

Caquexia y cáncer

J. M. ARGILÉS

Departamento de Bioquímica y Biomedicina Molecular. Facultad de Biología. Universidad de Barcelona. Barcelona

RESUMEN

La finalidad del presente artículo es revisar el trasfondo metabólico del síndrome caquético asociado al cáncer, así como analizar las estrategias terapéuticas orientadas a contrarrestar la caquexia asociada al cáncer.

Los principales cambios asociados con la aparición del síndrome multiorgánico son intolerancia a glucosa, pérdida de tejido adiposo e hipercatabolismo proteico muscular. Entre las más prometedoras estrategias contra la caquexia se encuentran los agonistas de grelina, beta bloqueantes, beta agonistas, agonistas del receptor de andrógenos y moléculas anti-miostatina.

Las aproximaciones multimodales son esenciales para el tratamiento del síndrome. En este sentido, nutrición, nutricoséuticos, fármacos y un programa de ejercicio físico realista deben incluirse en el tratamiento para facilitar que se normalice el metabolismo del paciente, así como su ingesta calórico proteica. Otro aspecto muy importante en la realización de ensayos clínicos con fármacos para caquexia es la estadiación de los pacientes según su grado de caquexia con la finalidad de poder empezar lo antes posible el mencionado tratamiento multimodal, incluso cuando aún no se ha producido pérdida de peso (precaquexia).

Los dos componentes principales del paciente caquético, las alteraciones metabólicas y la anorexia, deben ser las dianas de cualquier tratamiento anticaquético.

PALABRAS CLAVE: Caquexia cancerosa. Alteraciones metabólicas. Terapia. Aproximación multimodal.

ABSTRACT

The aim of this paper is to review the metabolic background of the cancer cachectic syndrome and to analyze the recent therapeutic approaches designed to counteract the wasting suffered by the cancer patient with cachexia.

The main changes associated with the development of this multi-organic syndrome are glucose intolerance, fat depletion and muscle protein hyper catabolism. Among the most promising approaches for the treatment of cachexia include the use of ghrelin agonists, beta-blockers, beta-adrenergic agonists, androgen receptor agonists and anti-myostatin peptides.

The multi-targeted approach seems essential in these treatments, which should include the combination of both nutritional support, drugs and a suitable program of physical exercise, in order to ameliorate both anorexia and the metabolic changes associated with cachexia. In addition, another very important aspect for the design of clinical trials for the treatment of cancer cachexia is to staging cancer patients in relation with the degree of cachexia, in order to start as early as possible this triple approach in the course of the disease, even before weight loss can be detected (pre-cachexia).

Cancer cachexia has two main components: anorexia and metabolic alterations and both have to be taken into consideration for the treatment of the syndrome.

KEYWORDS: *Cancerous cachexia. Metabolic alterations. Therapy. Multi-targeted approach.*

INTRODUCCIÓN: LA DEFINICIÓN DE CAQUEXIA

El término caquexia proviene del griego “kakos” y “hexis”, lo que viene a significar, esencialmente, “mal estado”. Se trata de un síndrome multiorgánico asociado con el cáncer (y otras enfermedades sistémicas) caracterizado por la inflamación sistémica y pérdida tanto de grasa como de masa magra corporal (1). Un consenso internacional (2) definió la caquexia como “un síndrome metabólico complejo asociado con enfermedad subyacente caracterizada por una pérdida de masa muscular acompañada o no de pérdida de masa grasa. La característica más destacada de la caquexia es la pérdida de peso en adultos o la falta de crecimiento en niños. La caquexia se asocia frecuentemente con anorexia, inflamación, resistencia a insulina y aumento de la degradación de proteínas musculares”.

En la práctica, el paciente caquético se identifica como aquel que ha perdido un 5 % de su masa corporal en menos de doce meses y que presenta al menos tres de las siguientes características: fuerza muscular disminuida, fatiga, anorexia, bajo índice de masa magra o una bioquímica alterada (marcadores inflamatorios elevados [proteína reactiva C o IL-6], anemia [hemoglobina < 12 g/dL] o hipoalbuminemia [< 3,2 g/dL]) (2).

CAQUEXIA ASOCIADA AL CÁNCER

La caquexia está presente en más de dos terceras partes del conjunto de pacientes que mueren de cáncer avanzado y puede ser la causa directa de una cuarta parte de los fallecimientos por esta enfermedad (3). La caquexia cancerosa se caracteriza por una importante y progresiva pérdida de peso corporal, así como por anorexia, astenia, anemia, náuseas crónicas e inmunosupresión (4). De estas, la pérdida de peso corporal es una de las más aparentes y es atribuible principalmente a una disminución de la masa muscular y adiposa. La pérdida de masa muscular afecta no solo al músculo esquelético, sino también al cardíaco (5), lo que puede ser el origen de disfunciones en este órgano, que pueden llegar a representar un importante porcentaje de los fallecimientos asociados al cáncer. El grado de caquexia depende del tipo de tumor y de su estadio.

Martin y cols. (6) han desarrollado un sistema de gradación de la caquexia que incorpora el porcentaje de pérdida de peso y el índice de masa corporal. Nuestro laboratorio también ha desarrollado el denominado CASCO (CAchexia SCORe) como sistema para medir el índice de caquexia (7,8). Dicho sistema incluye pérdida de peso, porcentaje de masa magra, parámetros bioquímicos y mediadores inflamatorios, así como distintas medidas de ingesta, capacidad física y calidad de vida, que proporcionan una medida cuantitativa del grado de caquexia.

A nivel clínico, la importancia de la caquexia es considerable, ya que existe una clara correlación inversa entre el grado de caquexia y la supervivencia del paciente. Además, la caquexia implica siempre una prognosis desfavorable, una menor respuesta a la terapia (tanto cirugía como quimioterapia) y una disminución en la calidad de vida del paciente. En función del tipo de tumor, su incidencia puede variar entre un 20 % y un 80 %.

Los orígenes de la caquexia han de buscarse en dos aspectos fundamentales: una incrementada demanda calórica debida a la presencia del tumor (con la correspondiente competencia por los nutrientes entre las células del paciente y las del tumor) y la malnutrición debida a la anorexia (disminución en la ingesta) (Fig. 1). Ello conlleva la aparición de lo que ha sido denominado como “ayuno acelerado”, con el consiguiente desarrollo de importantes cambios metabólicos en el paciente (9-15). Dichos cambios están asociados a la presencia de diferentes factores circulantes, tanto humorales (principalmente citoquinas) como de origen tumoral (16-20).

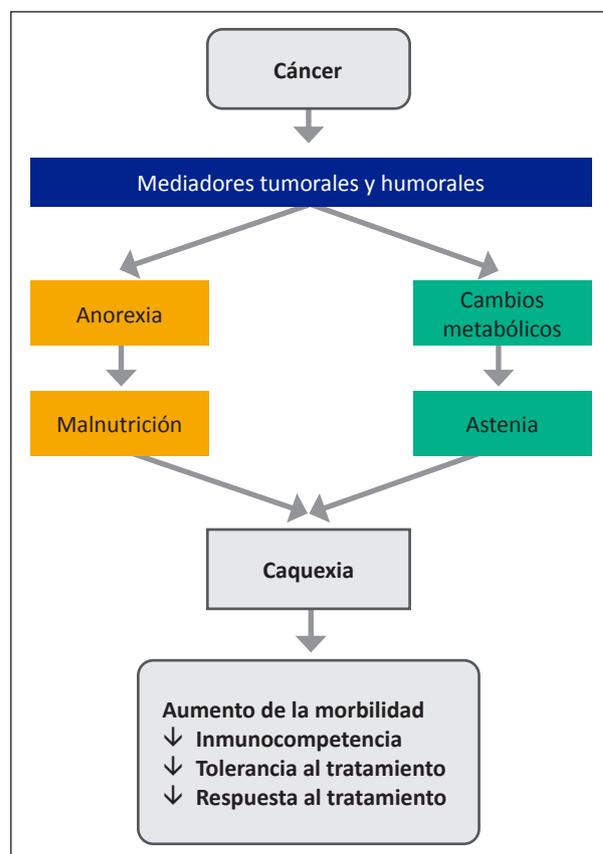


Fig. 1. La pirámide de la caquexia. Tanto las alteraciones debidas a la presencia de compuestos de origen tumoral como los cambios en factores humorales (hormonas y citoquinas) influyen en la aparición del síndrome multiorgánico y se relacionan con la respuesta anoréxica y los cambios metabólicos asociados con el cáncer.

La anorexia es un componente casi universal de la caquexia. Resulta poco probable que la anorexia sea por sí sola responsable del desgaste que se observa en los pacientes cancerosos, aunque puede ser un factor que contribuya a dicho desgaste; además, el apetito y la capacidad para comer han sido descritos como los factores más importantes de la calidad de vida del paciente, tanto en el aspecto físico como en el psicológico.

La anorexia parece ser más una consecuencia de la caquexia que una de sus causas, pues puede desarrollarse una vez la pérdida de peso ya ha aparecido, pero lo que sí parece establecerse es un ciclo de retroalimentación positiva entre el debilitamiento progresivo y la falta de apetito, que se agravan mutuamente (21-23) (Fig. 2).

MEDIADORES IMPLICADOS EN LAS ALTERACIONES METABÓLICAS

El metabolismo del paciente canceroso puede experimentar importantes alteraciones como consecuencia de la presencia del tumor (24). A pesar de la malnutrición que acompaña al crecimiento tumoral avanzado, estos cambios son en muchos aspectos diferentes a los que se pre-

sentan típicamente en las situaciones de ayuno y son más parecidos a los que tienen lugar en respuesta a una situación de inflamación, de infección o de lesiones traumáticas. De este modo, una de las principales características de la caquexia cancerosa es el desgaste tisular que sufre el paciente, que afecta particularmente al músculo esquelético y al tejido adiposo, mientras que otros órganos (hígado, bazo, riñón y adrenales) pueden llegar incluso a aumentar su peso transitoriamente (25). Las alteraciones metabólicas representan el aspecto más peculiar e importante de la caquexia cancerosa (Fig. 1), ya que incluso en ausencia de malnutrición pueden determinar por sí mismas un balance energético y nitrogenado negativo, junto a un grave deterioro del organismo (4).

Por otra parte, si bien la anorexia es un componente casi universal del síndrome caquético, ella sola no explica el notable desgaste observado en el paciente, ya que los patrones de pérdida de peso y los cambios en la composición corporal son diferentes de los característicos de la inanición, y sus efectos catabólicos tampoco pueden revertirse mediante la administración de un complemento calórico (Fig. 2). De este modo, prevalece el punto de vista de que la caquexia cancerosa se debe principalmente a las alteraciones metabólicas producidas por la presencia del tumor (4).

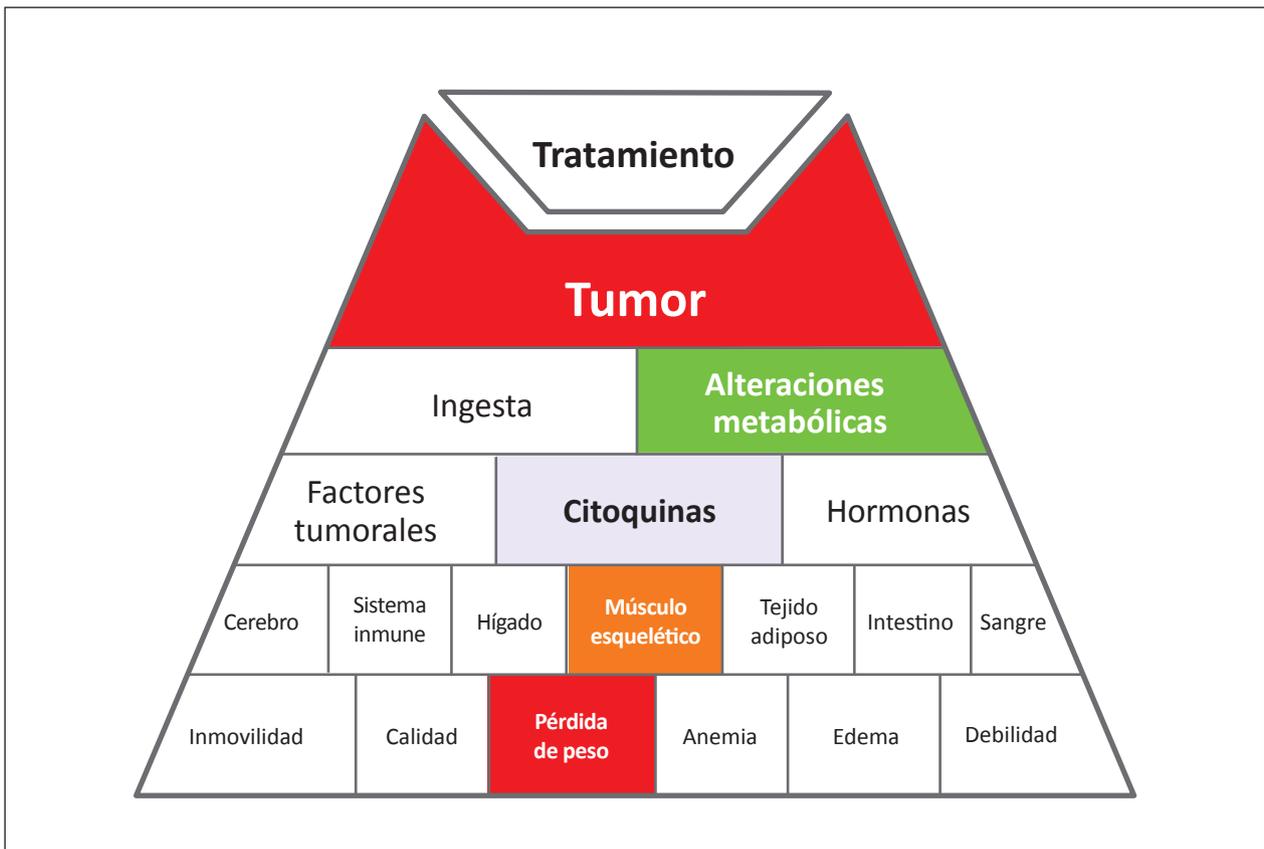


Fig. 2. Alteraciones metabólicas. La respuesta caquética asociada al cáncer se caracteriza tanto por la presencia de anorexia como por profundas alteraciones metabólicas que conducen a una acelerada pérdida de peso y al debilitamiento muscular del paciente.

Entre estas, se observa en el paciente tumoral una incrementada lipólisis, favorecida por una disminución de la actividad de la lipoproteína lipasa (LPL) del tejido adiposo blanco (TAB) y que propicia un aumento de los niveles de triacilglicérolos (TAG) circulantes (26). Asimismo, se produce un aumento en el recambio proteico tisular y una incrementada utilización hepática del lactato, generado en grandes cantidades por el tumor (4).

Durante mucho tiempo se pensó que estos desajustes metabólicos eran causados por algún factor segregado por el propio tumor, o bien como resultado de la competencia por los nutrientes entre las células del tumor y las del paciente, pero en la actualidad se sabe que estos factores proceden principalmente de la respuesta del paciente al crecimiento tumoral (27,28). Hay que tener en cuenta que algunas de las alteraciones metabólicas mencionadas se asocian también con el tratamiento quimioterapéutico (29,30).

A nivel muscular, la degradación de proteínas miofibrilares juega un papel clave en la pérdida de masa muscular que experimentan los pacientes con cáncer. La degradación de estas proteínas se lleva a cabo a través del sistema dependiente de ubiquitina. Este sistema proteolítico citosólico implica la conjugación covalente y dependiente de energía del péptido ubiquitina con aquellas proteínas que han de ser degradadas, que se convierten así en sustrato reconocido por las proteasas del complejo proteasoma 26S. Este mecanismo permite la degradación tanto de proteínas estructurales como funcionales, y se encuentra activado en el músculo esquelético de animales en diferentes situaciones patológicas, como la caquexia cancerosa, las infecciones, la acidosis o la atrofia (31-33).

Hay que tener en cuenta que la caquexia es un síndrome multiorgánico (Fig. 2.) (25) que, además de afectar al músculo esquelético y al tejido adiposo, afecta al corazón, a los riñones, al tracto gastrointestinal y al hígado. De hecho, la causa final de deceso en los pacientes con cáncer es, aparte del tumor primario y sus metástasis, muerte súbita (debida a arritmias e hipoventilación), tromboembolismo (agregación plaquetaria), alteraciones cardiorrenales (disfunción renal) o alteraciones inmunitarias (inmunosupresión).

Se han dedicado notables esfuerzos encaminados a identificar el factor o factores responsables de la caquexia debido al indudable interés clínico del tema. De los posibles mediadores identificados hasta la fecha, podemos establecer una clasificación atendiendo a su origen: puede diferenciarse entre mediadores de origen humoral (principalmente citoquinas) y de origen tumoral (18-20,27) (Fig. 3).

TRATAMIENTO DE LA CAQUEXIA: UNA APROXIMACIÓN MULTIDIANA QUE INCLUYE EJERCICIO FÍSICO

Recientemente ha quedado bastante claro que una combinación de nutrición, nutracéuticos y fármacos

es una estrategia terapéutica mucho más eficiente que intentar buscar un fármaco único o *magic bullet*. De hecho, además de fármacos/nutrición, el tratamiento debería incluir un programa posibilístico de ejercicio físico (34-36). Se ha visto que en pacientes cancerosos (tanto si manifiestan caquexia como si no) un programa de ejercicio aumenta la calidad de vida (37,38). En pacientes cancerosos de cabeza y cuello con caquexia, en un programa de ejercicio se observó un aumento de un 4,2 % de masa magra, aumento de fuerza muscular y de calidad de vida (39). En un estudio similar, McNeely y cols. (40) demostraron una mejora en la musculatura del hombro después de un programa de ejercicio

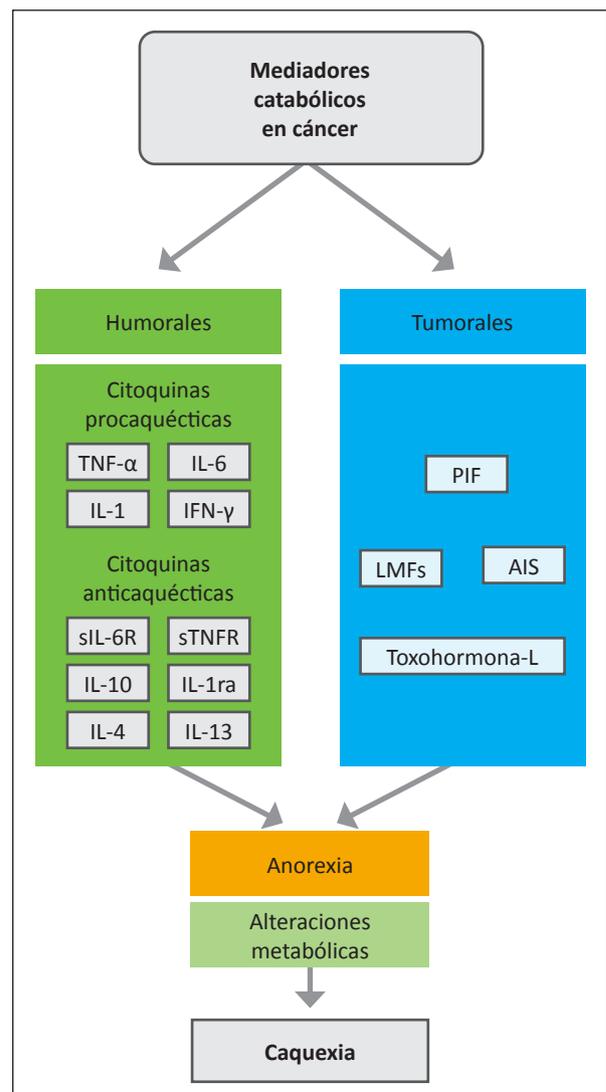


Fig. 3. Mediadores catabólicos en cáncer. La inducción de cambios metabólicos en el paciente lleva consigo un profundo estado catabólico. Dicho estado es activado por citoquinas o por factores de origen tumoral. El balance entre las citoquinas procaquécticas y anticaquécticas es fundamental en el equilibrio homeostático relacionado con los procesos de síntesis o degradación.

de resistencia. Otros programas de ejercicio han demostrado también mejoras en fuerza muscular y capacidad para el trabajo cotidiano en pacientes con cáncer de pulmón. Una revisión sistemática demuestra también beneficios en supervivientes de cáncer de mama (41).

En relación con los beneficios mencionados y promovidos por el ejercicio, parece que el mecanismo se basa en una reducción del estado inflamatorio con disminuciones en citoquinas inflamatorias, como TNF- α , y aumentos en citoquinas antiinflamatorias como la IL-10 (37) (Fig. 3). La reducción del estado inflamatorio se asocia también a una reducción del estrés oxidativo; también un aumento de IGF-1 y PGC-1 a se asocia con los efectos beneficiosos del ejercicio (37).

Muscaritoli y cols. (42) han introducido un sistema de tratamiento multimodal denominado TARGET que integra intervenciones activas y programas de investigación relacionados con la aparición y la progresión de la caquexia asociada al cáncer. La aproximación incluye:

1. Educación (*Teaching*): nutrición y alteraciones metabólicas en cáncer.
2. Concienciación (*Awareness*) del impacto negativo de la caquexia.
3. Reconocimiento (*Recognition*): diagnóstico y gradación.
4. Genética (*Genetics*): susceptibilidad heredada.
5. Ejercicio (*Exercise*): actividad física.
6. Tratamiento (*Treatment*).

El tratamiento denominado MENAC (Multimodality Exercise/Nutrition Anti-inflammatory treatment) (43) representa un buen ejemplo de intervención multimodal. Este tratamiento incluye consejo nutricional, suplementación nutricional oral, que incluye EPA, un programa de ejercicio físico y tratamiento antiinflamatorio con ibuprofeno, y forma parte de un ensayo clínico de fase III con pacientes con colangiocarcinoma, cáncer pancreático.

Otro ensayo clínico aleatorizado y controlado usando celecoxib, L-carnitina, curcumina y lactoferrina ha demostrado su efectividad en mejorar las condiciones nutricionales y metabólicas (incluyendo la anemia) y mejorando significativamente la calidad de vida (44).

Otro factor decisivo para el tratamiento de la caquexia es la estadificación de la caquexia en los pacientes. Resulta fundamental para decidir el tipo de tratamiento dependiendo de si hay una caquexia leve, moderada o fuerte; incluso resulta fundamental la detección de la denominada precaquexia: pacientes sin pérdida significativa de peso pero con inflamación o alteraciones en la ingesta.

Es conveniente iniciar ya el tratamiento en el paciente precaquético. En este sentido, un equipo de investigación ha desarrollado también un protocolo para el diagnóstico de la precaquexia (45). De todos modos, deberían dedicarse más esfuerzos investigadores al descubrimiento de nuevos biomarcadores para la caquexia. En particular, moléculas presentes en la sangre y en la orina y que indiquen, antes de que el paciente pierda

peso o cualquier otra manifestación clínica, que el paciente va a desarrollar caquexia durante su neoplasia.

Finalmente, otro aspecto crucial en el tratamiento de la caquexia es el diseño de ensayos clínicos apropiados. La mayor parte de los ensayos realizados tienen un diseño bastante heterogéneo a la vez que incluyen un gran abanico de tumores y grados diferentes de caquexia. De hecho, un documento de consenso (46) señala la necesidad de seguir una aproximación unificada para los ensayos sobre nuevos fármacos y caquexia. Muchos de los fármacos más prometedores son moléculas nuevas y, por tanto, debe tenerse muy en consideración aspectos de seguridad, no simplemente efectos laterales, pero también efectos prolongados en el tiempo y la interacción con otros fármacos. Este último punto es particularmente importante, ya que, como se ha comentado, el tratamiento debería ser multimodal e incluir fármacos y nutricoséuticos. Las variables clínicas (en particular, las primarias) son también esenciales en el diseño de un buen ensayo clínico para caquexia cancerosa. Buenos candidatos son masa magra (incluso mejor masa muscular) junto a medidas de función muscular, como es la medida de la actividad física diaria total.

El futuro tratamiento multimodal del síndrome caquético, sin lugar a dudas, combinará diferentes estrategias para contrarrestar eficientemente las alteraciones metabólicas al mismo tiempo que se consigue aumentar el aporte nutricional del paciente (47-49). El establecimiento de esta combinación multimodal de factores es un reto para futuros esfuerzos investigadores.

CONCLUSIÓN

Durante años las investigaciones sobre caquexia cancerosa se centraron en corregir la pérdida de peso; posteriormente, en la composición corporal y, finalmente, en la masa muscular. Este hecho está completamente justificado si pensamos que el músculo esquelético representa aproximadamente el 40 % del peso corporal. Sin embargo, hoy en día sabemos que, además de un síndrome sistémico, la caquexia cancerosa tiene un componente multiorgánico que afecta a muchos tipos celulares, incluyendo el tejido adiposo, el corazón, los huesos, el hígado, el tracto gastrointestinal y el cerebro. Determinados mediadores, liberados por distintos tipos celulares, pueden contribuir a las alteraciones metabólicas asociadas con el desgaste muscular experimentado durante el síndrome caquético. La neutralización de estos mediadores mediante distintas aproximaciones terapéuticas puede tener un gran futuro en el tratamiento de la caquexia.

En conclusión, los futuros retos en el tratamiento de la caquexia pasan por el descubrimiento y la neutralización de moléculas involucradas en la comunicación interorgánica y que influyen en el metabolismo muscular y, por tanto, en su catabolismo asociado al proceso caquético.

CORRESPONDENCIA:

Josep Maria Argilés
 Departamento de Bioquímica y Biomedicina Molecular
 Facultad de Biología
 Universidad de Barcelona
 Avinguda Diagonal, 643
 08028 Barcelona
 e-mail: jargiles@ub.edu

BIBLIOGRAFÍA

- Argilés JM, Anker SD, Evans WJ, et al. Consensus on cachexia definitions. *JAMDA* 2010;11:229-30.
- Evans WJ, Morley JE, Argilés JM, et al. Cachexia and wasting disease: a new definition. *Clinical Nutrition* 2008;27:793-9.
- Warren S. The immediate cause of death in cancer. *Am J Med Sci* 1932;184:610-3.
- Argilés JM, Busquets S, Stemmler B, et al. Cancer cachexia: understanding the molecular basis. *Nature Reviews in Cancer* 2014;14:754-62.
- Springer J, Tschirner A, Haghikia A, et al. Prevention of liver cancer cachexia-induced cardiac wasting and heart failure. *Eur Heart J* 2014;35:932-41.
- Martin L, Senesse P, Gioulbasanis I, et al. Diagnostic Criteria for the Classification of Cancer-Associated Weight Loss. *J Clin Oncol* 2014. DOI: 10.1200/JCO.2014.56.1894
- Argilés JM, López-Soriano FJ, Toledo M, et al. The cachexia score: a new tool for the staging of cancer patients. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2011;2:87-93.
- Argilés JM, Bentancourt A, Guàrdia-Olmos J, et al. The cachexia score (CASCO): staging cancer patients. *Frontiers in Physiology* 2017;8:92. DOI: 10.3389/fphys.2017.00092
- 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.
- Argilés JM, Moore-Carrasco R, Fuster G, et al. Cancer cachexia-the molecular mechanisms. *Int J Biochem Cell Biol* 2003;35:405-9.
- Argilés JM, Busquets S, López-Soriano FJ. Mechanisms and treatment of cancer cachexia. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013;23:S19-S24.
- Argilés JM, Fontes-Oliveira CC, López-Soriano FJ, et al. Cachexia: A problem of energetic efficiency. *J Cachexia Sarcopenia and Muscle* 2014;5:279-86.
- Argilés JM, Stemmler B, López-Soriano FJ, et al. Non muscle tissues contribution to cancer cachexia. *Mediators Inflamm* 2015;2015:182872. DOI: 10.1155/2015/182872
- Argilés JM. The 2015 ESPEN Sir David Cuthbertson lecture. Inflammation as the driving force of muscle wasting in cancer. *Clinical Nutrition* 2017;36:798-803.
- Argilés JM, Busquets S, López-Soriano FJ. Cancer cachexia, a clinical challenge. *Current Opinion in Oncology* 2019;31:286-90. DOI: 10.1097/CCO.0000000000000517
- Argilés JM, García-Martínez C, Llovera M, et al. The role of cytokines in muscle wasting: its relation with cancer cachexia. *Medicinal Research Reviews* 1992;12: 637-52.
- Argilés JM, López-Soriano FJ. The role of cytokines in cancer cachexia. *Medicinal Research Reviews* 1999;19:223-48.
- Argilés JM, Busquets S, López-Soriano FJ. The pivotal role of cytokines as mediators of muscle wasting. *Int J Biochem Cell Biol* 2005;37:2036-46.
- Argilés JM, López-Soriano FJ, Toledo M, et al. The role of cytokines in cancer cachexia. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care* 2009;3:263-8.
- Argilés JM, Busquets S, Toledo M, et al. Pro-inflammatory cytokines and their actions on the metabolic disturbances associated with cancer: implications in cachexia. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem* 2011;10:275-80.
- Laviano A, Russo M, Freda F, et al. Neurochemical mechanisms for cancer anorexia. *Nutrition* 2002;18(1):100-5. DOI: 10.1016/s0899-9007(01)00727-4
- Zhang F, Shen A, Jin Y, et al. The management strategies of cancer-associated anorexia: a critical appraisal of systematic reviews. *BMC Complement Altern Med* 2018;18:236. DOI: 10.1186/s12906-018-2304-8
- Johannes CM, Musser ML. Anorexia and the Cancer Patient. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2019;49:837-54. DOI: 10.1016/j.cvsm.2019.04.008
- Argilés JM, Azcón-Bieto J. The metabolic environment of cancer. *Molecular and Cellular Biochemistry* 1988;81:3-17.
- Argilés JM, López-Soriano FJ, Stemmler B, et al. Inter-tissue communication in cancer-associated cachexia. *Nature Reviews in Endocrinology* 2019;15:9-20.
- López-Soriano J, Argilés JM, López-Soriano FJ. Lipid metabolism in rats bearing the Yoshida AH-130 ascites hepatoma. *Molecular and Cellular Biochemistry* 1996;165: 17-23.
- Argilés JM, Busquets S, López-Soriano FJ. Cytokines in the pathogenesis of cancer cachexia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2003;6:401-6.
- Evans RD, Argilés JM, Williamson DH. Metabolic effects of tumor necrosis factor-alpha (cachectin) and interleukin-1. *Clin Sci* 1989;77:357-64.
- Coletti D. Chemotherapy-induced muscle wasting: an update. *Eur J Transl Myol* 2018;28(2):7587.
- Damrauer JS, Stadler ME, Acharyya S, et al. Chemotherapy-induced muscle wasting: association with NF- κ B and cancer cachexia. *Eur J Transl Myol* 2018;28:7590.
- García-Martínez C, Agell N, Llovera M, et al. Tumor necrosis factor- α increases the ubiquitination of rat skeletal muscle proteins. *FEBS Letters* 1993;323:211-4.
- Argilés JM, López-Soriano FJ. The ubiquitin-dependent proteolytic pathway in skeletal muscle: its role in pathological states. *Trends Pharmacol Sci* 1996;17:223-6.
- Bossola M, Muscaritoli M, Costelli P, et al. Increased muscle ubiquitin mRNA levels are increased in gastric cancer patients. *Am J Physiol* 2001;280:R1518-23.
- Hiroux C, Vandoorne T, Koppo K, et al. Physical Activity Counteracts Tumor Cell Growth in Colon Carcinoma C26-Injected Mice: An Interim Report. *Eur J Transl Myol* 2016;26:5958. DOI: 10.4081/ejtm.2016.5958
- Barberi L, Scicchitano BM, Musarò A. Molecular and cellular mechanisms of muscle aging and sarcopenia and effects of electrical stimulation in seniors. *Eur J Transl Myol* 2015; 25:231-6.
- Sajer S. Mobility disorders and pain, interrelations that need new research concepts and advanced clinical commitments. *Eur J Transl Myol* 2017;27(4):7179. DOI: 10.4081/ejtm.2017.7179
- Lira FS, Antunes B de MM, Seelaender M, et al. The therapeutic potential of exercise to treat cachexia. *Curr Opin Support Palliat Care* 2015;9:317-24.
- Alves CRR, da Cunha TF, da Paixão NA, et al. Aerobic exercise training as therapy for cardiac and cancer cachexia. *Life Sci* 2015;125:9-14.
- Lønbro S, Dalgas U, Primdahl H, et al. Progressive resistance training rebuilds lean body mass in head and neck cancer patients after radiotherapy-Results from the randomized DAHANCA 25B trial. *Radiother Oncol* 2013;108:314-9.
- McNeely ML, Parliament MB, Seikaly H, et al. Sustainability of Outcomes after a Randomized Crossover Trial of Resistance Exercise for Shoulder Dysfunction in Survivors of Head and Neck Cancer. *Physiother Canada* 2015;67:85-93.
- Cheema B, Gaul CA, Lane K, et al. Progressive resistance training in breast cancer: a systematic review of clinical trials. *Breast Cancer Res Treat* 2008;109:9-26.
- Muscaritoli M, Molino A, Lucia S, et al. Cachexia: A preventable comorbidity of cancer. A T.A.R.G.E.T. approach. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015;94:251-9.

43. Solheim TS, Laird BJA, Balstad TR, et al. BMJ Cancer cachexia: rationale for the MENAC (Multimodal-Exercise, Nutrition and Anti-inflammatory medication for Cachexia) trial. *Support Palliat Care* 2018;8(3):258-65. DOI: 10.1136/bmjspcare-2017-001440.
44. Madeddu C, Gramignano G, Tanca L, et al. A combined treatment approach for cachexia and cancer-related anemia in advanced cancer patients: A randomized placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2014;32:189-189.
45. Argilés JM, López-Soriano FJ, Castillejo M, et al. CASC-IN: a new tool to diagnose pre-cachexia in cancer patients. *Ann Clin Oncol* 2019;2:2-5.
46. Argilés JM, López-Soriano FJ, Busquets S. Searching for the ideal therapy for cancer cachexia. *J Developing Drugs* 2017;6:1000e151.
47. Argilés JM, López-Soriano FJ, Stemmler B, et al. Novel targets therapies for cancer cachexia. *Biochemical J* 2017;474:2663-78. DOI: 10.1042/BCJ20170032
48. Argilés JM, López-Soriano FJ, Stemmler B, et al. Therapeutic strategies against cancer cachexia. *Eur J Transl Myol* 2019;29:1-10.
49. Fearon KCH, Argilés JM, Baracos V, et al. Request for regulatory guidance for cancer cachexia intervention trials. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2015;6:272-4.