

ภาวะผอมแห้งหุ่มกระดูกจากมะเร็ง

ธนะเดช เดชาพันธ์กุล

Cancer Cachexia.

Tanadech Dechaphunkul

Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Faculty of Medicine,

Prince of Songkla University, Hat Yai, Songkhla, 90110, Thailand

E-mail: dr.tanadech@gmail.com

Songkla Med J 2011;29(5):245-258

บทคัดย่อ:

ภาวะผอมแห้งหุ่มกระดูกจากมะเร็งเป็นภาวะที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยมะเร็ง เป็นกลุ่มอาการที่ซับซ้อน โดยจะพบการสูญเสียมวลกล้ามเนื้อโครงร่างอย่างต่อเนื่องและ/หรือร่วมกับการสูญเสียไขมันในร่างกาย ซึ่งภาวะนี้จะส่งผลกระทบต่ออัตราการรอดชีวิต อีกทั้งยังเพิ่มผลข้างเคียงจากการรักษาและภาวะแทรกซ้อนจากการผ่าตัด อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีข้อตกลงที่แน่ชัดในการให้คำนิยาม การวินิจฉัยและการแบ่งระยะในภาวะผอมแห้งหุ่มกระดูกจากมะเร็ง บทความนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อนำเสนอเนื้อหาในปัจจุบันเกี่ยวกับการให้คำนิยาม การวินิจฉัย กลไกการเกิด การแบ่งระยะ การประเมิน การรักษาและตัวบ่งชี้ต่อการพยากรณ์โรคของภาวะผอมแห้งหุ่มกระดูกจากมะเร็ง

คำสำคัญ: ภาวะผอมแห้งหุ่มกระดูก, มะเร็ง

Abstract:

Cancer cachexia is a common consequence of advanced cancer. It is a multi-factorial syndrome defined by an ongoing loss of skeletal muscle mass with or without loss of fat mass. Patients with severe muscle wasting usually have poor survival outcome, more treatment-related toxicities and post-operative complications. However, the definition, diagnostic criteria and classification of cancer cachexia are still unclear. This article presents the most recent information of cancer cachexia, including definition, diagnostic criteria, mechanism, classification, assessment, treatment and prognostic indicator.

Key words: cachexia, cancer

ภาควิชาโสต ศอ นาสิกวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ อ.หาดใหญ่ จ.สงขลา 90110

รับต้นฉบับวันที่ 1 สิงหาคม 2554 รับลงตีพิมพ์วันที่ 21 ตุลาคม 2554

บทนำ

ภาวะผอมแห้งหุ้มกระดูก (cachexia) เป็นกลุ่มอาการของโรคที่มีกระบวนการเผาผลาญอาหาร (metabolism) ที่ซับซ้อน สามารถพบได้ในผู้ป่วยที่มีความเจ็บป่วยเรื้อรังหรือโรคในระยะสุดท้าย เช่น การติดเชื้อมะเร็ง เบาหวาน โรคเอดส์ ภาวะหัวใจล้มเหลว ภาวะไตวายเรื้อรัง วัณโรคและโรคถุงลมโป่งพอง เป็นต้น^{1,2} การเปลี่ยนแปลงของส่วนประกอบในร่างกายโดยเฉพาะกล้ามเนื้อโครงร่าง (skeletal muscle) เป็นปัจจัยที่สำคัญในการเกิดภาวะผอมแห้งหุ้มกระดูก

อุบัติการณ์การเกิดนั้นแตกต่างกันไปขึ้นอยู่กับชนิดของมะเร็ง โดยทั่วไปพบประมาณร้อยละ 40-80 ของผู้ป่วยมะเร็ง ซึ่งภาวะดังกล่าวจะส่งผลกระทบต่ออัตราการรอดชีวิตผลการรักษาและผลข้างเคียงจากการรักษา²⁻⁴ อาการที่พบบ่อย ได้แก่ การสูญเสียกล้ามเนื้อโครงร่าง น้ำหนักตัวลดลง เบื่ออาหาร ซีด ภูมิคุ้มกันลดลง เพลีย ความสามารถของการทำงานในชีวิตประจำวันและคุณภาพชีวิตที่แย่งลง^{2,3}

คำนิยาม

ภาวะเบื่ออาหาร (anorexia) มาจากภาษากรีกคำว่า “an” (absence) และ “orexe” (appetite) หมายถึงภาวะที่ความอยากอาหารลดลง ขาดความสนใจหรือความต้องการอาหาร ซึ่งพบได้บ่อยในผู้ป่วยมะเร็ง เป็นอาการหนึ่งที่สำคัญของการเกิดภาวะผอมแห้งหุ้มกระดูก และพบว่ามีความสัมพันธ์กับการรักษา⁵ จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า ร้อยละ 61 ของผู้ป่วยมะเร็งมีภาวะเบื่ออาหารทั้งที่ยังไม่ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัด⁶

ภาวะผอมแห้งหุ้มกระดูก (cachexia) มาจากภาษากรีก คำว่า “kako” (bad) และ “hexia” (condition) คือกลุ่มอาการที่มีกระบวนการเผาผลาญอาหารที่ซับซ้อนซึ่งมีความสัมพันธ์กับโรคที่เป็น โดยพบการสูญเสียมวลกล้ามเนื้อโครงร่างอย่างต่อเนื่องและ/หรือรวมกับการสูญเสียไขมันในร่างกาย ซึ่งภาวะนี้จะไม่สามารถ

กลับคืนสู่ภาวะปกติได้โดยการให้สารอาหารทั่วไป จึงนำไปสู่ภาวะความบกพร่องของการทำงานของร่างกายอย่างต่อเนื่อง⁷

Cancer cachexia-anorexia syndrome (CACS) มักใช้ร่วมกัน เนื่องจากภาวะเบื่ออาหารและความบกพร่องในการรับประทานอาหารนั้นไม่ว่าจะเป็นจากตัวโรคหรือจากการรักษา เช่น ภาวะกลืนลำบาก เจ็บคอ การรับรส การไต่กลิ่นที่แย่ง ท้องผูก เป็นต้น ก็ถือว่าเป็นส่วนหนึ่งของภาวะผอมแห้งหุ้มกระดูก^{7,8}

Sarcopenia คือภาวะที่มีการสูญเสียมวลและความแข็งแรงของกล้ามเนื้อโครงร่าง โดยอาจจะเกิดการฝ่อลีบหรืออ่อนแอลงอันเนื่องมาจากสาเหตุต่างๆ โดยทั่วไปจะถือว่ามีภาวะนี้เมื่อมีการสูญเสียมวลกล้ามเนื้อโครงร่างมากกว่าค่าความเบี่ยงเบนมาตรฐาน 2 เท่าของคนปรกติร่วมกับส่งผลต่อการเคลื่อนไหวของร่างกายที่แย่งลง⁹

กลไกการควบคุมการรับพลังงานของร่างกาย

กลไกการควบคุมการได้รับพลังงานนั้นเป็นกลไกที่ซับซ้อนและต้องอาศัยสัญญาณจากหลายอวัยวะร่วมกัน เช่น จากระบบทางเดินอาหารและเนื้อเยื่อไขมัน โดยศูนย์กลางการรวมสัญญาณจะอยู่ที่สมองส่วนไฮโปทาลามัสประกอบไปด้วยระบบการเดินทางของสัญญาณที่สำคัญ 2 เส้นทาง^{10,11} ได้แก่

1. Orexigenic pathway ซึ่งกระตุ้นให้เกิดกระบวนการได้รับอาหารและลดการสูญเสียพลังงาน ออกฤทธิ์ผ่านทาง neuropeptide Y (NPY) และ agouti-related protein (AgRP)

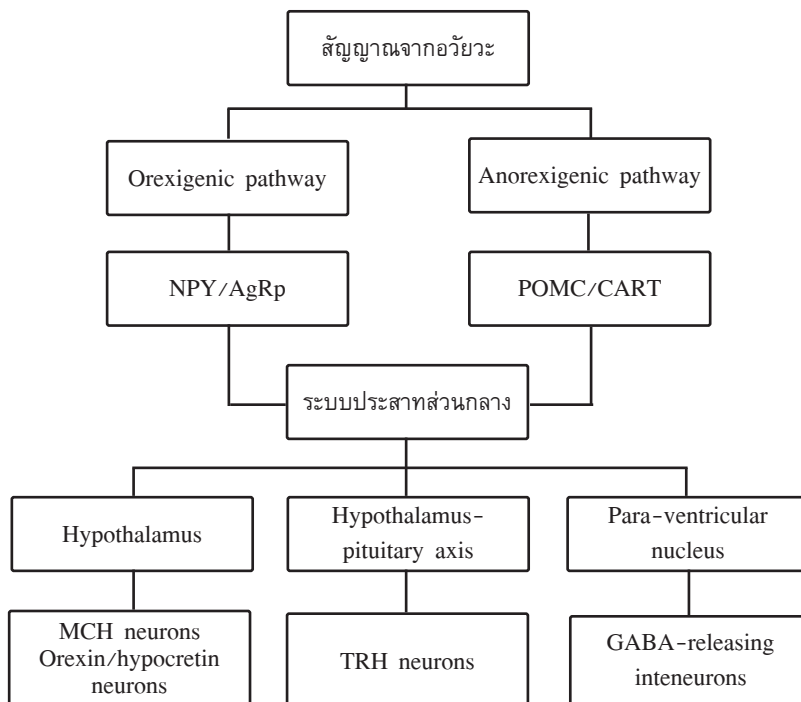
2. Anorexigenic pathway ซึ่งยับยั้งกระบวนการได้รับอาหารและเพิ่มการใช้พลังงาน ออกฤทธิ์ผ่านทาง pro-opiomelanocortin (POMC) และ cocaine-amphetamine-related transcript (CART)

สัญญาณจากทั้งสองเส้นทาง จะส่งผ่านไปยังหลายตำแหน่งในสมองส่วนกลาง โดย 3 ตำแหน่งที่สำคัญ ได้แก่ lateral hypothalamus ซึ่งประกอบไปด้วย

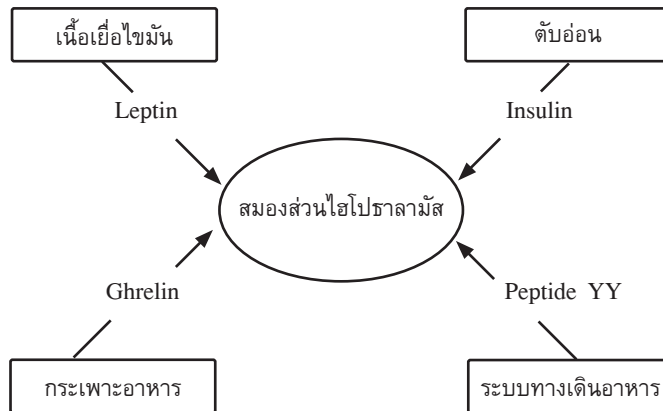
melanin-concentrating hormone (MCH) neurons มีความสัมพันธ์กับ orexigenic pathway และ orexin/hypocretin neuron ในการกระตุ้นกระบวนการได้รับอาหาร ตำแหน่งถัดมาได้แก่บริเวณ thyrotropin-releasing hormone (TRH) ซึ่งจะลดความอยากอาหารผ่านทาง hypothalamus-hypophysis-thyroid axis และอีกตำแหน่งหนึ่งคือ paraventricular nucleus ซึ่งจะหลั่ง gamma-aminobutyric acid (GABA) ซึ่งจะออกฤทธิ์ทั้ง orexigenic และ anorexigenic pathway (รูปที่ 1)

ส่วนสัญญาณประสาทที่ส่งไปยังไฮโปธาลามัสนั้น ส่งมาจากหลายอวัยวะ ซึ่งส่วนใหญ่มาจากระบบทางเดิน

อาหารและเนื้อเยื่อไขมัน โดยตอบสนองกับอาหารที่รับประทานและพลังงานที่ได้ จะเกิดการหลั่งสาร peptide YY ซึ่งไปยับยั้งการทำงานของ NPY/AgRP neuron (orexigenic pathway) กระเพาะอาหารหลั่งสาร ghrelin เพื่อไปกระตุ้น orexigenic pathway และยับยั้ง anorexigenic pathway ทำให้เกิดความอยากอาหาร ส่วนเนื้อเยื่อไขมัน (adipose tissue) จะหลั่งสาร leptin ตอบสนองกับพลังงานที่สะสมเอาไว้ โดยจะเพิ่มกระบวนการเผาผลาญอาหารและลดการรับประทานอาหาร (ยับยั้ง orexigenic pathway และกระตุ้น anorexigenic pathway) เช่นเดียวกับ insulin ซึ่งหลั่งจากตับอ่อน (รูปที่ 2)



รูปที่ 1 กลไกการส่งสัญญาณการรับพลังงานของร่างกายผ่านทาง Orexigenic pathway และ Anorexigenic pathway¹⁰



รูปที่ 2 การส่งสัญญาณในการรับอาหารจากอวัยวะไปยังสมองส่วนไฮโปทาลามัส¹⁰

กลไกการเกิดภาวะผอมแห้งหุ้มกระดูกจากมะเร็ง

กลไกโดยสรุปดังรูปภาพที่ 3 เกิดจาก 2 ปัจจัยหลักที่สำคัญ ได้แก่

1. ปัจจัยในร่างกายเอง (Host factor) ซึ่งภาวะการรับประทานอาหารที่ลดลงไม่ว่าเกิดจากตัวโรคหรือจากการรักษา ร่วมกับภาวะการเผาผลาญสารอาหารในร่างกายที่ผิดปกติ จะส่งผลให้ความสมดุลของพลังงานและโปรตีนในร่างกายลดลง โดยมวลของร่างกายหรือน้ำหนักตัวนั้นถูกควบคุมโดยความสมดุลระหว่างพลังงานที่ได้รับและพลังงานที่สูญเสียออกไป

2. ปัจจัยจากก้อนมะเร็ง (tumor factor)^{2,12,13} โดยจะเกิดการสร้างสารไซโตไคน์ที่ก่อให้เกิดการอักเสบ (proinflammatory cytokine) และสารไซโตไคน์ที่ก่อให้เกิดภาวะผอมแห้งหุ้มกระดูก (procachectic cytokine) ไซโตไคน์เหล่านี้จะไปกระตุ้นภาวะการตอบสนองต่อการอักเสบของร่างกาย

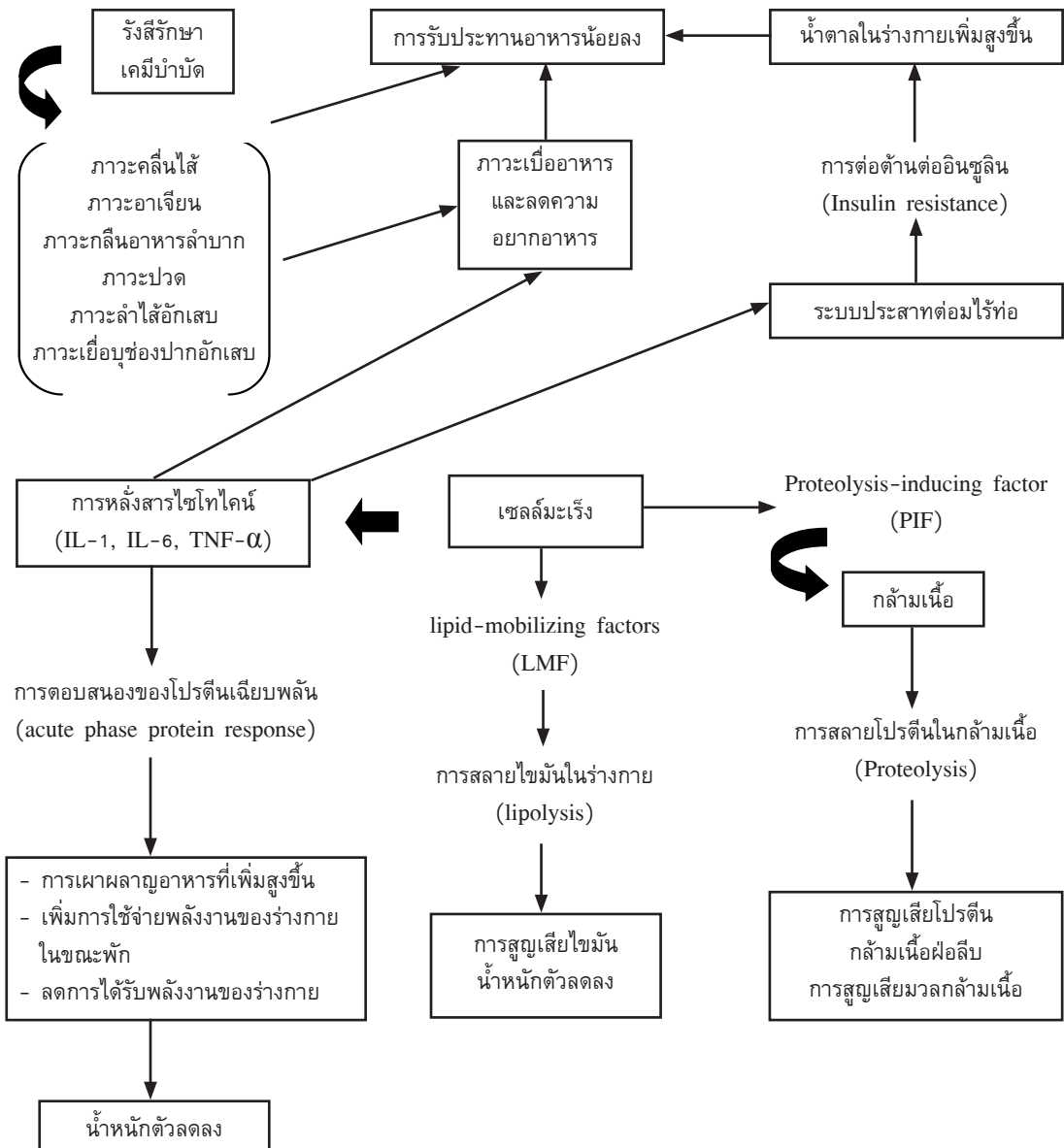
สารไซโตไคน์ที่ก่อให้เกิดภาวะผอมแห้งหุ้มกระดูก ได้แก่ proteolysis-inducing factor (PIF) และ lipid-mobilizing factors (LMF) โดย PIF จะกระตุ้นให้เกิดการสลายโปรตีน (proteolysis) ในกล้ามเนื้อและ

LMF จะกระตุ้นให้เกิดการสลายไขมัน (lipolysis) ในร่างกาย ส่งผลให้เกิดการสูญเสียมวลกล้ามเนื้อ ไขมันในร่างกายและน้ำหนักตัวที่ลดลง ส่วนสารไซโตไคน์ที่ก่อให้เกิดการอักเสบนั้นเกิดจากไซโตไคน์ที่สร้างจากก้อนมะเร็งเองหรืออาจเกิดจากการตอบสนองการอักเสบต่อก้อนมะเร็ง สารเหล่านี้ได้แก่ interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6), interferon- γ , tumor necrosis factor (TNF)- α โดยสารดังกล่าวจะกระตุ้นให้ร่างกายเกิดการตอบสนองของโปรตีนเฉียบพลัน (acute phase protein response) ทำให้เกิดกระบวนการเผาผลาญอาหารในร่างกายที่เพิ่มสูงขึ้น ส่งผลให้เกิดการสลายกล้ามเนื้อมากขึ้น เพิ่มการใช้พลังงานของร่างกายในขณะพัก (resting energy expenditure, REE) และลดการได้รับพลังงานของร่างกาย นอกจากนี้ยังมีผลต่อร่างกายทำให้เกิดภาวะการต่อต้านต่ออินซูลิน (insulin resistance) ทำให้ลดความอยากอาหารและรบกวนกลไกการควบคุมอาหารในร่างกายอีกด้วย

การใช้จ่ายพลังงานของร่างกายที่เพิ่มขึ้นเป็นอีกสาเหตุหนึ่งที่สำคัญของการเกิดภาวะผอมแห้งหุ้มกระดูก ประมาณร้อยละ 70 ของการใช้จ่ายพลังงานของร่างกาย

ทั้งหมดมาจากการใช้จ่ายพลังงานของร่างกายในขณะที่พัก⁶ หรือก็คือปริมาณแคลอรีที่ต้องการของร่างกายใน 24 ชั่วโมงในขณะพักนั่นเอง โดยพบว่าจะแตกต่างกันไป

ตามชนิดของมะเร็ง จากการศึกษาพบว่าจะเพิ่มสูงขึ้นในผู้ป่วยมะเร็งปอดและตับอ่อน แต่ไม่พบว่ามีเพิ่มขึ้นในมะเร็งกระเพาะอาหารและลำไส้ใหญ่^{14,15}



รูปที่ 3 กลไกการเกิดภาวะผอมแห้งเหี่ยวกระดูกจากมะเร็ง

การวินิจฉัย

ในปีพ.ศ. 2554 European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC)¹⁶ ได้มีข้อตกลงในการวินิจฉัยภาวะผอมแห้งหุ้มกระดูกจากมะเร็ง โดยวินิจฉัยจากข้อใดข้อหนึ่งใน 3 ข้อ ดังนี้

1. น้ำหนักตัวลดลงมากกว่าร้อยละ 5 ในช่วง 6 เดือนที่ผ่านมา โดยไม่ได้เกิดจากภาวะการอดอยาก (starvation)

2. น้ำหนักตัวลดลงมากกว่าร้อยละ 2 ในผู้ป่วยที่มีดัชนีมวลกาย (body mass index, BMI) น้อยกว่า 20

3. น้ำหนักตัวลดลงมากกว่าร้อยละ 2 ร่วมกับเกิดภาวะบ่งชี้ว่าการสูญเสียกล้ามเนื้อโครงร่าง (sarcopenia) จากการวัดส่วนประกอบของร่างกาย (body composition) ด้วยวิธีใดวิธีหนึ่งดังนี้

- การวัดพื้นที่กล้ามเนื้อกึ่งกลางท่อนแขนบน (mid upper-arm muscle area) โดยเครื่อง anthropometry ปรกติในผู้ชายไม่ควรน้อยกว่า 32 ตารางเซนติเมตร และ 18 ตารางเซนติเมตรในผู้หญิง

- การวัดดัชนีกล้ามเนื้อโครงกระดูกแขนขา (appendicular skeletal muscle index) โดยเครื่อง dual energy x-ray absorptiometry ปรกติในผู้ชายไม่ควรน้อยกว่า 7.26 กิโลกรัมต่อตารางเมตร และ 5.45 กิโลกรัมต่อตารางเมตรในผู้หญิง

- การวัดดัชนีกล้ามเนื้อโครงร่างบริเวณเอว (lumbar skeletal muscle index) โดยใช้เครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ ปรกติในผู้ชายไม่ควรน้อยกว่า 55 ตารางเซนติเมตรต่อตารางเมตร และ 39 ตารางเซนติเมตรต่อตารางเมตรในผู้หญิง

- การวัดดัชนีมวลกายปราศจากไขมัน (fat-free mass index) โดยไม่รวมส่วนของกระดูก โดยวิธี bioelectrical impedance ปรกติในผู้ชายไม่ควรเกิน 14.6 กิโลกรัมต่อตารางเมตร และ 11.4 กิโลกรัมต่อตารางเมตรในผู้หญิง

นอกจากนี้ EPCRC¹⁶ ได้มีข้อตกลงแบ่งระยะของภาวะผอมแห้งหุ้มกระดูกจากมะเร็ง ออกเป็น 3 ช่วง

ได้แก่ pre-cachexia, cachexia และ refractory cachexia

1. Pre-cachexia เป็นระยะเริ่มต้นก่อนที่ผู้ป่วยจะมีอาการและอาการแสดงของภาวะผอมแห้งหุ้มกระดูก โดยผู้ป่วยอาจมีอาการดังต่อไปนี้ เช่น ภาวะเบื่ออาหาร ภาวะความทนทานต่อน้ำตาลกลูโคสในร่างกายบกพร่อง เป็นต้น ซึ่งนำไปสู่ภาวะน้ำหนักลด แต่ไม่เกินร้อยละ 5 ของน้ำหนักตัว โดยปัจจัยการดำเนินต่อไปสู่ภาวะผอมแห้งหุ้มกระดูกนั้นขึ้นอยู่กับชนิดและระยะของมะเร็ง ภาวะการอักเสบของร่างกาย การรับประทานอาหารที่น้อยลงและการไม่ตอบสนองต่อการรักษามะเร็ง

2. Cachexia เป็นระยะที่เกิดภาวะผอมแห้งหุ้มกระดูก ดังที่กล่าวมาแล้วในการวินิจฉัยก่อนหน้านี้

3. Refractory cachexia เป็นระยะที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาในภาวะผอมแห้งหุ้มกระดูก พบในมะเร็งที่มีการลุกลามและอยู่ในระยะสุดท้าย โดยมะเร็งจะลุกลามไปอย่างรวดเร็วและไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยารักษามะเร็ง ผู้ป่วยจะมีสภาวะการแสดงออกที่แย่ (performance status WHO ระดับ 3, 4) และมีอัตราการรอดชีวิตโดยประมาณไม่ถึง 3 เดือน

การแบ่งระดับความรุนแรง

ในปัจจุบันแบ่งตามความรุนแรงของน้ำหนักตัวที่ลดลงตาม Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) โดยแบ่งออกเป็น 3 ระดับ ดังนี้

1. ระดับเล็กน้อย (mild) น้ำหนักตัวลดลงมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 5 แต่ไม่ถึงร้อยละ 10 ของน้ำหนักตัวเดิม

2. ระดับปานกลาง (moderate) น้ำหนักตัวลดลงมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 10 แต่ไม่ถึงร้อยละ 20 ของน้ำหนักตัวเดิม

3. ระดับรุนแรง (severe) น้ำหนักตัวลดลงมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 20 ของน้ำหนักตัวเดิม

การประเมิน

ผู้ป่วยที่มีภาวะผอมหนังหุ้มกระดูกจากมะเร็ง จำเป็นต้องมีการประเมินผู้ป่วยเพื่อหาสาเหตุ ปัจจัย คุณภาพชีวิตเพื่อประกอบการพิจารณาการรักษาต่อไปได้แก่

1. ปัจจัยที่ส่งเสริมให้เกิดภาวะเบื่ออาหารและการรับประทานอาหารที่น้อยลง เช่น การได้รับคลื่นและ รสชาติที่แย่ง ภาวะคลื่นไส้ ภาวะท้องผูก การอักเสบของช่องปากจากการรักษา อาการปวด เป็นต้น^{4,16,17}

2. การกระตุ้นการเผาผลาญสารอาหารที่มากขึ้น (hypercatabolism) ซึ่งมีสาเหตุจากการอักเสบของร่างกายหรือจากตัวมะเร็งเอง ในปัจจุบันค่าที่นิยมใช้วัด ภาวะนี้ได้แก่ C-reactive protein (CRP)¹⁶

3. มวลและความแข็งแรงของกล้ามเนื้อ ไม่ถือ เป็นการส่งตรวจหลัก โดยการส่งตรวจที่นิยม^{16,17} ได้แก่ เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ เอกซเรย์คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า Dual energy x-ray imaging Anthropometry และ Bio-impedance analysis

4. คุณภาพชีวิตหรือสภาวะการแสดงออก (performance status) เช่น ECOG score หรือ Karnofsky score โดยพบว่าผู้ป่วยจะมีคุณภาพชีวิตที่แย่ง จากการ ศึกษาพบว่านอกจากจะมีผลต่อจิตใจของผู้ป่วยและญาติ ในแง่ของน้ำหนักตัวที่ลดลงและภาวะเบื่ออาหารอาจส่งผล ให้ผู้ป่วยเกิดอารมณ์ที่ซึมเศร้าแล้วยังมีผลต่อการทำงานของร่างกายในแง่ของการช่วยเหลือตัวเองที่แย่ง ผู้ป่วย จะมีอาการเพลียทั้งทางด้านร่างกายและจิตใจ¹⁸

ตัวบ่งชี้ทางชีวภาพ (Biomarker)

ค่าที่นิยมตรวจ ได้แก่

1. C-reactive protein (CRP) เป็นตัวบ่งชี้ที่สำคัญที่บ่งบอกถึงการอักเสบในร่างกายของผู้ป่วยมะเร็ง และมีความสัมพันธ์กับภาวะเบื่ออาหาร ค่า CRP ที่สูงขึ้น บ่งบอกถึงการเพิ่มขึ้นของภาวะการเผาผลาญอาหาร มีความสัมพันธ์ต่อน้ำหนักตัวที่ลดลงและอัตราการรอดชีวิตที่สั้นลง¹⁹

2. Pro-inflammatory cytokines ได้แก่ IL-1, IL-6, IFN- γ , TNF- α พบว่ามีความสัมพันธ์กับภาวะ ผอมหนังหุ้มกระดูก แต่ยังไม่ทราบรูปแบบที่แน่ชัด จึงยังเป็นข้อถกเถียงในการใช้ตรวจคัดกรองในปัจจุบัน¹⁹

3. Parathyroid hormone-related peptide (PTHrP) จากการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหาร และหลอดอาหารที่ไม่มีภาวะแคลเซียมต่ำในเลือดพบได้ ประมาณร้อยละ 17 และมีความสัมพันธ์กับภาวะการ อักเสบในร่างกายและการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี²⁰ แต่ยังไม่ มีหลักฐานชัดเจนในมะเร็งส่วนอื่น

4. Leptin เป็นโปรตีนที่สร้างจากเซลล์เนื้อเยื่อ ไขมัน (adipocyte) ออกฤทธิ์โดยยับยั้งความอยากอาหาร และกระตุ้นให้เกิดการเผาผลาญพลังงาน

5. Ghrelin ผลิตจากกระเพาะอาหาร ออกฤทธิ์ โดยมีผลผ่านทาง growth hormone กระตุ้นให้เกิดความ อยากอาหารผ่านทางนิวโรเปปไทด์วายในสมองส่วนกลาง และยับยั้งการสร้าง proinflammatory cytokines^{17,21,22}

6. Proteolysis inducing factor (PIF) เป็น โกลโคโปรตีนที่สร้างขึ้นจากเซลล์มะเร็ง มีการตั้งสมมติฐาน ว่าน่าจะมี ความสัมพันธ์กับภาวะผอมหนังหุ้มกระดูก สามารถตรวจพบได้ในมะเร็งเต้านม รังไข่ ตับอ่อนและ ลำไส้²³ แต่ไม่พบในคนปกติ ผู้ป่วยที่มีน้ำหนักลดลงจาก อุบัติเหตุหรือผู้ป่วยมะเร็งที่ไม่มีน้ำหนักลด²⁰

7. Lipid-mobilizing factor (LMF) เกิดจาก ตัวก่อนเนื้ออกและเนื้อเยื่อไขมันสีน้ำตาล จากการศึกษา พบ LMF ในผู้ป่วยมะเร็งที่มีน้ำหนักลดแต่ไม่พบในผู้ป่วย มะเร็งที่ไม่มีน้ำหนักลด²⁴

วิธีการตรวจมวลและความแข็งแรงของ กล้ามเนื้อ²⁵

1. Dual energy x-ray imaging (DEXA) เป็นการตรวจวัดพลังงานหลังจากการฉายรังสีด้วย พลังงาน 2 ระดับที่แตกต่างกัน โดยอาศัยพื้นฐานของ การการดูดซึมพลังงานของเนื้อเยื่อที่ต่างกัน มีข้อดีคือ สามารถแยกความแตกต่างระหว่างไขมันและกล้ามเนื้อ

นอกจากกระดูกได้ มีความปลอดภัย สามารถวัดได้หลายครั้ง เนื่องจากใช้พลังงานรังสีน้อยมาก มีความเที่ยงตรง แม่นยำและรวดเร็ว ข้อเสียคือ ไม่สามารถแยกรายละเอียดปลีกย่อยได้ เช่น แยกกล้ามเนื้อออกจากอวัยวะหรือก้อนเนื้อออก ไขมันในกล้ามเนื้อ อวัยวะภายในและไขมันผิวหนัง

2. Bio-impedance analysis เป็นการตรวจโดยอาศัยคุณสมบัติของความต้านทานและการตอบสนองของเนื้อเยื่อโดยใช้สัญญาณไฟฟ้า อาศัยหลักการที่ว่ามวลของร่างกายที่ไม่ใช่ไขมัน (fat-free mass) จะมีน้ำเป็นส่วนประกอบและเกลือแร่ในปริมาณมาก ทำให้นำสัญญาณไฟฟ้าได้ดี นั่นก็คือเป็นการวัดน้ำทั้งหมดในร่างกายเพื่อใช้ประเมินส่วนไขมันและส่วนที่ไม่ใช่ไขมันในร่างกายนั่นเอง มีข้อดีคือ พกพาได้ ปลอดภัยและราคาถูก แต่มีข้อเสียคือ การเปลี่ยนแปลงของน้ำในร่างกายจะมีผลต่อค่าที่วัดได้

3. Computed tomography (CT) เป็นการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์แบบตัดขวางเพื่อดูความแตกต่างของเนื้อเยื่อไขมัน กล้ามเนื้อ กระดูก และอวัยวะภายในจากความแตกต่างของ x-ray attenuation จากการศึกษพบว่า การตรวจมวลกล้ามเนื้อโครงร่างและเนื้อเยื่อไขมันแบบตัดขวางตรงส่วนท้องสามารถทดแทนการตรวจทั้งร่างกายได้ โดยเฉพาะตรงระดับกระดูกไขสันหลังท่อนที่ 3 (3rd lumbar spine, L3) นั้นพบว่ามีค่าเที่ยงตรงที่สุด^{26,27} ข้อดีของการตรวจวิธีนี้พบว่าเป็นวิธีที่แม่นยำที่สุดในการตรวจส่วนประกอบของร่างกาย สามารถตรวจวัดคุณภาพของกล้ามเนื้อและสามารถดูร่วมกับการติดตามการรักษาของแพทย์ในการประเมินผลของการรักษา ส่วนข้อเสีย คือ ต้องได้รับรังสีในขนาดสูง ราคาแพง ใช้ความชำนาญสูงและมีข้อจำกัดในผู้ป่วยอ้วนที่ดัชนีมวลกายมากกว่า 35 อาจไม่สามารถเข้าเครื่องตรวจได้

4. Magnetic resonance imaging (MRI) เป็นการตรวจวัดคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าจากการกระตุ้นโปรตอนในเซลล์โดยใช้คลื่นความถี่วิทยุ เป็นการตรวจที่แม่นยำที่สุดและมีหลักการตรวจเช่นเดียวกับ CT แต่

ผู้ป่วยไม่ต้องสัมผัสกับสารรังสี จึงเหมาะสมถ้าจำเป็นต้องตรวจผู้ป่วยหลายครั้ง แต่มีข้อเสียคือราคาแพง ต้องใช้ความชำนาญสูง การหายใจของผู้ป่วยส่งผลต่อคุณภาพของรูปที่ได้และมีข้อจำกัดในผู้ป่วยอ้วนเช่นเดียวกับ CT

5. Anthropometry เป็นการคาดคะเนปริมาณเนื้อเยื่อโดยใช้เครื่องวัด โดยจะวัดความหนาของรอยพับผิวหนัง (skin fold thickness) เพื่อคำนวณขนาดของไขมันและกล้ามเนื้อ มีข้อดีคือพกพาได้ ราคาถูก แต่มีข้อเสียคือ ต้องการความชำนาญในการตรวจ เครื่องมือยังไม่เที่ยงตรงและแม่นยำ ค่าที่ได้เป็นค่าสมมุติไม่ใช่การวัดเนื้อเยื่อในร่างกายทั้งหมดจริง และไม่สามารถเห็นความแตกต่างจากการวัดในช่วงเวลาสั้นๆ เนื่องจากอาจยังไม่เห็นการความเปลี่ยนแปลง

การรักษา

การรักษาขึ้นอยู่กับระยะ สิ่งสำคัญที่สุดในการรักษาผู้ป่วยที่อยู่ในระยะก่อนเกิดภาวะผอมแห้งหุ้มกระดูก ได้แก่ การป้องกันและแก้ไขรวมทั้งให้การรักษาก่อนที่ผู้ป่วยจะเกิดภาวะดังกล่าว แต่ในกรณีเกิดขึ้นแล้วนั้น จำเป็นต้องได้รับการรักษาหลายวิธีร่วมกัน ต้องมีการเฝ้าติดตามผลและเปลี่ยนแปลงการรักษาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยนั้นๆ ในขณะที่การรักษาผู้ป่วยระยะสุดท้ายซึ่งเป็นระยะที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษานั้น จะมุ่งเน้นไปทางการรักษาประคับประคองตามอาการเป็นหลัก²⁸

โดยสรุปมีแนวทางการรักษาหลักดังนี้

1. การรักษาตัวโรคมะเร็งให้หายขาด ถือเป็น การรักษาภาวะผอมแห้งหุ้มกระดูกจากมะเร็งที่ตรงจุดที่สุด^{21,28} พบว่าสามารถลดกระบวนการเผาผลาญอาหารของตัวมะเร็งที่ทำให้เกิดภาวะผอมแห้งหุ้มกระดูกได้ แต่อย่างไรก็ตามผลข้างเคียงจากการรักษาก็เป็นสาเหตุทำให้เกิดภาวะผอมแห้งหุ้มกระดูกได้เช่นกัน

2. ค้นหาสาเหตุและปัจจัยร่วมดังที่กล่าวมาแล้วข้างต้น

3. ให้สารอาหารและโภชนาการที่เหมาะสม จำเป็นต้องอาศัยความร่วมมือของนักโภชนาการในการ

ดูแล แต่อย่างไรก็ตามจากหลายการศึกษาพบว่า การให้สารอาหารเพียงอย่างเดียวไม่ได้ประโยชน์ในการเพิ่มน้ำหนักหรือคุณภาพชีวิตอย่างชัดเจน^{21,29}

4. การใช้ยาในการรักษา ดังจะกล่าวในรายละเอียดต่อไป
5. รักษาภาวะกาย จิต และสังคมแก่ผู้ป่วย

ยาในการรักษา

1. Progestagens

เป็นกลุ่มยาที่นิยมใช้ในการรักษา เป็นสารสังเคราะห์ที่ออกฤทธิ์เหมือนฮอร์โมนโปรเจสเทอโรนกระตุ้นให้เกิดความอยากอาหารและทำให้น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น ยาในกลุ่มนี้ ได้แก่ Medroxyprogesterone Acetate (MPA) และ Megestrol Acetate กลไกเชื่อว่าผ่านทางการออกฤทธิ์ของกลูโคคorticoid หรือคล้ายกับกลุ่มยาสเตียรอยด์นั่นเอง นอกจากนี้เชื่อว่าอาจจะออกฤทธิ์โดยการกระตุ้นความอยากอาหารผ่านทาง neuropeptide Y ในสมองส่วนกลาง และอาจจะช่วยลดการหลั่งสารไซโทไคน์ในการก่อให้เกิดการอักเสบอีกด้วย^{17,21,30} จากการศึกษาแบบ meta-analysis ที่ผ่านมาพบว่ายา Megestrol Acetate สามารถลดอาการของภาวะผอมแห้งหุ้มกระดูกได้ แต่ไม่มีผลต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย³¹⁻³³ นอกจากนี้พบว่าน้ำหนักที่เพิ่มขึ้นนั้น ส่วนใหญ่เป็นส่วนของมวลของไขมันและการคั่งของน้ำ อาจจะมีการเพิ่มขึ้นของกล้ามเนื้อเพียงเล็กน้อยเท่านั้น^{2,33} อาการข้างเคียงที่พบได้ ได้แก่ ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดเมื่อใช้ในขนาดสูง ภาวะการทำงานของต่อมหมวกไตบกพร่องชั่วคราว อาการบวม มีนงง ปวดศีรษะ ปวดท้อง คลื่นไส้ ปวดเต้านม อ่อนเพลีย เป็นต้น^{2,3}

2. Corticosteroids

เป็นยาอีกกลุ่มหนึ่งที่ทำให้ผลดี ออกฤทธิ์ได้ผลใกล้เคียงกับกลุ่มยา progestagens แต่ไม่เหมาะสมที่จะใช้ติดต่อกันเป็นระยะเวลานาน เนื่องจากผลข้างเคียงจากการรักษา เช่น ภาวะการดื้อต่ออินซูลิน ภาวะน้ำคั่งในร่างกายนอกจากการกีดกันการทำงานของต่อมหมวกไต เป็นต้น²¹ ผลข้างเคียงอื่นๆ เช่น ความดันโลหิตสูง การติดเชื้อ

ที่รุนแรงขึ้น ภาวะกระดูกพรุน ปวดศีรษะ ต้อกระจก ต้อหิน แผลในกระเพาะอาหาร เป็นต้น นอกจากนี้แม้ว่าจะสามารถเพิ่มคุณภาพชีวิตในผู้ป่วยระยะสุดท้ายได้ แต่ไม่สามารถลดอัตราการตายในผู้ป่วย^{17,32}

3. Cannabinoids

เป็นสารประกอบในกัญชา เช่น Dronabinol มีผลทำให้เพิ่มน้ำหนักตัว กระตุ้นให้เกิดความอยากอาหาร กลไกการออกฤทธิ์เชื่อว่ากระตุ้นผ่านทาง endorphin receptor หรือยับยั้งการสังเคราะห์ prostaglandin หรืออาจยับยั้งการสร้างการหลั่งไซโทไคน์^{17,30} อย่างไรก็ตามพบว่ามีความยากลำบากในการบริหารขนาดยา เนื่องจากผลข้างเคียง เช่น มีนงง เพื่อ ชีเมตรี้า อาการหลอน และอาการระแวง เป็นต้น³³ อาการข้างเคียงอื่นๆ เช่น ใจสั่น ความดันโลหิตต่ำ ปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียน น้ำลายแห้ง ร้อนวูบวาบ เป็นต้น จากการศึกษาในระยะสาม (phase III study) ที่ผ่านมา พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในแง่ของความอยากอาหารและคุณภาพชีวิตเมื่อเทียบกับยาหลอก³⁴

4. Cyproheptadine

เป็นยาในกลุ่ม serotonin และ histamine antagonist ยับยั้งการออกฤทธิ์ของ serotonin ในสมองเพื่อลดอาการเบื่ออาหาร พบว่าสามารถกระตุ้นให้ผู้ป่วยเกิดความอยากอาหารได้เพียงเล็กน้อย^{17,35} มีการศึกษาในผู้ป่วยเด็กพบว่าสามารถเพิ่มน้ำหนักตัวได้เช่นกัน³⁶ ผลข้างเคียงที่พบได้บ่อยได้แก่ อาการมีศีรษะ ปวดศีรษะ ปากแห้ง ปวดแน่นท้อง คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย ง่วงนอน เป็นต้น

5. N-3 fatty acids

เป็นกรดไขมันไม่อิ่มตัวที่ลดการอักเสบ (anti-inflammatory polyunsaturated fatty acids, PUFAs) โดยเฉพาะ eicosapentaenoic acid (EPA) และ docosahexaenoic acid (DHA) ซึ่งพบได้ในน้ำมันปลา (fish oils) เช่น ปลาคอด (cod) ปลาซาร์ดีน (sardine) และปลาแซลมอน (salmon)³ พบว่ามีส่วนช่วยในการลดการเจริญเติบโตของก้อนมะเร็งหรือการสูญเสียเนื้อเยื่อในร่างกาย³¹ โดยยับยั้งการสร้าง prostaglandin, IL-1

และ TNF³⁷ อย่างไรก็ตามจากการศึกษาใน Cochrane meta-analysis ปี พ.ศ. 2550 และ systematic review ปี พ.ศ. 2551 พบว่ายังไม่มีความชัดเจนเพียงพอในการสนับสนุนว่าการได้รับ EPA เสริมโดยการรับประทานจะดีกว่ายาหลอกอย่างชัดเจน^{37,38}

6. Thalidomide

เป็นยาที่ใช้ในการรักษาโรคปลอกประสาทเสื่อมแข็ง (multiple sclerosis) พบว่าสามารถนำมาใช้ในการรักษาภาวะผอมแห้งหุ้มกระดูกได้เช่นกัน แต่ยังไม่ทราบกลไกที่แน่ชัด เชื่อว่าออกฤทธิ์โดยการกระตุ้นต่อระบบภูมิคุ้มกัน (immune system) ยับยั้งกระบวนการสร้างหลอดเลือด (angiogenesis) และยับยั้งการผลิตของ TNF- α ^{17,21,30,39} จากการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งระยะสุดท้าย พบว่าสามารถเพิ่มน้ำหนักตัวและมวลของกล้ามเนื้อในร่างกายได้³⁹ ผลข้างเคียงที่สำคัญที่ต้องระวังในหญิงมีครรภ์ได้แก่ การเกิดทารกวิรูป (teratogenicity) อาการอื่นที่อาจพบได้ เช่น อาการเส้นประสาทส่วนปลายอักเสบ อาการสั่น (tremor) อาการง่วงนอน ท้องผูก น้ำลายแห้ง ไข้ เม็ดเลือดขาวต่ำ เกร็ดเลือดต่ำ หลอดเลือดดำบริเวณขาอุดตัน (deep venous thrombosis) ฝัน และความดันโลหิตต่ำเมื่อเปลี่ยนท่าทาง (postural hypotension)³⁹

7. Selective COX-2 (cyclooxygenase-2) inhibitors

ยาในกลุ่มนี้ เช่น celecoxib เชื่อว่าไปยับยั้งกระบวนการเกิดการอักเสบในร่างกายโดยการยับยั้งการหลั่ง prostaglandin ทำให้ลดการสร้างสารไซโตไคน์และการสลายของกล้ามเนื้อ จากการศึกษาในระยะสาม (phase III study) ในผู้ป่วยระยะสุดท้าย พบว่าสามารถเพิ่มมวลกล้ามเนื้อของร่างกาย ลดการสร้าง TNF- α เพิ่มกำลังในการบีบมือ (hand grip strength) และคุณภาพชีวิตได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁴⁰ สอดคล้องกับการศึกษาอื่นๆ ในการเพิ่มน้ำหนักตัวไม่ว่าจะใช้เพียงตัวเดียวหรือร่วมกับยาอื่น^{41, 42} แต่อย่างไรก็ตาม ผลข้างเคียงรุนแรงที่ควรระวังได้แก่ ภาวะหลอดเลือดหัวใจอุดตัน (cardiovascular thrombosis) ผลข้างเคียงอื่นๆ ที่พบได้แก่ ภาวะซีด เม็ดเลือดขาวต่ำ ปวดท้อง ภาวะเลือดออกในระบบทางเดินอาหาร คลื่นไส้ อาเจียน และท้องเสีย เป็นต้น

8. Ghrelin

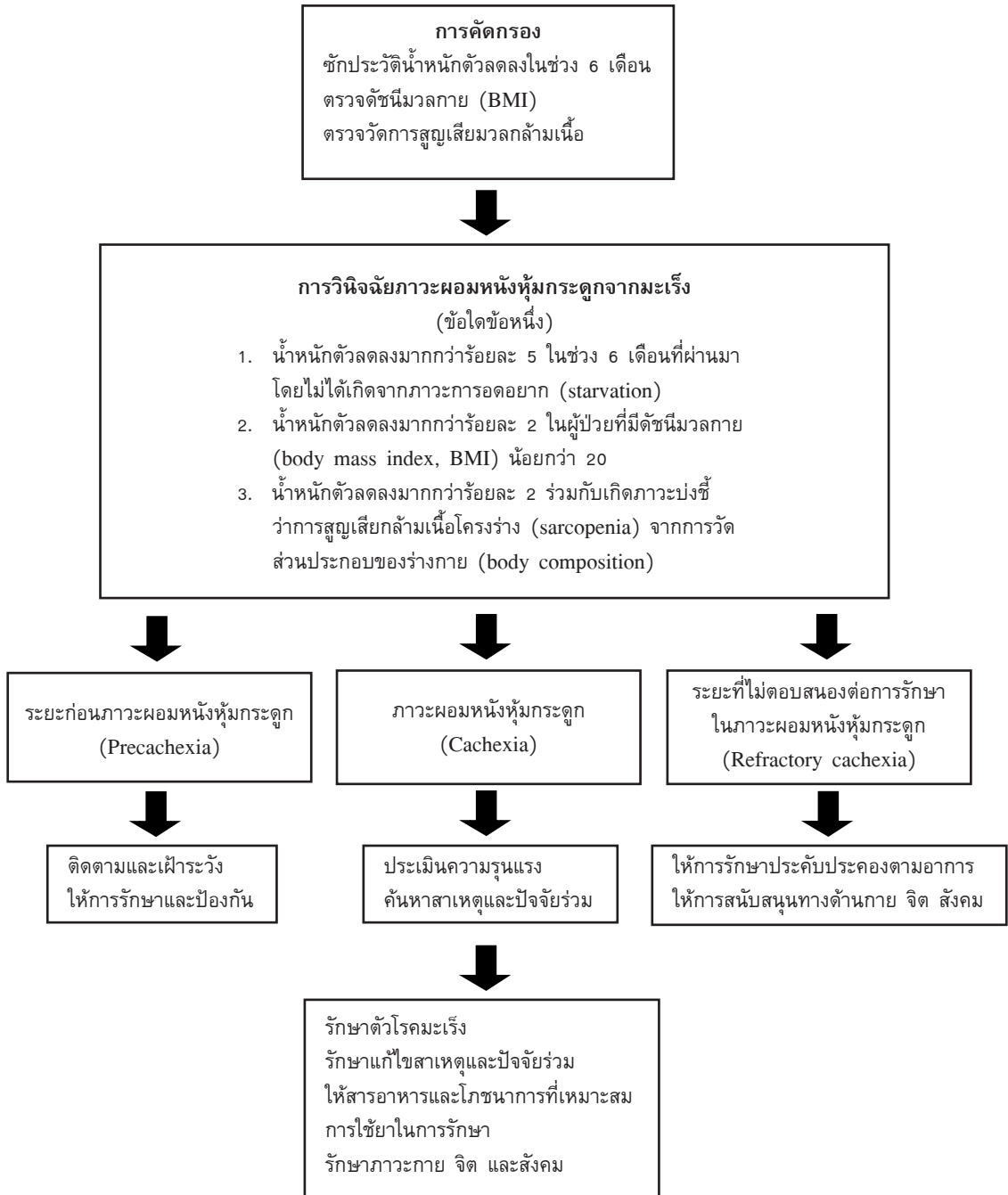
เป็นสารสำคัญที่ผลิตจากกระเพาะอาหาร ออกฤทธิ์โดยกระตุ้นให้เกิดความอยากอาหารผ่านทาง neuropeptide Y ใน orexigenic pathway และยับยั้งการสร้างของไซโตไคน์^{17,21,22} จากการทดสอบในสัตว์ทดลองพบว่ากระตุ้นการรับประทานอาหารและทำให้น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น แต่ในคนยังไม่มีความชัดเจนเนื่องจากบางการศึกษาพบว่าไม่มีความแตกต่างกับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ^{22,29} สิ่งที่ต้องตระหนักอีกอย่างหนึ่งคือ ฤทธิ์ในการกระตุ้น growth hormone ซึ่งอาจจะมีผลกระตุ้นการเจริญเติบโตของก้อนมะเร็งเช่นกัน ดังนั้น คงต้องติดตามผลการศึกษาต่อไปในอนาคตก่อนจะมีการนำมาใช้ในการรักษาจริง²² ผลข้างเคียงที่อาจพบได้แก่ อ่อนเพลีย มีนงง คลื่นไส้ เวียนศีรษะ ร้อนวูบวาบ เป็นต้น

9. Melanocortin antagonists

ออกฤทธิ์โดยยับยั้งกระบวนการ anorexigenic pathway ทำให้ป้องกันภาวะเบื่ออาหาร กระตุ้นการรับประทานอาหารและเพิ่มมวลกล้ามเนื้อในร่างกาย ในปัจจุบันมีเพียงการศึกษาในสัตว์ทดลองเท่านั้น พบว่าสามารถเพิ่มมวลกล้ามเนื้อในร่างกายของสัตว์ทดลองที่มีภาวะผอมแห้งหุ้มกระดูกในภาวะหัวใจล้มเหลวได้^{15,29,30} แต่อย่างไรก็ตามคงต้องติดตามผลการศึกษาต่อไปในอนาคต นอกจากกลุ่มยาที่กล่าวมาแล้ว ยังมียากลุ่มอื่นที่มีการศึกษา เช่น pentoxifylline, oxandrolone, olanzapine, beta-blocker, prostaglandin inhibitors, ACE (angiotensin-converting enzyme) inhibitors, erythropoietin, myostatin เป็นต้น

โดยสรุป ปัจจุบันยังไม่มียาตัวใดเพียงตัวเดียวที่รักษาภาวะผอมแห้งหุ้มกระดูกได้ผลดีอย่างชัดเจน จากหลายการศึกษาแนะนำให้ใช้ยาหลายๆชนิดร่วมกัน พบว่าให้ผลการรักษาที่ดีกว่าการให้การรักษาเพียงยาชนิดเดียว ทั้งในแง่ของมวลกล้ามเนื้อในร่างกาย ความอยากอาหาร ปริมาณของไซโตไคน์และคุณภาพชีวิต^{33,37,39,42,43}

แนวทางการวินิจฉัยและการรักษาภาวะผอมแห้งหุ้มกระดูกจากมะเร็งสรุปพอสังเขปได้ (รูปที่ 4)



รูปที่ 4 แนวทางการวินิจฉัยและการรักษาภาวะผอมแห้งหุ้มกระดูกจากมะเร็ง

ตัวบ่งชี้ต่อการพยากรณ์โรค

เนื่องจากผู้ป่วยที่มีภาวะผอมแห้งหุ้มกระดูกจากมะเร็งจะมีน้ำหนักตัวที่ลดลงและ/หรือร่วมกับภาวะการสูญเสียกล้ามเนื้อโครงร่าง (sarcopenia) ซึ่งล้วนแต่ส่งผลกระทบต่อการรักษาและอัตราการรอดชีวิตทั้งสิ้น จากการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยที่รักษาด้วยยาเคมีบำบัดที่มีน้ำหนักตัวลดก่อนการรักษามากกว่าร้อยละ 5 มีอัตราการรอดชีวิตและอัตราการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดน้อยกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีน้ำหนักลดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁴⁴ นอกจากนี้จากการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อนพบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะผอมแห้งหุ้มกระดูกมีโอกาสผ่าตัดได้น้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเนื่องจากการแพร่กระจายของมะเร็งไปยังอวัยวะอื่นที่สูงกว่า และมีอัตราการรอดชีวิตที่ต่ำกว่าอีกด้วย⁴⁵

ในแง่ของผลกระทบต่อการรักษา พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดและมีภาวะการสูญเสียกล้ามเนื้อโครงร่าง จะได้รับผลข้างเคียงจากยาเคมีบำบัดมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และจำเป็นต้องมีการลดขนาดยาเคมีบำบัดในครั้งถัดมา⁴⁶⁻⁴⁸ ซึ่งอาจจะส่งผลกระทบต่อตอบสนองของก้อนมะเร็ง ส่วนในแง่ของการรักษาด้วยการผ่าตัดนั้น พบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะการสูญเสียกล้ามเนื้อโครงร่างจะมีระยะเวลานอนโรงพยาบาลนานกว่า พักรักษาในหออภิบาลผู้ป่วยหนักนานกว่า และมีโอกาสเกิดผลแทรกซ้อนหลังการผ่าตัดสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁴⁹

นอกจากนี้ เมื่อศึกษาถึงผลต่ออัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย จากการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งปอดและทางเดินอาหารพบว่า ผู้ป่วยที่มีภาวะการสูญเสียกล้ามเนื้อโครงร่างจะมีอัตราการรอดชีวิตสั้นกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁵⁰

สรุป

ภาวะผอมแห้งหุ้มกระดูกเป็นภาวะที่พบได้ ในหลายโรคโดยเฉพาะผู้ป่วยมะเร็ง ซึ่งส่งผลกระทบต่อคุณภาพของการรักษา คุณภาพชีวิตและอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย ดังนั้นแพทย์ผู้ดูแลจึงควรตระหนักถึงความสำคัญของภาวะนี้ มีการประเมิน

และรักษาภาวะนี้ไปพร้อมกับการรักษาตัวโรคมะเร็ง อย่างไรก็ตามในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลยืนยันว่ายาตัวใดตัวหนึ่งสามารถรักษาภาวะนี้ได้อย่างชัดเจน คงต้องใช้การรักษาแบบสหสาขาเพื่อให้ผู้ป่วยได้รับผลการรักษาและคุณภาพชีวิตที่ดีที่สุด

เอกสารอ้างอิง

1. Morley JE, Thomas DR, Wilson MG. Cachexia: pathophysiology and clinical relevance. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 735 - 43.
2. Dodson S, Baracos VE, Jatoi A, et al. Muscle wasting in cancer cachexia: clinical implications, diagnosis, and emerging treatment strategies. *Annu Rev Med* 2011; 62: 265 - 79.
3. Kumar NB, Kazi A, Smith T, et al. Cancer cachexia: traditional therapies and novel molecular mechanism-based approaches to treatment. *Curr Treat Options Oncol* 2010; 11: 107 - 17.
4. Yavuzsen T, Walsh D, Davis MP, et al. Components of the anorexia-cachexia syndrome: gastrointestinal symptom correlates of cancer anorexia. *Support Care Center* 2009; 17: 1531 - 41.
5. Tisdale MJ. Mechanisms of cancer cachexia. *Physiol Rev* 2009; 89: 381 - 410.
6. Tranmer JE, Heyland D, Dudgeon D, et al. Measuring the symptom experience of seriously ill cancer and noncancer hospitalized patients near the end of life with the memorial symptom assessment scale. *J Pain Symptom Manage* 2003; 25: 420 - 9.
7. Evans WJ, Morley JE, Argilés J, et al. Cachexia: a new definition. *Clin Nutr* 2008; 27: 793 - 9.
8. Fearon KC, Voss AC, Hustead DS. Cancer Cachexia Study Group. Definition of cancer cachexia: effect of weight loss, reduced food intake, and systematic inflammation on function status and prognosis. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 1345 - 50.
9. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in

- New Mexico. *Am J Epidemiol* 1998; 147: 755 - 63.
10. Baracos VE, Parsons HA. Metabolism and physiology. In: Fabbro ED, Baracos VE, Demark-Wahnefried W, et al. editors. *Nutrition and the cancer patient*. Oxford: Oxford University Press; 2010; p.7 - 18.
 11. Deboer MD. Update on melanocortin interventions for cachexia: progress toward clinical application. *Nutrition* 2010; 26: 146 - 51.
 12. Donohoe CL, Ryan AM, Reynolds JV. Cancer cachexia: mechanisms and clinical implications. *Gastroenterol Res Pract* 2011; 601434.
 13. Martignoni ME, Kunze P, Friess H. Cancer cachexia. *Mol Cancer* 2003; 2: 36.
 14. Fredrix EW, Soeters PB, Wouters EF, et al. Effect of different tumor types on resting energy expenditure. *Cancer Res* 1991; 51: 6138 - 41.
 15. Falconer JS, Fearon KC, Plester CE, et al. Cytokines, the acute-phase response, and resting energy expenditure in cachectic patients with pancreatic cancer. *Ann Surg* 1994; 219: 325 - 31.
 16. Fearon K, Strasser F, Anker SD, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol* 2011; 12: 489 - 95.
 17. Argils JM, Olivan M, Busquets S, et al. Optimal management of cancer anorexia-cachexia syndrome. *Cancer Manag Res* 2010; 2: 27 - 38.
 18. Ryan JL, Carroll JK, Ryan EP, et al. Mechanisms of cancer-related fatigue. *Oncologist* 2007; 12: 22 - 34.
 19. Tan BH, Deans DA, Skipworth RJ, et al. Biomarkers for cancer cachexia: is there also a genetic component to cachexia? *Support Care Cancer* 2008; 16: 229 - 34.
 20. Deans C, Wigmore S, Paterson-Brown S, et al. Serum parathyroid hormone-related peptide is associated with systemic inflammation and adverse prognosis in gastroesophageal carcinoma. *Cancer* 2005; 103: 1810 - 8.
 21. Tazi E, Errihani H. Treatment of cachexia in oncology. *Indian J Palliat Care* 2010; 16: 129 - 37.
 22. Akamizu T, Kangawa K. Ghrelin for cachexia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2010; 1: 169 - 76.
 23. Tisdale MJ. Cancer cachexia. *Langenbecks Arch Surg* 2004; 389: 299 - 305.
 24. Todorov PT, McDevitt TM, Meyer DJ, et al. Purification and characterization of a tumor lipid-mobilizing factor. *Cancer Res* 1998; 58: 2353 - 8.
 25. Baracos VE, Prado CM, Antoun S, et al. Assessment of nutritional status. In: Fabbro ED, Baracos VE, Demark-Wahnefried W, et al. editors. *Nutrition and the cancer patient*. Oxford: Oxford University Press; 2010; p.19 - 34.
 26. Shen W, Punyanitya M, Wang Z, et al. Total body skeletal muscle and adipose tissue volumes: estimation from a single abdominal cross-sectional image. *J Appl Physiol* 2004; 97: 2333 - 8.
 27. Prado CM, Birdsell LA, Baracos VE. The emerging role of computerized tomography in assessing cachexia. *Curr Opin Support Palliat Care* 2009; 3: 269 - 75.
 28. Blum D, Omlin A, Fearon K, et al. Evolving classification systems for cancer cachexia: ready for clinical practice? *Support Care Cancer* 2010; 18: 273 - 9.
 29. Madeddu C, Mantovani G. An update on promising agents for the treatment of cancer cachexia. *Curr Opin Support Palliat Care* 2009; 3: 258 - 62.
 30. Argiles JM, López Soriano FJ, Busquets S. Novel approaches to the treatment of cachexia. *Drug Discov Today* 2008; 13: 73 - 8.
 31. Lesniak W, Bala M, Jaeschke R, et al. Effects of megestrol acetate in patients with cancer anorexia-cachexia syndrome—a systemic review and meta-analysis. *Pol Arch Med Wewn* 2008; 11: 636 - 44.
 32. Yavuzsen T, Davis MP, Walsh D, et al. Systematic review of the treatment of cancer-associated anorexia and weight loss. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8500 - 11.
 33. Madeddu C, Macciò A, Panzone, et al. Medroxyprogesterone acetate in the management of cancer cachexia. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10: 1359 - 66.

34. Strasser F, Luftner D, Possinger K, et al. 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* 2006; 24: 3394 - 400.
35. Bruera E. Pharmacological treatment of cachexia: any progress? *Support Care Cancer* 1998; 6: 109 - 13.
36. Couluris M, Mayer JL, Freyer DR, et al. The effect of cyproheptadine hydrochloride (Periactin®) and megestrol acetate (Megace®) on weight in children with cancer/treatment-related cachexia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008; 30: 791 - 7.
37. Mazzotta P, Jeney CM. 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* 2008; 37: 1069 - 77.
38. Dewey A, Baughan C, Dean T, et al. Eicosapentaenoic acid (EPA, an omega-3 fatty acid from fish oils) for the treatment of cancer cachexia. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD004597.
39. Prommer EE. Palliative oncology: thalidomide. *Am J Hosp Palliat Care* 2010; 27: 198 - 204.
40. Mantovani G, Macciò A, Madeddu C, et al. Phase II nonrandomized study of the efficacy and safety of COX-2 inhibitor celecoxib on patients with cancer cachexia. *J Mol Med* 2010; 88: 85 - 92.
41. Lai V, George J, Richey L, et al. Results of a pilot study of the effects of celecoxib on cancer cachexia in patients with cancer of the head, neck, and gastrointestinal tract. *Head Neck* 2008; 30: 67 - 74.
42. Cerchietti LC, Navigante AH, Peluffo GD, et al. Effects of celecoxib, medroxyprogesterone, and dietary intervention on systemic syndromes in patients with advanced lung adenocarcinoma: a pilot study. *J Pain Symptom Manage* 2004; 27: 85 - 95.
43. Mantovani G, Maccio A, Madeddu C, et al. Randomized phase III clinical trial of five different arms of treatment in 332 patients with cancer cachexia. *Oncologist* 2010; 15: 200 - 11.
44. Dewys WD, Begg C, Lavin PT, et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Med* 1980; 69: 491 - 7.
45. Bachmann J, Heiligensetzer M, Krakowski-Roosen H, et al. Cachexia worsens prognosis in patients with resectable pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg* 2008; 12: 1193 - 201.
46. Prado CM, Baracos VE, McCargar LJ, et al. Body composition as an independent determinant of 5-fluorouracil-based chemotherapy toxicity. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 3264 - 8.
47. Prado CM, Baracos VE, McCargar LJ, et al. Sarcopenia as a determinant of chemotherapy toxicity and time to tumor progression in metastatic breast cancer patients receiving capecitabine treatment. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 2920 - 6.
48. Prado CM, Lima IS, Baracos VE, et al. An exploratory study of body composition as a determinant of epirubicin pharmacokinetics and toxicity. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011; 67: 93 - 101.
49. Peng PD, Van Vledder MG, Tsai S, et al. Sarcopenia negatively impacts short-term outcomes in patients undergoing hepatic resection for colorectal metastasis. *HPB* 2011; 13: 439 - 46.
50. Prado CM, Lieffers JR, McCargar LJ, et al. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol* 2008; 9: 629 - 35.