

A tumoros anorexia-cachexia szindróma

Dank Magdolna

Semmelweis Egyetem Radiológiai és Onkoterápiás Klinika, Budapest

A tumoros cachexia fontosságát kiemeli, hogy a daganatos betegek mintegy 2/3-ánál kialakul, és jelentős szerepe van ezen betegek halálozásában. A szindróma megjelenése nem függ a betegség stádiumától, ill. a tumor mennyiségétől. A folyamat igen összetett, és önmagában a „túltáplálással” nem fordítható vissza. A kalória-, szénhidrát-, fehérje- és zsírbetétel a normális étkezéssel nem oldható meg, ezért indokolt a tápszerek alkalmazása, melyek a beteg számára nem jelentenek volumenterhelést. Amíg a bélszakasz képes betölteni funkcióját, az enterális táplálásra kell törekedni. Az étvágy javítására és a testtömeg emelésére gyógyszeres kezelés is szükséges. A cachexia molekuláris folyamatának egyre jobb megismerése pedig új lehetőségeket hozhat a klinikumba. *Magyar Onkológia 45:431–436, 2001*

The clinical importance of tumor-induced cachexia is indicated by the fact that two thirds of the cancer patients suffer from it and it plays an outstanding role in mortality of the disease. The onset of the tumorous anorexia/cachexia syndrome does not depend on tumor burden or the stage of the disease. The syndrome is very complex in nature and cannot be reversed by „over-feeding” of the patient. The appropriate supply of calories, carbohydrates, proteins and lipids is impossible, therefore administration of nutrients which do not cause volume-load for the patient is justified. Enteral feeding must be the primary aim in cancer patients till the gastrointestinal tract is functioning. To improve appetite and increase body weight specific pharmacological intervention may also be necessary. Understanding the molecular mechanisms of the development of tumorous anorexia/cachexia syndrome opens new ways of treatment. *Dank M. Tumorous anorexia/cachexia syndrome. Hungarian Oncology 45:431–436, 2001*



Bevezetés

A cachexia görög eredetű szó. A „kakos” rosszat, a „hexis” erőnlétet, állapotot jelent. Warren már 1932-ben rámutatott a tényre, hogy a daganatos halálozásban a cachexiának jelentős szerepe van, hiszen annak 22%-át okozza (1). Az előrehaladott rákban meghaltak közel 2/3-ánál alakul ki tumoros cachexia, melynek mértéke fordítottan arányos a túléléssel, és jelenléte minden esetben rosszabb prognózist jelent. (27, 2, 3) A súlyvesztés mértéke is fontos információ. Igen rossz prognózist jelent, ha a testsúlyának $\geq 10\%$ -át veszíti el a beteg 6 hónap, vagy annál rövidebb idő alatt (4).

Közlésre érkezett: 2001. szeptember 3.
Elfogadva: 2001. október 15.

Levelezési cím: Dr. Dank Magdolna,
SE Radiológiai és Onkoterápiás Klinika,
1082. Budapest, Üllői út 78/a.

A közlemény a Pharmavit kft./Bristol Meyers Squibb támogatásával készült.

A St. Mary Medical Centerben 644 egymás után érkező onkológiai beteg adatait dolgozták fel. A súlyvesztés incidenciája magas volt, de ez kifejezettebb volt a 65 év felettiéknél. Ezen korcsoportban a betegek 80%-ánál volt súlyvesztés, 58%-nál csökkent volt az étvágy, és 71% kevesebb ételt vett magához. A 65 év feletti 43%-ánál a súlyvesztés meghaladta a kritikus 10%-ot. A nutricionalis státus felmérésének időben kell megtörténnie ahhoz, hogy a cachexia korai jelei kimutathatóak lehessenek (5). A szindróma súlyvesztéssel, anorexiával, astheniával – mely utóbbi szó ugyancsak görög eredetű, az *a* fosztóképző, míg a *stenos* erőt jelent, együtt tehát: erőtlenség – és anaemiával jellemezhető. Az asthenia generalizált gyengeséget, fizikai és mentális fáradtságot is jelent. Nathanson kimutatta, hogy cachexia már a testsúly 0,01%-ánál kisebb tömegű tumor jelenlétében is kialakulhat, tehát nem függ össze annak növekedésével, de az anatómiai elhelyezkedésével és típusával sem (6).

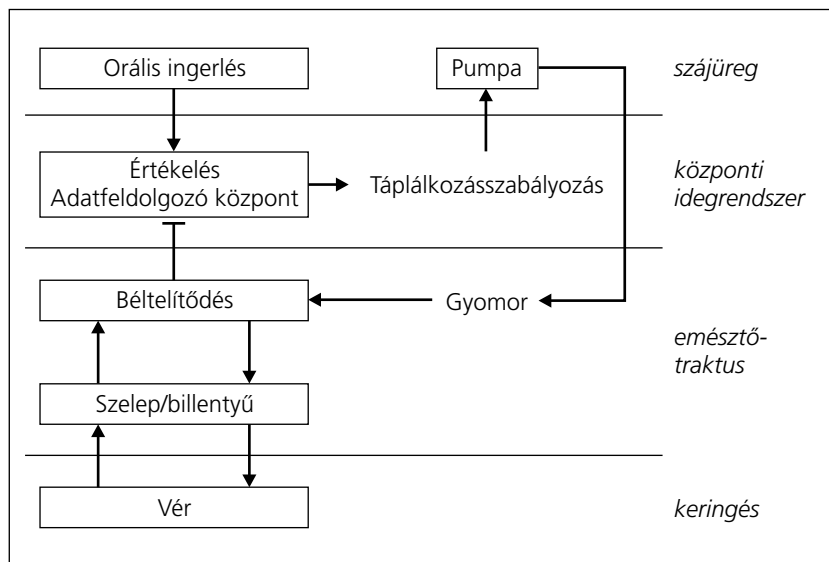
A gazdaszervezetben fokozott katabolizmus zajlik a zsírszövetben és izomszövetben egyaránt.

A zsírszövetből és izomból felszabaduló két fontos termék a szabad zsírsav (FFA) és az aminosavak. Mivel a tumor saját lipidszintézise minimális, fokozza a host zsírraktárainak katabolizmusát. Állatkísérletben leucin jelenlétében a szervezet mérsékelni tudja a tumorok rapid növekedését, emberben pedig a nem-esszenciális aszparagináz csökkentésével az akut lymphocytás leukaemia kezelését segíthetjük. Néhány daganatos sejtvonal L-cisztein, tirozin, fenilalanin, szerin és treonin jelenlétét igényli. Amikor a tumor elvon egy aminosavat, károsodik a gazdaszervezet proteinszintézise. A maradék aminosavakkal pedig patológiás glükoneogenesis indul be.

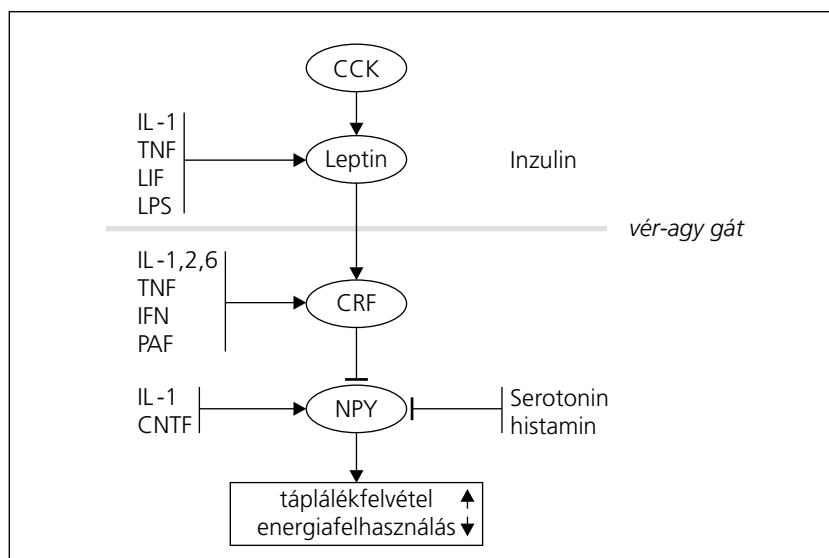
Az anorexia és az anorexiát befolyásoló faktorok

Az anorexia gyakori probléma a daganatos betegeknél. Oka a csökkent táplálékfelvétel. A táplálkozás kontrollja jól követhető az ún. Davis-mo-

1. ábra.
A táplálékfelvétel
sematikus modellje



2. ábra. A leptinek és peptiderg effektor molekulák kölcsönhatásainak sémája.
CCK = cholecystokinin, CRF = corticotropin-releasing factor, NPY = neuropeptide Y,
CNTF = ciliary neurotropic factor



dellen, mely állatkísérleteken alapul (1. ábra). Az orális stimulációban a kemoreceptorok játszanak szerepet (étel íze, az íz kellemes, avagy kellemetlen volta).

A következő szinten zajlik a táplálkozás regulációja. Az integráló központ koordinálja az orális izgalmi inputot a bél felől érkező gátló szignállal. Davis szerint az input kombinálása algebrai úton zajlik. Amennyiben a végső eredmény pozitív, az állat enni fog, ha zéró, vagy negatív, nem fogyaszt ételmet.

Vizsgáljuk most meg, hogy mi történik a bélben. Amikor a béltartalom hypertoniás, növekszik a vízfelvétel az intestinumba. A folyamatábrán ezt a mechanizmust a bél és a vér közötti kétirányú billentyű reprezentálja. A szabályozás aktusában a paraszimpatikus és szimpatikus idegrendszer egyaránt részt vesz. A modell alkalmas az ízek, ill. különböző ételvolumenek okozta változások vizsgálatára. Érthetővé teszi a daganatos betegnél fellépő teltségérzés gátló szignálként való hatását a táplálékfelvételre. A gastrointestinalis rendszer izomzatának sorvadása, és a megkevesbedett mucosa sejtermelés, valamint a csökkent emésztőnedv-termelés anorectogen hatásúak (7).

Emberben számos faktor ismert, mely hatásos van az étkezésre (8). Amikor a hypothalamus ventromediális része sérül, növekszik a táplálékfelvétel (9), amit a lateralis hypothalamus-károsodás csökkent (10). A hypothalamus-funkciót a katekolamin mechanizmus alapján két részre osztjuk. Az α -adrenerg mechanizmus stimuláló, a β -adrenerg és dopaminerg receptorokon át pedig gátló effektusok valósulnak meg (11). Az étvágy agyi kontrolljában az Y-neuropeptid (NPY) szintézise fontos, mely 36 aminosav-peptid, és a hypothalamusban termelődik (12). A Lep (leptin vagy más néven obes) gén által kódolt polipeptid hormon, a leptin, a zsírsejtekben termelődik, és hatására csökken a táplálékfelvétel. A gyulladós citokinek közül az IL-1, a TNF és a CNTF (ciliáris neurotrop factor) okoz anorexiát (13–15). A leptin-NPY citokinek hatását a 2. ábra mutatja be.

A citokinek (IL-1, TNF, LIF, LPS) megnövelik a leptin szekrécióját és a Lep gén expresszióját a zsírszövetben. A megnövekedett leptinszint más citokinekkel (IL-1, IL-2, IL-6, TNF, INF- γ , PAF) együtt a hypothalamus corticotropin-releasing factor (CRF) termelését indukálják, ami anorexiához vezet. A folyamat az NPY gátlásával zárulhat le, melyben úgy tűnik, az IL-1 lehet fontos résztvevő, és hatása van az agyban történő triptofán- és szerotonin-felszabadulásra, mely csökkentheti a NPY hatását.

Fischer szerint a keringő ammóniaszint emelkedése is anorexiát okoz. Számos hormon is hatással van az étvágyra. Ovariektómia (16), avagy emelkedett szérum inzulinszint (17) növeli az étvágyat. A glukagon, epinefrin (18), enterogastron (19) pedig étvágycsökkentők. A glükóz anaerob metabolizmusa során, avagy a tumor által termelő tejsav cachexiát okoz (20–22). A vér és extracelluláris folyadék aminosav-koncentrációja ugyancsak fontos szerepet kap a táplálékfelvétel regulációjában (23, 24).

A cachexiában résztvevő mediátorok

Noha a „cachecticus” factorok kutatása régóta zajlik, a folyamatot teljességében nem ismerjük. A szerepet játszó mediátorokat két csoportra oszthatjuk: tumoreredetűek, azaz a daganat által termeltek és humorális faktorok (többnyira citokinek).

Annak ellenére, hogy az immunrendszer citokinjei számos targettel bírnak – csontvelő, myocyták, hepatocyták, adipocyták, endotheliális sejtek – a komplex kaszkád felelős a cachectikus sorvadás kialakulásáért.

A testtömegvesztés okai

1. Hipermetabolizmus

A tumort hordozó gazdaszervezet a hipermetabolizmus miatt energetikailag gazdaságtalanul működik, mivel fokozott az energiefelhasználás, ami a csökkent a táplálékbevitellel cachexiához vezet.

2. Hiperlipidémia és zsírmétabolizmus

A lipidmetabolizmust a test zsírtartalmának, elsősorban a fehér zsírszövetnek csökkenése jellemzi, hiperlipidémiával. A zsírszövet lebomlása három különböző úton történhet:

- megnövekszik a lipolitikus aktivitás (25) ami glicerín- és zsírsav-felszabadulással jár. A glicerín a májban a glükoneogenezis szubsztrátja, a zsírsavakat pedig egyéb szövetek használják alternatív glükóz-szubsztrátnak,
- csökken a lipoprotein lipáz-aktivitás, mely az endogén és exogén triacilglicerín glicerinné és zsírsavvá hasításáért felel,
- a zsírszövet *de novo* lipogenezise is csökken.

Fontos megemlíteni a májban zajló *de novo* zsírsavszintézist is. A TNF és IL-1 gátolják az adipocytákban a glükóz transzportot, így csökken a lipogenezis szubsztrátjának mennyisége (26). Az IL-1, és a TNF- α fokozták a lipolízist a zsírsejt-kultúrákban. A keringő lipid emelkedett szintje néhány kutató szerint a rákbetegség szűrésére is alkalmassá válhat (28).

3. Izomsorvadás

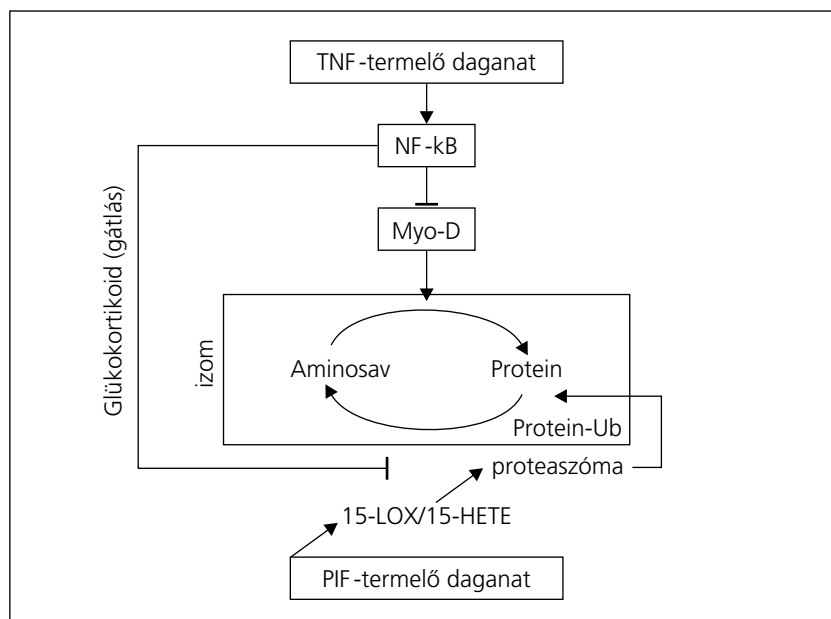
Mint korábban említettük, az asthenia direkt kapcsolatban áll az izmok sorvadásával. A vázizomzat megkevesbedése mérsékli a mobilitást, ami az életminőség romlásával jár együtt. A testmassza csökkenése nemcsak a vázizomzatot érinti, hanem pl. a szívizomzatot is, avagy a légzésben résztvevő izmokat, ami pneumoniához vezet. Egy 4000 boncolást feldolgozó közleményben arról számolnak be, hogy a daganatos halálozás 20%-át kardiális probléma okozza (29), és a myeloma multiplexes betegeknél ez a szám 50% felett van (30). Az aminosav-metabolizmus és a plazma aminosav-profilja eltér a daganatos betegeknél. Érdekes, hogy a szabad triptofán szintje emelkedik a tumor növekedése során, ami arra utalhat, hogy a daganatos betegség markere. Az izomsorvadás során zajló folyamatokat a Guttridge által nemrégiben közölt, állatkísérleteken alapuló 3. ábra foglalja

össze (31). A vázizomzatban a fehérje-homeosztázist jelátviteli folyamatok szabályozzák. Citokinek – a TNF- α együtt az INF- γ -val – aktiválják a transzkripció faktor NF- κ B-t, és ez a MyoD csökkent expresszióját hozza létre. A MyoD egy transzkripció faktor, amely esszenciális a vázizomzat differenciálódásában és a károsodott szövet restitúciójában, azaz fontos szerepe lehet a sorvadat izom visszaépülésében. Az aktivált NF- κ B képes gátolni a proteaszóma alegységet, azaz az izom degradációja ellen hat. Ezen hatása glükokortikoiddal – ami a fehérje-katabolizmus ellen hat – meggátolható. (A proteaszóma egy számos egységből felépülő komplex, melynek szerepe van az izomzat lebomlásában.) Úgy tűnik tehát, hogy az NF- κ B-nek két ellentétes hatása van. A tumoreredetű faktorok, mint a proteolízist indukáló faktor (PIF) – mely egyébként a cachecticus betegek szérumban is kimutatható – a proteaszóma elegyének termelődését növeli egy intermedier molekula közvetítésével (15-HETE = 15-hidroxi-eikozatetraénsav). Pontosán nem tudni, hogy ez direkt, avagy indirekt folyamat-e. A fenti modellt ismertetését azért tartottuk fontosnak, mert új targetet adhat a cachexia kezelésében. Az NF- κ B-aktivitás blokkolása gátolta a cachexia folyamatát állatkísérletben. A másik lehetőség a PIF szabályozta jelátviteli folyamatok szuppressziója, ami a proteaszóma-aktivitást eredményezi. Az eikozapentaénsav pl. hatékony inhibitora a 15-HETE-nek. Ezt a hatást nem-operábilis pancreasdaganatosoknál is kimutatták (32).

Akut fázis válasza

A megnövekedett izom-proteolízis miatt a vázizomzattól aminosavak szabadulnak fel. Amíg a glutamint a tumor felveszi, hogy a növekvő tumormassza energia- és nitrogénigényét segítse (33), addig az alanin a májban bekapcsolódik a glükoneogenezisbe és a proteinszintézisbe. Érdekes, hogy tumoros állatokban a máj frakcionált proteinszintézise növekszik, ami az ún. akut fázis proteineknek tudható be, és miközben fokozódik

3. ábra.
Izomlebomlás molekuláris mechanizmusa cachexiában.
PIF = proteolysis inducing factor,
15-LOX = 15-lipoxygenase



az albuminszintézis, mégis hypoalbuminaemiához vezet (34).

Inzulinrezisztencia és egyéb hormonális változások

A fokozott glükóztermelődés (35) és glükóz-intolerancia (36) mellett a tumoros betegekben inzulinrezisztencia alakul ki a zsírszövetben, vázizomzatban és a májban. A máj inzulinrezisztenciája hepatikus glükóz képződéséhez vezet, a glükoneogenezisre ható gátló tényező hiánya miatt. Ehhez adódik még az ellen-reguláló hormonok, mint a glükokortikoidok vagy glukagon szintjének emelkedettsége is, ami miatt Tayek így fogalmazott: „a daganatos beteg olyan, mint a II-es típusú diabeteses beteg, aki képtelen maximalizálni az izmokba történő glükózfelvételt nagy mennyiségű inzulin jelenlétében” (37). Az inzulinrezisztenciáért a TNF magas szintje is felel. (A TNF gén overexpresszióját találták diabetesesek vázizomzatában (38), ami alátámasztja, hogy a citokinek inzulinrezisztenciát képesek indukálni.)

Összegezve: daganatos betegben a szénhidrátmetabolizmus nagyfokban eltér az egészségesekétől, mivel a daganat nagy mennyiségű glükózt használ fel, ami a máj kompenzatorikus folyamatait indítja be (ez azonban hypoglycaemiát és acidosist okoz), és a magasabb vércukorszint triggere lehet az inzulinrezisztenciának, és megnöveli a glükokortikoid- és glukagonszintet is (39, 40). Az ezen bekezdésben leírtakat a 4. ábra foglalja össze.

A daganatellenes kezelés és malnutritio

A kemoterápia és radioterápia myelotoxicus, ami fokozza a fehérjedepprivációt. Klinikai adatok bi-

zonyítják, hogy a myelosuppressio sokkal súlyosabb az alultáplált betegeknél. Ilyenkor a csontvelőben savanyú mukopoliszaharid depositumok jelennek meg (41, 42), anaemia alakul ki (43, 64), csökken a myeloid precursor-szám, és szintén csökken a granulocytá rezerv (44). Kemoterápiát követően súlyosabb a myelotoxicitás az alultáplált betegeknél (45, 46). Ez együtt járhat fertőzések megjelenésével is. Állatkísérletekben pedig pluripotens hemopoetikus őssejtszámcsökkenést tapasztaltak a fehérjétől megvont állatokban.

A cachexia gyógyszeres kezelésének lehetőségei:

1. Corticosteroidok

Számos randomizált, placebo-kontrollos vizsgálatban elemezték a különböző corticosteroidok tüneti hatását (47–51). A vizsgálok a 4 hét körül limitált hatást találtak az étvágy, a táplálékfelvétel, a jó közérzet és a performance status változásában. Egyik vizsgálat sem igazolt testsúlynövekedést. A corticosteroidok ugyanakkor antiemetogén hatásúnak bizonyultak (52), és csökkentették a fájdalmat (53, 54), valamint az astheniát (55). A hatásban euphoriás effektus (56), a prosztaglandinmetabolizmus gátlása (56), vagy az IL-1 (57, 62) inhibíciója játszhat szerepet. A mellékhatások széles skálája ellenére alkalmazásuk a daganatos betegségekben meglehetősen gyakori (58, 59).

2. Progesztogén-származékok

A progesztogéneket először a hormondependens daganatok kezelésére használták. Ennek során szignifikáns testsúlynövekedést észleltek, ami független volt a tumorválasztól (61, 63), azonban elindította a vizsgálatokat tumoros cachexiában. A legjobb tanulmányozott készítmény a megestrol-acetát, melyet számos kontrollált vizsgálatban is kipróbáltak. Ezen kívül még a medroxi-progeszteron-acetát is vizsgálat tárgyát képezte.

3. Hydrazin

A hydrazint a glükoneogenezis gátlására használták. Kis betegszámú, placebo-kontrollos vizsgálatban az étvágy, a kalóriefelvétel és a nutritionális status javulását találtak. Noha három nagy, randomizált, placebo-kontrollos vizsgálat nem talált testsúlynövekedést, ugyanakkor jelentős toxicitásról számoltak be (60, 65).

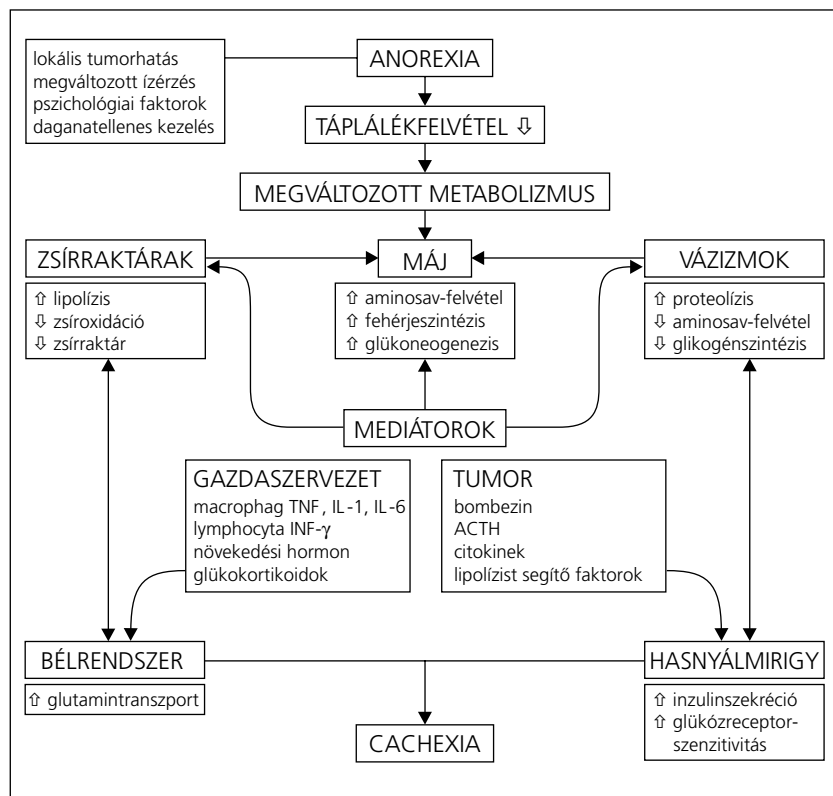
4. Cyproheptadin

Ezen antiszerotonerg készítmény étvágystimuláló hatása már több mint 20 éve ismert. Sedatív hatása miatt azonban alkalmazása limitált a daganatos betegek körében (66).

5. Thalidomid

Randomizált, placebo-kontrollos vizsgálatban, senyvedésben szenvedő HIV betegeknél, a kezelt csoportban szignifikáns testsúlynövekedést tapasztaltak (67). Ez a hatás összefügghet mind a TNF- α , mind pedig a HIV szintjének csökkentésével. Daganatos betegeken a randomizált vizsgálat még nem zárult le.

4. ábra.
A tumoros anorexia/
chachexia szindróma
kialakulásának
folyamata



6. Melatonin

A melatonin csökkenti az előrehaladott daganatos betegekben a keringő TNF-szintet (68). A szer jól tolerálható, orálisan adható, és úgy tűnik, eredményes lehet a cachexia kezelésében (69).

7. β_2 -adrenerg receptorblokkolók

A clenbutamol állatkísérletben az izomszövet sorvadása ellen hatott daganatos állatokban (70). A jelentős mellékhatások (fejfájás, tachycardia, idegesség) azonban nem teszik a lehetővé rutinszerű alkalmazást daganatos cachexiában (71).

8. Pentoxiphyllin

A pentoxiphyllin csökkenti a TNF szintjét daganatos betegekben. Egy randomizált vizsgálat nem talált étvágy- vagy testsúlynövelő hatást (72). További vizsgálatok szükségesek.

9. Anabolikus androgén szteroidok

Ezen készítményeket már régóta alkalmazták izomfejlesztésre a sportolóknál (napjainkban a sportolók egészségének védelme miatt ezek a szerek tiltólistára kerültek). Cachecticus betegekben ezen hatásukat nem sikerült bizonyítani.

10. Cannabinoidok

A marihuánaélvezőknél tapasztalható étvágyfokozódás és hízás jól ismert tény (73). Ezért a hatásért a dronabiolt felelős. A dronabiolt és nabilont a daganatos betegek hányáscsillapításában is eredményesen alkalmazzák. Két nyílt vizsgálatban a dronabiolt hangulat- és étvágyjavító hatása mutatkozott meg, de testsúlynövekedést nem detektáltak. Limitáló tényezőként szerepel azonban a készítmény centrális idegrendszeri hatása.

Irodalom

- Warren, S. Am J Med Sci 184: 610,1932
- Harvey KB, Bothe A, Blackburn GL. Nutritional assessment and patient outcome during oncological therapy. Cancer 43:2065-2069, 1979
- Nixon DW, Heymsfield SB, Cohen AE. Protein-calorie undernutrition in hospitalized cancer patients. Am J Med 68:683-690, 1980
- De Wys WD. Working conference on anorexia and cachexia of neoplastic disease. Cancer Res 30:2816-2818, 1970
- Balckburn G, Bistran B, Maini B, et al. Nutritional and metabolic assessment of the hospitalized patient. JPEN 1:11-22, 1977
- Tchekmedyan NS. Clinical approaches to nutritional support in cancer. Curr Op Oncol 5:633-638,1993
- Tisdale MJ. Cancer cachexia. Br J Cancer 63:337-342, 1991
- William, D. DeWays M.D. Anorexia as a general effect of cancer. Am Cancer Soc 43: 2013,1979
- Novin D, Wyrwicki W, Bray GA. Hunger: Basic mechanisms and clinical implications. New York Raven Press 1976 p 494
- Hetherington AW, Randon SW. Hypothalamic lesions and adiposity in the rat. Anat Rec 78:149-172, 1940
- Anand B, Brobeck FR. Hypothalamic control of food intake in rats and cats. Yale J Biol Med 21:123-140, 1951
- Leibowitz SF. Brain catecholaminergic mechanisms for control of hunger. In: Hunger, Basic mechanisms and Clinical Implications, Novin D, Wyrwicki V, Bray G. Eds. New York, Raven Press 1976 pp 1-18
- Inui A. Neuropeptide Y: a key molecule in anorexia and cachexia in wasting disorders? Molec Med Today 5:79-85,1999
- Opara EI, Laviano A, Megiud MM, et al. Correlation between food intake and CSF IL-1a in anorectic tumor bearing rats. Neuroreport 6:750-752, 1995
- Plata-Salamán CR. Anorexia during acute and chronic disease. Nutrition 12:69-78, 1996
- Stovroff MC, Fraker LDL, Swedenborg JA. Cachectin/ tumor necrosis factor, a possible mediator of cancer anorexia in the rat. Cancer Res 48:920-925, 1988
- Wade GN. Sex hormones, regulatory behaviors, and body weight. In: Advances in the Study of Behavior. Eds: Rosenblatt JS, Hinde RA, Swaw E, Beer C. Academic Press, New York 1976
- Grossmann MI, Cummins GM, Ivy AC. The effects of insulin on food intake after vagotomy and sympathectomy. Am J Physiol 149:100-102, 1947
- Penick SB, Hinkle L, Jr. The effects of glucagon, phenmetrazine and epinephrine on hunger, food intake and plasma nonesterified fatty acids. Am J Clin Nutr 13:110-114, 1963
- Shally AV, Redding TW, Lucien HW, et al. Enterogastrone inhibits eating by fasted mice. Science 157:210-211, 1967
- Gordon EE. Etiology of lactic acidosis. Am J Med Sci 265:463-465, 1973
- Oliva PB. Lactic acidosis. Am J Med 4: 209-221, 1970
- Wienhouse S. Glycolysis, respiration and anomalous gene expression in experimental hepatomas: GHA Flowers Memorial Lecture. Cancer Res 32: 2007-2016, 1972
- Mellinkoff SM, Franklan M, Boyle D. Relationship between serum acid concentration and fluctuations in appetite. J Appl Physiol 8:535-538, 1956
- Mellinkoff SM. Digestive system. Ann Rev Physiol 19:175-204, 1957
- Thompson MP, Koons JE, Tan ET, Grigor MR. Modified lipoprotein lipase activities, rates of lipogenesis, a lipolysis as factors leading to lipid depletion in C57BL mic bearing the preputial gland tumor, ESR-586. Cancer Res 41:3228-3232, 1981
- Hauner H, Petruschket T, Russ M, et al. Effects of the tumor necrosis factor-alpha (TNF α) on glucose transport and lipid metabolism of newly-differentiated human fat cells in cell culture. Diabetologia 8:764-771, 1995
- Friedman JM. Leptin, leptin receptors, and the control of body weight. Nutr Rev 56:38-46, 1998
- Houten L, Reilley AA. An investigation of the cause death from cancer. J Surg Oncol 13:111-116, 1980
- McBride W, Jackmann JD, Grayburn PA. Prevalence and clinical characteristics of a high cardiac output state in patients with multiple myeloma. Am J Med 89:21-24, 1990
- Tisdale MJ. Protein loss in cancer cachexia. Science 289:2293-2294, 2000
- Barber MD, Ross JA, Voss AC, et al. The effect of an oral nutritional supplement enriched with fish oil on weight loss in patients with pancreatic cancer. Br J Cancer 81:80-86, 1999
- Medina MA, Sanchez-Jimenez F, Marquez J. Relevance of glutamine metabolism in tumor cell growth. Mol Cell Biochem 113:1-15, 1992
- Kern KA, Norton JA. Cancer cachexia. J Parent Enteral Nutr 12:286-298, 1988
- Waterhouse C, Jeanpetre N, Keilson J. Glucogenesis from alanine in patients with progressive malignant disease. Cancer Res 39:1968-1972, 1979
- Glicksman AS, Rawson RW. Diabetes and altered carbohydrate metabolism in patients with cancer. Cancer 9:1127-1134, 1956
- Tayek JA. A review of cancer cachexia and abnormal glucose metabolism in humans with cancer. J Am Coll Nutr 11:455-456, 1992
- Saghizadeh M, Ong JM, Garvey WT, et al. The expression of TNF- α by human muscle. Relationship to insulin resistance. J Clin Invest 97:1111-1116, 1996
- Unger PC, Gonzalez JJ, Werk EE, MacKay JC. Chronic myelogenous leukemia presenting clinically as diabetes insipidus. NC Med J 45:640-641,1984.
- Inculet R, Peacock JL, Gorschboth CM, et al. Gluconeogenesis in the tumor-influenced rat hepatocyte: importance of burden, lactate, insulin, and glucagon. J Natl Cancer Inst 79:1039-1046, 1987

41. Tavassoli M, Eeastlund DT, Yam LT, et al. Gelatinous transformation of bone marrow in prolonged self-induced starvation. *Scand J Haematol* 16:311-319, 1976
42. Mant MJ, Faragher BS. The haematology of anorexia nervosa. *Br J Haematol* 23:737-748, 1972
43. Adams EB. Anaemia associated with protein deficiency. *Semin Haematol* 7:55-66, 1970
44. Stekel A, Smith NJ. Haematologic studies of severe undernutrition in infancy. Erythropoietic response to phlebotomy by caloric deprived pigs. *Pediatr Res* 3:338-345, 1969
45. Balducci L, Little DD, Glover NG, et al. Granulocyte reserve in cancer and malnutrition. *Ann Intern Med* 98:610-611, 1983
46. Daly JM, Dudrick SJ, Copeland EM. Evaluation of nutritional indices as prognostic indicators in the cancer patient. *Cancer* 43:925-931, 1979
47. Harvey, K.B., Bothe, A., Blackburn, G.L. Nutritional assessment and patient outcome during oncological therapy. *Cancer* 43: 2065-2069, 1979
48. Nixon DW, Moffitt S, Lawson DH, et al. Total parenteral nutrition as an adjuvant to chemotherapy of metastatic colorectal cancer. *Cancer Treat Rep* 65:121-128, 1981
49. Jordan WM, Valdivieso M, Frankman C, et al. Treatment of advanced adenocarcinoma of the lung with fluorouracil, doxorubicin, cyclophosphamide and cisplatin (FACP) and intensive IV hyperalimentation. *Cancer Treat Rep* 65:197-205, 1981
50. Klein S, Koretz R. Nutrition support in patients with cancer: What do the data really show? *Nutr Clin Pract* 9:91-100, 1994
51. McGeer AJ, Detsky AS, O'Rourke KO. Parenteral nutrition in cancer patients undergoing chemotherapy: A metaanalysis. *Nutrition* 6:233-240, 1990
52. Klein S, Simes J, Blackburn G. Total parenteral nutrition and cancer clinical trials. *Cancer* 58:1378-1386, 1986
53. Bruera E, Roca E, Cedaro L, et al. Action of oral methylprednisolone in terminal cancer patients: a prospective randomized double-blind study. *Cancer Treat Rep* 69:751-754, 1985
54. Bruera E, Roca E, Cedaro L, et al. Improved control of chemotherapy-induced emesis by the addition of dexamethasone to metoclopramide in patients resistant to metoclopramide. *Cancer Treat Rep* 67:381-383, 1983
55. Watanabe, S., Bruera, E.: Corticosteroids as adjuvant analgesics. *J. Pain Symptom Manage* 9: 442-445, 1994
56. Moertel C, Schutt AG, Reitteneier RJ, et al. Corticosteroid therapy of pre-terminal gastrointestinal cancer. *Cancer* 33:1607-1609, 1974
57. Fainsinger, R. Pharmacological approach to cancer anorexia and cachexia. In: *Cachexia + anorexia in cancer patients*. Eds. Bruera E, Higginson I. Oxford University Press 1996 pp 128-140
58. Plata-Salamán CR. Dexamethasone inhibits food intake suppression induced by low doses of interleukin-1b administered intracerebroventricularly. *Brain Res Bull* 27:737-738, 1991
59. Uchara A, Sekiya C, Takasugi Y, et al. Anorexia induced by interleukin 1: involvement of corticotropin-releasing factor. *Am J Physiol* 257:613-617, 1989
60. Ettinger AAB, Portenoy RK. The use of corticosteroids in the treatment of symptoms associated with cancer. *J Pain Sympt Manage* 3:99-103, 1988
61. Far WC. The use of corticosteroids for symptom management in terminally ill patients. *Am J Hospice Care* 1:41-46, 1990
62. Cavallif F, Goldhirsch A, Young I. Randomized trial of low vs high dose medroxyprogesterone acetate in the treatment of postmenopausal patients with advanced breast cancer. In: Pellegrini A, Robustelli G, eds. *Role of medroxyprogesterone in endocrine-related tumors*. New York: Raven Press 1983 pp 69-76
63. Crutz JM, Muss HB, Brockschmidt JK, et al. Weight changes in woman with metastatic breast cancer treated with megestrol acetate: a comparison as standard vs a high dose therapy. *Semin Oncol* 17:63-67, 1990
64. Loprinzi CL, Juross SA, O'Fallon JR, et al. Randomized placebo-controlled evaluation on hydrazine sulfate in patients with advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 12:1121-1125, 1994
65. Kosty MP, Fleishman SB, Herndon JE, et al. Cisplatin, vinblastine and hydrazine sulfate in advanced non-small-cell lung cancer: a randomized placebo-controlled, double-blind phase III study of the cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol* 12:1113-1120, 1994
66. Kardinal C, Loprinzi CL, Schaid DJ, et al. A controlled trial of cyproheptadine in cancer patients with anorexia and/or cachexia. *Cancer* 65:2657-2662, 1990
67. Reyes-Teran G, Sierra-Madero JG, Del Cerro MV, et al. Effects of thalidomide on HIV-associated wasting syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *AIDS* 10:1501-1507, 1996
68. Lissoni P, Barni S, Tancini G. Role of the pineal gland in the control of macrophage functions and its possible implication in cancer: a study of interactions between tumor necrosis factor-alpha and the pineal hormone melatonin. *J Biol Regul Homeost Agents* 8:126-129, 1994
69. Lissoni P, Paolorossi F, Tancini G. et al. Is there a role for melatonin in the treatment of neoplastic cachexia? *Eur J Cancer* 32:1340-1343, 1996
70. Costelli P, Garcia-Martinez C, Llovera M, et al. Muscle protein waste in tumor-bearing rats is effectively antagonized by a beta 2-adrenergic agonist (clenbuterol): role of the ATP-ubiquitin-dependent proteolytic pathway. *J Clin Invest* 95:2367-2372, 1995
71. Sallaras L, Dominguez A, Mata E, et al. Epidemiologic study of an outbreak of clenbuterol poisoning in Catalonia. *Sp Publ Health Rep* 110:338-342, 1995
72. Goldberg RM, Loprinzi CL, Mailliard JA, et al. Pentoxifylline for treatment of cancer anorexia and cachexia? A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 13:2856-2859, 1995
73. Foltin RW, Fischman MW, Byrna MF. Effects of smoked marijuana on food intake and body weight of humans living in a residential laboratory. *Appetite* 11:1-14, 1988
74. Wadleigh R, Spaaulding M, Lembersky B, et al. Dronabinol enhancement of appetite and cancer patients. *Proc Am Soc Oncol* 9:331, 1990
75. Nelson K, Walsh D, Deeter P, et al. A phase II study of delta-nine-tetrahydrocannabinol for appetite stimulation in cancer-associated anorexia. *J Palliat Care* 10:14-18, 1994