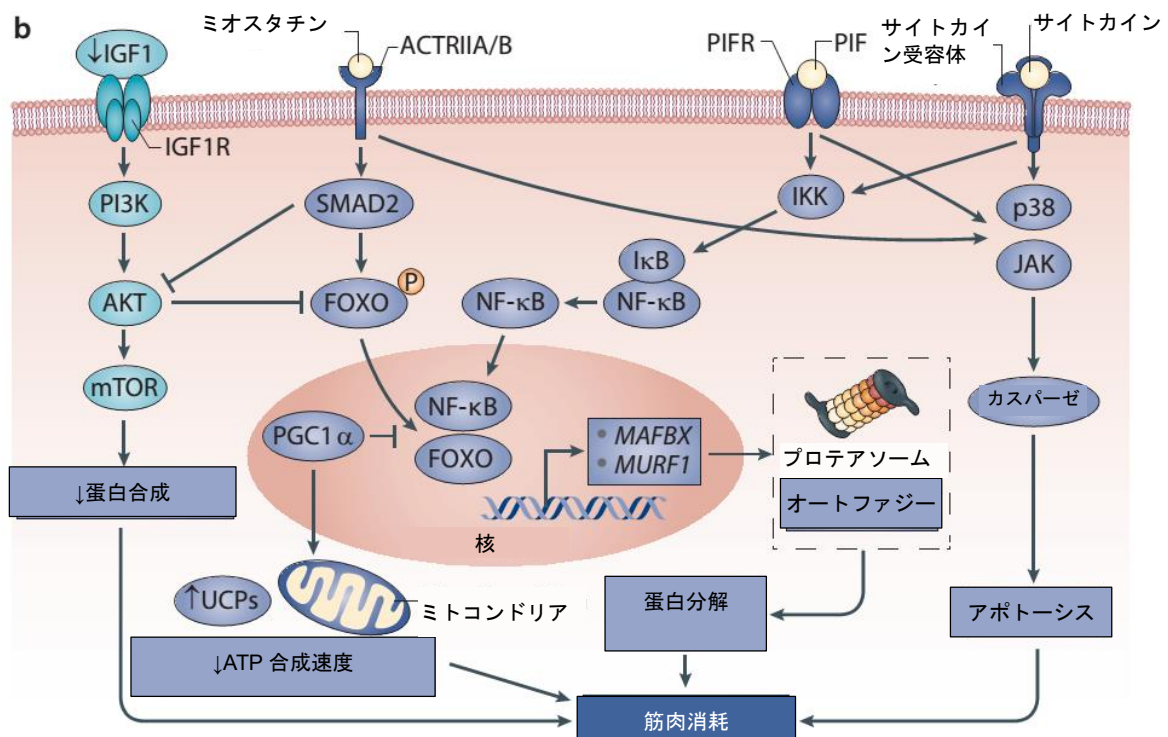


図4 がん悪液質における骨格筋代謝の変化。(a) 骨格筋量の減少を引き起こす骨格筋代謝の変化としては、アポトーシス、蛋白分解、分岐鎖アミノ酸 (BCAA) 酸化の増加と、蛋白合成、アミノ酸 (AA) 輸送、再生の減少がある；(b) これらの過程においては、いくつかのシグナル伝達経路が、炎症性サイトカイン、ミオスタチン、蛋白分解誘導因子 (PIF) などの腫瘍由来因子によって活性化される (紫色で示す)。核内因子 κ B (NF- κ B) を介して、フォークヘッド (FOXO) ファミリー転写因子が活性化され、筋原線維蛋白の分解に関与するユビキチンリガーゼ (筋萎縮 F ボックス蛋白質 [MAFBX] 及び筋 RING フィンガー含有蛋白質 1 [MURF1]) をコードする遺伝子の転写が増加することによって、蛋白分解が増加する。PIF とサイトカインは、p38 及びヤヌスキナーゼ (JAK) MAPK 経路も活性化させ、カスパーゼ活性とアポトーシスを増加させる。通常は AKT 及び mTOR を介して蛋白合成を刺激するインスリン様成長因子 1 (IGF1) が減少することにより (青色で示す)、蛋白合成が抑制される。さらに、ミオスタチンも SMAD2 及び AKT を介して蛋白合成を低下させ、蛋白分解 (FOXO を介する) とアポトーシス (MAPK カスケードを介する) の両方を活性化させる能力をもつ。ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体 γ コアクチベーター1 α (PGC1 α) の過剰発現により、ミトコンドリア脱共役とエネルギー消費に関連する遺伝子の発現が増加する (脱共役蛋白質 [UCP] など)。ACTRIIA/B: アクチビン受容体 IIA/B 型, IGF1R: IGF1 受容体, I κ B: NF- κ B 阻害剤, IKK: I κ B キナーゼ, P: リン酸化, PIFR: PIF 受容体. Argiles et al., 2014 より許可を得て転載。

これらの経路の全てに、がん悪液質に関与するとされている、ミオスタチン、アクチビン A, JAK2, STAT, ERK, FOXO, NF- κ B, AKT, IGF などのシグナル伝達分子の複雑な相互作用が関わっている (図4) (Argiles et al., 2014 ; Fearon et al., 2012)。以下で、NF- κ B, IGF-1, ミオスタチン/アクチビン経路の役割をさらに詳しく述べる。

NF- κ B

NF- κ B ファミリーは、p50, p52, RelA (p65), c-Rel, RelB という関連する5つの転写因子で構成される。これらの蛋白質は、自然及び適応免疫、炎症、ストレス反応、B細胞発生、リンパ組織形成などの幅広い生物学的過程に影響を及ぼす遺伝子の発現を調節する、二量体転写因子として働く。NF- κ B は、IL-1, TNF- α などの炎症性サイトカインによって活性化され、サイトカインやケモカイン、接着分子といった他の炎症促進遺伝子の発現に関与することが主な理由で、長らく炎症促進性シグナル伝達経路の原型であると考えられている。悪液質過程の複数の機序に NF- κ B が関与するという広範なエビデンスが存在する (Li et al., 2008 ; Srivastava and Dhaulakhandi, 2013)。蛋白分解に関しては、NF- κ B は筋特異的 E3 ユビキチンリガーゼの1つである MuRF-1 の転写を刺激する (Li et al., 2008 ; Srivastava and Dhaulakhandi, 2013)。

IGF-1

IGF-1 経路は、蛋白合成の刺激と蛋白分解の阻害によって、骨格筋量を増加させる。対照的に、ミオスタチンシグナル伝達 (下記参照) は、蛋白合成を減少させ、蛋白分解を増加させることによって、骨格筋量を負に調節する。IGF-1 の骨格筋への作用は、主に、PI3K/AKT 経路による下流の蛋白合成の活性化 (Rommel et al., 2001) と、筋特異的 E3 ユビキチンリガー

ぜ MuRF-1 及び MAFbx (atrogin-1 としても知られる) の発現を調節する FOXO-1 の阻害による, プロテアソーム蛋白分解の減少 (Lenk et al., 2010 ; Sandri et al., 2004) によってもたらされる. そのため, がん悪液質マウスモデルにおいて, FOXO-1 をサイレンシングすると, 蛋白分解が阻止されることが示されている (Liu et al., 2007). がん悪液質のラット AH-130 肝がん腹水モデルでは, IGF-1 mRNA の筋発現が徐々に低下する一方, IGF-1 受容体及びインスリン受容体の mRNA 量が対照と比較して増加する (Costelli et al., 2006). さらに, このがん悪液質モデルでは, IGF-1 及びインスリンの血中濃度が低下している. しかし, 外因性 IGF-1 を担がんラットに投与しても, 悪液質は予防されなかった (Costelli et al., 2006). がん悪液質の実験動物モデルを用いたその他の研究では, 悪液質において, IGF-1 発現の低下にもかかわらず (White et al., 2011 ; White et al., 2013), AKT のリン酸化が増加することが見出されており (Penna et al., 2010 ; White et al., 2011 ; White et al., 2013), これはおそらくこの経路の調節の複雑さを表している. 興味深いことに, 最近の 2 報の研究では, ショウジョウバエ *Drosophila melanogaster* においてインスリンシグナル伝達を妨げると, ヒトの悪液質に類似した全身性の臓器の消耗が誘発されることが報告されている (Figueroa-Clarevega and Bilder, 2015 ; Kwon et al., 2015 ; Wagner and Petruzzelli, 2015). がん悪液質のショウジョウバエモデルにおいて, Figueroa-Clarevega と Bilder は, 消耗を仲介する分泌因子として, インスリンシグナル伝達の拮抗因子である, インスリン様成長因子結合蛋白質 (IGFBP) ホモログ ImpL2 を同定した (Figueroa-Clarevega and Bilder, 2015). ImpL2 は組織減少を進めるのに十分であることが報告され, 担がん宿主の末梢組織においてはインスリン活性が低下していた. さらに, 腫瘍において特異的に *ImpL2* をノックダウンすると, 消耗の表現型が改善される. 別のがん悪液質ショウジョウバエモデルにおいて, Kwon らも, ImpL2 が全身性臓器消耗のメディエーターであることを突き止めた (Kwon et al., 2015). したがって, その他のがん悪液質モデル系において, そしてもちろんヒト疾患において, IGFBP の役割を明らかにすることは興味深い. 最近の研究により, 筋肉の IGF1-AKT 経路やミオスタチン経路を調節する能力をもつ, いくつかのマイクロ RNA (miRNA ; 遺伝子発現の調節に重要な役割を果たす非翻訳 RNA) が同定されている点も興味深い (Hitachi and Tsuchida, 2013). がん悪液質における miRNA の役割に関するエビデンスはまだ初期の段階にあるが (Acunzo and Croce, 2015 ; Hitachi and Tsuchida, 2013), miRNA は確実に説得力のある候補である.

ミオスタチン及びアクチビン

TGF- β スーパーファミリーに属するミオスタチンは, アクチビン II 型受容体 (ActRIIA 及び ActRIIB) を介してシグナルを伝達する. 主に骨格筋線維から分泌され, 骨格筋量の負の調節因子として働く (Sharma et al., 2015). ミオスタチン遺伝子を不活性化させると骨格筋肥大が誘発され (Grobet et al., 2003 ; McPherron et al., 1997), ミオスタチンを強制的に過剰発現させると骨格筋萎縮が誘発される (Amirouche et al., 2009 ; Durieux et al., 2007 ; Zimmers et al., 2002). がん悪液質のいくつかの実験モデルにおいて, ミオスタチン mRNA 及び蛋白発

現量の増加と、ミオスタチンシグナル伝達の亢進が、がんに伴う悪液質と相関することが示されている (Bonetto et al., 2009 ; Chacon-Cabrera et al., 2014 ; Costelli et al., 2008 ; Liu et al., 2008 ; Sharma et al., 2015 ; Zhou et al., 2010). Gallot らの研究では、ルイス肺がん (LLC) 細胞を移植したマウス, 又は大腸がん及び悪液質の確立したモデルである *ApcMin/+*マウスにおいて引き起こされる, 骨格筋量の著しい減少が, ミオスタチン遺伝子の不活性化によって防止された (Gallot et al., 2014). ミオスタチン欠損により, LLC 腫瘍の増殖が抑制され, *ApcMin/+*マウスでは腸ポリープの数と大きさが減少し, 両モデルにおいて生存期間がかなり延長した. LLC モデルの遺伝子発現解析により, この表現型は, 腫瘍代謝, アクチビンシグナル伝達, アポトーシスに関与する遺伝子の発現低下に関連することが示された.

がん悪液質のマウスモデルを用いたその他の研究では, 可溶性 *ActRIIB* の投与により, 骨格筋量が維持され (Benny Klimek et al., 2010 ; Zhou et al., 2010), 筋力が回復し (Busquets et al., 2012 ; Zhou et al., 2010), 寿命が延びる (Zhou et al., 2010) ことも示されている. *ActRIIB* リガンドを標的にすると, アクチビン A などのアクチビンにも作用が及ぶ可能性がある (Zhou et al., 2010). アクチビン A は, がん悪液質における筋肉消耗の病因に関与する炎症性サイトカインによって誘導される, $TGF-\beta$ ファミリーのもう 1 つのメンバーである (Chen et al., 2014 ; Han et al., 2013 ; Togashi et al., 2015).

いくつかの研究において, がん患者のミオスタチン濃度が解析されているが, 結果は相矛盾している. このような矛盾は, がんの種類, 悪液質の病期, あるいは様々な臨床検査手法に関連した違いの結果であると考えられる (Sharma et al., 2015). ヒトのがん悪液質におけるミオスタチン及びアクチビン A の役割は, まだ明確にされていない. 最近の臨床試験では, 有用な情報が得られていない.

機構的には, ミオスタチンとアクチビン A は筋細胞膜の *ActRIIB* 受容体複合体に結合し, 続いて *Alk* ファミリーキナーゼを動員して活性化させ, *Smad2* 及び *Smad3* 転写因子複合体を活性化させる (Han et al., 2013 ; Sharma et al., 2015). これにより, *FOXO* 依存性の転写と, *UPP* 及びオートファジーを介する筋蛋白分解の増強が刺激される (Han et al., 2013 ; Sharma et al., 2015). さらに, *Smad* 活性化により, *AKT* シグナル伝達が抑制され, 筋蛋白合成が阻害される (Han et al., 2013 ; Sharma et al., 2015).

脂肪組織代謝

脂質代謝

がん悪液質においては, 骨格筋減少に広範囲の白色脂肪組織 (WAT) 減少が伴う. がん悪液質において変化している可能性がある過程 (図 5) は以下の通りである (Argiles et al., 2014 ; Argiles et al., 2005) :

- ・ **脂肪分解活性** 脂肪組織においてホルモン感受性リパーゼが活性化されると, 脂肪分解活性が上昇し, それに続くグリセロール及び脂肪酸の放出が増加する. さらに, 脂肪細胞に対するインスリンの抗脂肪分解作用の低下と, 脂肪分解を刺激するカテコラミン及

び心房性ナトリウム利尿ペプチドに対する反応性の増加が認められる。

- **リポ蛋白リパーゼ (LPL)** LPL は、リポ蛋白に存在する内因性と外因性両方のトリアシルグリセロールを切断して、グリセロールと脂肪酸に変える役割を担う酵素である。この酵素の活性によって脂肪酸は WAT に流入することができ、したがって、LPL 活性が低下すると、WAT への脂質の取り込みが低下する。
- **新規脂肪合成** 食餌性炭水化物を脂肪酸に変換した後、エステル化してトリアシルグリセロールを貯蔵するための酵素経路である。マウス及びヒトの担がん状態においては、この過程が抑制され、エステル化が減少し、その結果としてトリアシルグリセロール貯蔵量が減少する。

脂肪組織及び腫瘍による、IL-6, TNF- α , 亜鉛 α 2 糖蛋白などの脂肪分解因子の産生増加が、がん悪液質における脂質代謝の異常と脂肪分解の増加に寄与している (Agustsson et al., 2007 ; Tisdale, 2005)。がん患者と悪液質の実験的モデルのいずれにおいても、脂肪組織の消耗は、骨格筋蛋白分解に先行するようである (Batista et al., 2013 ; Bing, 2011 ; Murphy et al., 2010)。WAT は、アディポカインであるレプチン、アディポネクチン、TNF- α , IL-6, IL-10, プラスミノゲンアクチベーターインヒビター1, ビスファチンなどの多量の炎症促進因子を活発に発現し、分泌する (Batista et al., 2012a ; Batista et al., 2012b ; Batista et al., 2013)。したがって WAT は、がん悪液質の特徴的な全身性炎症に重要な役割を果たすと考えられる (Batista et al., 2013 ; Tsoli et al., 2014)。

白色脂肪組織

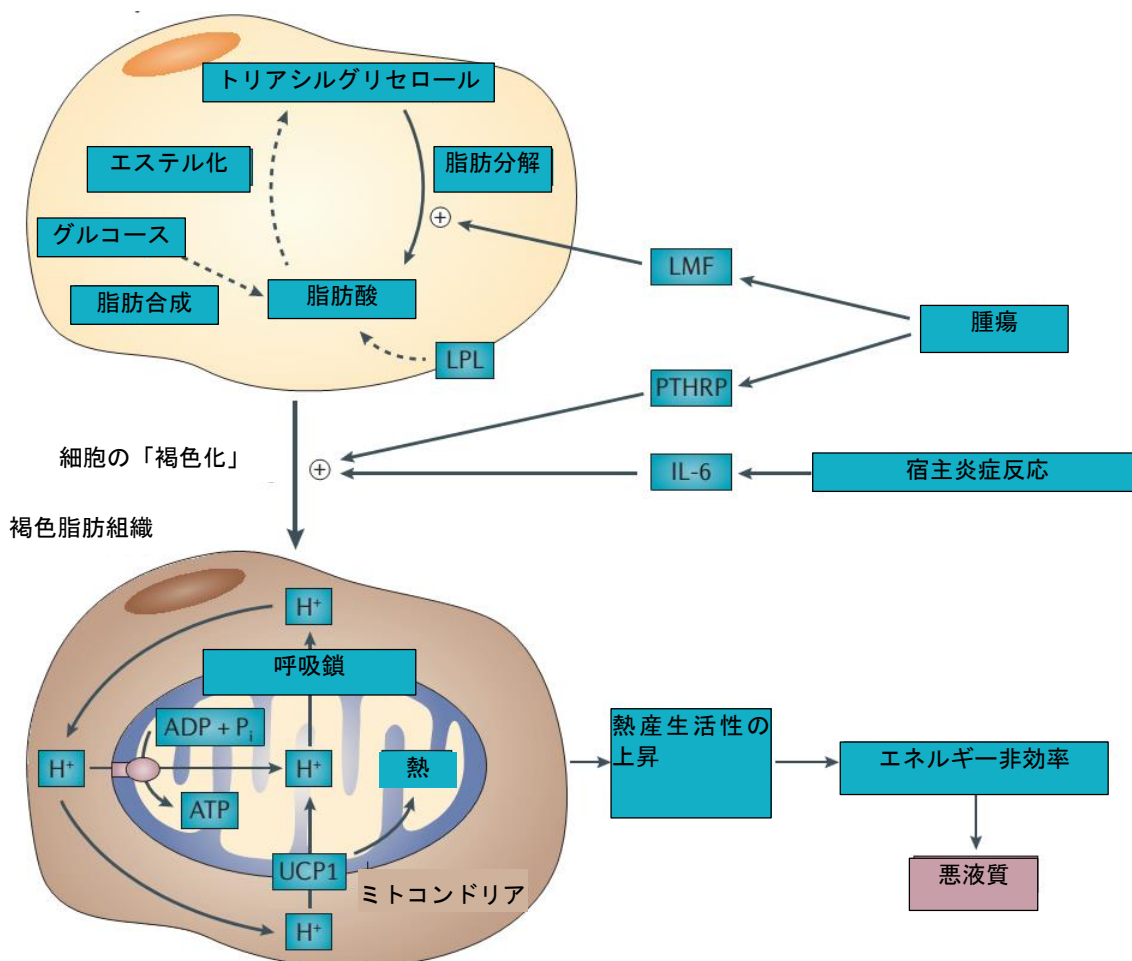


図5 がん悪液質における脂肪組織代謝の変化. 脂肪組織の消耗は, 脂肪分解の増加, グルコースからの脂肪酸合成の低下, リポ蛋白リパーゼ (LPL) 活性低下に起因する脂肪酸の流入障害によって引き起こされる. さらに, 白色脂肪組織 (WAT) 褐色化として知られる過程が発生し, それにより WAT 細胞が褐色脂肪組織 (BAT) 細胞の分子特性のいくつかを獲得し, 特に UCP1 (脱共役蛋白質 1) 発現の誘導と, 多房性の脂肪滴及び複数のミトコンドリアの存在を示し, 熱産生と非効率なエネルギー代謝を生じる. 褐色化過程には, インターロイキン 6 (IL-6) などの炎症性メディエーターと, 副甲状腺ホルモン関連蛋白質 (PTHRP) などの腫瘍由来化合物が関与している. 丸で囲んだ「+」記号は, 悪液質において活性化されている経路を示す.

LMF: 脂質動員因子, P_i: 無機リン酸塩. Argiles et al., 2014 より許可を得て転載.

エネルギー消費量の増加: 白色脂肪組織 (WAT) の褐色化

脂肪組織には, 過剰なエネルギーをトリアシルグリセロールの形で貯蔵する WAT と, 熱産生の主要な部位である褐色脂肪組織 (BAT) の 2 種類がある (図 5) (Lo and Sun, 2013). BAT の褐色脂肪細胞には, 脱共役蛋白質 1 (UCP1) を含むミトコンドリアがきわめて多数存在する. 長鎖脂肪酸によって活性化されると, UCP1 はミトコンドリア内膜のコンダクタンスを上昇させ, BAT のミトコンドリアに ATP ではなく熱を生成させ, その熱は循環を介して

他の部位に行きわたる。肩甲骨間 BAT における熱産生の活性化が、同系マウス腫瘍移植モデルで認められており、悪液質の代謝亢進状態の一因となることが示唆されている (Tsoli et al., 2012)。

特定の刺激を受けると、WAT の特定の貯蔵部位が BAT の表現型も示すようになることがあり、この過程は WAT 褐色化として知られる (図 5) (Argiles et al., 2014 ; Harms and Seale, 2013)。「ベージュ」又は「ブライト (brown in white)」と呼ばれるこれらの脂肪細胞は、BAT の脂肪細胞との類似点が多く、多房性の脂肪滴形態、高いミトコンドリア含有量、*Ucp1* を含む一連の中心的な褐色脂肪特異的遺伝子の発現などを示す。Petrucelli らの研究結果から、WAT 褐色化が悪液質の初期段階で発生し、エネルギー消費量と脂質動員の増加に寄与することが示唆されている (Petrucelli et al., 2014)。がん悪液質の数種類のマウスモデルにおいて、ベージュ細胞形成の増加が認められ、これが悪液質の一貫した特徴であることが示された。歩行運動の減少にもかかわらず、脂質動員とエネルギー消費の増加が認められたことから、WAT 褐色化が、肩甲骨間 BAT における熱産生の亢進とともに、がん悪液質における過度の基質酸化と消耗に寄与していることが示唆された。がん悪液質における炎症の役割と一致して、IL-6 シグナル伝達と β -アドレナリン受容体の活性化が、悪液質のマウスモデルに認められる WAT 褐色化の表現型に関与していた。重要な点として、悪液質のがん患者に由来する脂肪組織において UCP1 染色の増加が認められ、まだ根拠希薄とはいえ、ヒトのがん悪液質にも WAT 褐色化が重要である可能性が示唆されている。

悪液質における WAT 褐色化の役割を示すさらなるエビデンスは、Kir らの研究から得られた (Kir et al., 2014)。Kir らは、LLC マウスモデルにおいて WAT 褐色化を促進する、腫瘍によって誘導される因子を同定した。副甲状腺ホルモン関連蛋白質 (PTHrP) は、脂肪細胞における WAT 褐色化及びエネルギー代謝のマーカーの遺伝子発現を強力に誘導した。また悪液質を伴うがんマウスに PTHrP 中和抗体を注射すると、悪液質と骨格筋萎縮が防止された。PTHrP は、 β -アドレナリン受容体と同様に、サイクリック AMP 依存性プロテインキナーゼ A (PKA) 経路を活性化させる G 蛋白質共役受容体 (GPCR) である PTH 受容体を介してシグナルを伝達する。PKA 阻害剤を用いた実験により、培養下の初代白色及び褐色脂肪細胞において、熱産生遺伝子の発現の誘導には GPCR 下流での PKA 活性化が必要であることが示された。PTHrP 値が検出可能ながん患者では、PTHrP が検出不可能な患者と比較して、除脂肪体重が減少し、エネルギー消費量が増加していたことから、PTHrP 値の上昇と、組織の消耗及び代謝亢進との関連が確認された。

食欲不振

がん悪液質の体重減少を後押しする 2 つの要因は、摂食量の減少と代謝異常である。両因子が、程度は様々だが、大多数の患者に関与しているため (Fearon et al., 2013)、悪液質状態の発生における食欲不振の重要性を過小評価することは誤りである。がんに伴う食欲不振は、多くのがんの進行期によくみられ、治療による副作用、運動活動の低下、腫瘍による消化管

閉塞の可能性, 心理的要因によって悪化する場合が多い. サイトカインは骨格筋に作用するだけでなく, 視床下部においても, 食欲促進性 (食欲刺激性) の調節経路を阻害し, 食欲抑制性の調節経路を刺激する. 加えて, ホルモンのグレリンとレプチンも食欲の調節に不可欠であり, がんに伴う食欲不振及び悪液質に関与している可能性がある (Argiles et al., 2014 ; Argiles and Stemmler, 2013 ; Inui, 2001 ; Molfino et al., 2014a).

グレリンとレプチン

グレリンは, 成長ホルモン分泌促進因子受容体の内因性リガンドである. 主に, 絶食の条件下で胃から血流に分泌され, 脳に飢餓のシグナルを送る. グレリンは視床下部の弓状核において, 食欲促進メディエーターであるニューロペプチド Y, γ -アミノイソ酪酸, アグーチ関連遺伝子ペプチドなどの産生を刺激し, 食欲抑制メディエーターであるプロオピオメラノコルチン, α -メラノサイト刺激ホルモン, コカイン及びアンフェタミン調節転写物などを阻害する (Shioda et al., 2008). 対照的に, 脂肪細胞から放出されるホルモンであるレプチンは, 視床下部の弓状核において, 食欲抑制経路を刺激し, 食欲促進経路を阻害する (図 6) (Inui, 2001). 絶食するとレプチン産生が低下し, グレリン産生が増加し, 食欲促進経路が活性化される (図 6). 逆説的に, 神経内分泌, 胃, 肺の腫瘍を有するがん悪液質患者では, グレリン値が上昇する (Karapanagiotou et al., 2009 ; Kerem et al., 2008 ; Takahashi et al., 2009 ; Wang et al., 2007). この現象は「グレリン抵抗性」に起因することが示唆されているが, 負のエネルギーバランス状態を反映した代償性反応である可能性もある (Argiles et al., 2014). 食欲における役割に加えて, グレリンは, がん悪液質に関連するその他の作用も及ぼすと考えられる. グレリンは抗炎症作用をもち, 炎症性サイトカイン (IL-1 β , IL-6, TNF- α) の産生を低下させ, 抗炎症性サイトカインである IL-10 の血中濃度を増加させる (Gonzalez-Rey et al., 2006 ; Wu et al., 2007). さらに, 異化サイトカインによって促進される蛋白分解増加を抑制することによって, 筋細胞への直接作用も及ぼし (Reano et al., 2014 ; Sheriff et al., 2012), 骨格筋細胞においてドキソルビシン (抗腫瘍薬) により誘導されるアポトーシスを阻害する能力をもつ (Yu et al., 2014). グレリンは脂肪貯蔵にも影響を及ぼす. 白色脂肪細胞を活性化させ (Tschop et al., 2000), もう一方で褐色脂肪細胞を不活性化させることにより, エネルギー消費量の低下に寄与する (Mano-Otagiri et al., 2010). さらにグレリンは, 胃内容排出と胃酸分泌も刺激し (Peeters, 2003), がん患者においては腸管機能の異常が認められる場合が多いことから, この作用は重要であると考えられる.

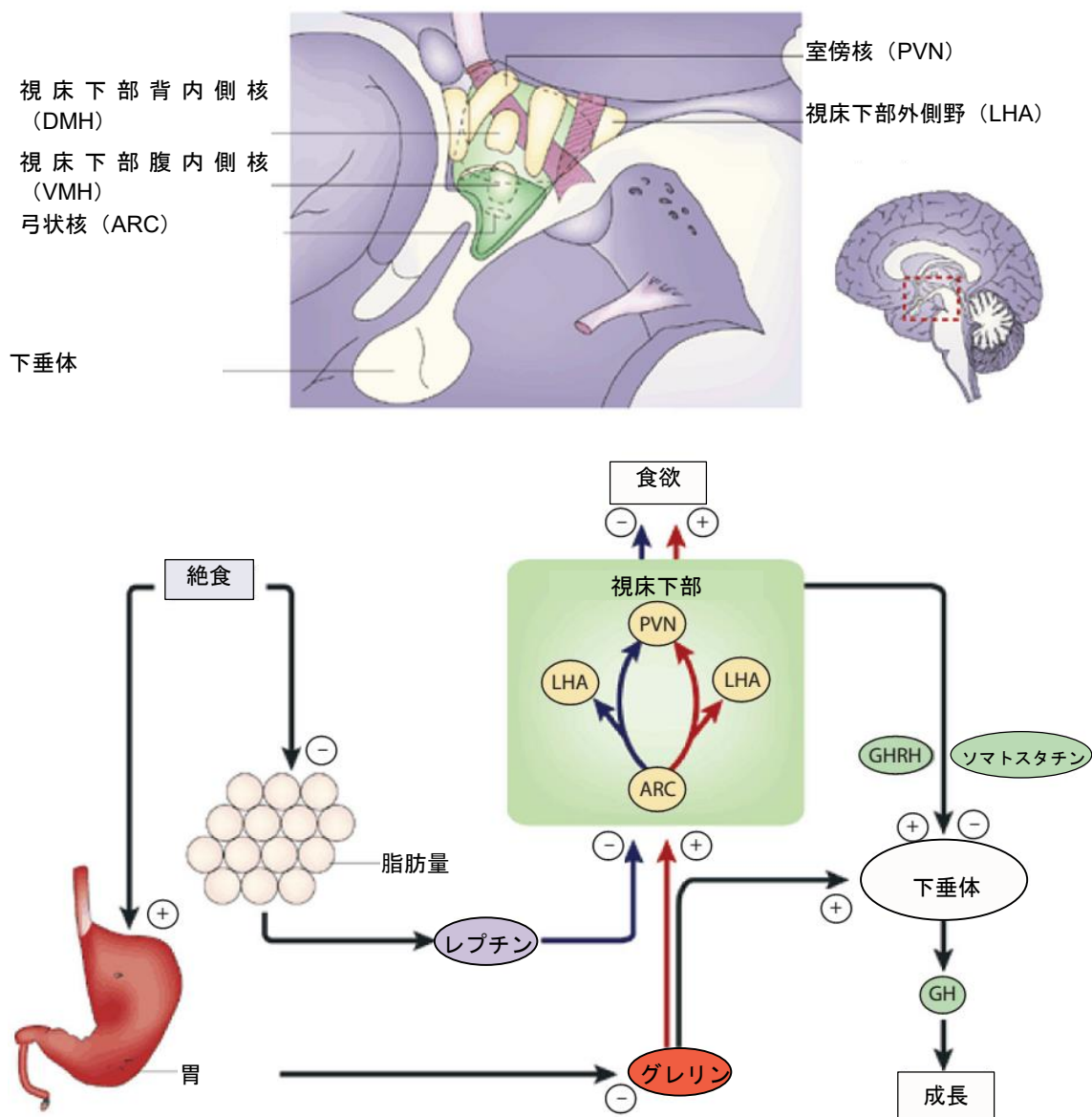


図6 レプチンとグレリンの食欲抑制作用及び食欲促進作用. 脂肪細胞から放出されるホルモンであるレプチンは、脂肪の貯蔵量を一定に保つためのフィードバックループとして働く。脂肪量に応じて産生され、2つの視床下部経路に作用することによって、摂食量を減少させる。食欲抑制経路を刺激し、食欲促進経路を阻害するが、これらの経路はいずれも、視床下部の弓状核 (ARC) に始まり、室傍核 (PVN) 及び視床下部外側野 (LHA) に投射する。対照的に、胃から放出されるグレリンは、食欲促進分子として働く。さらに、蛋白同化作用をもち、下垂体前葉に直接作用することによって、エネルギー獲得と成長ホルモン (GH) 分泌の両方を刺激する。絶食するとレプチン産生が低下し、グレリン産生が増加し、食欲促進経路が活性化され、この反応は絶食への適応のために重要と考えられる。グレリンは視床下部細胞からも産生されるが、この発生源が胃から産生されるグレリンと同様の作用をもつかどうかは不明である。GHRH：成長ホルモン放出ホルモン。Inui, 2001 より許可を得て転載。

結論

がん悪液質は複合的な症候群であり，マウスモデルでの知見とヒトでの臨床所見との違いが，治療に関わる，基本的なメディエーターや機序をしばしば理解しにくくしている．患者の評価（第IV章）や管理及び治療（第V章）に進歩がみられることを期待しながら，ヒトのがん悪液質に関与する主要機序の解明に向けて、我々はゆっくりと歩みを進めている．

第 III 章

がん悪液質の影響

Florian Strasser, Egidio Del Fabbro

有病率

2012 年には全世界で推定 1,410 万人が新たにがんを発症し、820 万人が死亡したと推定され、がんは疾病及び死亡の主要な原因となっている (Ferlay et al., 2013 ; Torre et al., 2015 ; World Health Organization, 2015). がん、そしてがん悪液質の発生頻度は、人口の増加と高齢化のために増加し、2030 年には 2,170 万人の新規がん症例が診断されると見込まれている (Ferlay et al., 2013). がん悪液質の有病率は不明であるが、がん患者の 50~80% に発生し、がん死亡の 20% を占めると推定されている (Argiles et al., 2014 のレビューを参照). von Haehling と Anker (2014) は、欧州における 2014 年のがん悪液質患者の絶対数は 100 万人、1 年死亡率は 20~60% と推定した.

悪液質の有病率は、定義／診断基準の違いによって大きく異なる (Couch et al., 2015 ; Fox et al., 2009 ; Thoresen et al., 2013 ; Wallengren et al., 2013). 体重減少は、悪液質の主要な臨床的特徴であり、栄養失調の臨床的特徴でもある (Bozzetti, 2013). しかし、悪液質はより複雑であり、炎症や筋肉消耗などが関わっている (Fearon and Strasser et al., 2011 ; Fearon et al., 2006 ; Fearon et al., 2012). したがって、体重減少のみに基づく悪液質の有病率データを解釈する際には、悪液質ではない栄養失調の患者が反映されている可能性があるため、注意が必要である (von Haehling and Anker, 2010 の総説を参照). 悪液質の様々な特徴を取り入れた、がん悪液質の定義がいくつか存在する. その中には European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC) による 2011 年のコンセンサス定義 (Fearon and Strasser et al., 2011), Cancer Cachexia Study Group (CCSG) による 2006 年の定義 (Fearon et al., 2006), Evans ら (2008 年) によるがんに特異的ではない、あらゆる種類の悪液質に関する包括的定義も含まれる (これらの定義については第 IV 章 [表 2] 及び表 1 でさらに詳しく述べる).

表 1

様々な診断基準に基づくがん悪液質の有病率

研究	腫瘍	診断基準			
Thoresen et al., 2013		CCSG 基準 ^a		EPCRC 基準 ^b	
	大腸 (IV 期) (77 例)	22%		55%	
Wallengren et al., 2013		CCSG 基準 ^a の全 3 項目	CCSG 基準 ^a の 3 項目中 2 項目	Evans らの診 断基準 ^c	WL>2 %, 疲労>3, CRP>10 mg/L
	大腸 (91 例);胆道 (59 例);上部消化管 (107 例);膵臓 (105 例);その他 (43 例) 合計 405 例	12%	45%	33%	85% 37%
Fox et al., 2009		ICD-9 コード のみ ^d	いずれかの悪 液質の ICD-9 コード ^e	悪液質を示す 処方箋薬の使 用 ^f	悪液質の定義 のいずれか
	乳房 (2,112 例)	0.8%	3.1%	5.3%	18.6%
	大腸 (905 例)	2.5%	6.1%	6.2%	16.4%
	食道 (117 例)	12.8%	20.5%	13.7%	16.2%
	胃 (142 例)	8.4%	15.5%	19.0%	19.7%
	頭頸部 (246 例)	6.1%	17.1%	6.1%	19.9%
	肝臓 (153 例)	3.3%	6.5%	3.9%	17.0%
	肺 (1,291 例)	6.4%	9.7%	14.2%	15.2%
	膵臓 (221 例)	3.6%	7.2%	19.5%	12.7%
	前立腺 (3,354 例)	0.8%	3.2%	2.6%	11.0%

BMI : Body Mass Index, CRP : C 反応性蛋白, WL : 体重減少.

^aCCSG 基準 : CRP>10 mg/L, 体重減少>10%, エネルギー摂取量<1,500 kcal/日のいずれか (Fearon et al., 2006).^bEPCRC 基準 : 過去 6 ヶ月間に 5%を超える体重減少 (単純飢餓の非存在下); 又は BMI 20 kg/m² 未満かつ 2%を超える全ての体重減少; 又はサルコペニアに一致する四肢骨格筋指数 (男性 7.26 kg/m² 未満, 女性 5.45 kg/m² 未満) かつ 2%を超える全ての体重減少 (Fearon and Strasser et al., 2011).^cEvans らの基準 : 体重減少 (>5%) + 以下のうち 3 項目 : 握力低下, 疲労, 低エネルギー摂取量, 低筋肉量, 生化学検査値の異常 (CRP>5 mg/L, 貧血, 低アルブミン) (Evans et al., 2008).^dICD-9 診断コード 799.4 は悪液質又は消耗性疾患を示す (悪液質の定義は示されていない).^e悪液質 (ICD-9-CM 799.4), 食欲不振 (ICD-9-CM 783.0), 異常な体重減少 (ICD-9-CM 783.2x), 摂食困難 (ICD-9-CM 783.3) のいずれかの ICD-9 診断.^fmegestrol acetate, oxandrolone, ソマトロピン, ドロナビノールのいずれかの処方 1 回以上.

表 1 に示されているように, Thoresen ら (2013) の研究では, CCSG 及び EPCRC 基準によりそれぞれ、大腸がん患者の 22%及び 55%が悪液質と診断された. Wallengren ら (2013) の研究では, 1) CCSG 基準, 2) EPCRC 基準, 3) Evans らの基準 (2008), 4) 体重減少>2%かつ疲労>3 (1~10 の尺度で) かつ CRP>10 mg/L とする基準のいずれを用いるかによって, 悪液質と診断される人の割合が 12%から 85%の間で変動した. Fox ら (2009) による大規模 (8,541 例) であるが少し古い研究でも, 悪液質の有病率は以下の 4 種類の定義のいずれかにより 2.4~14.7%の幅があった : 1) ICD-9 診断コード 799.4 (悪液質) があること, 2) 悪液質, 食欲不振, 異常な体重減少, 摂食困難のいずれかの ICD-9 診断があること, 3) がん悪液質を示す処方 (megestrol acetate, oxandrolone, somatropin 又は dronabinol) を受けていること, 4) 5%以上の体重減少があること.

がん悪液質の有病率は、がんの部位及び病期にも依存する。Fox ら (2009) の研究では、がん悪液質 (上述の 4 種類の定義のいずれかにより定義) は食道がん、胃がん、頭頸部がん、膵がん、肺がん、大腸がん、乳がんにおいて高頻度にみられた (表 1)。Sun ら (2015) は最近、進行がん患者 390 例中 140 例 (35.9%) が悪液質 (EPCRC コンセンサス定義に基づく; 第 IV 章参照) を有することを報告した。有病率は膵がん (88.9%) で最も高く、続いて胃がん (76.5%)、食道がん (52.9%) の順であった。Bozzetti (2013) のレビューによれば、栄養失調 (体重減少のみをパラメータとしたものなど、多種多様な方法を用いて定義された) の有病率は次のように推定される: 泌尿器がん患者において最大 9%, 婦人科がん患者において最大 15%, 大腸がん患者において最大 33%, 肺がん患者において最大 46%, 頭頸部がん患者において最大 67%, 食道又は消化管がん患者において最大 57~80%, 膵がん患者において最大 85%。全体として、進行がん患者においてがん悪液質の有病率が高いことは明らかである。

患者転帰への影響

がん悪液質に関連する、体重減少、BMI、サルコペニア、ホルモン、栄養状態、炎症マーカー、修正グラスゴー予後スコア (炎症マーカーとアルブミン値の組み合わせ) などのいくつかの臨床パラメータが、以下の項で説明するように、生存や抗がん治療の効果及び毒性、術後合併症、QOL、身体機能、心理社会的影響などの様々な患者転帰に影響を及ぼすことが報告されている。しかし他のがん悪液質の臨床研究と同様に、とても分かりにくい研究領域でもあり、研究によって異なる患者集団 (部位や病期など腫瘍の状態、BMI、肥満 [過剰な脂肪組織]、サルコペニア [低筋肉量] の程度など) が評価されていることや、異なる測定手法でがん悪液質の臨床的特徴や種々の転帰が評価されていることが特徴である。それでも、がん悪液質が深刻な結果をもたらし、患者の健康と幸福 (well-being) に大きな影響を与えるという確かなエビデンスがある。

生存

体重減少は長い間、がん患者の重要な予後因子とされてきた (Donohoe et al., 2011)。さかのぼって 1980 年に Dewys らは、Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) の 12 種類の化学療法プロトコールに登録された患者 3,047 例のデータを用いて、化学療法前の体重減少が予後に及ぼす影響について報告した (Dewys et al., 1980)。体重減少の発生頻度は、予後良好な非ホジキンリンパ腫における 31% から、胃がんにおける 87% まで様々であった。9 種類のプロトコールにおいて、体重減少が認められた患者のほうが、体重減少がなかった患者と比べて、生存期間中央値が有意に短かった。体重減少をきたしたがん患者における、生存期間の短縮は、非小細胞肺癌 (NSCLC) (Buccheri and Ferrigno, 2001)、卵巣がん (Hess et al., 2007)、胃食道接合部がん (Deans and Wigmore, 2005)、膵がん (Bachmann et al., 2008) など

を対象にしたいくつかの研究で同様に見出されている。

がん悪液質は、脂肪量減少の有無にかかわらず、骨格筋の減少（サルコペニア）を特徴とする（Fearon and Strasser et al., 2011）。最近の文献システマティック・レビューでは、ベースライン時のサルコペニアが、体重を問わず、一貫して予後不良の予測因子となることが報告された（11 試験より：Harimoto et al., 2013；Martin et al., 2013；Meza-Junco et al., 2013；Miyamoto et al., 2015；Prado et al., 2008；Prado et al., 2009；Psutka et al., 2014；van Vledder et al., 2012；Veasey Rodrigues et al., 2013；Voron et al., 2015）。

最近の研究では、様々ながん悪液質基準／定義に基づき、生存などの患者転帰が解析されている。Wesseltoft-Rao ら（2015）は、2 種類のがん悪液質分類を用いて、非切除腫がん患者の生存を評価した。用いられた分類の 1 つは、以下の 3 項目中 2 項目以上を必要とする CCSG の 3 因子分類であった：体重減少 $\geq 10\%$ 、摂食量 $\leq 1,500$ kcal/日、CRP ≥ 10 mg/L（Fearon et al., 2006）。もう 1 つは、過去 6 ヶ月間に体重減少 $>5\%$ 、又は継続的な体重減少 $>2\%$ かつ BMI < 20 kg/m² 又はサルコペニアを必要とする、EPCRC のコンセンサス分類であった（Fearon and Strasser et al., 2011）。いずれの分類を用いて定義された場合も、悪液質患者では非悪液質患者と比べて、生命予後が不良であった。Thoresen ら（2013）も、IV 期大腸がん患者（77 例）を対象にこれら 2 種類の悪液質定義に従って、さらに、サルコペニア、栄養リスク（NRS-2002 質問票を用いて評価）、栄養失調（栄養状態を判定するための主観的包括的評価 [SGA] 質問票を用いて評価）などの個々のパラメータ別に、生存を評価した。しかし、異なる評価基準で得られた結果間には明らかな不一致があり、未補正及び補正後の生存分析の両方で統計学的有意水準に達した変数は、「CCSG 定義における悪液質の診断」のみであった。一方、Blum と Strasser（2011）は、進行がん患者の大規模サンプル（861 例）において、EPCRC のコンセンサス定義に基づき定義された悪液質患者では、炎症の程度が有意に高く、栄養摂取量と PS が不良であり、生存期間が短いことを見出した。LeBlanc ら（2015a）も、進行 NSCLC 患者（99 例）を対象に、コンセンサス定義に従って患者中心のアウトカム（Patient-centered outcome）を評価した。悪液質群では生存期間中央値が有意に短縮していることを見出し、身体機能及び QOL の全ての指標が悪液質の有無を問わず悪化した。低下の速度は悪液質群のほうが速かった。Wallengren ら（2013）は、体重減少 $>2\%$ 、疲労、CRP > 10 mg/L、S-アルブミン < 32 g/L が、生存期間の短縮に有意に関連することを見出した。さらに、体重減少 $>2\%$ 、BMI < 20 kg/m²、疲労、CRP > 10 mg/L が、QOL、機能、症状の不良に有意に関連していた。疲労、低握力、全身性炎症のマーカーは、歩行距離が短いことに有意に関連した。

他のがん悪液質の特徴で、予後不良の指標となり得るものには以下が含まれる：悪液質に関連するホルモンであるレプチン及びグレリンの値（Mondello et al., 2014）、サルコペニアと好中球／リンパ球比高値などの炎症マーカー（Go et al., 2016）、グラスゴー予後スコア（Giannousi et al., 2012）、栄養状態（Giannousi et al., 2012；Gioulbasanis et al., 2011；Gu et al., 2015）。

がん悪液質と肥満

過体重又は肥満の有病率は、ここ数十年間で急激に上昇している (World Health Organization, 2016). 患者の予後における肥満の重要性は複雑である. 診断時点での肥満が生存上の利益をもたらす可能性はあるが (Kalantar-Zadeh et al., 2007), 骨格筋の減少と脂肪組織の増加が併存すること (サルコペニア肥満) は, がん患者の生存に負の影響を及ぼす (Kazemi-Bajestani et al., 2016 ; Martin et al., 2013 ; Prado et al., 2008) という「肥満パラドックス」が報告されている. これは, がん患者において臨床的に意味のある体重減少の定義が, ますます不明確になっているということであり, 体重減少の速度と, 体内貯蔵の減少の程度を考慮に入れる必要がある (Fearon and Strasser et al., 2011). がん又は治療によって体重減少した患者のリスクを評価する際に, 現在の体重減少の評価法では, 初期体重がより大きいことによってもたらされうる利益は考慮されていない. そのため Martin ら (2015) は, 体重減少を呈する患者のリスク評価に, 独立した予後因子である BMI と体重減少率 (%) の両方を組み合わせた, 強力なグレーディングシステムを提案し, 初期 BMI の高低の影響も考慮した. 体重減少率 (%) と BMI は双方とも, がんの部位, 病期, PS などの従来の予後因子とは独立して生命予後を予測する. したがって, この方法は炎症, 食欲不振, 筋肉消耗 (サルコペニア) といったその他のがん悪液質パラメータの評価と併用することが可能である.

特に, 身体組成の評価 (CT 又は MRI などを用いる) は, 骨格筋減少の評価を可能にすることから, 肥満の有病率が上昇している現代においてさらに重要になりつつある (Martin et al., 2013). 低筋肉量は, 痩せ型又は悪液質に見える患者に認められるだけでなく, 過体重又は肥満の患者にも認められ (Kazemi-Bajestani et al., 2016), 肥満によって, 骨格筋減少の存在が隠されている場合がある (Martin et al., 2013). サルコペニア肥満は非サルコペニア肥満と比べて, 生存転帰の不良に強く関連することが, Kazemi-Bajestani ら (2016) の最近のレビューで特定されたいくつかの研究で示されている (Cooper et al., 2015 ; Iritani et al., 2015 ; Prado et al., 2008 ; Tan et al., 2009). このことを考慮すると, 筋肉及び脂肪を定量することが, 予後判定に重要であると考えられる (Kazemi-Bajestani et al., 2016 ; Prado et al., 2008).

抗がん治療の効果及び毒性

化学療法の毒性は, 深刻かつ苦痛を伴い, 化学療法用量の減量又は治療中断をもたらすおそれがあり, 重度の有害事象は生命に関わることさえある. 体重減少は, 化学療法の効果不良の予測因子であり, さらには生存の決定因子となることが, 長年にわたって認識されている. Andreyev らの研究では, 体重減少を呈するがん患者において, 化学療法の初期投与量がより少なかった. しかし, 体重減少のなかった患者と比べて, より高頻度で重症の用量制限毒性 (DLT) が発現したため, 治療期間が平均 1 ヶ月間短かった (Andreyev et al., 1998). したがって, 体重減少を呈するがん患者の転帰がより不良であることは, 少なくとも部分的には, 標準より少ない化学療法を受けることや, より多くの毒性が発現することに起因する可能

性がある (Andrejev et al., 1998)。

筋肉量と治療の毒性との関連を示すエビデンスも増えつつある (Antoun et al., 2010)。Kazemi-Bajestani ら (2016) の最近のシステマティック・レビューでは、がんの部位又は全身療法の種類を問わず、確認した大半の研究において、サルコペニアが DLT 又は重度の毒性の発現率上昇に関連することが見出された (Antoun et al., 2010 ; Barret et al., 2014 ; Cousin et al., 2014 ; Cushen et al., 2014 ; Huillard et al., 2013 ; Massicotte et al., 2013 ; Mir et al., 2012 ; Parsons et al., 2012 ; Prado et al., 2007 ; Prado et al., 2009 ; Prado et al., 2011 ; Tan et al., 2015 ; Wong et al., 2014)。

術後合併症

サルコペニアは、術後感染症や入院リハビリテーションの必要性と、その結果生じる入院の長期化のリスク上昇にも関連する (Liefers et al., 2012)。術前の CT 画像でサルコペニアの徴候が認められる食道がん及び胃食道接合部がんの患者では、術後の生存転帰が低下する (Tamandl et al., 2016)。しかしその一方で、Tegels ら (2015) は、胃がんで手術を受けた患者において、サルコペニアは高頻度に認められたものの、術後の合併症又は死亡との関連は認められないことを見出した。大腸がんの手術を受ける患者における低筋肉量は、術後の炎症反応の増加に関連し、このことが、サルコペニア患者において術後合併症発現率が高い原因であると考えられる (Reisinger et al., 2016)。

食道扁平上皮がんの切除のために食道切除術を受けた患者において、肺合併症の発現頻度は、低 BMI 群 ($\text{BMI} < 18.5 \text{ kg/m}^2$) のほうが正常 BMI 群 ($\text{BMI} \geq 18.5 \text{ kg/m}^2$) よりも高かった。さらに、5 年全生存率及び無病生存率は、正常 BMI 群のほうが低 BMI 群よりも高かった (Kamachi et al., 2016)。Fiorelli ら (2014) も、肺がん切除前の $\text{BMI} < 18.5 \text{ kg/m}^2$ かつ体重減少 $> 5\%$ であることが、1 年死亡率の独立したリスク因子であることを報告した。膵臓がんにおいては、肥満ではなく低体重の患者において、膵頭十二指腸切除術後の転帰が不良であることを示唆するエビデンスがある。肥満患者のほうが併存疾患は多かったにもかかわらず、BMI が低い患者において、90 日死亡率がより高く、合併症発現率及び入院死亡率がより高い傾向が認められた一方、腹壁脂肪量が多かった患者においては、腹腔内膿瘍がより少なく、入院及び 90 日死亡率がより低く、長期生存が良好であった (Pausch et al., 2012)。

身体機能と QOL

がん悪液質患者は、疼痛、疲労、食欲低下、運動能低下に苦しむとともに、日常動作の障害や、身体活動性の低下に悩むことになり、これらは全て、患者の QOL に深刻な影響を及ぼすおそれがある (Cancer Cachexia Hub (a) ; Vaughan et al., 2013)。実際に、体重減少や栄養状態の不良と、その結果として身体活動を行えないことが、がんそのものよりも QOL に大きく影響すると思っている患者もいる (Ravasco et al., 2004)。さらに、進行がん患者の QOL は、疼痛、疲労、食欲低下に伴う症状に最も大きく影響を受ける (Caissie et al., 2011)。がん悪液質の特徴である、体重減少、疲労、全身性炎症、栄養失調は単独又は併存で、QOL 不

良や機能低下に強く関連している (Fearon et al., 2006 ; LeBlanc et al., 2015a ; Thoresen et al., 2012 ; Wallengren et al., 2013).

心理社会的影響と QOL

がん悪液質の身体症状である、意図しない体重減少やサルコペニアなどは、食欲不振、疲労、身体機能低下などの症状を伴う場合が多く、多大な感情的・社会的・身体的苦痛の原因となる (Hopkinson, 2014). 悪心や疼痛などの二次的な Nutritional Impact Symptoms (NIS) も、がん患者の体重減少を悪化させる (Hopkinson, 2014). 摂食に関連する苦痛は、摂食が妨げられること、食欲が乏しく変わりやすいこと、食べる努力を続けても体重が増加しないことなどを特徴とし (Strasser et al., 2007), がん悪液質患者とその家族に多く認められる (Amano et al., 2016a ; Amano et al., 2016b ; Strasser et al., 2007). 実際には、家族が患者自身よりも大きな苦痛を感じる場合がある (Poole and Froggatt, 2002 ; Strasser et al., 2007). 摂食に関連する苦痛は、日常活動と人間関係に影響を及ぼし (Strasser et al., 2007), 家族内での食をめぐる対立をもたらし、介護者は患者がやせ細っていくことを心配し、医療従事者が軽視していると感じるようになる (Hopkinson, 2010). 体重及び摂食に関連する苦痛を緩和するためには、患者、家族 (介護者), そして両者の相互作用を考える必要がある (Hopkinson, 2016). Oberholzer ら (2013) の最近のシステマティック・レビューで検討されたように、心理社会的影響をもたらす要因には、食べられないことや、体重及び筋肉減少がもたらす骨の突出などの身体的変化、筋力低下及び活動性の低下などがあり、自立性の喪失と、社会的孤立の可能性を引き起こす (Hinsley and Hughes, 2007 ; Hopkinson and Corner, 2006 ; Strasser et al., 2007). 加えて、介護者の対応 (例えば、栄養管理が悪いと思いこんで、強制的になってしまうことなど) (Hawkins, 2000 ; Holden, 1991) や、医療従事者の認識不足 (Orrevall et al., 2004 ; Reid et al., 2009a ; Reid et al., 2010) も、心理社会的影響の一因となる. 社交的な食事、料理、買物ができなくなったことによる人間関係の変化も重要な一面である (Holden, 1991 ; Meares, 1997 ; Orrevall et al., 2004 ; Souter, 2005 ; Strasser et al., 2007). これらは、悲しみ、不安、苦痛などの多くの負の感情をもたらす (Holden, 1991 ; Meares, 1997). さらに、介護者は自分が役に立たず、無力で、拒絶されていると感じ、人間関係に対立が生じることがある (McClement et al., 2004). 有害な反応には、患者が介護者のコメントを無視したり、眠っているふりをしたりすることにより、家族や介護者を避けるということもある (Hopkinson, 2007 ; Meares, 1997 ; Reid et al., 2009b ; Strasser et al., 2007). さらに、介護者を喜ばせるためだけに食べることによって、疼痛や悪心、吐きそうな感覚、さらに極端な場合には、誤嚥や窒息の危険が生じることもありうるが、それは医療従事者に原因があるとされる (Holden, 1991 ; McClement et al., 2004). Oberholzer らは、そのような状況が建設的には対応されていないことが多いと報告した. このような場面では、医療従事者が耳を傾け、がん悪液質に関する情報と教育を提供することによって、大いに役立つことができる. そうすれば、患者と介護者は、悪液質が身体的な病であって、心理的要因や栄養管理が足りないことが原因では

ないことを理解できる。栄養摂取に限界があることを受け入れることで、患者及び介護者のコーピングを促し、患者・家族間の対立を軽減する助けにもなる (McClement et al., 2003)。Oberholzer らは、がん悪液質の心理社会的影響のモデルも提唱した (図 7)。このモデルは、患者及び介護者が経験する心理社会的影響を医療従事者が理解するのに役立ち、介入の出発点ともなる可能性がある。

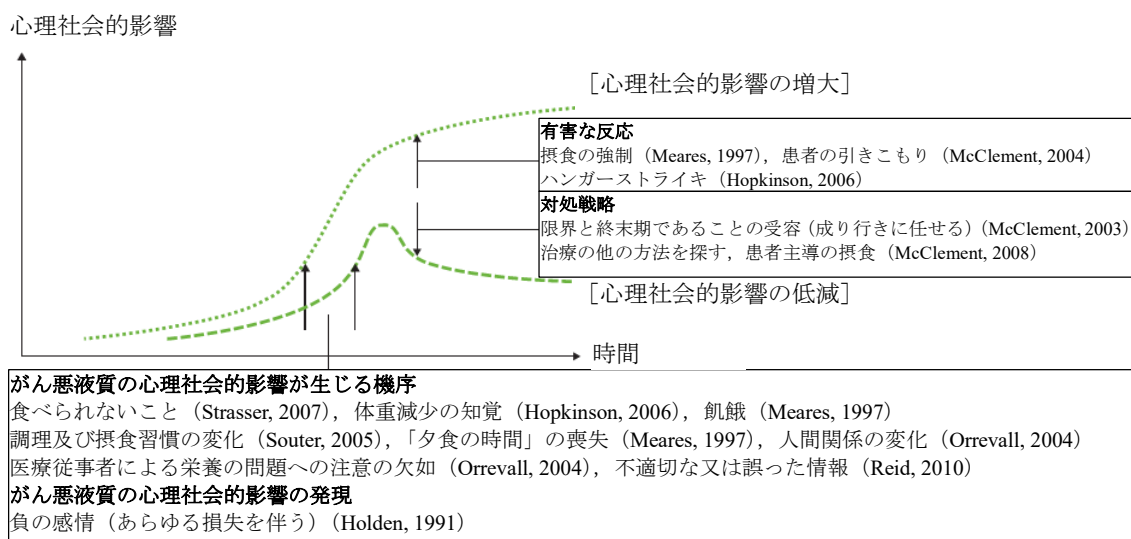


図 7 がん悪液質の心理社会的影響のモデル. がん悪液質の心理社会的影響の発現 (Holden, 1991) とそれをもたらす機序 (Hopkinson et al., 2006 ; Meares, 1997 ; Orrevall et al., 2004 ; Reid et al., 2010 ; Souter, 2005 ; Strasser et al., 2007), 心理社会的影響の増大に伴う有害な反応 (Hopkinson and Corner, 2006 ; McClement et al., 2004 ; Meares, 1997), 心理社会的影響を低減するコーピングの方法 (McClement et al., 2003 ; McClement and Harlos, 2008) が示されている。Oberholzer et al., 2013 より許可を得て転載。

Wheelwright ら (2016) は、がん悪液質の影響を評価するための、モデル構築に必要な QOL の各領域 (ドメイン) を明らかにするためシステマティック・レビューを実施したが、それは介入のチャンスを見つけるためであった。そのレビューでは、Oberholzer らのシステマティック・レビューと同様に、以下の課題が見出された：1) アイデンティティ (自分らしさやボディ・イメージの変化), 2) 食物と摂食 (「食べたいが食べられない。何かのスープをわずかでも味わえたらいいが、本当の食欲はない」 [Reid et al., 2010]), 3) 制御不能 (例えば、自立性の喪失), 4) 知識 (医療従事者から提供され、患者が理解しておくべき情報のこと。例：「誰も体重が減る理由を説明しなかった。もし説明してくれれば、『空腹でなくても、味が嫌いでも無理に食べねば』と言って心理的に破綻することはなかったのに」 [Strasser et al., 2007]), 5) 身体的な衰え, 6) 人間関係 (例えば介護者の葛藤, 社会生活の変化 [「家族や友人と一緒にのときに流動食を飲みたくない」 (Hopkinson and Corner, 2006)]), 7) 感情 (負の感情, 希望の変化, 挫折感), 8) コーピング (受容と適応, 制御すること, 否認)。これらの研究は、人間関係, コーピング, 疾患の知識が心理社会的介入の重要な要素である

ことを裏付けた。第 V 章で述べるように、体重に関連する苦痛と心理社会的影響を緩和する支援を行うことを、がん悪液質治療の集学的アプローチに組み込む必要がある (Fearon and Strasser et al., 2011 ; Hopkinson, 2014, 2016 ; Hopkinson et al., 2013 ; Radbruch et al., 2010 ; Reid, 2014)。

第 IV 章で述べるように、がん悪液質患者の QOL やその他の自覚症状を評価するのに利用可能な、一連の質問票がある。特に、Functional Assessment of Anorexia/Cachexia Treatment (FAACT) とその食欲不振 - 悪液質サブスケール (ACS) は、生存転帰、身体機能、QOL が劣る可能性の高い進行 NSCLC 患者を特定するための妥当な方法と報告されている (LeBlanc et al., 2015a ; LeBlanc et al., 2015b)。加えて、QOL の問題は、EORTC QLQ-C30 のような一般的に用いられる包括的がん質問票では十分に調査されないため、悪液質を有するがん患者の QOL 評価において QLQ-C30 を補う、がん悪液質モジュール (EORTC QLQ-CAX24) が開発されている (EORTC QOL Module for Cancer Cachexia [QLQ-CAX24])。

医療資源への影響

がん悪液質に伴う、医療への追加コストに関する研究はきわめて少ない。悪液質は、COPD や HIV、腎臓病などのその他多くの慢性疾患の重篤な帰結でもある。最近、全ての疾患に伴う悪液質を調査した Arthur ら (2014) は、米国における悪液質に関連した地域病院への入院 (ICD-9 コードに基づく) の年間発生数は 161,898 症例であると推定した。悪液質のない患者と比較して、悪液質患者では入院日数が 2 倍で (6 日 vs. 3 日)、入院コストが 2 倍かかっていた (入院当たりの平均コストが 4,641.30 ドル多かった)。悪液質患者は、他の診断で入院した患者と比べて、機能喪失も大きく、悪液質患者の 12% 超が入院中に死亡した (対して悪液質のない患者では 1.88%)。悪液質の併存疾患としては、悪性腫瘍が最も多く、34.40% (11,055 例) に認められた。この研究は、悪液質が医療費と医療資源の両面で医療に課する負荷という考え方を提示している。

結論

がん悪液質は頻度の高い疾患であり、患者転帰と患者、家族、介護者の QOL に深刻な負の影響を及ぼす。結果として、医療資源と医療費の負担を増加させる。医療従事者においては、悪液質の全ての側面 — 診断、身体的及び心理社会的影響、管理と治療 — に関する認識を高める必要がある。そうすることで医療従事者は、患者とその家族 (介護者) に、必要な情報、助言、支援を提供することができるようになる。以下の章で論じるように、悪液質を前悪液質の段階で早期に発見することも、治療の進歩とともに、この疾患の負担を軽減するために不可欠となる。

第 IV 章

がん悪液質の評価

Florian Strasser, Egidio Del Fabbro

医療従事者、患者、介護者において、がん悪液質の認識・理解は様々である (Churm et al., 2009 ; Del Fabbro et al., 2015 ; Del Fabbro et al., 2014 ; Sun et al., 2015). がん悪液質はがん治療の忍容性と効果, QOL, 生存に有害な影響を及ぼすため、がん患者の日常診療の一環として、悪液質の可能性をスクリーニングすることが不可欠である.

がん悪液質は様々な症状 (図 8) で発症する. 進行性の体重減少ならびにサルコペニア (骨格筋量減少) を特徴とし、食欲不振 (食欲低下)、早期満腹感、疲労もよくみられる症状である (Cancer Cachexia Hub (b) ; Tan and Fearon, 2008). がん悪液質は、腫瘍や治療による様々な症状重なって摂食に影響することもあり、それらはまとめて Nutritional Impact Symptoms (NIS) と呼ばれる (Omlin et al., 2013). がん患者には、悪心、嘔吐、下痢、便秘、味覚及び嗅覚変化、うつ、不安、疼痛などの NIS (図 8) がよく生じる (Cancer Cachexia Hub (c) ; Omlin et al., 2013).

多忙な腫瘍科では時間と資源が限られているため、がん悪液質症状を効果的に見つけられる、使いやすく、標準化された診断ツールが必要である (Churm et al., 2009 ; Del Fabbro et al., 2015). この章では、がん悪液質の主要な徴候・症状を評価するためのモデル、評価手法の詳細と、確立しつつある定義及び診断基準について述べる.

がん悪液質の定義及び診断基準

がん悪液質の定義はいくつかあり (Bozzetti and Mariani, 2009 ; Evans et al., 2008 ; Fearon and Strasser et al., 2011 ; Fearon et al., 2006), その概念はまだ発展途上である (Martin, 2016) (表 2). 注意すべき点として、Evans らの定義は悪液質の一般的定義であり、がんに特異的なものではない (Evans et al., 2008). がん悪液質に特異的な定義、診断基準、分類体系に関する国際的コンセンサスは 2011 年に構築された。その目的は、がん悪液質の標準化された定義を提供することであり、疾患の認識、診断、治療、保険償還を促進し、臨床試験における選択及び除外基準を設定するために重要であった (表 2, 表 3) (Fearon and Strasser et al., 2011).

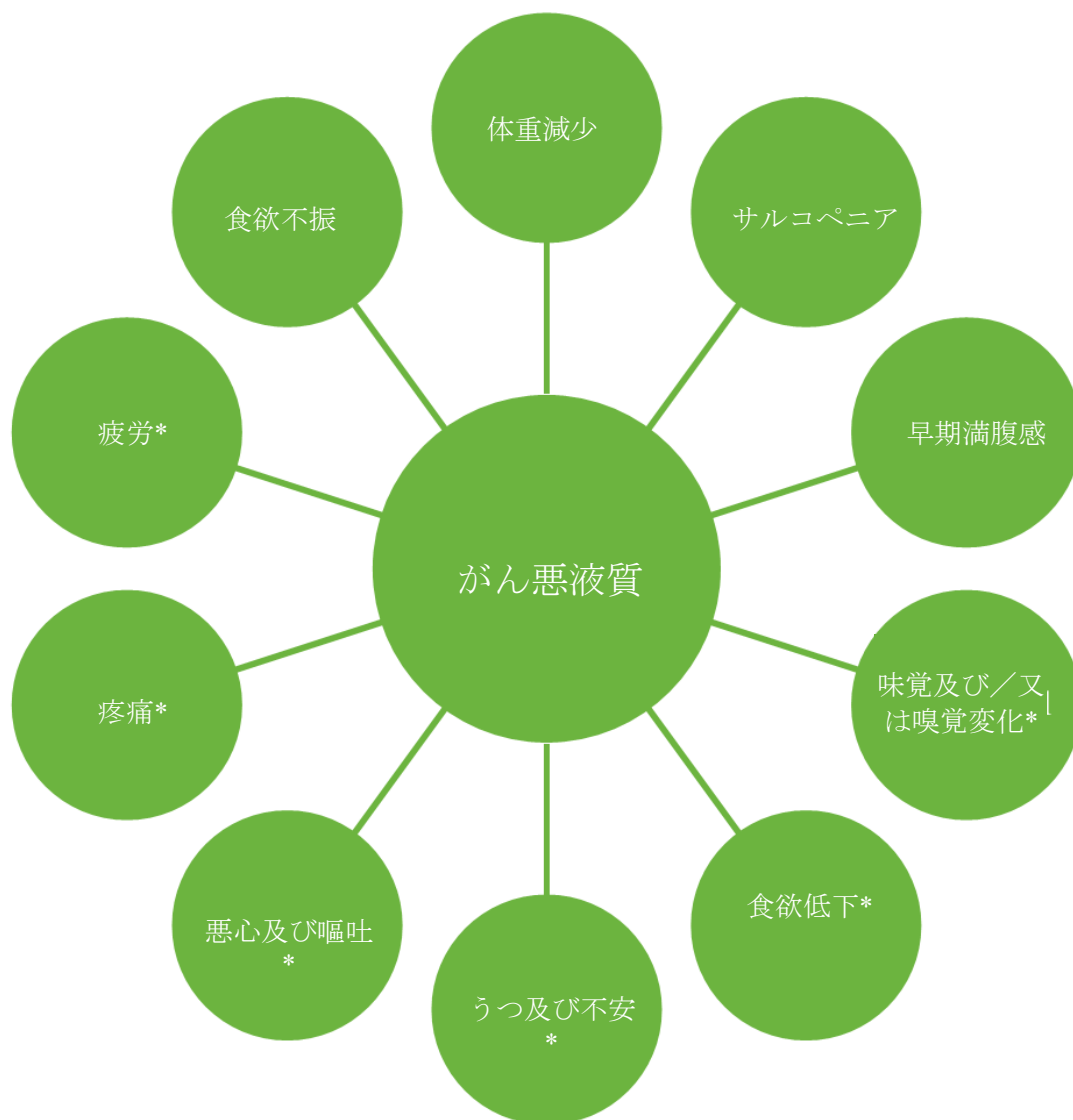


図 8 がん悪液質の徴候及び症状. がん悪液質は進行性の体重減少及びサルコペニアを特徴とする (Fearon and Strasser et al., 2011). がん悪液質は NIS によって増強される場合がある ; *は NIS に関連する症状を示す (Omlin et al., 2013). 体重減少に寄与する可能性があるその他の NIS には、口内炎 (口腔内の炎症)、嚥下障害 (嚥下困難)、心窩部痛、腹痛、便秘、下痢、食後の排便などがある (Omlin et al., 2013). 出典 : Cancer Cachexia Hub (b) ; Cancer Cachexia Hub (c)

がん悪液質の病期分類

がん悪液質の重症度の評価を助け、治療の種類を決定するために、病期の枠組みを作成することが重要である。さらに、最適な早期介入によりがん悪液質の発症は予防される可能性があるため、早期の「前悪液質」段階を見つけることが特に必要である (Aapro et al., 2014 ; Blauwhoff-Buskermolen et al., 2014)。異なる病期の識別方法を開発する研究が進められているが、後述のように、この分野ではさらに研究を急ぐ必要がある。

Argiles ら (2011) は、次の 5 種類の因子に重みを付けて加算する Cachexia Score (CASCO) を作成した：1) 体重及び除脂肪体重の減少，2) 食欲不振，3) 炎症，免疫，代謝の障害，4) 身体能力，5) QOL. このスコアの検証が待たれるが，評価範囲が広く，時間を要し，生化学的検査が利用できない場合があることが，このスコアの普及を妨げるおそれがある。

表 2
悪液質の定義及び診断基準

研究	定義	基準
がん特異的な悪液質の定義		
EPCRC (Fearon and Strasser et al., 2011)	下記を特徴とする多因子性の症候群： ・ 骨格筋量の持続的な減少（脂肪量減少の有無にかかわらず） ・ 通常の栄養サポートでは完全に回復できない ・ 進行性の機能障害	・ 過去 6 ヶ月間に 5%を超える体重減少（単純飢餓の非存在下） ・ 又は BMI 20 kg/m² 未満かつ 2%を超える全ての体重減少例 ・ 又はサルコペニアに一致する四肢骨格筋指数（男性<7.26 kg/m²；女性<5.45 kg/m²）かつ 2%を超える全ての体重減少例
CCSG (Fearon et al., 2006)	下記を特徴とする多次元性・多因子性の症候群： ・ 体重減少 ・ 摂食量の減少 ・ 全身性炎症	・ CRP > 10 mg/L，体重減少 > 10%，エネルギー摂取量 < 1,500 kcal/日のいずれか
包括的な悪液質の定義		
(Evans et al., 2008)	下記を特徴とする，基礎疾患に伴う複合的代謝異常の症候群： ・ 脂肪量の減少を伴う又は伴わない筋肉減少	・ 体重減少 (>5%) + 下記のうち 3 項目：握力低下，疲労，低エネルギー摂取量，低筋肉量，生化学的検査値の異常 (CRP > 5 mg/L, 貧血, 低アルブミン)

BMI : Body Mass Index, CCSG : Cancer Cachexia Study Group, CRP : C 反応性蛋白, EPCRC : European Palliative Care Research Collaborative.

表 3

がん悪液質の分類体系：2011 年の国際的コンセンサス (Fearon and Strasser et al., 2011)

病期	基準
前悪液質	・ 体重減少$\leq 5\%$ ・ 食欲不振及び代謝性変化
悪液質	・ 体重減少$> 5\%$，又は BMI$< 20 \text{ kg/m}^2$かつ体重減少$> 2\%$，又はサルコペニアかつ体重減少$> 2\%$ ・ 摂食量の減少／全身性炎症が認められる場合が多い
不応性悪液質	・ 様々な程度の悪液質 ・ がん疾患が異化促進性でかつ抗がん治療に反応しない ・ PS 不良 (ECOG/WHO PS 3 又は 4) ^a ・ 予測生存期間< 3 ヶ月

BMI：ボディマス指数，ECOG：Eastern Cooperative Oncology Group，WHO：世界保健機関。

^a ECOG/WHO Performance Status Scale は，がん患者の全般的健康の評価及び採点に用いられる (Oken et al., 1982)．スコア 3＝限られたセルフケアのみ可能で，起きている時間の 50%以上寝たきり又は座りきり；スコア 4＝完全な身体障害の状態で，セルフケアを行うことができず，完全に寝たきり又は座りきり。

Fearon and Strasser et al., 2011 より転載。

2011 年の国際的コンセンサスでは，がん悪液質は臨床的に意味のある連続した 3 段階（前悪液質，悪液質，不応性悪液質）を示すが，患者が全ての段階を経るとは限らないことが議論された（表 3）．Blum らは悪液質を，過去 6 ヶ月間に 5%を超える体重減少，又は過去 6 ヶ月間に程度を問わず 2%を超える体重減少と BMI 20 kg/m^2 未満が認められることと定義し（研究モデル 1），進行がん患者（861 例）を対象に国際コンセンサス定義を検証した．このモデルにより，悪液質群（399 例）と非悪液質群（462 例）に分けられたが，悪液質群では，有意に炎症の程度が高く，栄養摂取量及び PS が不良であり，生存期間が短かった (Blum et al., 2014)．

同研究では，第 2 のモデル（研究モデル 2）を用いて，患者を以下 4 群に分類した：1）非悪液質＝体重変化（ $\pm 1 \text{ kg}$ ）又は体重増加，2）前悪液質＝体重減少 $> 1 \text{ kg}$ であるが $< 5\%$ ，3）悪液質＝過去 6 ヶ月間に体重減少 $> 5\%$ ，又は過去 6 ヶ月間に体重減少 $> 2\% + \text{BMI} < 20 \text{ kg/m}^2$ ，4）不応性悪液質＝過去 6 ヶ月間に体重減少 $> 15\% + \text{BMI} < 23 \text{ kg/m}^2$ ，又は過去 6 ヶ月間に体重減少 $> 20\% + \text{BMI} < 27 \text{ kg/m}^2$ ．しかし，がん悪液質を前悪液質から不応性悪液質までに分類する場合には，体重減少と BMI の変数のみでは不十分であり，特に非悪液質と前悪液質は区別がつかなかった．そこで，前悪液質のコンセンサス定義をさらに検討するために，第 3 のモデル（研究モデル 3）として，体重減少 $< 5\%$ （前悪液質）の他に，異化亢進（CRP $> 10 \text{ mg/L}$ ）と，摂食量（エドモントン症状評価システム [ESAS] 食欲尺度 > 3 ）の情報を追加し，生存に関して検討された．このモデルで全 3 項目が認められる患者では，体重減少のみが認められる患者と比べて，生存期間中央値が有意に短かった (Blum et al., 2014)．同様に Vigano ら（2012）は，前悪液質，悪液質，不応性悪液質の 3 段階に患者を分類した予備的研究において，前悪液質には明確な特徴がなかったが，それ以外の病期は，患者報告アウトカム（Patient-reported outcomes）及び生存の差と関連することを見出した．

Blauwhoff-Buskermolen ら（2014）も，体重減少 $> 1 \text{ kg}$ であるが $< 5\%$ ，CRP $\geq 8.0 \text{ mmol/L}$ ，

食欲低下 (FAACT 質問票のセクション AC/S-12 $\leq$ 24 ポイント [FAACT 質問票のさらなる情報については下記の「評価手法」の項を参照]) という判定因子を用いて、前悪液質群を同定しようと試みた。しかし、評価した患者 200 例のうち、3 つの因子全てを有したのは 1 例のみであり、前悪液質の有病率は 0.5% となった。FAACT により評価される食欲不振のカットオフ値を 30 以下に広げると、前悪液質の有病率は 1 例から 4 例 (2%) に増加した。この研究では、現在の枠組みを用いても、前悪液質の患者はわずかしき特定されなかったことから、著者らは、前悪液質という病期の臨床的意義はまだ明らかにされていないと考察した (Blauwhoff -Buskermolen et al., 2014)。これらの研究結果から、前悪液質の明確な定義が求められており、この段階の適切な評価手法やバイオマーカーの開発や検証も必要であろう。

がん悪液質の評価

European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC) は、進行がん患者のがん悪液質について、不応性悪液質に重点を置いて、臨床診療ガイドラインを策定している (Radbruch et al., 2010)。EPCRC は、悪液質の様々な側面を網羅する、徴候及び症状を評価するモデルを提唱した (Fearon and Strasser et al., 2011 ; Radbruch et al., 2010)。そのモデルでは、貯蔵 (Storage)、摂食 (Intake)、可能性 (Potential)、活動性 (Performance) の 4 つの要素 (SIPP) がカバーされている (表 4)。全ての患者で、現在の体重を以前の体重と比較して、体重減少を定期的にモニタリングし、浮腫の有無を記録する必要がある。臨床検査としては、修正グラスゴー予後スコアを用いた炎症の評価のために、アルブミンと CRP が必要である (Proctor et al., 2011)。

表 4

がん悪液質の徴候及び症状を評価するための SIPP モデル (Fearon and Strasser et al., 2011 ;

Radbruch et al., 2010)

貯蔵	- 現在の体重と、1, 3, 6 ヶ月前の体重を評価する - 体液貯留（脛骨前部浮腫）、腹水又は胸水を臨床的に評価する - CT 検査による筋肉量測定も検討される - 特定の栄養素の欠乏、すなわち最もよくみられるビタミン B12、鉄、ビタミン D の欠乏を調べる
摂食	- 食欲不振、早期満腹感、悪心、味覚又は嗅覚異常などの症状を評価する（FAACT 質問票又は EORTC QLQ-CAX24^a を用いるとよい） - 続発性 NIS を調べる - 患者が正常な摂食量に対して何%と考えているのかを評価する 2 日間の食事思い出し法による調査を行い、現在の摂食量と必要摂食量に対する割合を評価する（Harris-Benedict^b） - カロリーと蛋白質必要量を評価する
可能性	- CRP とアルブミンを測定する；修正グラスゴー予後スコア（mGPS）を算出する^c - 腫瘍医と協力して、抗がん治療による影響の可能性に基づき腫瘍による異化亢進の程度を議論する - PS を評価する（Karnofsky Performance Status Scale^d） - 併存疾患を評価する（CIRS^e） - PS 悪化の二次的原因を評価する
活動性	PS、悪液質に関連した苦痛、予後を評価する

CRP：C 反応性蛋白，CT：コンピュータ断層撮影，CIRS：Cumulative Illness Rating Scale，EORTC：欧州がん研究・治療機構，FAACT：Functional Assessment of Anorexia/Cachexia Treatment，NIS：nutritional impact symptoms.

^a 慢性疾患患者において健康関連 QOL 及び自覚症状を評価するための一連の質問票がある。FAACT はがん患者向けに作成されている。QLQ-CAX24 は、がん悪液質患者向けに最近作成された。詳細については「評価手法」の項を参照。

^b Harris-Benedict 式は、ある人の基礎代謝率と 1 日の必要キロカロリー数を推定するための方法である。男性では $66.5 + (13.7 \times W) + (5.0 \times H) - (6.8 \times A)$ ，女性では $65.5 + (9.6 \times W) + (1.85 \times H) - (4.7 \times A)$ により計算され、式中 W は通常又は補正後の体重 (kg)，H は身長 (cm)，A は年齢 (歳) である。

^c mGPS は、CRP 値とアルブミン値の両方に基づく炎症を用いた予後スコアである。

^d Karnofsky Performance Status Scale は、がん患者の全般的健康の評価及び採点に用いられる (Karnofsky and Burchenal, 1949)。

^e CIRS は、併存疾患を評価するための妥当な方法である。

診療及び臨床試験で利用可能な、がん悪液質の症状を評価するための様々な質問票がある（以下の「評価手法」の項を参照）。エドモントン症状評価システム (ESAS) のような簡便な症状評価手法を、Single Item Fatigue (SIF) 質問票で補うことにより、食欲や疲労などのがん悪液質の基本的症状とともに、うつや悪心、疼痛などの、カロリー摂取に影響を及ぼす他の症状が見つけられる可能性がある。

食欲低下かつ／又は体重減少を呈する患者においては、続発性 NIS の有無を調べる必要がある。NIS は、栄養状態に関する Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) を用いて評価することが可能である。PG-SGA は、よく検証されたスクリーニング・ツールであり、体重変化、摂食量、症状、活動性、機能を評価し、医師による疾患の評価や、それ

に関連する栄養必要量も評価する。さらに、QOL と食欲／摂食サブスケールを評価する Functional Assessment of Anorexia/Cachexia Treatment (FAACT) を用いて、食欲不振、早期満腹感、悪心、味覚又は嗅覚異常などの症状を評価することもできる。高齢患者（75 歳超）においては、患者の年齢に比した栄養状態を調べるために、G8 による高齢者スクリーニングも検討される。

筋肉減少は、腹水や末梢性浮腫による体重増加の裏に隠れている場合や、サルコペニア肥満の場合（筋肉量減少が肥満によってマスクされる場合）には、CT による筋肉量の評価が有用な手段となりうる（Martin et al., 2013 ; Penet and Bhujwalla, 2015）。

評価手法

エドモントン症状評価システム (ESAS)

ESAS (Edmonton Symptom Assessment System) (Bruera et al., 1991) は、次の症状 9 項目の強度を評価するための、自己報告式の指標である：疼痛、悪心、疲労、眠気、うつ、不安、食欲、満足、息切れ。0（全くない、症状なし、最良）から 10（考えうる限り最悪）までの数値尺度に沿って、各症状を評価する。

Single Item Fatigue (SIF)

Strasser ら（2009）は、疲労がよくみられるものの見過ごされる場合の多い進行がん患者を対象に、簡便かつ迅速に疲労を評価するための SIF 質問票を検討した結果を報告した。SIF 質問票では、4 項目の質問により、全般的疲労（「これまで 24 時間にどのくらいの疲労（倦怠、疲れ）を感じましたか？」）と、疲労の 3 つの主要ドメインである、認知（『頭の疲労』のために、つまり集中・思考・注意に問題を抱えているために、どのくらい疲れていると感じますか？）、感情（「喜びや、やる気又は楽しみを感じないために、あるいは自分にとって意味のあるものが何もないために、どのくらい疲れていると感じますか？」）、身体（「体力がないと感じるために、体が弱いために、あるいは筋肉に脱力感があるために、どのくらい疲れていると感じますか？」）を評価する。Strasser らの報告によれば、SIF 評価（腫瘍医の診察時に口頭で実施）には平均で 2 分間を要した。また SIF は、他のより広範囲で、より多くの労力を要する疲労評価質問票と良好な相関を示した。

Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA)

PG-SGA (Ottery, 2000) は、がんにおける栄養評価の手法であり、2 つのセクションから成る：患者が、体重減少、NIS、摂食、機能的な能力などの 4 つの医学的要素に回答する。医師／看護師又は栄養士が、用紙に診断、年齢、代謝ストレスを記入し、身体診察を行って脂肪、筋肉の蓄え、体液の状態を評価する。そうして、栄養状態の包括的評価を行う (SGA)。評価は広範囲に及ぶが、やはり時間がかかり、職員が評価を行うための訓練を受けていなければならない (Blum and Strasser, 2011)。自己評価要素のみを含む簡易版 aPG-SGA が、がん悪

液質の検出と転帰予測に有用な手段であることが判明している。aPG-SGA スコアがより高いこと (≥ 9 vs $0\sim 1$) と、がん悪液質の予後不良を示す生物学的マーカーの数との間に有意な関連が認められた ($P < 0.05$) (Vigano et al., 2014)。悪液質の特徴を明らかにするには、摂食量 (PG-SGA の質問を用いる) と食欲低下 (EORTC-QLQ C30 [下記参照] から) の両項目を評価する必要があることも提唱されている。これらの症状それぞれが、異なる情報をもたらすと考えられるためである (Solheim et al., 2014)。

Functional Assessment of Anorexia/Cachexia Treatment (FAACT)

一連の質問票が、慢性疾患患者における健康関連 QOL の評価に利用されている (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy [FACIT])。これには、総合的な Functional Assessment of Cancer Therapy – General (FACT-G) と、Functional Assessment of Anorexia/Cachexia Treatment (FAACT) や Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue (FACIT-F) などの様々ながん及び症状特異的サブスケールが含まれる。LeBlanc ら (2015b) は最近、進行非小細胞肺癌 (NSCLC) 患者において、FAACT とその食欲不振 - 悪液質サブスケール (ACS) が、その他の質問票 (FACT-G, FACT-LCS [肺癌サブスケール], Patient Care Monitor Version 2.0) と比較して、良好に機能することを示した。患者のがん悪液質状態別に解析すると、特に ACS が、群間の識別に良好な精度を示した。ACS 及び FAACT スコアは、がん悪液質の典型的特徴である筋力低下、食欲不振、体重減少、身体機能低下などの症状やその他の QOL 変化と共変動し、ACS 又は FAACT ががん悪液質の妥当な QOL 評価項目であることを支持した。Salsman ら (2015) は最近、4 項目尺度で構成される、FACIT-F 及び FAACT サブスケールの 2 つの簡易版が、悪液質を有する NSCLC 患者群において、良好な内的一貫性、信頼性、妥当性、反応性を示し、より項目の多い質問票と比べても優れていることを報告した。

EORTC QLQ-C30 及び QLQ-CAX24

EORTC QLQ-C30 (EORTC QLQ-C30) は、がん患者の QOL を評価するために開発された、30 項目の質問票である。がん悪液質向けのモジュールが最近作成されており、間もなく公表される予定である (EORTC QOL Module for Cancer Cachexia [QLQ-CAX24])。

G8 による高齢者スクリーニング

G8 は、腫瘍学分野で特別に作成された、妥当性の確認されたスクリーニング手法であり (Bellera et al., 2012; Kenis et al., 2014; Soubeyran et al., 2014; The International Society of Geriatric Oncology [SIOG]), MNA 質問票に相当する 7 項目と患者の年齢 (< 80 ; $80\sim 85$; > 85) に関する 1 項目の計 8 項目で構成される。MNA (下記参照) から選択された項目は、栄養状態、体重減少、BMI、運動能力、心理的状态、使用薬剤数、健康の自己認識に関連する。スコアは 17 (障害は全くない) から 0 (重い障害) までの値をとる。スコアが 14 以下の場合には、高齢者総合機能評価 (CGA) が必要である。この質問票を終えるまでに要する時間は

10 分未満で（中央値 4 分），看護師又は臨床研究助手が行う場合が最も多い（Soubeyran et al., 2014 ; The International Society of Geriatric Oncology [SIOG]）.

簡易栄養状態評価表 (MNA) 及び MNA 短縮版 (MNA-SF)

MNA (Mini Nutritional Assessment) は，容易に回答できる 18 項目（完全版）又は 6 項目（短縮版）の質問票で，通常，高齢者の栄養失調を特定するために用いられる．スコアを総合し，次のように評価する：1) MNA-SF 12～14 ポイント＝正常な栄養状態，2) 8～11 ポイント＝栄養失調のリスクあり，3) 0～7 ポイント＝栄養失調．18 項目の MNA は，炎症／悪液質に関連する臨床検査値と相関しており，転移性肺がん患者の生存と独立して関連していたことから，この栄養状態スクリーニング質問票が悪液質症候群の診断手段として重要であることが支持されている（Gioulbasanis et al., 2011）.

Malnutrition-Screening Tool (MST)

MST は，最近の体重減少と食欲に関連する 2 項目の質問で構成されており，迅速かつ容易に使用できる（Ferguson et al., 1999）．MST スコア 2 以上で，患者に栄養介入が必要であるとされる．

Malnutrition Universal Screening Tool (MUST)

MUST は，英国の British Dietetic Association (BDA), Royal College of Nursing (RCN), Registered Nursing Home Association (RNHA) に支持されるとともに，欧州のその他多くの国々，さらには世界の他の国々で用いられている．栄養失調の成人，栄養失調（低栄養）のリスクがある成人，肥満の成人を特定するための，簡単な 5 段階スクリーニング手法である．BMI を用いた現在の体重の状態，意図しない体重減少，急性疾患により 5 日を超えて摂食が阻止されているかどうかを評価する．各パラメータを評価し，栄養失調の全体的リスクを算出する．使いやすい手法で，一般診療において患者に用いられる場合が多い（Blum and Strasser, 2011）.

栄養リスクスクリーニング 2002 (NRS-2002)

NRS-2002 (Nutritional Risk Screening-2002) (Kondrup et al., 2003) においては，栄養状態，疾患の重症度，患者年齢の 3 つの要素により栄養リスクが評価される．患者の年齢及び基礎疾患の重症度に加えて，体重減少，BMI，前週の摂食量の 3 つの変数に基づく．得られた総スコアに従って，患者は栄養リスクあり（スコア 3 以上）又はなし（スコア 3 未満）に分類される．

Council on Nutrition Appetite Questionnaire (CNAQ) 及び Cancer Appetite and Symptom Questionnaire (CASQ)

CNAQ は，食欲及び症状に関する 8 項目の評価手法であり，地域に居住又は介護施設に入

所している成人のうち将来の体重減少のリスクがある人を特定するための、信頼度の高い手法として用いられている (Wilson et al., 2005). がん患者の体重減少を予測するために、がん特異的な修正版である CASQ が最近開発された (Halliday et al., 2012).

結論

がん悪液質の診断基準と病期分類の枠組みが国際的コンセンサスとして合意され、重要な一歩となった. 診断基準の認知度を高めることや、効果的に管理するためには前悪液質及び悪液質の段階での早期介入が必要であるという認識を高めることなど、まだ克服すべき課題がある (Aapro et al., 2014). そのためには、適切な診断評価を行うために必要なスキルとツールを、医療従事者に提供することが不可欠である. 管理及び治療の進歩 (第 V 章で論じる) とともに、がん悪液質を診断することによって、治療が大きく改善され、患者とその家族が真に求めている利益がもたらされるはずである.

第 V 章

治療選択肢 — 過去，現在，そして未来

Egidio Del Fabbro

がん悪液質は、意図しない体重減少、骨格筋消耗（脂肪量減少の有無にかかわらず）、食欲不振、QOL の低下を特徴とする（Fearon and Strasser et al., 2011）。がん悪液質の病態生理は多因子性であり、筋肉の消耗、負の蛋白質及びエネルギーバランス、全身性炎症から成る（第 II 章参照）。さらにがん悪液質は、進行がんの症状及び合併症、抗がん治療、あるいは併存疾患の結果として発生する、一連の Nutritional Impact Symptoms (NIS) の影響を受ける。NIS には、早期満腹感、味覚及び嗅覚変化、粘膜炎、悪心、便秘、疼痛、嚥下障害、疲労、うつなどがある（Del Fabbro et al., 2011 ; Omlin et al., 2013）。性腺機能低下症、ビタミン B12 欠乏症、甲状腺機能低下症、副腎機能低下症などのその他の代謝疾患も、がん悪液質患者にみられる食欲不振と筋肉消耗の要因となっている可能性がある（Del Fabbro et al., 2011）。

がん悪液質の症候群は複雑であるために、その管理と治療は困難である。加えて、がん悪液質は後期（不応性悪液質）の段階で診断される場合が多く、この段階では、すでに限られている治療選択肢から、ごくわずかな効果しか得られないかもしれない（Aapro et al., 2014 ; Blauwhoff-Buskermolen et al., 2014 ; Churm et al., 2009 ; Del Fabbro et al., 2015）。医療従事者の認識不足、悪液質を早期に検出するための標準診断ツールの欠如、そして肥満のがん患者では悪液質が隠れている場合があることなどによって、早期診断が妨げられている（Del Fabbro et al., 2015 ; Fearon et al., 2013）。

抗腫瘍療法による腫瘍を標的とした治療に加えて、がん悪液質を治療するための以下の戦略を検討する必要がある：1) 抗炎症薬及び／又は栄養素などの悪液質の病因を標的とする治療、2) NIS など経口摂取量の低下をきたす症状の管理、3) 薬物療法による食欲の改善、4) エネルギー及び基質摂取量を正常化させるための栄養サポート、5) 筋肉量及び筋力を向上させ、疲労を軽減するための身体活動、6) QOL を改善するための心理社会的介入（Del Fabbro, 2015 ; Fearon et al., 2013 ; Fearon, 2008 ; Meriggi, 2015）。このように、がん悪液質の治療には集学的アプローチが必要であり、その中には、腫瘍学及び緩和ケアの医師及び看護師、疼痛の専門家、栄養士、作業療法士及び理学療法士、心理学者から成る集学的チームが含まれる（Del Fabbro, 2015 ; Fearon et al., 2013 ; Radbruch et al., 2010）。理想を言えば、治療戦略は、最も大きな効果が見込まれる、がん悪液質の最も早い段階で用いるべきである（Aapro et al., 2014 ; Blauwhoff-Buskermolen et al., 2014 ; Churm et al., 2009 ; Del Fabbro et al., 2015）。さらに、この症候群は患者間で不均一であるため、最適な治療を行うには個別化されたアプローチが必要と考えられる（Strasser, 2013 ; Vigano et al., 2012）。

現時点で、特にがん悪液質症候群に対して承認された薬物療法はない。代わりに、悪液質に対する現在の治療は基本的に緩和的であり、栄養サポート、筋肉の機能を維持するための運動、筋肉を増やすためのステロイドや食欲を改善するための megestrol acetate (MA) などの薬物療法が行われる。がん悪液質の症状を管理するための薬剤として評価されている、現時点で利用可能なその他の薬剤は、カンナビノイド、サリドマイド、魚油に含まれるエイコサペンタエン酸 (EPA) などの n-3 系脂肪酸 (n-3 FA)、あるいは上記治療薬の併用などである。大規模無作為化対照試験 (RCT) が不足していることも、1 つの課題とされている。がん悪液質とその病期の分類体系が、最近になってようやく定義されており (Fearon and Strasser et al., 2011)、組入れ基準などの臨床試験デザインに役立つはずである。がん患者の臨床試験への参加率は、総じてきわめて低く (<5%) (Wanger et al., 2014)、がん悪液質患者の臨床試験への参加率はさらに低いようである。実際に、がん悪液質試験への患者登録の難しさを研究者らが指摘しており、その原因は、厳しすぎる除外基準と選択基準 (Doyle, 2015 ; Fisher, 2015 ; Yennurajalingam et al., 2012)、処方されたがん治療との薬物相互作用の可能性やプラセボ服用に関する懸念 (Yennurajalingam et al., 2012)、健康上の問題や、競合する他の臨床試験に大きく影響されること (Wanger et al., 2014) などであると考えられる。特に進行がん患者においては、臨床試験とは関連のない入院、不遵守、ホスピス入院、患者の試験参加継続を望まない家族などのために、脱落率も高い場合がある (Yennurajalingam et al., 2012)。悪液質を呈する進行がん患者を対象とする試験では、あまり厳格でない組入れ基準を用い、研究結果を得るためのツール・尺度を少なくすることが提案されている (Yennurajalingam et al., 2012)。さらに、患者教育 (例えば、医療従事者、DVD、インターネットやアプリを通して) により認識を高めることが患者の助けになり、臨床研究への登録と参加継続が増加する可能性がある (Bower et al., 2014 ; Caldwell et al., 2010 ; Wanger et al., 2014)。

過去にはがん悪液質の機序の理解不足により、新規治療の開発が妨げられていたかもしれないが、現在はこの分野で大きな進歩があり、グレリン及びグレリンアナログ、選択的アンドロゲン受容体モジュレーター (SARM)、免疫調節薬などのいくつかの治験薬が臨床開発の段階にある。さらに、運動、栄養、抗炎症治療による集学的アプローチの臨床試験も実施されている (Kaasa et al., 2015)。

現在の薬剤

プロゲステロン作用薬

megestrol acetate (MA) は、ホルモンであるプロゲステロンの経口活性型の合成誘導体であり、食欲を改善し、悪液質に対抗する薬剤として現在最も広く処方されている (Madeddu et al., 2015a)。もとは、1963 年に避妊薬として合成され、その後ホルモン感受性腫瘍の治療に用いられたが、その際に報告された副作用の 1 つが、体重増加及び食欲促進であった (von Haehling and Anker, 2015)。MA はその食欲促進作用により 1993 年に、AIDS 患者の食欲不振、悪液質、原因不明の著しい体重減少に対する治療薬として承認された (Argiles et al., 2013)。

MA が食欲を増加させる仕組みは不明であるが, IL-1, IL-6, TNF- α などの炎症性サイトカインの阻害と, 視床下部におけるニューロペプチド Y の刺激に関連している可能性がある (Tuca et al., 2013). 最近更新されたシステマティック・レビュー及びメタアナリシス (35 試験, 対象患者 3,963 例) では, がん, HIV/AIDS, 又はその他の病態に起因する悪液質を有する患者において, プラセボと比較して, MA 投与が食欲, 体重増加, QOL を改善したことが報告された (Ruiz Garcia et al., 2013). しかし, MA による体重増加は, 筋肉ではなく主に脂肪又は体液の増加によると考えられる (Lambert et al., 2002). さらに, MA は重大な副作用, 特に血栓塞栓性合併症や浮腫を伴う (Ruiz Garcia et al., 2013). したがって, 悪液質を呈するがん患者に MA を使用する前に, リスクベネフィットの分析を行う必要がある.

コルチコステロイド

いくつかの比較的古い小規模試験により, コルチコステロイドが食欲不振及び疲労の症状を改善することが示され (Bruera et al., 1985 ; Moertel et al., 1974), さらに最近の 2 つの無作為化プラセボ対照試験において, その有効性が確認されている (Paulsen et al., 2014 ; Yennurajalingam et al., 2013). 進行がん患者において, デキサメタゾン 4 mg 1 日 2 回 14 日間投与により, プラセボ投与の場合と比較して, 疲労, 食欲不振, QOL が有意に改善し, 有害事象 (AE) は同程度であった (Yennurajalingam et al., 2013). 進行がん患者を対象としたもう一方の試験では, メチルプレドニゾロン 16 mg 1 日 2 回 7 日間投与により, プラセボと比較して, 疲労及び食欲不振に改善が認められたが, 主要転帰である疼痛の強度には差が認められなかった (Paulsen et al., 2014). 群間で AE に差は認められなかった. 食欲不振及び疲労を改善させるコルチコステロイドの作用機序は十分に解明されていないが, プロスタグランジン活性の阻害と, IL-1 及び TNF- α の抑制が関わっている可能性がある (Maccio et al., 2012b). デキサメタゾンなどのコルチコステロイドを他の療法と併用する治療は, 化学療法誘発性の悪心・嘔吐予防の主力であり, がん悪液質症候群の二次的原因の 1 つでもある (Natale, 2015). しかし, コルチコステロイドの長期使用は, 様々なよく知られた AE を伴うため, 短期使用にとどめることが推奨されている (Radbruch et al., 2010).

カンナビノイド

ドロナビノールは, AIDS 患者の食欲不振の治療薬として承認されているが, がん悪液質に対するカンナビノイドの有効性を示すエビデンスは非常に限られている. 進行がん患者を対象として, 大麻抽出物 Δ^9 -テトラヒドロカンナビノール又はプラセボを 6 週間投与する試験では, 患者の食欲又は QOL に差は認められなかった (Strasser et al., 2006). さらに, Jatoi らの報告によれば, MA のほうがドロナビノール単独よりも, 進行がん患者において食欲不振を良好に緩和し, また両剤を併用してもドロナビノールの追加効果は得られないようであった (Jatoi et al., 2002).

サリドマイド

免疫調節作用と抗炎症作用をもつサリドマイドの、がん悪液質患者における有効性は、これまでのところ決定的とは言えない (Reid et al., 2012). 有望な結果を出した RCT もあれば、そうでない RCT もある. ある RCT では、悪液質を呈する進行膵がん患者において、サリドマイドがプラセボと比較して、忍容性が良好で、体重及び除脂肪体重 (LBM) の減少の軽減に有効であることが示された (Gordon et al., 2005). また最近では、進行がん (主に肺がん及び消化管がん) 患者を対象とした第 II 相試験において、食欲の改善が示され、副作用はわずかであった (Davis et al., 2012). しかし、別の RCT では、進行食道がん患者において、サリドマイドの忍容性は低く、プラセボと比較して、体重増加に関する効果を示さなかった (Wilkes et al., 2011). さらに、Yennurajalingam らの報告では、毒性による脱落者はいなかったものの、サリドマイド群とプラセボ群とを比較して、がん悪液質症状の改善には有意差が認められなかった (Yennurajalingam et al., 2012). システマティック・レビューでは、サリドマイドのがん悪液質に対する効果を評価するためには、単独治療と他の抗悪液質治療との併用療法の両者について、適切に実施されたさらなる大規模 RCT が必要であり、サリドマイドにより起こりうる有害な副作用を、綿密にモニタリングすべきであると推奨された (Reid et al., 2012).

エイコサペンタエン酸及び魚油

一部の魚に天然に存在するエイコサペンタエン酸 (EPA) などの n-3 系脂肪酸 (n-3 FA) が、臨床で用いられているが、がん悪液質患者への有効性についてコンセンサスは得られていない. システマティック・レビューでは、n-3 FA の安全性プロファイルは、AE が低頻度で重度の AE がなく良好であるが、進行がんにおける悪液質に対する n-3 FA の正味の有益性を裏付ける十分なエビデンスは存在しないと報告されている (Dewey et al., 2007 ; Mazzotta and Jeney, 2009 ; Ries et al., 2012). しかし最近、2つの小規模な RCT によって、非小細胞肺癌 (NSCLC) 患者における n-3 FA の有効性が報告された. n-3 FA (EPA 2.02 g + ドコサヘキサエン酸 0.92 g/日) を含有する高蛋白質・高エネルギー経口栄養補助食品 2 缶/日を用いた栄養サポートにより、等カロリーの栄養補助食品を用いた対照群と比較して、QOL, PS, 身体活動に効果が認められた (van der Meij et al., 2012). さらに、新規 NSCLC 患者において、魚油 (EPA 2.2 g/日) を用いた栄養介入により、標準治療と比べて、化学療法中の体重及び筋肉量が維持という効果があった (Murphy et al., 2011a). 最近のシステマティック・レビュー及びメタアナリシスでは、切除不能の膵がん患者において、n-3 FA を豊富に含んだ経口栄養補助食品により、従来の栄養食品と比べて、体重及び LBM の有意な増加、安静時エネルギー消費量 (REE) の有意な低下、全生存期間 (OS) の延長がもたらされることが報告された (Ma et al., 2015). n-3 FA は安全性プロファイルが良好であることから、特に早期介入としての効果を評価するさらなる研究が必要である.

併用療法

2010年に4ヵ月にわたり実施された大規模第III相RCTにおいて, Mantovaniらは, がん悪液質患者に対する併用療法が, それぞれの要素単独よりも有効性が高いことを初めて示した (Del Fabbro, 2010; Mantovani et al., 2010). 同試験では, がんに関連する食欲不振/悪液質症候群を呈する患者332例が, 次の5つの治療群に無作為に割り付けられた: 1) メドロキシprogesterone (500 mg/日) 又は MA (320 mg/日), 2) EPA の経口補給, 3) L-カルニチン (4 g/日), 4) サリドマイド (200 mg/日), 5) 全ての併用 (Mantovani et al., 2010). 幅広いがん悪液質症状が評価され, 主要評価項目は LBM, REE, 疲労, 副次評価項目は食欲, QOL, 握力, グラスゴー予後スコア (GPS), 炎症性サイトカインであった. 「全ての併用群」が, 3つの主要評価項目全てと, 副次評価項目である食欲, IL-6, GPS, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Score に関して最も有効性の高い治療であった.

それ以降, 他の試験により, 併用療法が単独療法よりも有効性が高いことが見出されており, 例えば, MA とサリドマイド併用により, MA 単独の場合と比較して, 主要評価項目である体重, 疲労, QOL と, 副次評価項目である握力, GPS, ECOG Performance Status, IL-6, 腫瘍壊死因子 α (TNF- α) に, 有意な効果があった (Wen et al., 2012). 毒性は両群で比較的少なかった. 進行期婦人科がん患者104例を対象とした第III相無作為化試験では, MA + L-カルニチン, セレコキシブ, 抗酸化物質の併用が, MA 単独療法よりも, LBM, REE, 疲労, 全般的 QOL に関して有効性が高かった (Maccio et al., 2012b). 両群において患者の食欲が増加し, ECOG Performance Score が有意に低下した. 炎症及び酸化ストレスのパラメータである IL-6, TNF- α , C 反応性蛋白 (CRP), 活性酸素種 (ROS) は, 併用群において有意に低下したが, MA 単独群では有意な変化が認められなかった.

Madeddu らの報告によれば, L-カルニチン + セレコキシブの2剤併用は, L-カルニチン + セレコキシブ + MA 併用に対して非劣性であり, いずれの群でも, LBM 及び身体能力にベースラインからの有意な増加が認められた (Madeddu et al., 2012). 毒性は両群共にわずかであった. したがって, 2剤併用法のほうが, MA を追加した場合よりも, コストベネフィットのプロファイルが良好であろう (Madeddu et al., 2012). この研究では, 治療を追加しても, 常に大きな効果が得られるとは限らず, 最も (費用対) 効果が高い併用療法を決定するためには, 特定レジメンの徹底した評価が必要であることが示唆されている.

治療薬 — 将来の治療選択肢か?

グレリン及びグレリンアナログ

グレリンは, 食欲を刺激し, 摂食量を増加させる食欲促進ホルモンである (第II章参照). 進行食道がん患者を対象としたグレリンの短期 (1週間) 第II相RCTでは, プラセボ群と比べて, 摂食及び食欲のビジュアルアナログスケール (VAS) スコアが有意に高く, 化学療法中の食欲不振及び悪心に関連した AE が少なかった (Hiura et al., 2012). 固形消化管腫瘍を有し体重減少をきたしているがん患者を対象に, 高用量グレリン治療 (13 μ g/kg/日; 患者

17 例) と低用量グレリン治療 (0.7 $\mu\text{g/kg/日}$; 患者 14 例) を比較したより長期間の試験 (8 週間) では、高用量グレリンにより食欲スコアが有意に上昇した (Lundholm et al., 2010). グレリンに安全性上の懸念は認められていない (Hiura et al., 2012; Lundholm et al., 2010; Strasser et al., 2008). しかし、グレリンは連日の非経口投与を必要とするため、臨床応用には限界があると考えられる (Del Fabbro, 2015; Zhang and Garcia, 2015). そのため、経口投与可能なグレリンアナログの開発に関心が移っている (Zhang and Garcia, 2015).

そのようなアナログの 1 つである anamorelin はグレリン受容体作動薬で、現在 NSCLC 関連悪液質の治療薬として第 III 相臨床試験が行われている (Zhang and Garcia, 2015). 進行がん又は不治のがんで 5%以上の体重減少が認められる患者を対象とした第 II 相試験 2 試験のプール解析により、12 週間で、anamorelin 群の患者の大半において (44 例中 38 例) LBM が増加した (最小二乗平均 1.89 kg) のに対し、プラセボ群では 38 例中 36 例において減少した (最小二乗平均 -0.20 kg) ことが報告された (差 2.09 kg [0.94~3.25]; $p=0.0006$). AE は両群で同様であった (Garcia et al., 2015). 12 週間の第 III 相試験 ROMANA 1 (NCT01387269; 484 例) 及び ROMANA 2 (NCT01387282; 495 例) の 2 試験の結果が、学会で報告された. anamorelin はプラセボと比較して LBM を増加させることが、ROMANA 1 (1.10 vs. 0.44 kg, $p<0.001$) 及び ROMANA 2 (0.75 vs. -0.96 kg, $p<0.001$) において認められたが、握力には差が認められなかった (Temel et al., 2015). ROMANA 1 及び 2 それぞれにおいて、anamorelin 投与患者では、体重の有意な増加 (2.2 vs. 0.14 kg, $p<0.001$ 及び 0.95 vs. -0.57 kg, $p<0.001$) と、食欲不振/悪液質症状の改善 (4.12 vs. 1.92, $p<0.001$ 及び 3.48 vs. 1.34, $p=0.002$) も認められた. 探索的解析により、2 試験それぞれにおいて、anamorelin 群ではプラセボ群と比較して、全体重の増加 (2.87 vs. 0.07 kg, $p<0.001$ 及び 2.04 vs. -0.59 kg, $p<0.001$) と、脂肪量の増加 (1.21 vs. -0.13 kg, $p<0.001$ 及び 0.77 vs. 0.09 kg, $p=0.012$) が認められた. anamorelin は忍容性が高く、最も頻度の高い薬剤関連 AE ($\leq 5\%$) は高血糖と糖尿病であった. ROMANA 3 (NCT01395914) は、ROMANA 1 又は 2 の終了時に、ECOG Performance Score ≤ 2 であった患者が、さらに 12 週間の試験治療 (anamorelin 又はプラセボ) 継続を選択できるようにした、安全性評価のための拡大試験である. 全 24 週間の anamorelin 投与は忍容性が高く、試験治療下で発現した AE (TEAE) の発生率は両群で同程度であった (TEAE 52.2% vs. 55.7%, grade 3 以上の TEAE 22.5% vs. 21.6%, 重篤な TEAE 12.8% vs. 12.6%, 薬剤に関連する TEAE 3.5% vs. 1.2%, 最も頻度が高かったのは高血糖 [1.2% vs. 0.0%]) (Currow et al., 2015). 全体として、これらの大規模第 III 相試験の結果は有望である.

選択的アンドロゲン受容体モジュレーター (SARM)

テストステロンなどのアンドロゲンの作用の 1 つが、筋肉量及び筋力を増加させることであることが (Bhasin et al., 1996; Finkelstein et al., 2013), がん悪液質の治療にそれらを用いる根拠となる. アンドロゲンは、アンドロゲン受容体 (AR) を活性化させ、アンドロゲン応答配列と呼ばれる特異的 DNA 配列に結合し、標的遺伝子の転写を調節することによって作

用を及ぼす (Claessens et al., 2008). しかし, アンドロゲン組織選択性がなく, 投与後の副作用のおそれがあることから, 臨床使用には限界があると考えられる. このため, 他臓器 (前立腺, 毛包など) にアンドロゲンの副作用を及ぼさない蛋白同化薬を作ることを目的として, 選択的 AR モジュレーター (SARM) の開発が進められている.

SARM の 1 つである enobosarm は, がん患者の筋肉消耗の予防と治療を目的として開発されている (Srinath and Dobs, 2014). enobosarm 1 mg, 3 mg, 又はプラセボの 1 日 1 回経口投与を最長 113 日間行った第 II 相試験では, enobosarm 両群において, ベースラインと比べて LBM が有意に増加した一方 (enobosarm 1 mg 群中央値 1.5 kg, $p=0.0012$; enobosarm 3 mg 群 1.0 kg, $p=0.046$), プラセボ群では LBM の有意な変化は認められなかった (中央値 0.02 kg, $p=0.88$). 薬剤に関連した重篤な AE は認められなかった (Dobs et al., 2013). 進行 NSCLC 患者を対象とした enobosarm 3 mg の第 III 相臨床試験である POWER 1 (P1; NCT01355497) 及び POWER 2 (P2; NCT01355484) の 2 試験が終了しており, その結果が学会で発表されたが, すべての結果はまだ公表されていない (Crawford et al., 2014; Crawford, 2016). いずれの試験でも, enobosarm に LBM の有意な増加との関連が認められた. 体重はそれでも減少したが, P1 試験において, enobosarm 群ではプラセボ群よりも減少速度が遅かった. しかし, 身体機能 (階段を上る力) に対する作用については, 試験間で一貫性がなかった. この項目は, 米国 FDA によって求められている主要転帰の 1 つであったことから, がん悪液質に対する enobosarm の今後の臨床開発については, 現時点で不透明である (Garber, 2016).

抗炎症療法

MABp1 (Xilonix) は, ヒトからクローニングされた, 炎症性サイトカインインターロイキン 1α (IL- 1α) を標的とする, ファーストインクラスのモノクローナル抗体である. 転移性がん患者を対象とした非盲検第 I 相試験において, MABp1 は忍容性が高く, 用量制限毒性がないことが見出された (Hong et al., 2014). Hong らは, この第 I 相試験の対象患者の一部である, 全ての標準治療に抵抗性を示した NSCLC 患者について報告した. MABp1 は忍容性が高く, LBM の増加と, 疼痛, 疲労, 食欲の症状改善をもたらした (Hong et al., 2015). 悪液質 (過去 6 ヶ月間に全体重減少 $\geq 5\%$) を呈する進行大腸がん (CRC) 患者を対象に, MABp1 を MA と比較する非盲検第 III 相試験が実施され, 予備的結果が学会で報告されている (Fisher, 2015). 患者 40 例が登録されたが, 試験はその後中断され, スクリーニング不適格症例を減らすために選択基準が修正された. MA 投与群では, OS 中央値が 39% 短く (2.0 vs. 2.8 ヶ月), 死亡リスク上昇の傾向が認められた (ハザード比 2.17, $p=0.17$). MA 投与患者において, 身体機能及び社会的な役割機能が悪化した一方 (変化の中央値それぞれ -13.3 [$p=0.02$], -16.7 [$p=0.02$]), MABp1 投与患者ではこれらの機能の低下は認められなかった (変化の中央値それぞれ 0 [$p=0.88$], 0 [$p=0.69$]). MABp1 群において, インフュージョン反応, AE による中止, 関連する SAE は認められなかった. しかし, 症例集積が困難であるため, 治験責任医師らは現在, 悪液質の要素を除いた登録基準に簡略化し, 修正

された第 III 相プロトコールを使用して、進行 CRC 患者集団を対象に MABp1 の試験を継続している (NCT01767857) (Doyle, 2015 ; Fisher, 2015)。

JAK-STAT 経路は、IL-6 や TNF- α などの炎症性サイトカインの主要な調節因子であり、がん悪液質の機序に重要な役割を果たす (第 II 章参照)。ルキシソリチニブは、経口 JAK1/JAK2 阻害薬である。第 III 相試験 COMFORT (COntrolled MyeloFibrosis Study with ORal JAK Inhibitor Therapy) -I (Verstovsek et al., 2012) 及び COMFORT-II (Harrison et al., 2012) の 2 試験では、慢性フィラデルフィア染色体陰性骨髄増殖性腫瘍である中間-2 リスク又は高リスクの骨髄線維症を有する患者において、ルキシソリチニブ投与により、脾体積が有意に減少し、症状と QOL が改善した。ルキシソリチニブは、プラセボ (Verstovsek et al., 2012 ; Verstovsek et al., 2013) 及び当時の最善の治療 (Cervantes et al., 2013) と比較して、生存を改善する効果をもたらした。さらに、ルキシソリチニブ投与により、TNF- α , IL-6, CRP などの炎症マーカーの血漿中濃度が低下することが示されている (Verstovsek et al., 2012)。COMFORT-I 試験の長期データの事後解析において、ルキシソリチニブ投与患者では体重が徐々に増加し、プラセボ投与患者では経時的に体重が減少した (24 週の時点で 3.9 kg vs. 1.9 kg, $p < 0.0001$) (Mesa et al., 2015)。ルキシソリチニブ群においては、体重が 36 週前後でプラトーに達したように見え、96 週時点でのベースラインからの平均体重増加量は 5.7 kg であった。全体でルキシソリチニブ投与患者 149 例 (96.1%) において、試験中のどこかで体重増加が認められた。ルキシソリチニブ投与患者における体重の増加から、ルキシソリチニブが COMFORT-I ではプラセボと比べて、また COMFORT-II では利用可能な最善の治療と比べて、OS の改善をもたらしたことにある程度説明が付く (Mesa et al., 2015)。がん悪液質の治療としてルキシソリチニブを検討する臨床試験では、現在症例登録が進められている (NCT02072057)。

集学的治療

がん悪液質を有効に治療するためには、薬物療法、栄養サポート、運動療法、心理社会的介入などを含めた集学的なアプローチが必要であるという議論が高まっている (図 9) (Borg et al., 2015 ; Del Fabbro, 2015 ; Fearon et al., 2013 ; Fearon, 2008 ; Meriggi, 2015)。

がん悪液質を栄養療法のみで治療することはできないが (Balstad et al., 2014 ; Fearon and Strasser et al., 2011), 栄養療法は、エネルギー摂取量と QOL を向上させるために、集学的な治療戦略に欠かせない部分である (Balstad et al., 2014 ; Madeddu et al., 2015b)。高エネルギー食品の摂取量を増やすこと、食事の回数を増やすこと、あるいは経口液体栄養補助食品を使用することなどの食事カウンセリングが、エネルギー摂取量と体重に影響を及ぼす可能性がある (Balstad et al., 2014)。さらに、上述のように、EPA などの n-3 FA を含有する栄養補助食品が、がん悪液質患者に有益となる可能性がある。EPA は、蛋白合成や蛋白分解などに影響があると考えられ、これらはがん悪液質の病因に関与する生物学的機序である、(Murphy et al., 2011b)。食欲不振がある又は腫瘍に伴う閉塞により摂食が妨げられている場合には、経腸 (EN) 又は非経口 (PN) 補給により栄養を投与することができるが、レビュー

一やガイドラインでは, 進行がんにおける PN 又は EN の有益性は限定的と結論付けられている (Koretz, 2007 ; Radbruch et al., 2010). 栄養療法は, がん悪液質の早期, すなわち前悪液質の段階で, 悪液質の予防に特に有用となる可能性があるが, この分野ではさらなる研究が必要である (Balstad et al., 2014 ; Fearon et al., 2013 ; Fearon and Strasser et al., 2011).

運動は, がん悪液質患者の筋肉量及び筋力, 身体機能, 疲労, QOL を改善させる可能性がある (Grande et al., 2015 ; Maddocks et al., 2012 ; Stene et al., 2013). 運動は, 筋代謝, インスリン感受性, 炎症の程度を調節することによって効果を発揮する (Maddocks et al., 2013 ; Maddocks et al., 2012). この領域ではこれまで, 運動療法に強い論理的根拠があるにもかかわらず, ごくわずかな臨床試験しか実施されていない (Grande et al., 2015).

がん悪液質は, 患者とその家族の両者の感情的及び社会的満足度に負の影響を及ぼす (第 I 章及び第 III 章を参照) (Hopkinson, 2014 ; Oberholzer et al., 2013 ; Reid, 2014 ; Wheelwright et al., 2016). 集学的治療の一環として心理社会的支援を行うことで, 苦痛と葛藤が緩和され, 自己管理が促進され, 他の治療要素のコンプライアンスが向上する可能性がある (Hopkinson, 2014). がん悪液質患者とその家族 (介護者) に対する心理社会的, 教育的, コミュニケーション的な介入の開発と評価が始まっている (Reid, 2014). 最近の小規模研究では, Macmillan Approach to Weight and Eating (MAWE) を用いて, 心理社会的介入による, 進行がん患者の介護者における体重及び摂食に関連した苦痛の緩和が評価された. MAWE は看護師が行う介入であり, 次の 5 つの要素がある: 1) 体重減少のタブーを破る, 2) 物語を修復する, 3) 葛藤に対処する, 4) 十分に食べるための助言を行う, 5) 自己管理を支援する (Hopkinson et al., 2013). MAWE を経験した介護者では, がん患者の体重及び摂食に関して感じていた苦痛が改善され, 定性的解析では, MAWE は, 情報, 安心, 自己管理の支援を提供することによって, 介護者をサポートする可能性があることが示された. がん悪液質患者とその家族介護者のための心理教育的 DVD が RCT で検討されており, 現在症例の登録が進められている (Reid et al., 2014).

がん悪液質の集学的アプローチに関する臨床研究はまだ始まったばかりであり, 臨床試験の多くで, 介入が単独で分析されている (Borg et al., 2015 ; Molino et al., 2014b). Pre-MENAC 試験 (NCT01419145) は, 悪液質に対する運動・栄養・抗炎症療法による集学的治療の忍容性試験であり, その結果が最近学会で発表された (Kaasa et al., 2015). この第 II 相試験では, 緩和的化学療法が開始される予定の進行肺がん又は膵がん患者が, 集学的介入 (運動, 抗炎症療法, 高エネルギー栄養補助食品と食事の助言の併用) を行う群 (治療群) 又は標準がん治療を行う群 (対照群) に無作為に割り付けられた. 治療群において患者の体重が増加した一方 (0.91%), 対照群では体重が減少した (-2.12% ; $p < 0.001$) (41 例). 対照群では治療群と比べて, 筋肉の減少が 2.2%大きかった ($p = 0.69$). 身体活動量を複数回測定された患者については, 身体活動量に統計学的有意差は認められなかった (22 例). 化学療法を受ける進行がん患者を対象に, この集学的介入と標準治療の併用群と標準治療単独群とで, 悪液質予防/軽減効果を比較する第 III 相無作為化非盲検試験 (MENAC 試験) が, 現在実施さ

れている (NCT02330926).

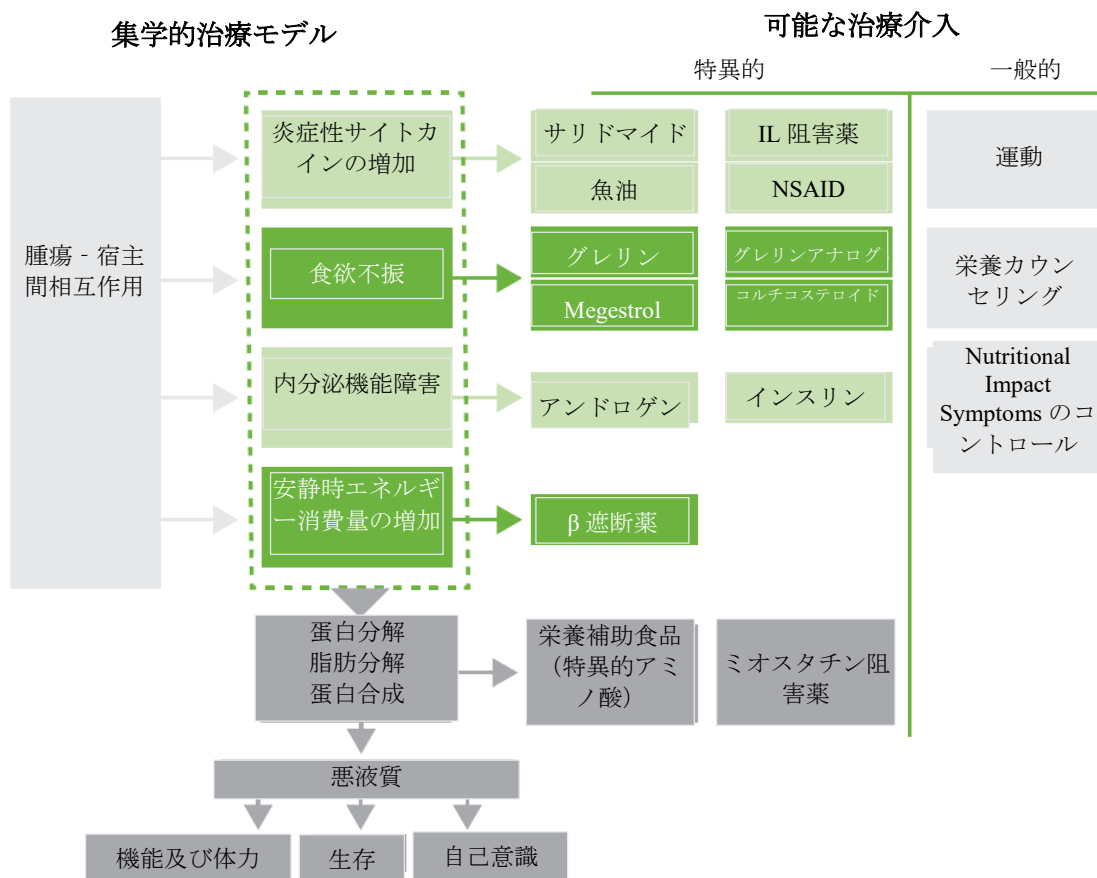


図 9 がん悪液質症候群のマネジメントとして提唱されているモデル

Del Fabbro, 2015 より許可を得て転載. © 2016 American Society of Clinical Oncology. 無断複写・複製・転載を禁ず.

Reprinted with permission. © 2015 American Society of Clinical Oncology.

All rights reserved. Del Fabbro: 2015 Educational Book35: e229-237.

結論

悪液質という疾患特有の課題はあるものの、治療においては現在大きな進歩があり、いくつかの臨床試験の結果も待望されている。近い将来、がん患者の悪液質症候群を予防・治療する有効で、集学的かつ個別化された介入が使用可能となり、患者転帰と QOL の改善に役立つことが期待される。

References

- Aapro, M., Arends, J., Bozzetti, F., Fearon, K., Grunberg, S.M., Herrstedt, J., Hopkinson, J., Jacquelin-Ravel, N., Jatoi, A., Kaasa, S., et al. (2014). Early recognition of malnutrition and cachexia in the cancer patient: a position paper of a European School of Oncology Task Force. *Ann Oncol* 25, 1492-1499.
- Acunzo, M., and Croce, C.M. (2015). MicroRNA in cancer and cachexia—a mini-review. *J Infect Dis* 212 Suppl 1, S74-77.
- Agustsson, T., Ryden, M., Hoffstedt, J., van Harmelen, V., Dicker, A., Laurencikiene, J., Isaksson, B., Permert, J., and Arner, P. (2007). Mechanism of increased lipolysis in cancer cachexia. *Cancer Res* 67, 5531-5537.
- Amano, K., Maeda, I., Morita, T., Okajima, Y., Hama, T., Aoyama, M., Kizawa, Y., Tsuneto, S., Shima, Y., and Miyashita, M. (2016a). Eating-related distress and need for nutritional support of families of advanced cancer patients: a nationwide survey of bereaved family members. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, doi:10.1002/jcsm.12102.
- Amano, K., Maeda, I., Morita, T., Tatara, R., Katayama, H., Uno, T., and Takagi, I. (2016b). Need for nutritional support, eating-related distress and experience of terminally ill patients with cancer: a survey in an inpatient hospice. *BMJ Support Palliat Care* 6, 373- 376.
- Amirouche, A., Durieux, A.C., Banzet, S., Koulmann, N., Bonnefoy, R., Mouret, C., Bigard, X., Peinnequin, A., and Freyssen, D. (2009). Down-regulation of Akt/mammalian target of rapamycin signaling pathway in response to myostatin overexpression in skeletal muscle. *Endocrinology* 150, 286-294.
- Andreyev, H.J., Norman, A.R., Oates, J., and Cunningham, D. (1998). Why do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancies? *Eur J Cancer* 34, 503-509.
- Antoun, S., Baracos, V.E., Birdsell, L., Escudier, B., and Sawyer, M.B. (2010). Low body mass index and sarcopenia associated with dose-limiting toxicity of sorafenib in patients with renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 21, 1594-1598.
- Aoyagi, T., Terracina, K.P., Raza, A., Matsubara, H., and Takabe, K. (2015). Cancer cachexia, mechanism and treatment. *World J Gastrointest Oncol* 7, 17-29.
- Argiles, J.M., Lopez-Soriano, J., Almendro, V., Busquets, S., and Lopez-Soriano, F.J. (2005). Cross-talk between skeletal muscle and adipose tissue: a link with obesity? *Med Res Rev* 25, 49-65.
- Argiles, J.M., Busquets, S., Toledo, M., and Lopez-Soriano, F.J. (2009). The role of cytokines in cancer cachexia. *Curr Opin Support Palliat Care* 3, 263-268.
- Argiles, J.M., Lopez-Soriano, F.J., Toledo, M., Betancourt, A., Serpe, R., and Busquets, S. (2011).

- The cachexia score (CASCO): a new tool for staging cachectic cancer patients. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2, 87-93.
- Argiles, J.M., and Stemmler, B. (2013). The potential of ghrelin in the treatment of cancer cachexia. *Expert Opin Biol Ther* 13, 67-76.
- Argiles, J.M., Anguera, A., and Stemmler, B. (2013). A new look at an old drug for the treatment of cancer cachexia: megestrol acetate. *Clin Nutr* 32, 319-324.
- Argiles, J.M., Busquets, S., Stemmler, B., and Lopez-Soriano, F.J. (2014). Cancer cachexia: understanding the molecular basis. *Nat Rev Cancer* 14, 754-762.
- Arthur, S.T., Noone, J.M., Van Doren, B.A., Roy, D., and Blanchette, C.M. (2014). One-year prevalence, comorbidities and cost of cachexia-related inpatient admissions in the USA. *Drugs Context* 3, 212265.
- Bachmann, J., Heiligensetzer, M., Krakowski-Roosen, H., Buchler, M.W., Friess, H., and Martignoni, M.E. (2008). Cachexia worsens prognosis in patients with resectable pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg* 12, 1193-1201.
- Balstad, T.R., Solheim, T.S., Strasser, F., Kaasa, S., and Bye, A. (2014). Dietary treatment of weight loss in patients with advanced cancer and cachexia: a systematic literature review. *Crit Rev Oncol Hematol* 91, 210-221.
- Baracos, V.E., DeVivo, C., Hoyle, D.H., and Goldberg, A.L. (1995). Activation of the ATP-ubiquitin-proteasome pathway in skeletal muscle of cachectic rats bearing a hepatoma. *Am J Physiol* 268, E996-1006.
- Baracos, V.E., Reiman, T., Mourtzakis, M., Gioulbasanis, I., and Antoun, S. (2010). Body composition in patients with non-small cell lung cancer: a contemporary view of cancer cachexia with the use of computed tomography image analysis. *Am J Clin Nutr* 91, 1133S-1137S.
- Barber, M.D., Ross, J.A., and Fearon, K.C. (1999). Changes in nutritional, functional, and inflammatory markers in advanced pancreatic cancer. *Nutr Cancer* 35, 106-110.
- Barret, M., Antoun, S., Dalban, C., Malka, D., Mansourbakht, T., Zaanani, A., Latko, E., and Taieb, J. (2014). Sarcopenia is linked to treatment toxicity in patients with metastatic colorectal cancer. *Nutr Cancer* 66, 583-589.
- Batista, M.L., Jr., Neves, R.X., Peres, S.B., Yamashita, A.S., Shida, C.S., Farmer, S.R., and Seelaender, M. (2012a). Heterogeneous time-dependent response of adipose tissue during the development of cancer cachexia. *J Endocrinol* 215, 363-373.
- Batista, M.L., Jr., Peres, S.B., McDonald, M.E., Alcantara, P.S., Olivan, M., Otoch, J.P., Farmer, S.R., and Seelaender, M. (2012b). Adipose tissue inflammation and cancer cachexia: possible role of nuclear transcription factors. *Cytokine* 57, 9-16.
- Batista, M.L., Jr., Olivan, M., Alcantara, P.S., Sandoval, R., Peres, S.B., Neves, R.X., Silverio, R.,

- Maximiano, L.F., Otoch, J.P., and Seelaender, M. (2013). Adipose tissue-derived factors as potential biomarkers in cachectic cancer patients. *Cytokine* 61, 532-539.
- Belizario, J.E., Lorite, M.J., and Tisdale, M.J. (2001). Cleavage of caspases-1, -3, -6, -8 and -9 substrates by proteases in skeletal muscles from mice undergoing cancer cachexia. *Br J Cancer* 84, 1135-1140.
- Bellera, C.A., Rainfray, M., Mathoulin-Pelissier, S., Mertens, C., Delva, F., Fonck, M., and Soubeyran, P.L. (2012). Screening older cancer patients: first evaluation of the G-8 geriatric screening tool. *Ann Oncol* 23, 2166-2172.
- Benny Klimek, M.E., Aydogdu, T., Link, M.J., Pons, M., Koniaris, L.G., and Zimmers, T.A. (2010). Acute inhibition of myostatin-family proteins preserves skeletal muscle in mouse models of cancer cachexia. *Biochem Biophys Res Commun* 391, 1548-1554.
- Bhasin, S., Storer, T.W., Berman, N., Callegari, C., Clevenger, B., Phillips, J., Bunnell, T.J., Tricker, R., Shirazi, A., and Casaburi, R. (1996). The effects of supraphysiologic doses of testosterone on muscle size and strength in normal men. *N Engl J Med* 335, 1-7.
- Bing, C. (2011). Lipid mobilization in cachexia: mechanisms and mediators. *Curr Opin Support Palliat Care* 5, 356-360.
- Blauwhoff-Buskermolen, S., de van der Schueren, M.A., Verheul, H.M., and Langius, J.A. (2014). 'Pre-cachexia': a non-existing phenomenon in cancer? *Ann Oncol* 25, 1668-1669.
- Blay, J.Y., Negrier, S., Combaret, V., Attali, S., Goillot, E., Merrouche, Y., Mercatello, A., Ravault, A., Tourani, J.M., Moskvitchenko, J.F., *et al.* (1992). Serum level of interleukin 6 as a prognosis factor in metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Res* 52, 3317-3322.
- Blum, D., and Strasser, F. (2011). Cachexia assessment tools. *Curr Opin Support Palliat Care* 5, 350-355.
- Blum, D., Stene, G.B., Solheim, T.S., Fayers, P., Hjermstad, M.J., Baracos, V.E., Fearon, K., Strasser, F., Kaasa, S., and Euro, I. (2014). Validation of the Consensus-definition for cancer cachexia and evaluation of a classification model—a study based on data from an international multicentre project (EPCRC-CSA). *Ann Oncol* 25, 1635-1642.
- Bonetto, A., Penna, F., Minero, V.G., Reffo, P., Bonelli, G., Baccino, F.M., and Costelli, P. (2009). Deacetylase inhibitors modulate the myostatin/follistatin axis without improving cachexia in tumor-bearing mice. *Curr Cancer Drug Targets* 9, 608-616.
- Bonetto, A., Aydogdu, T., Kunzevitzky, N., Guttridge, D.C., Khuri, S., Koniaris, L.G., and Zimmers, T.A. (2011). STAT3 activation in skeletal muscle links muscle wasting and the acute phase response in cancer cachexia. *PLoS One* 6, e22538.
- Borg, J.J., Anker, S.D., Rosano, G., Serracino-Inglott, A., and Strasser, F. (2015). Multimodal management as requirement for the clinical use of anticachexia drugs - a regulatory and a clinical perspective. *Curr Opin Support Palliat Care* 9, 333-345.

- Bossola, M., Muscaritoli, M., Costelli, P., Bellantone, R., Pacelli, F., Busquets, S., Argiles, J., Lopez-Soriano, F.J., Civello, I.M., Baccino, F.M., *et al.* (2001). Increased muscle ubiquitin mRNA levels in gastric cancer patients. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 280, R1518-1523.
- Bossola, M., Muscaritoli, M., Costelli, P., Grieco, G., Bonelli, G., Pacelli, F., Rossi Fanelli, F., Doglietto, G.B., and Baccino, F.M. (2003). Increased muscle proteasome activity correlates with disease severity in gastric cancer patients. *Ann Surg* 237, 384-389.
- Bower, P., Brueton, V., Gamble, C., Treweek, S., Smith, C.T., Young, B., and Williamson, P. (2014). Interventions to improve recruitment and retention in clinical trials: a survey and workshop to assess current practice and future priorities. *Trials* 15, 399.
- Bozzetti, F. (2010). Basics in clinical nutrition: Nutritional support in cancer. *e-SPEN* 5, e148-e152.
- Bozzetti, F. (2013). Nutritional support of the oncology patient. *Crit Rev Oncol Hematol* 87, 172-200.
- Bozzetti, F., and Mariani, L. (2009). Defining and classifying cancer cachexia: a proposal by the SCRINIO Working Group. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 33, 361-367.
- Bruera, E., Roca, E., Cedaro, L., Carraro, S., and Chacon, R. (1985). Action of oral methylprednisolone in terminal cancer patients: a prospective randomized double-blind study. *Cancer Treat Rep* 69, 751-754.
- Bruera, E., Kuehn, N., Miller, M.J., Selmsler, P., and Macmillan, K. (1991). The Edmonton Symptom Assessment System (ESAS): a simple method for the assessment of palliative care patients. *J Palliat Care* 7, 6-9.
- Buccheri, G., and Ferrigno, D. (2001). Importance of weight loss definition in the prognostic evaluation of non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 34, 433-440.
- Burney, B.O., Hayes, T.G., Smiechowska, J., Cardwell, G., Papusha, V., Bhargava, P., Konda, B., Auchus, R.J., and Garcia, J.M. (2012). Low testosterone levels and increased inflammatory markers in patients with cancer and relationship with cachexia. *J Clin Endocrinol Metab* 97, E700-709.
- Busquets, S., Deans, C., Figueras, M., Moore-Carrasco, R., Lopez-Soriano, F.J., Fearon, K.C., and Argiles, J.M. (2007). Apoptosis is present in skeletal muscle of cachectic gastro-intestinal cancer patients. *Clin Nutr* 26, 614-618.
- Busquets, S., Toledo, M., Orpi, M., Massa, D., Porta, M., Capdevila, E., Padilla, N., Frailis, V., Lopez-Soriano, F.J., Han, H.Q., *et al.* (2012). Myostatin blockage using actRIIB antagonism in mice bearing the Lewis lung carcinoma results in the improvement of muscle wasting and physical performance. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 3, 37-43.
- Caissie, A., Culleton, S., Nguyen, J., and Zhang, L. (2011). What QLQ-C15-PAL symptoms matter most for overall quality of life in patients with advanced cancer? *World J Oncol* 2, 166-174.

- Caldwell, P.H., Hamilton, S., Tan, A., and Craig, J.C. (2010). Strategies for increasing recruitment to randomised controlled trials: systematic review. *PLoS Med* 7, e1000368.
- Cancer Cachexia Hub (a). How serious is cancer cachexia? Available from <http://www.cancercachexia.com/how-serious-is-cancer-cachexia> Accessed August 2016.
- Cancer Cachexia Hub (b). Recognizing cancer cachexia. Available from <http://www.cancercachexia.com/recognizing-cancer-cachexia> Accessed August 2016.
- Cancer Cachexia Hub (c). Nutritional Impact Symptoms (NIS). Available from http://www.cancercachexia.com/hot-topics/94_nutritional-impact-symptoms-nis Accessed August 2016.
- Cervantes, F., Vannucchi, A.M., Kiladjian, J.J., Al-Ali, H.K., Sirulnik, A., Stalbovskaya, V., McQuitty, M., Hunter, D.S., Levy, R.S., Passamonti, F., *et al.* (2013). Three-year efficacy, safety, and survival findings from COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy for myelofibrosis. *Blood* 122, 4047-4053.
- Chacon-Cabrera, A., Fermoselle, C., Urtreger, A.J., Mateu-Jimenez, M., Diamant, M.J., de Kier Joffe, E.D., Sandri, M., and Barreiro, E. (2014). Pharmacological strategies in lung cancer-induced cachexia: effects on muscle proteolysis, autophagy, structure, and weakness. *J Cell Physiol* 229, 1660-1672.
- Chen, J.L., Walton, K.L., Winbanks, C.E., Murphy, K.T., Thomson, R.E., Makanji, Y., Qian, H., Lynch, G.S., Harrison, C.A., and Gregorevic, P. (2014). Elevated expression of activins promotes muscle wasting and cachexia. *FASEB J* 28, 1711-1723.
- Chlebowski, R.T., and Heber, D. (1982). Hypogonadism in male patients with metastatic cancer prior to chemotherapy. *Cancer Res* 42, 2495-2498.
- Churm, D., Andrew, I.M., Holden, K., Hildreth, A.J., and Hawkins, C. (2009). A questionnaire study of the approach to the anorexia-cachexia syndrome in patients with cancer by staff in a district general hospital. *Support Care Cancer* 17, 503-507.
- Claessens, F., Denayer, S., Van Tilborgh, N., Kerkhofs, S., Helsen, C., and Haelens, A. (2008). Diverse roles of androgen receptor (AR) domains in AR-mediated signaling. *Nucl Recept Signal* 6, e008.
- Cooper, A.B., Slack, R., Fogelman, D., Holmes, H.M., Petzel, M., Parker, N., Balachandran, A., Garg, N., Ngo-Huang, A., Varadhachary, G., *et al.* (2015). Characterization of anthropometric changes that occur during neoadjuvant therapy for potentially resectable pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol* 22, 2416-2423.
- Costelli, P., De Tullio, R., Baccino, F.M., and Melloni, E. (2001). Activation of Ca(2+)-dependent proteolysis in skeletal muscle and heart in cancer cachexia. *Br J Cancer* 84, 946-950.
- Costelli, P., Bossola, M., Muscaritoli, M., Grieco, G., Bonelli, G., Bellantone, R., Doglietto, G.B., Baccino, F.M., and Rossi Fanelli, F. (2002). Anticytokine treatment prevents the increase in the

- activity of ATP-ubiquitin- and Ca(2+)-dependent proteolytic systems in the muscle of tumour-bearing rats. *Cytokine* 19, 1-5.
- Costelli, P., Muscaritoli, M., Bossola, M., Penna, F., Reffo, P., Bonetto, A., Busquets, S., Bonelli, G., Lopez-Soriano, F.J., Doglietto, G.B., *et al.* (2006). IGF-1 is downregulated in experimental cancer cachexia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 291, R674-683.
- Costelli, P., Muscaritoli, M., Bonetto, A., Penna, F., Reffo, P., Bossola, M., Bonelli, G., Doglietto, G.B., Baccino, F.M., and Rossi Fanelli, F. (2008). Muscle myostatin signalling is enhanced in experimental cancer cachexia. *Eur J Clin Invest* 38, 531-538.
- Couch, M.E., Dittus, K., Toth, M.J., Willis, M.S., Guttridge, D.C., George, J.R., Barnes, C.A., Gourin, C.G., and Der-Torossian, H. (2015). Cancer cachexia update in head and neck cancer: Definitions and diagnostic features. *Head Neck* 37, 594-604.
- Cousin, S., Hollebecque, A., Koscielny, S., Mir, O., Varga, A., Baracos, V.E., Soria, J.C., and Antoun, S. (2014). Low skeletal muscle is associated with toxicity in patients included in phase I trials. *Invest New Drugs* 32, 382-387.
- Crawford, J., Johnston, M.A., Taylor, R.P., Dalton, J.T., and Steiner, M.S. (2014). Enobosarm and lean body mass in patients with non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 32, 5s abstr 9618.
- Crawford, J. (2016). Clinical results in cachexia therapeutics. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 16, 199-204.
- Cray, C., Zaias, J., and Altman, N.H. (2009). Acute phase response in animals: a review. *Comp Med* 59, 517-526.
- Currow, D.C., Temel, J.S., Fearon, K., Yan, Y., Friend, J., and Pickar-Abernethy, A. (2015). A safety extension study of anamorelin in advanced non-small cell lung cancer patients with cachexia: ROMANA 3. *J Clin Oncol* 33, abstr e20715.
- Cushen, S.J., Power, D.G., Teo, M.Y., Maceneaney, P., Maher, M.M., McDermott, R., O'Sullivan, K., and Ryan, A.M. (2014). Body composition by computed tomography as a predictor of toxicity in patients with renal cell carcinoma treated with sunitinib. *Am J Clin Oncol*, doi:10.1097/COC.0000000000000061.
- Davis, M., Lasheen, W., Walsh, D., Mahmoud, F., Bicanovsky, L., and Lagman, R. (2012). A Phase II dose titration study of thalidomide for cancer-associated anorexia. *J Pain Symptom Manage* 43, 78-86.
- Deans, C., and Wigmore, S.J. (2005). Systemic inflammation, cachexia and prognosis in patients with cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 8, 265-269.
- DeJong, C.H., Busquets, S., Moses, A.G., Schrauwen, P., Ross, J.A., Argiles, J.M., and Fearon, K.C. (2005). Systemic inflammation correlates with increased expression of skeletal muscle ubiquitin but not uncoupling proteins in cancer cachexia. *Oncol Rep* 14, 257-263.
- Del Fabbro, E. (2010). More is better: a multimodality approach to cancer cachexia.

- Oncologist 15, 119-121.
- Del Fabbro, E. (2015). Current and future care of patients with the cancer anorexia-cachexia syndrome. American Society Clinical Oncology (ASCO) Educational Book 35, e229-237.
- Del Fabbro, E., Hui, D., Dalal, S., Dev, R., Nooruddin, Z.I., and Bruera, E. (2011). Clinical outcomes and contributors to weight loss in a cancer cachexia clinic. *J Palliat Med* 14, 1004-1008.
- Del Fabbro, E., Borneman, T., Graffigna, G., and Ceccini, I. (2014). The importance of communication about cachexia as experienced by patients and caregivers: a qualitative cross-cultural study. ASCO Palliative Care in Oncology Symposium, Boston 24-25 October 2014. *J Clin Oncol* 32, (suppl 31; abstr 37).
- Del Fabbro, E., Jatoi, A., Davis, M., Fearon, K., di Tomasso, J., and Vigano, A. (2015). Health professionals' attitudes toward the detection and management of cancer-related anorexia-cachexia syndrome, and a proposal for standardized assessment. *J Community Support Oncol* 13, 181-187.
- Del Ferraro, C., Grant, M., Koczywas, M., and Dorr-Uyemura, L.A. (2012). Management of anorexia-cachexia in late stage lung cancer patients. *J Hosp Palliat Nurs* 14, doi:10.1097/NJH.0b013e31825f3470.
- Dewey, A., Baughan, C., Dean, T., Higgins, B., and Johnson, I. (2007). Eicosapentaenoic acid (EPA, an omega-3 fatty acid from fish oils) for the treatment of cancer cachexia. *Cochrane Database Syst Rev*, CD004597.
- Dewys, W.D., Begg, C., Lavin, P.T., Band, P.R., Bennett, J.M., Bertino, J.R., Cohen, M.H., Douglass, H.O., Jr., Engstrom, P.F., Ezdinli, E.Z., *et al.* (1980). Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Med* 69, 491-497.
- Dobs, A.S., Boccia, R.V., Croot, C.C., Gabrail, N.Y., Dalton, J.T., Hancock, M.L., Johnston, M.A., and Steiner, M.S. (2013). Effects of enobosarm on muscle wasting and physical function in patients with cancer: a double-blind, randomised controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol* 14, 335-345.
- Donohoe, C.L., Ryan, A.M., and Reynolds, J.V. (2011). Cancer cachexia: mechanisms and clinical implications. *Gastroenterol Res Pract* 2011, 601434.
- Doyle, C. (2015). Investigational drug for cachexia appears to improve survival results. *Journal of Hematology Oncology Pharmacy* 8.
- Durieux, A.C., Amirouche, A., Banzet, S., Koulmann, N., Bonnefoy, R., Padeloup, M., Mouret, C., Bigard, X., Peinnequin, A., and Freyssenet, D. (2007). Ectopic expression of myostatin induces atrophy of adult skeletal muscle by decreasing muscle gene expression. *Endocrinology* 148, 3140-3147.
- EORTC QLQ-C30 Available from <http://groups.eortc.be/qol/eortc-qlq-c30> Accessed

September 2015.

EORTC QOL Module for Cancer Cachexia (QLQ-CAX24) Available from <http://groups.eortc.be/qol/eortc-qol-module-cancer-cachexia-qlq-cax24> Accessed August 2016.

Evans, W.J., Morley, J.E., Argiles, J., Bales, C., Baracos, V., Guttridge, D., Jatoi, A., Kalantar-Zadeh, K., Lochs, H., Mantovani, G., *et al.* (2008). Cachexia: a new definition. *Clin Nutr* 27, 793-799.

Falconer, J.S., Fearon, K.C., Ross, J.A., Elton, R., Wigmore, S.J., Garden, O.J., and Carter, D.C. (1995). Acute-phase protein response and survival duration of patients with pancreatic cancer. *Cancer* 75, 2077-2082.

Fearon, K.C. (2008). Cancer cachexia: developing multimodal therapy for a multidimensional problem. *Eur J Cancer* 44, 1124-1132.

Fearon, K.C., Voss, A.C., Hustead, D.S., and Cancer Cachexia Study Group. (2006). Definition of cancer cachexia: effect of weight loss, reduced food intake, and systemic inflammation on functional status and prognosis. *Am J Clin Nutr* 83, 1345-1350.

Fearon, K., Strasser, F., Anker, S.D., Bosaeus, I., Bruera, E., Fainsinger, R.L., Jatoi, A., Loprinzi, C., MacDonald, N., Mantovani, G., *et al.* (2011). Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol* 12, 489-495.

Fearon, K.C., Glass, D.J., and Guttridge, D.C. (2012). Cancer cachexia: mediators, signaling, and metabolic pathways. *Cell Metab* 16, 153-166.

Fearon, K., Arends, J., and Baracos, V. (2013). Understanding the mechanisms and treatment options in cancer cachexia. *Nat Rev Clin Oncol* 10, 90-99.

Fearon, K.C.H., Argiles, J.M., Baracos, V.E., Bernabei, R., Coats, A.J.S., Crawford, J., Deutz, N.E., Doehner, W., Evans, W.J., Ferrucci, L., *et al.* (2015). Request for regulatory guidance for cancer cachexia intervention trials. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* 6, 272-273.

Ferguson, M., Capra, S., Bauer, J., and Banks, M. (1999). Development of a valid and reliable malnutrition screening tool for adult acute hospital patients. *Nutrition* 15, 458-464.

Ferlay, J., Soerjomataram, I., Ervik, M., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., Parkin, D.M., Forman, D., and Bray, F. (2013). GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <http://globocan.iarc.fr> Accessed October 2015.

Figueroa-Clarevega, A., and Bilder, D. (2015). Malignant *Drosophila* tumors interrupt insulin signaling to induce cachexia-like wasting. *Dev Cell* 33, 47-55.

Finkelstein, J.S., Lee, H., Burnett-Bowie, S.A., Pallais, J.C., Yu, E.W., Borges, L.F., Jones, B.F., Barry, C.V., Wulczyn, K.E., Thomas, B.J., *et al.* (2013). Gonadal steroids and body composition, strength, and sexual function in men. *N Engl J Med* 369, 1011-1022.

Fiorelli, A., Vicidomini, G., Mazzella, A., Messina, G., Milione, R., Di Crescenzo, V.G., and Santini, M. (2014). The influence of body mass index and weight loss on outcome of elderly

- patients undergoing lung cancer resection. *Thorac Cardiovasc Surg* 62, 578-587.
- Fisher, G.A. (2015). A phase III study of xilonix in refractory colorectal cancer patients with weight loss. *J Clin Oncol* 33, abstr 685.
- Fox, K.M., Brooks, J.M., Gandra, S.R., Markus, R., and Chiou, C.F. (2009). Estimation of cachexia among cancer patients based on four definitions. *J Oncol* 2009, 693458.
- Fujita, J., Tsujinaka, T., Yano, M., Ebisui, C., Saito, H., Katsume, A., Akamatsu, K., Ohsugi, Y., Shiozaki, H., and Monden, M. (1996). Anti-interleukin-6 receptor antibody prevents muscle atrophy in colon-26 adenocarcinoma-bearing mice with modulation of lysosomal and ATP-ubiquitin-dependent proteolytic pathways. *Int J Cancer* 68, 637-643.
- Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Available from <http://www.facit.org> Accessed September 2015.
- Gallot, Y.S., Durieux, A.C., Castells, J., Desgeorges, M.M., Vernus, B., Plantureux, L., Remond, D., Jahnke, V.E., Lefai, E., Dardevet, D., *et al.* (2014). Myostatin gene inactivation prevents skeletal muscle wasting in cancer. *Cancer Res* 74, 7344-7356.
- Garber, K. (2016). No longer going to waste. *Nat Biotechnol* 34, 458-461.
- Garcia, J.M., Boccia, R.V., Graham, C.D., Yan, Y., Duus, E.M., Allen, S., and Friend, J. (2015). Anamorelin for patients with cancer cachexia: an integrated analysis of two phase 2, randomised, placebo-controlled, double-blind trials. *Lancet Oncol* 16, 108-116.
- Garcia, J.M., Li, H., Mann, D., Epner, D., Hayes, T.G., Marcelli, M., and Cunningham, G.R. (2006). Hypogonadism in male patients with cancer. *Cancer* 106, 2583-2591.
- Giannousi, Z., Gioulbasanis, I., Pallis, A.G., Xyrafas, A., Dalliani, D., Kalbakis, K., Papadopoulos, V., Mavroudis, D., Georgoulas, V., and Papandreou, C.N. (2012). Nutritional status, acute phase response and depression in metastatic lung cancer patients: correlations and association prognosis. *Support Care Cancer* 20, 1823-1829.
- Gioulbasanis, I., Georgoulas, P., Vlachostergios, P.J., Baracos, V., Ghosh, S., Giannousi, Z., Papandreou, C.N., Mavroudis, D., and Georgoulas, V. (2011). Mini Nutritional Assessment (MNA) and biochemical markers of cachexia in metastatic lung cancer patients: interrelations and associations with prognosis. *Lung Cancer* 74, 516-520.
- Go, S.I., Park, M.J., Song, H.N., Kang, M.H., Park, H.J., Jeon, K.N., Kim, S.H., Kim, M.J., Kang, J.H., and Lee, G.W. (2016). Sarcopenia and inflammation are independent predictors of survival in male patients newly diagnosed with small cell lung cancer. *Support Care Cancer* 24, 2075-2084.
- Gonzalez-Rey, E., Chorny, A., and Delgado, M. (2006). Therapeutic action of ghrelin in a mouse model of colitis. *Gastroenterology* 130, 1707-1720.
- Gordon, J.N., Trebble, T.M., Ellis, R.D., Duncan, H.D., Johns, T., and Goggin, P.M. (2005). Thalidomide in the treatment of cancer cachexia: a randomised placebo controlled trial. *Gut*

54, 540-545.

- Grande, A.J., Silva, V., and Maddocks, M. (2015). Exercise for cancer cachexia in adults: Executive summary of a Cochrane Collaboration systematic review. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 6, 208-211.
- Grobet, L., Pirotin, D., Farnir, F., Poncelet, D., Royo, L.J., Brouwers, B., Christians, E., Desmecht, D., Coignoul, F., Kahn, R., *et al.* (2003). Modulating skeletal muscle mass by postnatal, muscle-specific inactivation of the myostatin gene. *Genesis* 35, 227-238.
- Gu, W., Zhang, G., Sun, L., Ma, Q., Cheng, Y., Zhang, H., Shi, G., Zhu, Y., and Ye, D. (2015). Nutritional screening is strongly associated with overall survival in patients treated with targeted agents for metastatic renal cell carcinoma. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 6, 222-230.
- Guttridge, D. (2006). Molecular mechanisms of muscle wasting in cancer cachexia. *Nutritional Support in Cancer*, 1-13.
- Halliday, V., Porock, D., Arthur, A., Manderson, C., and Wilcock, A. (2012). Development and testing of a cancer appetite and symptom questionnaire. *J Hum Nutr Diet* 25, 217-224.
- Han, H.Q., Zhou, X., Mitch, W.E., and Goldberg, A.L. (2013). Myostatin/activin pathway antagonism: molecular basis and therapeutic potential. *Int J Biochem Cell Biol* 45, 2333- 2347.
- Harimoto, N., Shirabe, K., Yamashita, Y.I., Ikegami, T., Yoshizumi, T., Soejima, Y., Ikeda, T., Maehara, Y., Nishie, A., and Yamanaka, T. (2013). Sarcopenia as a predictor of prognosis in patients following hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 100, 1523- 1530.
- Harms, M., and Seale, P. (2013). Brown and beige fat: development, function and therapeutic potential. *Nat Med* 19, 1252-1263.
- Harrison, C., Kiladjian, J.J., Al-Ali, H.K., Gisslinger, H., Waltzman, R., Stalbovskaya, V., McQuitty, M., Hunter, D.S., Levy, R., Knoops, L., *et al.* (2012). JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med* 366, 787-798.
- Hawkins, C. (2000). Anorexia and anxiety in advanced malignancy: the relative problem. *J Hum Nutr Diet* 13, 113-117.
- Hein, L., Barsh, G.S., Pratt, R.E., Dzau, V.J., and Kobilka, B.K. (1995). Behavioural and cardiovascular effects of disrupting the angiotensin II type-2 receptor in mice. *Nature* 377, 744-747.
- Hess, L.M., Barakat, R., Tian, C., Ozols, R.F., and Alberts, D.S. (2007). Weight change during chemotherapy as a potential prognostic factor for stage III epithelial ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 107, 260-265.
- Hinsley, R., and Hughes, R. (2007). 'The reflections you get': an exploration of body image and cachexia. *Int J Palliat Nurs* 13, 84-89.
- Hitachi, K., and Tsuchida, K. (2013). Role of microRNAs in skeletal muscle hypertrophy.

- Front Physiol 4, 408.
- Hiura, Y., Takiguchi, S., Yamamoto, K., Takahashi, T., Kurokawa, Y., Yamasaki, M., Nakajima, K., Miyata, H., Fujiwara, Y., Mori, M., *et al.* (2012). Effects of ghrelin administration during chemotherapy with advanced esophageal cancer patients: a prospective, randomized, placebo-controlled phase 2 study. *Cancer* 118, 4785-4794.
- Holden, C.M. (1991). Anorexia in the terminally ill cancer patient: the emotional impact on the patient and the family. *Hosp J* 7, 73-84.
- Hong, D.S., Hui, D., Bruera, E., Janku, F., Naing, A., Falchook, G.S., Piha-Paul, S., Wheler, J.J., Fu, S., Tsimberidou, A.M., *et al.* (2014). MABp1, a first-in-class true human antibody targeting interleukin-1alpha in refractory cancers: an open-label, phase 1 dose-escalation and expansion study. *Lancet Oncol* 15, 656-666.
- Hong, D.S., Janku, F., Naing, A., Falchook, G.S., Piha-Paul, S., Wheler, J.J., Fu, S., Tsimberidou, A.M., Stecher, M., Mohanty, P., *et al.* (2015). Xilonix, a novel true human antibody targeting the inflammatory cytokine interleukin-1 alpha, in non-small cell lung cancer. *Invest New Drugs* 33, 621-631.
- Hopkinson, J.B. (2007). How people with advanced cancer manage changing eating habits. *J Adv Nurs* 59, 454-462.
- Hopkinson, J.B. (2010). The emotional aspects of cancer anorexia. *Curr Opin Support Palliat Care* 4, 254-258.
- Hopkinson, J.B. (2014). Psychosocial impact of cancer cachexia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 5, 89-94.
- Hopkinson, J.B. (2016). Food connections: A qualitative exploratory study of weight- and eating-related distress in families affected by advanced cancer. *Eur J Oncol Nurs* 20, 87- 96.
- Hopkinson, J., and Corner, J. (2006). Helping patients with advanced cancer live with concerns about eating: a challenge for palliative care professionals. *J Pain Symptom Manage* 31, 293-305.
- Hopkinson, J., Wright, D., and Corner, J. (2006). Exploring the experience of weight loss in people with advanced cancer. *J Adv Nurs* 54, 304-312.
- Hopkinson, J.B., Fenlon, D.R., and Foster, C.L. (2013). Outcomes of a nurse-delivered psychosocial intervention for weight- and eating-related distress in family carers of patients with advanced cancer. *Int J Palliat Nurs* 19, 116, 118-123.
- Hopkinson, J.B., and Richardson, A. (2015). A mixed-methods qualitative research study to develop a complex intervention for weight loss and anorexia in advanced cancer: the Family Approach to Weight and Eating. *Palliat Med* 29, 164-176.
- Huillard, O., Mir, O., Peyromaure, M., Tlemsani, C., Giroux, J., Boudou-Rouquette, P., Ropert, S., Delongchamps, N.B., Zerbib, M., and Goldwasser, F. (2013). Sarcopenia and body mass index predict sunitinib-induced early dose-limiting toxicities in renal cancer patients. *Br J Cancer* 108,

1034-1041.

- Inui, A. (2001). Ghrelin: an orexigenic and somatotrophic signal from the stomach. *Nat Rev Neurosci* 2, 551-560.
- Iritani, S., Imai, K., Takai, K., Hanai, T., Ideta, T., Miyazaki, T., Suetsugu, A., Shiraki, M., Shimizu, M., and Moriwaki, H. (2015). Skeletal muscle depletion is an independent prognostic factor for hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 50, 323-332.
- Irminger-Finger, I., Busquets, S., Calabrio, F., Lopez-Soriano, F.J., and Argiles, J.M. (2006). BARD1 content correlates with increased DNA fragmentation associated with muscle wasting in tumour-bearing rats. *Oncol Rep* 15, 1425-1428.
- Jatoi, A., Windschitl, H.E., Loprinzi, C.L., Sloan, J.A., Dakhil, S.R., Mailliard, J.A., Pundaleeka, S., Kardinal, C.G., Fitch, T.R., Krook, J.E., *et al.* (2002). Dronabinol versus megestrol acetate versus combination therapy for cancer-associated anorexia: a North Central Cancer Treatment Group study. *J Clin Oncol* 20, 567-573.
- Johns, N., Stephens, N.A., and Fearon, K.C. (2013). Muscle wasting in cancer. *Int J Biochem Cell Biol* 45, 2215-2229.
- Johns, N., Tan, B.H., MacMillan, M., Solheim, T.S., Ross, J.A., Baracos, V.E., Damaraju, S., and Fearon, K.C. (2014). Genetic basis of interindividual susceptibility to cancer cachexia: selection of potential candidate gene polymorphisms for association studies. *J Genet* 93, 893-916.
- Kaasa, S., Solheim, T., Laird, B.J.A., Balstad, T.R., Stene, G.B., Bye, A., Fallon, M.T., Fayers, P., and Fearon, K. (2015). A randomised, open-label trial of a Multimodal Intervention (Exercise, Nutrition and Anti-inflammatory Medication) plus standard care versus standard care alone to prevent / attenuate cachexia in advanced cancer patients undergoing chemotherapy. *J Clin Oncol* 33, abstr 9628.
- Kalantar-Zadeh, K., Horwich, T.B., Oreopoulos, A., Kovesdy, C.P., Younessi, H., Anker, S.D., and Morley, J.E. (2007). Risk factor paradox in wasting diseases. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 10, 433-442.
- Kamachi, K., Ozawa, S., Hayashi, T., Kazuno, A., Ito, E., and Makuuchi, H. (2016). Impact of body mass index on postoperative complications and long-term survival in patients with esophageal squamous cell cancer. *Dis Esophagus* 29, 229-235.
- Karapanagiotou, E.M., Polyzos, A., Dilana, K.D., Gratsias, I., Boura, P., Gkiozos, I., and Syrigos, K.N. (2009). Increased serum levels of ghrelin at diagnosis mediate body weight loss in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. *Lung Cancer* 66, 393-398.
- Karnofsky D.A., and Burchenal J.H (1949). The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: *Evaluation of chemotherapeutic agents*. Edited by MacLeod CM. New York: Columbia University Press, 191-205.

- Kazemi-Bajestani, S.M., Mazurak, V.C., and Baracos, V. (2016). Computed tomography- defined muscle and fat wasting are associated with cancer clinical outcomes. *Semin Cell Dev Biol* 54, 2-10.
- Kemik, O., Kemik, A.S., Begenik, H., Erdur, F.M., Emre, H., Sumer, A., Purisa, S., Tuzun, S., and Kotan, C. (2012). The relationship among acute-phase response proteins, cytokines, and hormones in various gastrointestinal cancer types patients with cachectic. *Hum Exp Toxicol* 31, 117-125.
- Kenis, C., Decoster, L., Van Puyvelde, K., De Greve, J., Conings, G., Milisen, K., Flamaing, J., Lobelle, J.P., and Wildiers, H. (2014). Performance of two geriatric screening tools in older patients with cancer. *J Clin Oncol* 32, 19-26.
- Kerem, M., Ferahkose, Z., Yilmaz, U.T., Pasaoglu, H., Ofluoglu, E., Bedirli, A., Salman, B., Sahin, T.T., and Akin, M. (2008). Adipokines and ghrelin in gastric cancer cachexia. *World J Gastroenterol* 14, 3633-3641.
- Khal, J., Hine, A.V., Fearon, K.C., Dejong, C.H., and Tisdale, M.J. (2005). Increased expression of proteasome subunits in skeletal muscle of cancer patients with weight loss. *Int J Biochem Cell Biol* 37, 2196-2206.
- Kir, S., White, J.P., Kleiner, S., Kazak, L., Cohen, P., Baracos, V.E., and Spiegelman, B.M. (2014). Tumour-derived PTH-related protein triggers adipose tissue browning and cancer cachexia. *Nature* 513, 100-104.
- Kondrup, J., Rasmussen, H.H., Hamberg, O., Stanga, Z.; Ad Hoc ESPEN Working Group. (2003). Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clin Nutr* 22, 321-336.
- Koretz, R.L. (2007). Should patients with cancer be offered nutritional support: does the benefit outweigh the burden? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 19, 379-382.
- Kowalczywska, M., Wrotek, S., Jędrzejewski, T., and Kozak, W. (2010). Cancer cachexia: mediating factors and the effect of eicosapentaenoic acid dieting. *Journal of Pre-Clinical and Clinical Research* 4, 108-111.
- Kwon, Y., Song, W., Droujinine, I.A., Hu, Y., Asara, J.M., and Perrimon, N. (2015). Systemic organ wasting induced by localized expression of the secreted insulin/IGF antagonist ImpL2. *Dev Cell* 33, 36-46.
- Lambert, C.P., Sullivan, D.H., Freeling, S.A., Lindquist, D.M., and Evans, W.J. (2002). Effects of testosterone replacement and/or resistance exercise on the composition of megestrol acetate stimulated weight gain in elderly men: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 87, 2100-2106.
- LeBlanc, T.W., Nipp, R.D., Rushing, C.N., Samsa, G.P., Locke, S.C., Kamal, A.H., Cella, D.F., and Abernethy, A.P. (2015a). Correlation between the international consensus definition

- of the Cancer Anorexia-Cachexia Syndrome (CACS) and patient-centered outcomes in advanced non-small cell lung cancer. *J Pain Symptom Manage* 49, 680-689.
- LeBlanc, T.W., Samsa, G.P., Wolf, S.P., Locke, S.C., Cella, D.F., and Abernethy, A.P. (2015b). Validation and real-world assessment of the Functional Assessment of Anorexia-Cachexia Therapy (FAACT) scale in patients with advanced non-small cell lung cancer and the cancer anorexia-cachexia syndrome (CACS). *Support Care Cancer* 23, 2341-2347.
- Lecker, S.H., Jagoe, R.T., Gilbert, A., Gomes, M., Baracos, V., Bailey, J., Price, S.R., Mitch, W.E., and Goldberg, A.L. (2004). Multiple types of skeletal muscle atrophy involve a common program of changes in gene expression. *FASEB J* 18, 39-51.
- Lenk, K., Schuler, G., and Adams, V. (2010). Skeletal muscle wasting in cachexia and sarcopenia: molecular pathophysiology and impact of exercise training. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 1, 9-21.
- Li, H., Malhotra, S., and Kumar, A. (2008). Nuclear factor-kappa B signaling in skeletal muscle atrophy. *J Mol Med (Berl)* 86, 1113-1126.
- Lieffers, J.R., Bathe, O.F., Fassbender, K., Winget, M., and Baracos, V.E. (2012). Sarcopenia is associated with postoperative infection and delayed recovery from colorectal cancer resection surgery. *Br J Cancer* 107, 931-936.
- Lira, F.S., Yamashita, A.S., Rosa, J.C., Tavares, F.L., Caperuto, E., Carnevali, L.C., Jr., Pimentel, G.D., Santos, R.V., Batista, M.L., Jr., Laviano, A., *et al.* (2011). Hypothalamic inflammation is reversed by endurance training in anorectic-cachectic rats. *Nutr Metab (Lond)* 8, 60.
- Liu, C.M., Yang, Z., Liu, C.W., Wang, R., Tien, P., Dale, R., and Sun, L.Q. (2007). Effect of RNA oligonucleotide targeting Foxo-1 on muscle growth in normal and cancer cachexia mice. *Cancer Gene Ther* 14, 945-952.
- Liu, C.M., Yang, Z., Liu, C.W., Wang, R., Tien, P., Dale, R., and Sun, L.Q. (2008). Myostatin antisense RNA-mediated muscle growth in normal and cancer cachexia mice. *Gene Ther* 15, 155-160.
- Lo, K.A., and Sun, L. (2013). Turning WAT into BAT: a review on regulators controlling the browning of white adipocytes. *Biosci Rep* 33, doi:10.1042/BSR20130046.
- Lobo, R.A. (2001). Androgens in postmenopausal women: production, possible role, and replacement options. *Obstet Gynecol Surv* 56, 361-376.
- Lorite, M.J., Thompson, M.G., Drake, J.L., Carling, G., and Tisdale, M.J. (1998). Mechanism of muscle protein degradation induced by a cancer cachectic factor. *Br J Cancer* 78, 850-856.
- Lum, J.J., DeBerardinis, R.J., and Thompson, C.B. (2005). Autophagy in metazoans: cell survival in the land of plenty. *Nat Rev Mol Cell Biol* 6, 439-448.
- Lundholm, K., Gunnebo, L., Korner, U., Iresjo, B.M., Engstrom, C., Hyltander, A., Smedh, U., and Bosaeus, I. (2010). Effects by daily long term provision of ghrelin to unselected weight-losing

- cancer patients: a randomized double-blind study. *Cancer* 116, 2044-2052.
- Ma, Y.J., Yu, J., Xiao, J., and Cao, B.W. (2015). The consumption of omega-3 polyunsaturated fatty acids improves clinical outcomes and prognosis in pancreatic cancer patients: a systematic evaluation. *Nutr Cancer* 67, 112-118.
- Maccio, A., Madeddu, C., Gramignano, G., Mulas, C., Floris, C., Sanna, E., Cau, M.C., Panzone, F., and Mantovani, G. (2012a). A randomized phase III clinical trial of a combined treatment for cachexia in patients with gynecological cancers: evaluating the impact on metabolic and inflammatory profiles and quality of life. *Gynecol Oncol* 124, 417-425.
- Maccio, A., Madeddu, C., and Mantovani, G. (2012b). Current pharmacotherapy options for cancer anorexia and cachexia. *Expert Opin Pharmacother* 13, 2453-2472.
- MacDonald, A.J., Johns, N., Stephens, N., Greig, C., Ross, J.A., Small, A.C., Husi, H., Fearon, K.C., and Preston, T. (2015). Habitual myofibrillar protein synthesis is normal in patients with upper GI cancer cachexia. *Clin Cancer Res* 21, 1734-1740.
- Maddocks, M., Murton, A.J., and Wilcock, A. (2012). Therapeutic exercise in cancer cachexia. *Crit Rev Oncog* 17, 285-292.
- Maddocks, M., Jones, L.W., and Wilcock, A. (2013). Immunological and hormonal effects of exercise: implications for cancer cachexia. *Curr Opin Support Palliat Care* 7, 376-382.
- Madeddu, C., Dessi, M., Panzone, F., Serpe, R., Antoni, G., Cau, M.C., Montaldo, L., Mela, Q., Mura, M., Astará, G., *et al.* (2012). Randomized phase III clinical trial of a combined treatment with carnitine + celecoxib +/- megestrol acetate for patients with cancer-related anorexia/cachexia syndrome. *Clin Nutr* 31, 176-182.
- Madeddu, C., Mantovani, G., Gramignano, G., and Maccio, A. (2015a). Advances in pharmacologic strategies for cancer cachexia. *Expert Opin Pharmacother* 16, 2163-2177.
- Madeddu, C., Mantovani, G., Gramignano, G., Astará, G., and Maccio, A. (2015b). Muscle wasting as main evidence of energy impairment in cancer cachexia: future therapeutic approaches. *Future Oncol*, doi:10.2217/fon.15.195.
- Malnutrition universal screening tool (MUST) Available from <http://www.bapen.org.uk/screening-for-malnutrition/must/must-toolkit/the-must-itself> Accessed September 2015.
- Mano-Otagiri, A., Iwasaki-Sekino, A., Nemoto, T., Ohata, H., Shuto, Y., Nakabayashi, H., Sugihara, H., Oikawa, S., and Shibasaki, T. (2010). Genetic suppression of ghrelin receptors activates brown adipocyte function and decreases fat storage in rats. *Regul Pept* 160, 81-90.
- Mantovani, G., Maccio, A., Madeddu, C., Serpe, R., Massa, E., Dessi, M., Panzone, F., and Contu, P. (2010). Randomized phase III clinical trial of five different arms of treatment in 332 patients with cancer cachexia. *Oncologist* 15, 200-211.
- Mantovani, G., Madeddu, C., and Maccio, A. (2012). Cachexia and oxidative stress in cancer: an innovative therapeutic management. *Curr Pharm Des* 18, 4813-4818.

- Martin, L. (2016). Diagnostic criteria for cancer cachexia: data versus dogma. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 19, 188-198.
- Martin, L., Birdsell, L., Macdonald, N., Reiman, T., Clandinin, M.T., McCargar, L.J., Murphy, R., Ghosh, S., Sawyer, M.B., and Baracos, V.E. (2013). Cancer cachexia in the age of obesity: skeletal muscle depletion is a powerful prognostic factor, independent of body mass index. *J Clin Oncol* 31, 1539-1547.
- Martin, L., Senesse, P., Gioulbasanis, I., Antoun, S., Bozzetti, F., Deans, C., Strasser, F., Thoresen, L., Jagoe, R.T., Chasen, M., *et al.* (2015). Diagnostic criteria for the classification of cancer-associated weight loss. *J Clin Oncol* 33, 90-99.
- Massicotte, M.H., Borget, I., Broutin, S., Baracos, V.E., Leboulleux, S., Baudin, E., Paci, A., Deroussent, A., Schlumberger, M., and Antoun, S. (2013). 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* 98, 2401-2408.
- Mazzotta, P., and Jeney, C.M. (2009). Anorexia-cachexia syndrome: a systematic review of the role of dietary polyunsaturated fatty acids in the management of symptoms, survival, and quality of life. *J Pain Symptom Manage* 37, 1069-1077.
- McClement, S.E., Degner, L.F., and Harlos, M.S. (2003). Family beliefs regarding the nutritional care of a terminally ill relative: a qualitative study. *J Palliat Med* 6, 737-748.
- McClement, S.E., Degner, L.F., and Harlos, M. (2004). Family responses to declining intake and weight loss in a terminally ill relative. Part 1: fighting back. *J Palliat Care* 20, 93-100.
- McClement, S.E., and Harlos, M. (2008). When advanced cancer patients won't eat: family responses. *Int J Palliat Nurs* 14, 182-188.
- McPherron, A.C., Lawler, A.M., and Lee, S.J. (1997). Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF-beta superfamily member. *Nature* 387, 83-90.
- Meares, C.J. (1997). Primary caregiver perceptions of intake cessation in patients who are terminally ill. *Oncol Nurs Forum* 24, 1751-1757.
- Meriggi, F. (2015). Cancer cachexia: One step ahead. *Rev Recent Clin Trials* 10, 246-250.
- Mesa, R.A., Verstovsek, S., Gupta, V., Mascarenhas, J.O., Atallah, E., Burn, T., Sun, W., Sandor, V., and Gotlib, J. (2015). Effects of ruxolitinib treatment on metabolic and nutritional parameters in patients with myelofibrosis from COMFORT-I. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 15, 214-221 e211.
- Meza-Junco, J., Montano-Loza, A.J., Baracos, V.E., Prado, C.M., Bain, V.G., Beaumont, C., Esfandiari, N., Lieffers, J.R., and Sawyer, M.B. (2013). Sarcopenia as a prognostic index of nutritional status in concurrent cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Clin Gastroenterol* 47, 861-870.

- Mir, O., Coriat, R., Blanchet, B., Durand, J.P., Boudou-Rouquette, P., Michels, J., Ropert, S., Vidal, M., Pol, S., Chaussade, S., *et al.* (2012). Sarcopenia predicts early dose-limiting toxicities and pharmacokinetics of sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma. *PLoS One* 7, e37563.
- Miyamoto, Y., Baba, Y., Sakamoto, Y., Ohuchi, M., Tokunaga, R., Kurashige, J., Hiyoshi, Y., Iwagami, S., Yoshida, N., Yoshida, M., *et al.* (2015). Sarcopenia is a negative prognostic factor after curative resection of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 22, 2663-2668.
- MNA Mini Nutritional Assessment Available from <http://www.mna-elderly.com> Accessed September 2015.
- Moertel, C.G., Schutt, A.J., Reitemeier, R.J., and Hahn, R.G. (1974). Corticosteroid therapy of preterminal gastrointestinal cancer. *Cancer* 33, 1607-1609.
- Molfino, A., Formiconi, A., Rossi Fanelli, F., and Muscaritoli, M. (2014a). Ghrelin: from discovery to cancer cachexia therapy. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 17, 471-476.
- Molfino, A., Formiconi, A., Rossi Fanelli, F., and Muscaritoli, M. (2014b). Cancer cachexia: towards integrated therapeutic interventions. *Expert Opin Biol Ther* 14, 1379-1381.
- Mondello, P., Lacquaniti, A., Mondello, S., Bolignano, D., Pitini, V., Aloisi, C., and Buemi, M. (2014). Emerging markers of cachexia predict survival in cancer patients. *BMC Cancer* 14, 828.
- Morley, J.E., Thomas, D.R., and Wilson, M.M. (2006). Cachexia: pathophysiology and clinical relevance. *Am J Clin Nutr* 83, 735-743.
- Murphy, R.A., Wilke, M.S., Perrine, M., Pawlowicz, M., Mourtzakis, M., Lieffers, J.R., Maneshgar, M., Bruera, E., Clandinin, M.T., Baracos, V.E., *et al.* (2010). Loss of adipose tissue and plasma phospholipids: relationship to survival in advanced cancer patients. *Clin Nutr* 29, 482-487.
- Murphy, R.A., Mourtzakis, M., Chu, Q.S., Baracos, V.E., Reiman, T., and Mazurak, V.C. (2011a). Nutritional intervention with fish oil provides a benefit over standard of care for weight and skeletal muscle mass in patients with nonsmall cell lung cancer receiving chemotherapy. *Cancer* 117, 1775-1782.
- Murphy, R.A., Yeung, E., Mazurak, V.C., and Mourtzakis, M. (2011b). Influence of eicosapentaenoic acid supplementation on lean body mass in cancer cachexia. *Br J Cancer* 105, 1469-1473.
- Nakajima, T.E., Yamada, Y., Hamano, T., Furuta, K., Matsuda, T., Fujita, S., Kato, K., Hamaguchi, T., and Shimada, Y. (2010). Adipocytokines as new promising markers of colorectal tumors: adiponectin for colorectal adenoma, and resistin and visfatin for colorectal cancer. *Cancer Sci* 101, 1286-1291.
- Natale, J.J. (2015). Reviewing current and emerging antiemetics for chemotherapy-induced nausea and vomiting prophylaxis. *Hosp Pract* (1995) 43, 226-234.
- O’Gorman, P., McMillan, D.C., and McArdle, C.S. (1998). Impact of weight loss, appetite, and the inflammatory response on quality of life in gastrointestinal cancer patients. *Nutr Cancer* 32, 76-80.

- Oberholzer, R., Hopkinson, J.B., Baumann, K., Omlin, A., Kaasa, S., Fearon, K.C., and Strasser, F. (2013). Psychosocial effects of cancer cachexia: a systematic literature search and qualitative analysis. *J Pain Symptom Manage* 46, 77-95.
- Oken, M.M., Creech, R.H., Tormey, D.C., Horton, J., Davis, T.E., McFadden, E.T., and Carbone, P.P. (1982). Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 5, 649-655.
- Omlin, A., Blum, D., Wierecky, J., Haile, S.R., Ottery, F.D., and Strasser, F. (2013). Nutrition impact symptoms in advanced cancer patients: frequency and specific interventions, a case-control study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 4, 55-61.
- Onesti, J.K., and Guttridge, D.C. (2014). Inflammation based regulation of cancer cachexia. *Biomed Res Int* 2014, 168407.
- Orrevall, Y., Tishelman, C., Herrington, M.K., and Permert, J. (2004). The path from oral nutrition to home parenteral nutrition: a qualitative interview study of the experiences of advanced cancer patients and their families. *Clin Nutr* 23, 1280-1287.
- Ottery, F.D. (2000). Patient-Generated Subjective Global Assessment. In: *The Clinical Guide to Oncology Nutrition*. P.D. McCallum, and C.G. Polisena, eds. (Chicago: The American Dietetic Association.), pp. 11-23.
- Ouchi, N., Parker, J.L., Lugus, J.J., and Walsh, K. (2011). Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol* 11, 85-97.
- Parsons, H.A., Tsimberidou, A.M., Pontikos, M., Fu, S., Hong, D., Wen, S., Baracos, V.E., and Kurzrock, R. (2012). Evaluation of the clinical relevance of body composition parameters in patients with cancer metastatic to the liver treated with hepatic arterial infusion chemotherapy. *Nutr Cancer* 64, 206-217.
- Paulsen, O., Klepstad, P., Rosland, J.H., Aass, N., Albert, E., Fayers, P., and Kaasa, S. (2014). Efficacy of methylprednisolone on pain, fatigue, and appetite loss in patients with advanced cancer using opioids: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *J Clin Oncol* 32, 3221-3228.
- Pausch, T., Hartwig, W., Hinz, U., Swolana, T., Bundy, B.D., Hackert, T., Grenacher, L., Buchler, M.W., and Werner, J. (2012). Cachexia but not obesity worsens the postoperative outcome after pancreatoduodenectomy in pancreatic cancer. *Surgery* 152, S81-88.
- Peeters, T.L. (2003). Central and peripheral mechanisms by which ghrelin regulates gut motility. *J Physiol Pharmacol* 54 Suppl 4, 95-103.
- Penet, M.F., and Bhujwala, Z.M. (2015). Cancer cachexia, recent advances, and future directions. *Cancer J* 21, 117-122.
- Penna, F., Bonetto, A., Muscaritoli, M., Costamagna, D., Minero, V.G., Bonelli, G., Rossi Fanelli, F., Baccino, F.M., and Costelli, P. (2010). Muscle atrophy in experimental cancer cachexia: is

- the IGF-1 signaling pathway involved? *Int J Cancer* *127*, 1706-1717.
- Penna, F., Costamagna, D., Pin, F., Camperi, A., Fanzani, A., Chiarpotto, E.M., Cavallini, G., Bonelli, G., Baccino, F.M., and Costelli, P. (2013). Autophagic degradation contributes to muscle wasting in cancer cachexia. *Am J Pathol* *182*, 1367-1378.
- Petruzzelli, M., Schweiger, M., Schreiber, R., Campos-Olivas, R., Tsoli, M., Allen, J., Swarbrick, M., Rose-John, S., Rincon, M., Robertson, G., *et al.* (2014). A switch from white to brown fat increases energy expenditure in cancer-associated cachexia. *Cell Metab* *20*, 433-447.
- Poole, K., and Froggatt, K. (2002). Loss of weight and loss of appetite in advanced cancer: a problem for the patient, the carer, or the health professional? *Palliat Med* *16*, 499-506.
- Prado, C.M., Baracos, V.E., McCargar, L.J., Mourtzakis, M., Mulder, K.E., Reiman, T., Butts, C.A., Scarfe, A.G., and Sawyer, M.B. (2007). Body composition as an independent determinant of 5-fluorouracil-based chemotherapy toxicity. *Clin Cancer Res* *13*, 3264- 3268.
- Prado, C.M., Lieffers, J.R., McCargar, L.J., Reiman, T., Sawyer, M.B., Martin, L., and Baracos, V.E. (2008). Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population- based study. *Lancet Oncol* *9*, 629-635.
- Prado, C.M., Baracos, V.E., McCargar, L.J., Reiman, T., Mourtzakis, M., Tonkin, K., Mackey, J.R., Koski, S., Pituskin, E., and Sawyer, M.B. (2009). Sarcopenia as a determinant of chemotherapy toxicity and time to tumor progression in metastatic breast cancer patients receiving capecitabine treatment. *Clin Cancer Res* *15*, 2920-2926.
- Prado, C.M., Antoun, S., Sawyer, M.B., and Baracos, V.E. (2011). Two faces of drug therapy in cancer: drug-related lean tissue loss and its adverse consequences to survival and toxicity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* *14*, 250-254.
- Proctor, M.J., Morrison, D.S., Talwar, D., Balmer, S.M., O'Reilly, D.S., Foulis, A.K., Horgan, P.G., and McMillan, D.C. (2011). An inflammation-based prognostic score (mGPS) predicts cancer survival independent of tumour site: a Glasgow Inflammation Outcome Study. *Br J Cancer* *104*, 726-734.
- Psutka, S.P., Carrasco, A., Schmit, G.D., Moynagh, M.R., Boorjian, S.A., Frank, I., Stewart, S.B., Thapa, P., Tarrell, R.F., Cheville, J.C., *et al.* (2014). Sarcopenia in patients with bladder cancer undergoing radical cystectomy: impact on cancer-specific and all-cause mortality. *Cancer* *120*, 2910-2918.
- Radbruch, L., Elsner, F., Trottenberg, P., Strasser, F., and Fearon, K. (2010). Clinical practice guidelines on cancer cachexia in advanced cancer patients. European Palliative Care Research Collaborative; <http://www.epcrc.org/getpublication2.php?id=ternkkdsszelxevzgtkb>. Accessed August 2015.
- Ravasco, P., Monteiro-Grillo, I., Vidal, P.M., and Camilo, M.E. (2004). Cancer: disease and nutrition are key determinants of patients' quality of life. *Support Care Cancer* *12*, 246- 252.

- Reano, S., Graziani, A., and Filigheddu, N. (2014). Acylated and unacylated ghrelin administration to blunt muscle wasting. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 17, 236-240.
- Reeds, P.J., Fjeld, C.R., and Jahoor, F. (1994). Do the differences between the amino acid compositions of acute-phase and muscle proteins have a bearing on nitrogen loss in traumatic states? *J Nutr* 124, 906-910.
- Reid, J. (2014). Psychosocial, educational and communicative interventions for patients with cachexia and their family carers. *Curr Opin Support Palliat Care* 8, 334-338.
- Reid, J., McKenna, H., Fitzsimons, D., and McCance, T. (2009a). The experience of cancer cachexia: a qualitative study of advanced cancer patients and their family members. *Int J Nurs Stud* 46, 606-616.
- Reid, J., McKenna, H., Fitzsimons, D., and McCance, T. (2009b). Fighting over food: patient and family understanding of cancer cachexia. *Oncol Nurs Forum* 36, 439-445.
- Reid, J., McKenna, H.P., Fitzsimons, D., and McCance, T.V. (2010). An exploration of the experience of cancer cachexia: what patients and their families want from healthcare professionals. *Eur J Cancer Care (Engl)* 19, 682-689.
- Reid, J., Mills, M., Cantwell, M., Cardwell, C.R., Murray, L.J., and Donnelly, M. (2012). Thalidomide for managing cancer cachexia. *Cochrane Database Syst Rev* 4, CD008664. Reid, J., Scott, D., Santin, O., Cardwell, C.R., Donnelly, M., Kernohan, W.G., O'Halloran, P.D., Regan, J., and Porter, S. (2014). Evaluation of a psychoeducational intervention for patients with advanced cancer who have cachexia and their lay carers (EPACaCC): study protocol. *J Adv Nurs* 70, 1174-1183.
- Reisinger, K.W., Derikx, J.P., van Vugt, J.L., Von Meyenfeldt, M.F., Hulsewe, K.W., Olde Damink, S.W., Stoot, J.H., and Poeze, M. (2016). Sarcopenia is associated with an increased inflammatory response to surgery in colorectal cancer. *Clin Nutr* 35, 924-927.
- Ries, A., Trottenberg, P., Elsner, F., Stiel, S., Haugen, D., Kaasa, S., and Radbruch, L. (2012). A systematic review on the role of fish oil for the treatment of cachexia in advanced cancer: an EPCRC cachexia guidelines project. *Palliat Med* 26, 294-304.
- Rommel, C., Bodine, S.C., Clarke, B.A., Rossman, R., Nunez, L., Stitt, T.N., Yancopoulos, G.D., and Glass, D.J. (2001). Mediation of IGF-1-induced skeletal myotube hypertrophy by PI(3)K/Akt/mTOR and PI(3)K/Akt/GSK3 pathways. *Nat Cell Biol* 3, 1009-1013.
- Ross, P.J., Ashley, S., Norton, A., Priest, K., Waters, J.S., Eisen, T., Smith, I.E., and O'Brien, M.E. (2004). Do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for lung cancers? *Br J Cancer* 90, 1905-1911.
- Ruiz Garcia, V., Lopez-Briz, E., Carbonell Sanchis, R., Gonzalvez Perales, J.L., and Bort- Marti, S. (2013). Megestrol acetate for treatment of anorexia-cachexia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 3, CD004310.

- Russell, S.T., Eley, H., and Tisdale, M.J. (2007). Role of reactive oxygen species in protein degradation in murine myotubes induced by proteolysis-inducing factor and angiotensin II. *Cell Signal* 19, 1797-1806.
- Salsman, J.M., Beaumont, J.L., Wortman, K., Yan, Y., Friend, J., and Cella, D. (2015). Brief versions of the FACIT-fatigue and FAACT subscales for patients with non-small cell lung cancer cachexia. *Support Care Cancer* 23, 1355-1364.
- Sandri, M., Sandri, C., Gilbert, A., Skurk, C., Calabria, E., Picard, A., Walsh, K., Schiaffino, S., Lecker, S.H., and Goldberg, A.L. (2004). Foxo transcription factors induce the atrophy-related ubiquitin ligase atrogin-1 and cause skeletal muscle atrophy. *Cell* 117, 399-412.
- Scott, H.R., McMillan, D.C., Crilly, A., McArdle, C.S., and Milroy, R. (1996). The relationship between weight loss and interleukin 6 in non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 73, 1560-1562.
- Seelaender, M., Batista, M., Jr., Lira, F., Silverio, R., and Rossi-Fanelli, F. (2012). Inflammation in cancer cachexia: to resolve or not to resolve (is that the question?). *Clin Nutr* 31, 562-566.
- Seelaender, M.C., and Batista, M.L. (2014). Adipose tissue inflammation and cancer cachexia: the role of steroid hormones. *Horm Mol Biol Clin Investig* 17, 5-12.
- Seto, D.N., Kandarian, S.C., and Jackman, R.W. (2015). A key role for leukemia inhibitory factor in C26 cancer cachexia. *J Biol Chem* 290, 19976-19986.
- Sharma, M., McFarlane, C., Kambadur, R., Kukreti, H., Bonala, S., and Srinivasan, S. (2015). Myostatin: Expanding horizons. *IUBMB Life* 67, 589-600.
- Sheriff, S., Kadeer, N., Joshi, R., Friend, L.A., James, J.H., and Balasubramaniam, A. (2012). Des-acyl ghrelin exhibits pro-anabolic and anti-catabolic effects on C2C12 myotubes exposed to cytokines and reduces burn-induced muscle proteolysis in rats. *Mol Cell Endocrinol* 351, 286-295.
- Shioda, S., Takenoya, F., Yagi, M., Wang, L., Hori, Y., and Kageyama, H. (2008). Neural networks of several novel neuropeptides involved in feeding regulation. *Nutrition* 24, 848-853.
- Skipworth, R.J.E., Dahele, M., and Fearon, K.C.H. (2006). Diseases associated with cachexia. In: *Pharmacotherapy of Cachexia*. K.G. Hofbauer, S.D. Anker, A. Inui, and J.R. Nicholson, eds. (Boca Raton, FL: CRC Press), pp. 117-142.
- Skipworth, R.J., Moses, A.G., Sangster, K., Sturgeon, C.M., Voss, A.C., Fallon, M.T., Anderson, R.A., Ross, J.A., and Fearon, K.C. (2011). Interaction of gonadal status with systemic inflammation and opioid use in determining nutritional status and prognosis in advanced pancreatic cancer. *Support Care Cancer* 19, 391-401.
- Smiechowska, J., Utech, A., Taffet, G., Hayes, T., Marcelli, M., and Garcia, J.M. (2010).

- Adipokines in patients with cancer anorexia and cachexia. *J Investig Med* 58, 554-559.
- Solheim, T.S., Blum, D., Fayers, P.M., Hjermstad, M.J., Stene, G.B., Strasser, F., and Kaasa, S. (2014). Weight loss, appetite loss and food intake in cancer patients with cancer cachexia: three peas in a pod? - analysis from a multicenter cross sectional study. *Acta Oncol* 53, 539-546.
- Soubeyran, P., Bellera, C., Goyard, J., Heitz, D., Cure, H., Rousselot, H., Albrand, G., Servent, V., Jean, O.S., van Praagh, I., *et al.* (2014). Screening for vulnerability in older cancer patients: the ONCODAGE Prospective Multicenter Cohort Study. *PLoS One* 9, e115060.
- Souter, J. (2005). Loss of appetite: a poetic exploration of cancer patients' and their carers' experiences. *Int J Palliat Nurs* 11, 524-532.
- Srinath, R., and Dobs, A. (2014). Enobosarm (GTx-024, S-22): a potential treatment for cachexia. *Future Oncol* 10, 187-194.
- Srivastava, D.S., and Dhaulakhandi, D.B. (2013). Role of NF-KB in loss of skeletal muscle mass in cancer cachexia and its therapeutic targets. *American Journal of Cancer Biology* 1, 8-23.
- Staal-van den Brekel, A.J., Dentener, M.A., Schols, A.M., Buurman, W.A., and Wouters, E.F. (1995). Increased resting energy expenditure and weight loss are related to a systemic inflammatory response in lung cancer patients. *J Clin Oncol* 13, 2600-2605.
- Stene, G.B., Helbostad, J.L., Balstad, T.R., Riphagen, II, Kaasa, S., and Oldervoll, L.M. (2013). Effect of physical exercise on muscle mass and strength in cancer patients during treatment—a systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 88, 573-593.
- Stephens, N.A., Gray, C., MacDonald, A.J., Tan, B.H., Gallagher, I.J., Skipworth, R.J., Ross, J.A., Fearon, K.C., and Greig, C.A. (2012). Sexual dimorphism modulates the impact of cancer cachexia on lower limb muscle mass and function. *Clin Nutr* 31, 499-505.
- Strasser, F. (2013). Personalized, patient-centred cancer cachexia management: lessons to be learnt from oncology and to be taught to oncology. *Curr Opin Support Palliat Care* 7, 342-344.
- Strasser, F., Luftner, D., Possinger, K., Ernst, G., Ruhstaller, T., Meissner, W., Ko, Y.D., Schnelle, M., Reif, M., and Cerny, T. (2006). Comparison of orally administered cannabis extract and delta-9-tetrahydrocannabinol in treating patients with cancer-related anorexia- cachexia syndrome: a multicenter, phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial from the Cannabis-In-Cachexia-Study-Group. *J Clin Oncol* 24, 3394-3400.
- Strasser, F., Binswanger, J., Cerny, T., and Kesselring, A. (2007). Fighting a losing battle: eating-related distress of men with advanced cancer and their female partners. A mixed- methods study. *Palliat Med* 21, 129-137.
- Strasser, F., Lutz, T.A., Maeder, M.T., Thuerlimann, B., Bueche, D., Tschop, M., Kaufmann, K., Holst, B., Brandle, M., von Moos, R., *et al.* (2008). Safety, tolerability and pharmacokinetics of intravenous ghrelin for cancer-related anorexia/cachexia: a randomised, placebo-controlled, double-blind, double-crossover study. *Br J Cancer* 98, 300-308.

- Strasser, F., Muller-Kaser, I., and Dietrich, D. (2009). Evaluating cognitive, emotional, and physical fatigue domains in daily practice by single-item questions in patients with advanced cancer: a cross-sectional pragmatic study. *J Pain Symptom Manage* 38, 505-514.
- Sun, L., Quan, X.Q., and Yu, S. (2015). An epidemiological survey of cachexia in advanced cancer patients and analysis on its diagnostic and treatment status. *Nutr Cancer*, 1-7.
- Sun, Y.S., Ye, Z.Y., Qian, Z.Y., Xu, X.D., and Hu, J.F. (2012). Expression of TRAF6 and ubiquitin mRNA in skeletal muscle of gastric cancer patients. *J Exp Clin Cancer Res* 31, 81.
- Suzuki, H., Asakawa, A., Amitani, H., Nakamura, N., and Inui, A. (2013). Cancer cachexia—pathophysiology and management. *J Gastroenterol* 48, 574-594.
- Takahashi, M., Terashima, M., Takagane, A., Oyama, K., Fujiwara, H., and Wakabayashi, G. (2009). Ghrelin and leptin levels in cachectic patients with cancer of the digestive organs. *Int J Clin Oncol* 14, 315-320.
- Talbert, E.E., and Guttridge, D.C. (2016). Impaired regeneration: A role for the muscle microenvironment in cancer cachexia. *Semin Cell Dev Biol* 54, 82-91.
- Tamandl, D., Paireder, M., Asari, R., Baltzer, P.A., Schoppmann, S.F., and Ba-Ssalamah, A. (2016). Markers of sarcopenia quantified by computed tomography predict adverse long- term outcome in patients with resected oesophageal or gastro-oesophageal junction cancer. *Eur Radiol* 26, 1359-1367.
- Tan, B.H., and Fearon, K.C. (2008). Cachexia: prevalence and impact in medicine. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 11, 400-407.
- Tan, B.H., Birdsell, L.A., Martin, L., Baracos, V.E., and Fearon, K.C. (2009). Sarcopenia in an overweight or obese patient is an adverse prognostic factor in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 15, 6973-6979.
- Tan, B.H., Ross, J.A., Kaasa, S., Skorpen, F., Fearon, K.C., and European Palliative Care Research Collaborative. (2011). Identification of possible genetic polymorphisms involved in cancer cachexia: a systematic review. *J Genet* 90, 165-177.
- Tan, B.H., Brammer, K., Randhawa, N., Welch, N.T., Parsons, S.L., James, E.J., and Catton, J.A. (2015). Sarcopenia is associated with toxicity in patients undergoing neo-adjuvant chemotherapy for oesophago-gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 41, 333-338.
- Tardif, N., Klaude, M., Lundell, L., Thorell, A., and Rooyackers, O. (2013). Autophagic-lysosomal pathway is the main proteolytic system modified in the skeletal muscle of esophageal cancer patients. *Am J Clin Nutr* 98, 1485-1492.
- Tegels, J.J., van Vugt, J.L., Reisinger, K.W., Hulsewe, K.W., Hoofwijk, A.G., Derikx, J.P., and Stoot, J.H. (2015). Sarcopenia is highly prevalent in patients undergoing surgery for gastric cancer but not associated with worse outcomes. *J Surg Oncol* 112, 403-407.
- Teixeira Vde, O., Filippin, L.I., and Xavier, R.M. (2012). Mechanisms of muscle wasting in

- sarcopenia. *Rev Bras Reumatol* 52, 252-259.
- Temel, J.S., Currow, D.C., Fearon, K., Yan, Y., Friend, J., and Pickar-Abernethy, A. (2015). Phase III trials of anamorelin in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) and cachexia (ROMANA 1 and 2). *J Clin Oncol* 33, abstr 9500.
- Temparis, S., Asensi, M., Taillandier, D., Aurousseau, E., Larbaud, D., Obled, A., Bechet, D., Ferrara, M., Estrela, J.M., and Attaix, D. (1994). Increased ATP-ubiquitin-dependent proteolysis in skeletal muscles of tumor-bearing rats. *Cancer Res* 54, 5568-5573.
- The International Society of Geriatric Oncology (SIOG) Comprehensive Geriatric Assessment (CGA) of the older patient with cancer. Available from <http://siog.org/content/comprehensive-geriatric-assessment-cga-older-patient-cancer> Accessed August 2016.
- Thoresen, L., Frykholm, G., Lydersen, S., Ulveland, H., Baracos, V., Birdsell, L., and Falkmer, U. (2012). The association of nutritional assessment criteria with health-related quality of life in patients with advanced colorectal carcinoma. *Eur J Cancer Care (Engl)* 21, 505- 516.
- Thoresen, L., Frykholm, G., Lydersen, S., Ulveland, H., Baracos, V., Prado, C.M., Birdsell, L., and Falkmer, U. (2013). Nutritional status, cachexia and survival in patients with advanced colorectal carcinoma. Different assessment criteria for nutritional status provide unequal results. *Clin Nutr* 32, 65-72.
- Tisdale, M.J. (2005). Molecular pathways leading to cancer cachexia. *Physiology (Bethesda)* 20, 340-348.
- Tisdale, M.J. (2009). Mechanisms of cancer cachexia. *Physiol Rev* 89, 381-410. Todorov, P., Cariuk, P., McDevitt, T., Coles, B., Fearon, K., and Tisdale, M. (1996). Characterization of a cancer cachectic factor. *Nature* 379, 739-742.
- Togashi, Y., Kogita, A., Sakamoto, H., Hayashi, H., Terashima, M., de Velasco, M.A., Sakai, K., Fujita, Y., Tomida, S., Kitano, M., *et al.* (2015). Activin signal promotes cancer progression and is involved in cachexia in a subset of pancreatic cancer. *Cancer Lett* 356, 819-827.
- Torre, L.A., Bray, F., Siegel, R.L., Ferlay, J., Lortet-Tieulent, J., and Jemal, A. (2015). Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 65, 87-108.
- Tschop, M., Smiley, D.L., and Heiman, M.L. (2000). Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 407, 908-913.
- Tsoli, M., Moore, M., Burg, D., Painter, A., Taylor, R., Lockie, S.H., Turner, N., Warren, A., Cooney, G., Oldfield, B., *et al.* (2012). Activation of thermogenesis in brown adipose tissue and dysregulated lipid metabolism associated with cancer cachexia in mice. *Cancer Res* 72, 4372-4382.
- Tsoli, M., Schweiger, M., Vanniasinghe, A.S., Painter, A., Zechner, R., Clarke, S., and Robertson, G. (2014). Depletion of white adipose tissue in cancer cachexia syndrome is associated with inflammatory signaling and disrupted circadian regulation. *PLoS One* 9, e92966.

- Tsujinaka, T., Fujita, J., Ebisui, C., Yano, M., Kominami, E., Suzuki, K., Tanaka, K., Katsume, A., Ohsugi, Y., Shiozaki, H., *et al.* (1996). Interleukin 6 receptor antibody inhibits muscle atrophy and modulates proteolytic systems in interleukin 6 transgenic mice. *J Clin Invest* 97, 244-249.
- Tuca, A., Jimenez-Fonseca, P., and Gascon, P. (2013). Clinical evaluation and optimal management of cancer cachexia. *Crit Rev Oncol Hematol* 88, 625-636.
- van der Meij, B.S., Langius, J.A., Spreeuwenberg, M.D., Slootmaker, S.M., Paul, M.A., Smit, E.F., and van Leeuwen, P.A. (2012). Oral nutritional supplements containing n-3 polyunsaturated fatty acids affect quality of life and functional status in lung cancer patients during multimodality treatment: an RCT. *Eur J Clin Nutr* 66, 399-404.
- van Vledder, M.G., Levolger, S., Ayez, N., Verhoef, C., Tran, T.C., and Ijzermans, J.N. (2012). Body composition and outcome in patients undergoing resection of colorectal liver metastases. *Br J Surg* 99, 550-557.
- Vaughan, V.C., Martin, P., and Lewandowski, P.A. (2013). Cancer cachexia: impact, mechanisms and emerging treatments. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 4, 95-109.
- Veasey Rodrigues, H., Baracos, V.E., Wheler, J.J., Parsons, H.A., Hong, D.S., Naing, A., Fu, S., Falchoock, G., Tsimberidou, A.M., Piha-Paul, S., *et al.* (2013). Body composition and survival in the early clinical trials setting. *Eur J Cancer* 49, 3068-3075.
- Verstovsek, S., Mesa, R.A., Gotlib, J., Levy, R.S., Gupta, V., DiPersio, J.F., Catalano, J.V., Deininger, M., Miller, C., Silver, R.T., *et al.* (2012). A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med* 366, 799-807.
- Verstovsek, S., Mesa, R.A., Gotlib, J., Levy, R.S., Gupta, V., DiPersio, J.F., Catalano, J.V., Deininger, M.W., Miller, C.B., Silver, R.T., *et al.* (2013). Efficacy, safety and survival with ruxolitinib in patients with myelofibrosis: results of a median 2-year follow-up of COMFORT-I. *Haematologica* 98, 1865-1871.
- Vigano, A., Del Fabbro, E., Bruera, E., and Borod, M. (2012). The cachexia clinic: from staging to managing nutritional and functional problems in advanced cancer patients. *Crit Rev Oncog* 17, 293-303.
- Vigano, A.L., di Tomasso, J., Kilgour, R.D., Trutschnigg, B., Lucar, E., Morais, J.A., and Borod, M. (2014). The abridged patient-generated subjective global assessment is a useful tool for early detection and characterization of cancer cachexia. *J Acad Nutr Diet* 114, 1088-1098.
- von Haehling, S., and Anker, S.D. (2010). Cachexia as a major underestimated and unmet medical need: facts and numbers. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 1, 1-5.
- von Haehling, S., and Anker, S.D. (2014). Prevalence, incidence and clinical impact of cachexia: facts and numbers-update 2014. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 5, 261-263.
- von Haehling, S., and Anker, S.D. (2015). Treatment of cachexia: An overview of recent developments. *Int J Cardiol* 184, 736-742.

- Voron, T., Tselikas, L., Pietrasz, D., Pigneur, F., Laurent, A., Compagnon, P., Salloum, C., Luciani, A., and Azoulay, D. (2015). Sarcopenia impacts on short- and long-term results of hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 261, 1173-1183.
- Wagner, E.F., and Petruzzelli, M. (2015). Cancer metabolism: A waste of insulin interference. *Nature* 521, 430-431.
- Wallengren, O., Lundholm, K., and Bosaeus, I. (2013). Diagnostic criteria of cancer cachexia: relation to quality of life, exercise capacity and survival in unselected palliative care patients. *Support Care Cancer* 21, 1569-1577.
- Wang, D., and Dubois, R.N. (2010). Eicosanoids and cancer. *Nat Rev Cancer* 10, 181-193.
- Wang, H.S., Oh, D.S., Ohning, G.V., and Pisegna, J.R. (2007). Elevated serum ghrelin exerts an orexigenic effect that may maintain body mass index in patients with metastatic neuroendocrine tumors. *J Mol Neurosci* 33, 225-231.
- Wanger, T., Foster, N.R., Nguyen, P.L., and Jatoui, A. (2014). Patients' rationale for declining participation in a cancer-associated weight loss study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 5, 121-125.
- Wen, H.S., Li, X., Cao, Y.Z., Zhang, C.C., Yang, F., Shi, Y.M., and Peng, L.M. (2012). Clinical studies on the treatment of cancer cachexia with megestrol acetate plus thalidomide. *Chemotherapy* 58, 461-467.
- Wesseltoft-Rao, N., Hjermstad, M.J., Ik Dahl, T., Dajani, O., Ulven, S.M., Iversen, P.O., and Bye, A. (2015). Comparing two classifications of cancer cachexia and their association with survival in patients with unresected pancreatic cancer. *Nutr Cancer* 67, 472-480.
- Wheelwright, S., Darlington, A.S., Hopkinson, J.B., Fitzsimmons, D., and Johnson, C. (2016). A systematic review and thematic synthesis of quality of life in the informal carers of cancer patients with cachexia. *Palliat Med* 30, 149-160.
- White, J.P., Baynes, J.W., Welle, S.L., Kostek, M.C., Matesic, L.E., Sato, S., and Carson, J.A. (2011). The regulation of skeletal muscle protein turnover during the progression of cancer cachexia in the Apc(Min/+) mouse. *PLoS One* 6, e24650.
- White, J.P., Puppia, M.J., Gao, S., Sato, S., Welle, S.L., and Carson, J.A. (2013). Muscle mTORC1 suppression by IL-6 during cancer cachexia: a role for AMPK. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 304, E1042-1052.
- Wilkes, E.A., Selby, A.L., Cole, A.T., Freeman, J.G., Rennie, M.J., and Khan, Z.H. (2011). Poor tolerability of thalidomide in end-stage oesophageal cancer. *Eur J Cancer Care (Engl)* 20, 593-600.
- Williams, A., Sun, X., Fischer, J.E., and Hasselgren, P.O. (1999). The expression of genes in the ubiquitin-proteasome proteolytic pathway is increased in skeletal muscle from patients with cancer. *Surgery* 126, 744-749; discussion 749-750.

- Wilson, M.M., Thomas, D.R., Rubenstein, L.Z., Chibnall, J.T., Anderson, S., Baxi, A., Diebold, M.R., and Morley, J.E. (2005). Appetite assessment: simple appetite questionnaire predicts weight loss in community-dwelling adults and nursing home residents. *Am J Clin Nutr* 82, 1074-1081.
- Wong, A.L., Seng, K.Y., Ong, E.M., Wang, L.Z., Oscar, H., Cordero, M.T., Copones, R., Fan, L., Tan, S.H., Goh, B.C., *et al.* (2014). Body fat composition impacts the hematologic toxicities and pharmacokinetics of doxorubicin in Asian breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 144, 143-152.
- World Health Organization (2015). Cancer. Fact sheet No. 297. Available from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/> Accessed July 2016.
- World Health Organization (2016). Obesity. Available from http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/obesity_text/en/ Accessed August 2016.
- Wu, R., Dong, W., Zhou, M., Zhang, F., Marini, C.P., Ravikumar, T.S., and Wang, P. (2007). Ghrelin attenuates sepsis-induced acute lung injury and mortality in rats. *Am J Respir Crit Care Med* 176, 805-813.
- Yennurajalingam, S., Willey, J.S., Palmer, J.L., Allo, J., Del Fabbro, E., Cohen, E.N., Tin, S., Reuben, J.M., and Bruera, E. (2012). The role of thalidomide and placebo for the treatment of cancer-related anorexia-cachexia symptoms: results of a double-blind placebo-controlled randomized study. *J Palliat Med* 15, 1059-1064.
- Yennurajalingam, S., Frisbee-Hume, S., Palmer, J.L., Delgado-Guay, M.O., Bull, J., Phan, A.T., Tannir, N.M., Litton, J.K., Reddy, A., Hui, D., *et al.* (2013). Reduction of cancer-related fatigue with dexamethasone: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 31, 3076-3082.
- Yu, A.P., Pei, X.M., Sin, T.K., Yip, S.P., Yung, B.Y., Chan, L.W., Wong, C.S., and Siu, P.M. (2014). Acylated and unacylated ghrelin inhibit doxorubicin-induced apoptosis in skeletal muscle. *Acta Physiol (Oxf)* 211, 201-213.
- Yuan, L., Han, J., Meng, Q., Xi, Q., Zhuang, Q., Jiang, Y., Han, Y., Zhang, B., Fang, J., and Wu, G. (2015). Muscle-specific E3 ubiquitin ligases are involved in muscle atrophy of cancer cachexia: an in vitro and in vivo study. *Oncol Rep* 33, 2261-2268.
- Zhang, H., and Garcia, J.M. (2015). Anamorelin hydrochloride for the treatment of cancer-anorexia-cachexia in NSCLC. *Expert Opin Pharmacother* 16, 1245-1253.
- Zhou, X., Wang, J.L., Lu, J., Song, Y., Kwak, K.S., Jiao, Q., Rosenfeld, R., Chen, Q., Boone, T., Simonet, W.S., *et al.* (2010). Reversal of cancer cachexia and muscle wasting by ActRIIB antagonism leads to prolonged survival. *Cell* 142, 531-543.
- Zimmers, T.A., Davies, M.V., Koniaris, L.G., Haynes, P., Esquela, A.F., Tomkinson, K.N., McPherron, A.C., Wolfman, N.M., and Lee, S.J. (2002). Induction of cachexia in mice by

systemically administered myostatin. *Science* 296, 1486-1488.

Zitzmann, M., and Nieschlag, E. (2000). Hormone substitution in male hypogonadism. *Mol Cell Endocrinol* 161, 73-88.