

## Синдром анорексии-кахексии у онкологических больных

**А.В. Снеговой, И.Б. Кононенко, В.Б. Ларионова, А.И. Салтанов, В.Ю. Сельчук**

ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», Каширское ш., д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478

### РЕФЕРАТ

На протяжении длительного времени считалось, что кахексия является одним из симптомов прогрессирования рака. Термин «кахексия» имеет греческое происхождение (*kakos* — плохой и *hexis* — состояние) и связано с уменьшением физической активности, снижением эффективности противоопухолевой терапии и ухудшением показателей выживаемости. В процессе изучения метастазирования злокачественных новообразований стало очевидно, что кахексия обусловлена действием не только самой опухоли, но и развитием анорексии (полное отсутствие аппетита), возникающей в результате изменения гуморальной регуляции метаболических процессов. В связи с этим было принято решение, что такое состояние онкологических больных следует называть синдромом анорексии-кахексии.

**Ключевые слов:** синдром анорексии-кахексии, кахексия, анорексия.

**Получено:** 3 февраля 2015 г.

**Принято в печать:** 10 февраля 2015 г.

*Для переписки:* Антон Владимирович Снеговой, канд. мед. наук, Каширское ш., д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478; тел.: +7(499)324-41-09; e-mail: anvs2012@gmail.com

*Для цитирования:* Снеговой А.В., Кононенко И.Б., Ларионова В.Б., Салтанов А.И., Сельчук В.Ю. Синдром анорексии-кахексии у онкологических больных. Клин. онкогематол. 2015; 8(2): 185–190.

## Anorexia-Cachexia Syndrome in Cancer Patients

**A.V. Snegovoi, I.B. Kononenko, V.B. Larionova, A.I. Saltanov, V.Yu. Sel'chuk**

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, 24 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115478

### ABSTRACT

For a long time, cachexia has been considered one of symptoms of cancer progression. The word *cachexia* is of Greek origin (*kakos* — bad and *hexis* — condition). This disorder is associated with a decrease in physical activity, reduced effectiveness of anticancer therapy, and decreased survival rates. The study of dissemination of malignancies demonstrated that cachexia is caused not only by the malignancy itself, but also by development of anorexia (loss of appetite) due to changes in humoral regulation of metabolic processes. Therefore, such condition of cancer patients should be called an anorexia-cachexia syndrome.

**Keywords:** anorexia-cachexia syndrome, cachexia, anorexia.

**Received:** February 3, 2015

**Accepted:** February 10, 2015

*For correspondence:* Anton Vladimirovich Snegovoi, PhD, 24 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115478; Tel.: +7(499)324-41-09; e-mail: anvs2012@gmail.com

*For citation:* Snegovoi A.V., Kononenko I.B., Larionova V.B., Saltanov A.I., Sel'chuk V.Yu. Anorexia-Cachexia Syndrome in Cancer Patients. *Klin. Onkogematol.* 2015; 8(2): 185–190 (In Russ.).

### ВВЕДЕНИЕ

Диагностика синдрома анорексии-кахексии у онкологических больных (САКОБ) — сложная клиническая задача. Это связано с тем, что для выработки адекватного плана лечения необходимо оценивать различные прокахектические факторы, которые в повседневной клинической практике, как правило, не учитываются.

Современное представление о патологических процессах, происходящих при синдроме анорексии-кахексии, знание классификации и своевременная диагностика помогают в выборе плана дифференцированной терапии, которую необходимо проводить при первых признаках развития САКОБ, а не в фазе развернутой клинической картины [1].

**САКОБ — это многофакторный синдром с нарастающей потерей массы скелетной мускулатуры**

(с потерей жировой ткани или без нее) в результате снижения потребления пищи и дисбаланса метаболических процессов в организме, что сопровождается нарушениями белкового и энергетического обмена [1]. Такие изменения являются необратимыми и приводят к прогрессирующему ухудшению функционального статуса пациента. По данным статистики, 50 % онкологических больных умирают в результате развития синдрома анорексии-кахексии. При этом потеря массы тела более чем на 80 % происходит в последние 2 нед. жизни онкологического больного.

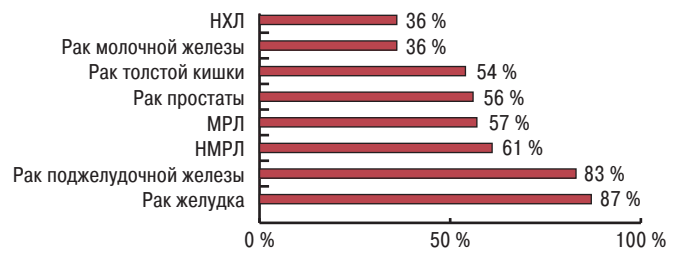
С 2000 г. САКОБ считают независимым маркером, определяющим выживаемость онкологических больных (табл. 1) [2, 3], особенно для пациентов с благоприятным прогнозом (хороший объективный статус, ранние стадии заболевания).

**РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ СИНДРОМА АНОРЕКСИИ-КАХЕКСИИ**

По данным многочисленных исследований, распространенность синдрома анорексии-кахексии среди пациентов с диссеминированным раком составляет 60–80 %.

**Таблица 1.** Взаимосвязь между потерей массы тела и медианой выживаемости

Заболевание	Медиана выживаемости, нед.				p
	Нет потери массы тела	Потеря массы тела < 5 %	Потеря массы тела 5-10 %	Потеря массы тела > 10 %	
Немелкоклеточный рак легкого	20	17	13	11	< 0,01
Рак простаты	46	30	18	9	< 0,05
Колоректальный рак	43	27	15	20	< 0,01



**Рис. 1.** Распространенность синдрома анорексии-кахексии у онкологических больных [4]

МРЛ — мелкоклеточный рак легкого; НМРЛ — немелкоклеточный рак легкого; НХЛ — неходжкинские лимфомы.

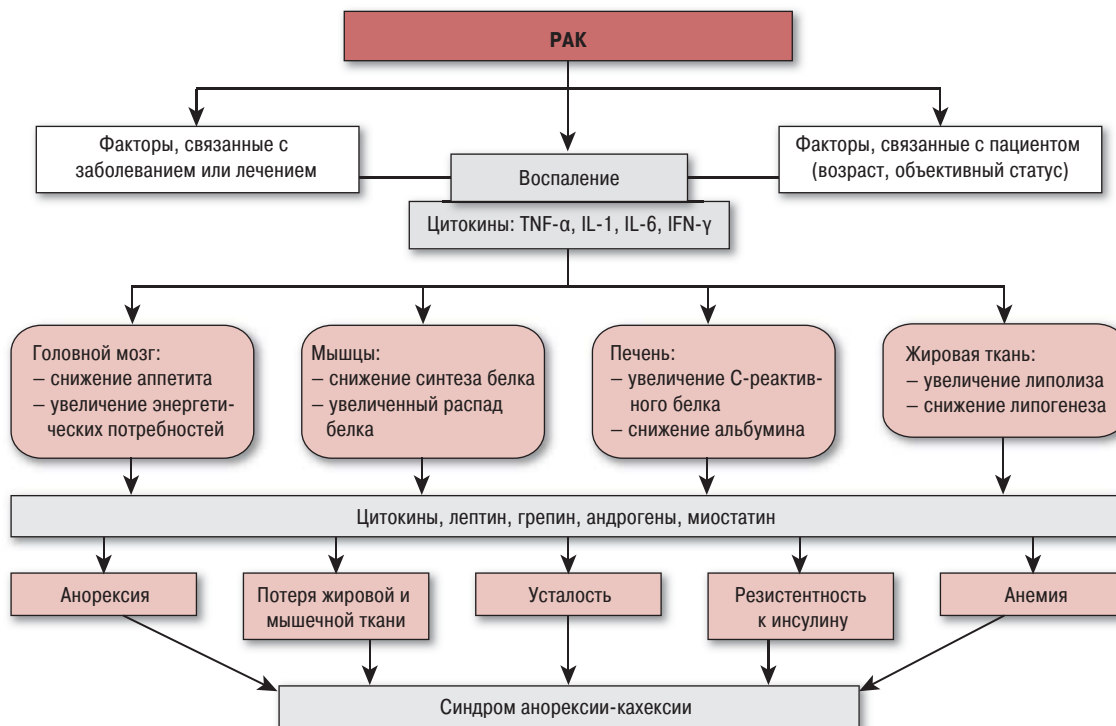
**Fig. 1.** Prevalence of anorexia-cachexia syndrome in cancer patients [4] МРЛ — small cell carcinoma of lung; НМРЛ — non-small cell carcinoma of lung; НХЛ — non-Hodgkin's lymphomas.

В группу высокого риска развития САКОБ относят пациентов с раком желудка и поджелудочной железы, т. к. именно при этих локализациях наиболее часто наблюдается синдром анорексии (рис. 1).

Несмотря на высокую частоту САКОБ и негативное влияние на выживаемость онкологических больных, диагностика этого синдрома остается неудовлетворительной.

**ПАТОГЕНЕЗ СИНДРОМА АНОРЕКСИИ-КАХЕКСИИ**

Основной патогенетический механизм развития синдрома анорексии-кахексии обусловлен многофакторными процессами. Реализация симптомов связана с воздействием медиаторов на органы-мишени в результате воспаления, с уменьшением потребления пищи, нарушением метаболизма. Все эти процессы приводят к потере мышечной ткани и массы тела. Патогенез синдрома анорексии-кахексии в виде схемы представлен на рис. 2.



**Рис. 2.** Общая схема патогенеза синдрома анорексии-кахексии [4–6]

IL-1 (-6) — интерлейкин-1 (-6); IFN-γ — интерферон-γ; TNF-α — фактор некроза опухолей α.

**Fig. 2.** General scheme of pathogenesis of anorexia-cachexia syndrome [4–6]

IL-1 (-6) — interleukin-1 (-6); IFN-γ — interferon gamma; TNF-α — tumor necrosis factor alpha.

Опухоль и клетки-мишени (скелетная мускулатура, жировая ткань, иммунная система и печень) индуцируют воспалительный ответ, что сопровождается выделением медиаторов воспаления: фактора некроза опухолей (TNF- $\alpha$ ), интерлейкинов (IL-6, IL-1). Было отмечено, что высокий уровень провоспалительных медиаторов определяется при многих опухолях. Остается неизвестным место продукции цитокинов: первичная опухоль или иммунная система. В результате воздействия медиаторов воспаления на головной мозг и другие органы развиваются такие клинические симптомы, как усталость, бессонница, изменение настроения, летаргия, депрессия, лихорадка, когнитивные нарушения, гипералгезия, снижение социальной адаптации.

Важную роль в патогенезе синдрома анорексии-кахексии играет ускоренный катаболизм, возникающий преимущественно за счет прогрессирования опухоли, сопутствующей патологии, снижения физической активности, дефицита питания, побочных эффектов химиотерапии и др.

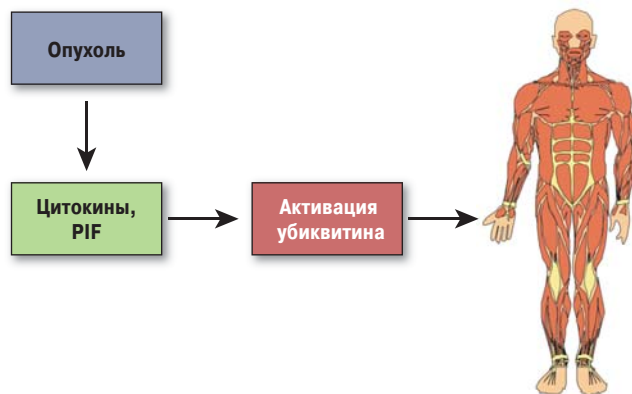
Катаболические процессы также связаны со снижением анаболизма за счет понижения уровня инсулиноподобного фактора 1-го типа и тестостерона.

Все это приводит к нерациональному использованию жировой и мышечной тканей, уменьшению мышечной массы и усилению усталости.

### Потеря мышечной ткани

Потеря мышечной ткани — это патологический процесс, который возникает в результате мышечной атрофии. Объем мышечной ткани прогрессивно уменьшается и перерождается. Мышечные волокна постепенно истончаются, и в тяжелых случаях их количество резко уменьшается, иногда они полностью исчезают. Мышечная атрофия возникает в результате активности специфических молекул (миостатин, инсулиноподобный фактор 1-го типа) и протеасом (убиквитина), которые подавляют синтез белков и ускоряют процессы деградации мышечной ткани.

В норме убиквитин участвует в ремоделировании мышечной ткани за счет деградации «старого» мышечного белка. У онкологических больных происходит постоянная активация убиквитина из-за секреции цитокинов, что приводит к избыточной деградации и «выгоранию» мышечной ткани (рис. 3).



**Рис. 3.** «Выгорание» мышечной ткани [7]  
PIF — фактор, индуцирующий протеолиз.

**Fig. 3.** Degradation of muscle tissue [7]  
PIF — proteolysis-inducing factor.

Отрицательное влияние также оказывает белок миостатин — цитокин, который в основном находится в мышечной ткани. Связываясь с рецептором активина II типа, этот белок стимулирует внутриклеточные каскады, которые тормозят мышечный рост и нарушают дифференцировку клеток.

Миостатин, в свою очередь, активируется инсулиноподобным фактором 1-го типа путем блокирования передачи сигнала с рецептора активина II типа. У онкологических больных баланс между миостатином и инсулиноподобным фактором 1-го типа, как правило, нарушен за счет гиперактивации миостатина, который блокирует инсулиноподобный фактор 1-го типа, в результате чего развивается мышечное истощение.

### Потеря жировой ткани

Патологическая потеря жировой ткани происходит в результате ингибирования липогенеза и ускорения липолиза. В этом процессе задействован комплекс факторов, влияющих на снижение объема потребления пищи. Важную роль играют системный воспалительный ответ и липидмобилизирующий фактор, секретируемый опухолью. Кроме того, при синдроме анорексии-кахексии происходит гиперэкспрессия гормоночувствительной и триглицеридной липаз. В результате усиливается деградация жировой ткани с выделением в системный кровоток свободных триглицеридов и глицерола.

### Нарушения нейрогенной регуляции

Передача сигналов между желудком и гипоталамусом — важный фактор развития анорексии у онкологических больных. В норме в гипоталамусе расположены центры голода и насыщения, которые возбуждаются гуморальными и рефлекторными влияниями. Ответственными нейропептидами являются лептин, контролирующий чувство насыщения, и грелин, активирующий чувство голода. Эти два нейромедиатора вырабатываются в желудке и передают сигналы в гипоталамус к рецепторам нейропептида Y, позволяющего контролировать прием пищи. Нарушение аппетита у онкологических больных связано с тем, что опухолевые цитокины имитируют сигнал, подобный лептину, в результате чего постоянно присутствует чувство насыщения и подавляется активность грелина. В результате возникает анорекия, которая приводит к компенсаторной кахексии.

## СКРИНИНГ СИНДРОМА АНОРЕКЦИИ-КАХЕКСИИ

Схема алгоритма определения группы риска представлена на рис. 4.

## ОЦЕНКА СИНДРОМА АНОРЕКЦИИ-КАХЕКСИИ

Ключевые клинические симптомы, которые необходимо оценить у онкологического больного для предотвращения развития кахексии и рефрактерной кахексии, представлены на рис. 5 [8].

**Анорекия.** Одним из основных предвестников кахексии является анорекия, которая связана с уменьшением объема потребляемой пищи (например, нарушение вкуса и обоняния, снижение гастроинтестинальной моторики: тошнота, рвота, быстрое насыщение, запор

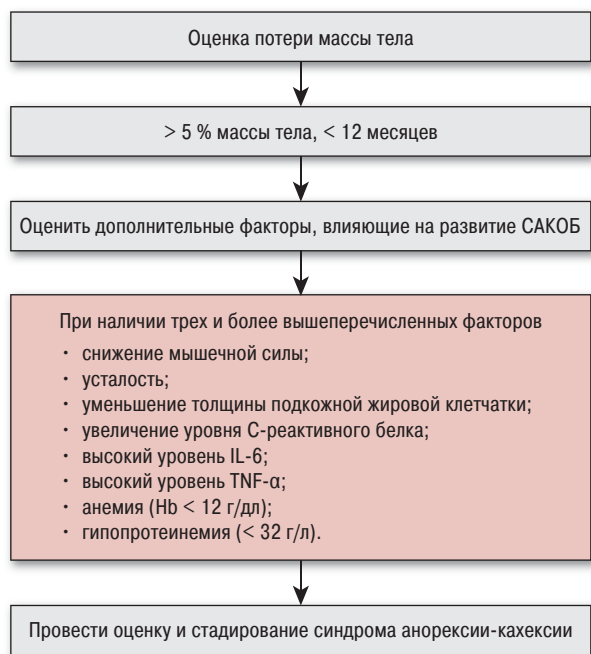


Рис. 4. Алгоритм определения группы риска [8]

Fig. 4. Algorithm for determining risk groups [8]

и др.). Объем потребления пищи должен оцениваться регулярно, особенно количество белка и калорий.

**Катаболизм.** Комплекс нарушений, обусловленных использованием тканевых белков для покрытия высоких энергозатрат (в первую очередь, мышечных) и липидов из жировых депо. Этот процесс происходит преимущественно за счет опухолевого метаболизма, системного воспаления, а также других опухоль-ассоциированных эффектов.

Наиболее распространенным методом оценки степени гиперкатаболизма является анализ уровня С-реактивного белка, что определяет выраженность белкового истощения. Мониторинг С-реактивного белка позволяет своевременно предотвратить развитие питательной недостаточности, а также осуществлять контроль проводимой нутритивной поддержки.

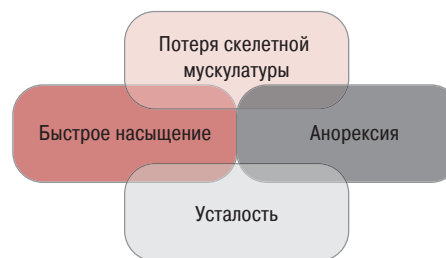


Рис. 5. Ключевые клинические симптомы [8]

Fig. 5. Key clinical symptoms [8]

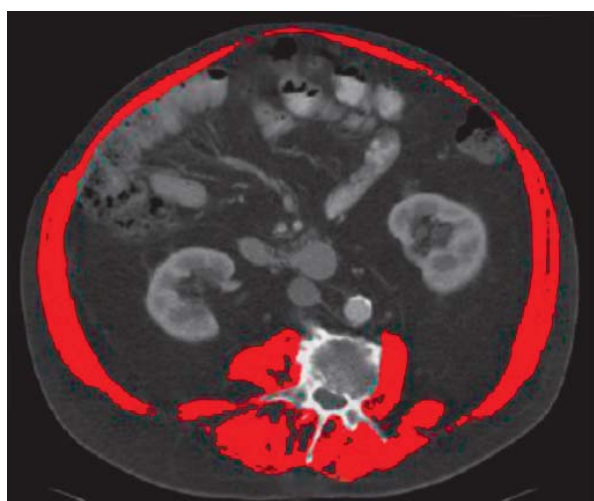
Этот показатель мало информативен при прогрессировании заболевания или на фоне проведения химиотерапии, когда процесс катаболизма не сопровождается повышением С-реактивного белка.

**Физический и психологический статус.** Важными показателями физического и психологического статуса пациента служат оценка по критериям ECOG, индекс Карновского, опросник EORTC QLQ C-30. Необходимо оценить, насколько физическое и психологическое состояние пациента влияют на способность принимать необходимый объем пищи и скорость потери массы тела.

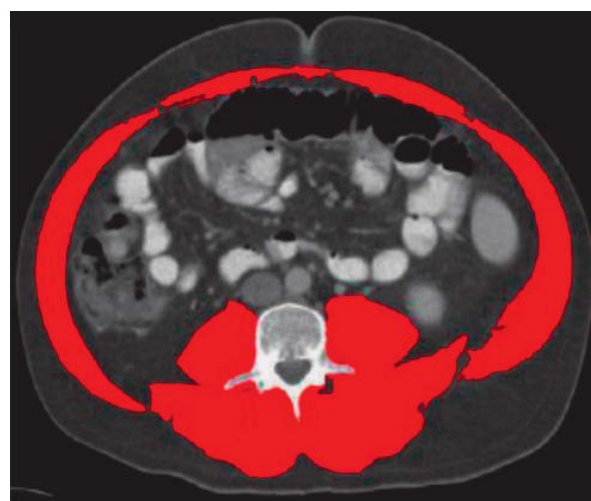
**Объективный осмотр.** Следует обратить особое внимание на тургор кожи, наличие отеков, степень обезвоживания, провести осмотр полости рта.

Также нужно оценить индекс массы тела (пациенты с ожирением — высокая группа риска!), при возможности провести динамометрию. Необходимость выполнения динамометрии связана с тем, что индекс массы тела может давать ложноотрицательный результат. Пациенты с ожирением имеют высокий индекс массы тела, следовательно, критерий снижения массы тела теряет свое диагностическое значение, что приводит к «ложной» уверенности об отсутствии синдрома анорексии-кахексии (рис. 6).

**Лабораторные показатели.** Необходимо оценить следующие показатели: лейкоциты, эритроциты, гемоглобин, тромбоциты, уровень С-реактивного белка, глю-



Снижение объема мышечной ткани



Нормальный объем мышечной ткани

Рис. 6. Компьютерная томограмма структуры тканей у онкологических больных с одинаковым индексом массы тела (30,3 кг/м<sup>2</sup>) и площадью поверхности тела (2,07 м<sup>2</sup>) [9]. Мышечная ткань указана красным цветом

Fig. 6. CT image of tissue morphology in cancer patients with the same body weight index (30.3 kg/m<sup>2</sup>) and body surface area (2.07 m<sup>2</sup>) [9]. The muscle tissue is marked by red



козы, мочевины и креатинина, аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, общего билирубина.

### СТАДИИ СИНДРОМА АНОРЕКСИИ-КАХЕКСИИ

В настоящее время выделяют три стадии процесса.

I. Прекахексия: потеря массы тела (вычисляется как процент от массы тела до заболевания) не более 5 % за последние 6 мес., признаки системного воспалительного ответа, анорекия и метаболические изменения.

II. Кахексия: потеря массы тела более 5 % за последние 6 мес. (при условии, что пациент не голодал намеренно!), или продолжающаяся потеря массы тела более 2 %, или индекс массы тела менее 20 кг/м<sup>2</sup>, или потеря скелетной мускулатуры, сопровождающаяся снижением массы тела более 2 %. Признаки системного воспалительного ответа, анорекия, снижение потребления объема пищи.

III. Рефрактерная кахексия: критерии кахексии на фоне выраженного катаболизма, отсутствие эффекта от проводимой противоопухолевой терапии, оценка по ECOG 3–4 балла, ожидаемая продолжительность жизни менее 3 мес.

Определение стадии синдрома анореksии-кахексии, необходимо для назначения терапии [9, 10].

### ЛЕЧЕНИЕ СИНДРОМА АНОРЕКСИИ-КАХЕКСИИ

При определении алгоритма лечения (рис. 7) прежде всего необходимо выделить патогенетический фактор, который считается основным в развитии САКОБ у каждого конкретного пациента:

- анорекия и снижение объема питания;
- катаболизм;
- потеря скелетной мускулатуры;
- нарушение физического и психологического статуса.

Лечение таких пациентов необходимо начинать с выбора **нутривной поддержки** — процесса обеспечения адекватного питания с помощью ряда методов, отличных от обычного приема пищи, включающих в себя парентеральное, энтеральное питание или их комбинацию (энтеральное + парентеральное).

При выборе типа питания необходимо учитывать, что парентеральное питание увеличивает риск инфекционных и метаболических осложнений. Энтеральное

питание не всегда компенсирует суточные потребности в калориях из-за вкусовой инверсии или анореksии у этой категории пациентов. Однако именно этот тип питания позволяет сохранить слизистый барьер, обеспечить иммунную защиту кишечника и способствует поддержанию физиологических сигналов между ЖКТ и гипоталамусом. Энтеральное питание связано с минимальным спектром побочных эффектов [11–13].

При выборе энтерального питания наиболее предпочтительны высокобелковые малообъемные препараты (например, нутридринк-компакт протеин и др.).

Важную роль в лечении синдрома анореksии-кахексии играют **стимуляторы аппетита** — синтетические прогестины, которые используются только в комплексной терапии (мегестрола ацетат в дозе 160–1600 мг в сутки и медроксипрогестерон 300–4000 мг в сутки) [14]. Эти препараты у 5 % пациентов могут вызывать побочные эффекты: кожную сыпь, нарушение менструального цикла, недостаточность функции надпочечников, гипергликемию, тромбозы.

Для коррекции анореksии также используют кортикостероиды. Дозы дексаметазона варьируют от 4 до 8 мг/сут, метилпреднизолон — 12 мг в сутки, преднизолон — 15 мг в сутки. Эффективность этих препаратов реализуется в течение первых 2 нед. Кроме того, следует учитывать спектр нежелательных явлений кортикостероидов: миопатия, уменьшение тургора кожных покровов, недостаточность надпочечников, резистентность к инсулину, бессонница и когнитивные нарушения [15].

Каннабиноиды (дронабинол) — лекарственные препараты, которые стимулируют аппетит и обладают противорвотным свойством. Назначаются по 2,5 мг 3 раза в сутки в течение 4 нед. Осложнения: эйфория, галлюцинации, психозы, сердечно-сосудистые нарушения.

Коррекция метаболических расстройств происходит за счет **добавления жирных кислот**, например применения омега-3. Это способствует ослаблению мышечного протеолиза, положительно влияет на жировой и белковый метаболизм. Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты назначают в дозе около 2 г в сутки.

В комплексное лечение САКОБ необходимо включить препарат, нормализующий энергетические процессы в клетке, — гидразина сульфат, который назначается по ступенчатой схеме: 1-й день — 60 мг, 2-й день — по 60 мг 2 раза в сутки, начиная с 3-го дня — по 60 мг 3 раза в сутки.

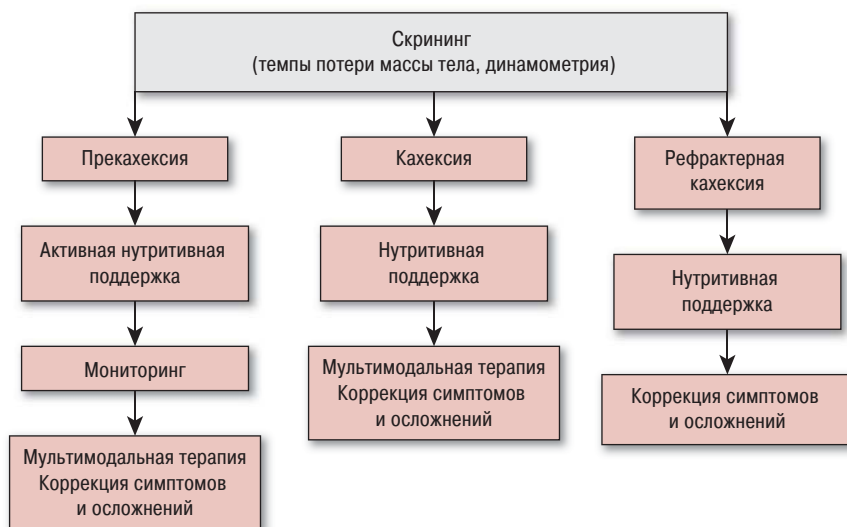


Рис. 7. Общий алгоритм лечения синдрома анореksии-кахексии у онкологических больных

Fig. 7. General algorithm of treatment of anorexia-cachexia syndrome in cancer patients

В настоящее время также исследуются другие препараты, способные влиять на метаболические процессы: анорелин (агонист рецепторов грелина), селективные модуляторы андрогеновых рецепторов, ингибиторы миостатина, пептидные иммуномодуляторы (OHR118). Из немедикаментозных средств исследуется эффективность низкоантиоксидантных диет, белого вина, ферментированного соевого напитка.

Не все клинические исследования оказались успешными в этой области. Например, оценка фитотерапии, мелатонина, трициклических антидепрессантов, пероральных разветвленных аминокислот, пентоксифиллина не доказала их эффективности в лечении САКОБ.

Несмотря на широкий спектр препаратов, применяемых для лечения синдрома анорексии-кахексии, адекватное лечение не может считаться полноценным без привлечения врачей других специальностей (психолога или психиатра, специалиста по противоболевой терапии, гастроэнтеролога и др.).

Для успешной терапии следует выполнить коррекцию факторов, которые опосредованно влияют на развитие или прогрессирование синдрома анорексии-кахексии. Необходимым считается проведение противоболевой терапии, назначение гастрокинетиков и антиэметиков (с осторожностью!), ферментных препаратов, гепатопротекторов, препаратов для лечения анемии (внутривенные препараты железа, витамин В<sub>12</sub>, фолиевая кислота), слабительных и антидиарейных средств.

С каждым пациентом следует обсудить возможность выполнения физических упражнений, стимуляции аппетита.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие САКОБ приводит к снижению физической активности, функциональной и физиологической слабости, а также снижает эффективность проводимой терапии, т. е. уменьшает частоту противоопухолевого ответа, отрицательно влияет на качество жизни и показатели выживаемости. Необходима своевременная диагностика синдрома анорексии-кахексии у пациентов, получающих противоопухолевое лечение. При немотивированной потере массы тела более чем на 5 % за последние 6 мес. пациент обязательно должен пройти скрининг на синдром анорексии-кахексии с последующей адекватной терапией.

## КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов. В.Б. Ларионова является членом редакционной коллегии журнала «Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика». Она не участвовала в рецензировании рукописи.

## ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Концепция и дизайн:** А.В. Снеговой, И.Б. Кононенко, В.Б. Ларионова, А.И. Салтанов.

**Сбор и обработка данных:** А.В. Снеговой.

**Подготовка рукописи:** А.В. Снеговой.

**Окончательное одобрение рукописи:** В.Ю. Сельчук, В.Б. Ларионова, А.И. Салтанов.

**Административная поддержка:** В.Ю. Сельчук.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Кононенко И.Б., Ларионова В.Б., Манзюк Л.В. и др. Синдром анорексии-кахексии. В кн.: Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSSCO). Под ред. В.М. Моисеенко. М.: Общество онкологов-химиотерапевтов, 2014: 399–402.  
[Kononenko I.B., Larionova V.B., Manzyuk L.V. et al. Cachexia-anorexia syndrome. In: Moiseenko V.M., ed. *Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniyu zlokachestvennykh opukholei (RUSSCO)*. (Practical guidelines for drug therapy of malignancies (RUSSCO).) Moscow: Obshchestvo onkologov-khimioterapevtov Publ., 2014. pp. 399–402.]
2. DeVita V.T. Jr., Lawrence T.S., Rosenberg S.A. Cancer: Principles and Practice of Oncology. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
3. Dewys W.D., Begg C., Lavin P.T., Band P.R. et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. *Am. J. Med.* 1980; 69(4): 491–7.
4. Del Fabbro E., Inui A., Strasser F. Cancer Cachexia. Pocket book for cancer supportive care. Springer Healthcare, 2012.
5. Снеговой А.В. Школа «Поддерживающей терапии в онкологии». 2014. <http://www.rosoncweb.ru/events/2014/12/05/>  
[Snegovoi A.V. Maintenance Therapy in Oncology School. 2014. <http://www.rosoncweb.ru/events/2014/12/05/>]
6. Hamid R.A.H., Umbas R., Mochtar C.A. Recent role of inflammation in prostate diseases: chemoprevention development opportunity. *Acta Med. Indones-Indones. J. Intern. Med.* 2011; 43(1): 59–65.
7. Argiles J.M., Busquets S., Garcia-Martinez C., Lopez-Soriano F.J. Mediators involved in the cancer anorexia-cachexia syndrome: past, present, and future. *Nutrition.* 2005; 21(9): 977–85.
8. Materials of conference of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC), June 2014. *J. Sup. Care Cancer.* 2014; 22(Suppl. 1): 28–31.
9. Fearon K., Strasser F., Anker S.D. et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol.* 2011; 12: 489–95.
10. Evans W.J., Morley J.E., Argiles J. et al. Cachexia: a new definition. *J. Clin. Nutr.* 2008; 27(6): 793–9.
11. Daley R.J., Canada T. Managing the cancer anorexia-cachexia syndrome: a pharmacologic review. *Oncol. Nutr. Connect.* 2004; 12(4): 1–6.
12. Bosaeus I. Nutritional support in multimodal therapy for cancer cachexia. *Sup. Care Cancer.* 2008; 16: 447–51.
13. Thoresen L., Frykholm G., Lydersen S. et al. Nutritional status, cachexia and survival in patients with advanced colorectal carcinoma. Different assessment criteria for nutritional status provide unequal results. *Clin. Nutr.* 2013; 32: 65–72.
14. Baldwin C., Spiro A., McGough C. et al. Simple nutritional intervention in patients with advanced cancers of the gastrointestinal tract, non-small cell lung cancers or mesothelioma and weight loss receiving chemotherapy: a randomised controlled trial. *J. Hum. Nutr. Diet.* 2011; 24: 431–40.
15. Maltoni M., Nanni O., Scarpi E. High-dose progestins for the treatment of cancer anorexia-cachexia syndrome: A systematic review of randomised clinical trials. *Ann. Oncol.* 2001; 12: 289–300.