

# TỔNG QUAN VỀ CÁC LIỆU PHÁP DƯỢC LÝ TRONG SUY MÒN UNG THƯ

Võ Đắc Quang\*

## TÓM TẮT

**Title:** Overview of pharmacological therapies in the treatment of cancer cachexia

**Từ khóa:** Suy mòn, suy mòn ung thư, ung thư, chăm sóc giảm nhẹ, olanzapin

**Keywords:** Cachexia, cancer cachexia, cancer, palliative care, olanzapine

### Lịch sử bài báo

Ngày nhận bài: 09/01/2025

Ngày nhận kết quả bình duyệt: 09/01/2025

Ngày chấp nhận đăng bài: 13/02/2025

**Tác giả:** \*Trưởng Cao đẳng Vĩnh Long

**Email liên hệ:** vdq.tckh@gmail.com

Suy mòn ung thư là một tình trạng phổ biến ở bệnh nhân ung thư. Suy mòn ung thư xảy ra ở khoảng 80% bệnh nhân ung thư và là nguyên nhân chính gây tử vong cho khoảng 30% bệnh nhân ung thư, thường là do suy tim hoặc suy hô hấp liên quan đến mất cơ. Các liệu pháp dược lý được đánh giá gồm olanzapine, megestrol acetate, corticosteroid, dronabinol, anamorelin và thuốc ức chế GDF-15. Các nghiên cứu hiện tại cho thấy olanzapine cải thiện cảm giác thèm ăn và tăng cân ở bệnh nhân ung thư, trong khi anamorelin làm tăng khối lượng cơ nạc nhưng không cải thiện sức mạnh cơ bắp. Megestrol acetate và corticosteroid có hiệu quả tương đối hạn chế, trong khi dronabinol gây nhiều tác dụng phụ. Thuốc ức chế GDF-15 tiềm năng cải thiện thể trạng và chất lượng cuộc sống, nhưng cần thêm nghiên cứu để xác nhận hiệu quả. Hiện tại chưa có liệu pháp dược lý nào được Cục quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ chấp nhận để điều trị suy mòn ung thư, nhấn mạnh tầm quan trọng của phát hiện sớm và can thiệp đa phương thức để giảm thiểu tác động của suy mòn ung thư.

## ABSTRACT

Cancer cachexia is a common condition in cancer patients. Cancer cachexia occurs in approximately 80% of cancer patients and is the leading cause of death in approximately 30% of cancer patients, usually due to cardiac or respiratory failure associated with muscle loss. Pharmacologic therapies evaluated include olanzapine, megestrol acetate, corticosteroids, dronabinol, anamorelin, and GDF-15 inhibitors. Current studies show that olanzapine improves appetite and weight gain in cancer patients, while anamorelin increases lean body mass but does not improve muscle strength. Megestrol acetate and corticosteroids have relatively limited efficacy, while dronabinol causes many side effects. GDF-15 inhibitors have the potential to improve physical function and quality of life, but further studies are needed to confirm their efficacy. There are currently no pharmacologic therapies approved by the US Food and Drug Administration for the treatment of cancer cachexia, emphasizing the importance of early detection and multimodal intervention to minimize the impact of cancer cachexia.

## 1. Giới thiệu về suy mòn do ung thư

Suy mòn do ung thư hay còn gọi là suy nhược do ung thư, suy kiệt do ung thư (CC: Cancer Cachexia) là một tình trạng phổ biến ở bệnh nhân ung thư. Suy mòn ung thư xảy ra ở khoảng 80% bệnh nhân ung thư và là nguyên nhân chính gây tử vong cho 22% - 30% bệnh nhân ung thư, thường là do suy tim hoặc suy hô hấp liên quan đến mất cơ (Cancer Research UK, 2023; S. Lim, Brown, Washington, & Greene, 2020; National Cancer Institute, 2022). Suy mòn ung thư là một hội chứng đa yếu tố được xác định bằng sự mất khối lượng cơ xương liên tục dẫn đến suy giảm chức năng tiến triển (Fearon et al., 2011). Suy mòn làm giảm hiệu quả và tăng độc tính của các liệu pháp điều trị ung thư, và làm giảm khả năng sống sót của người bệnh (Bonomi, Walsh, Currow, Ballinari, & Skipworth, 2022; L. Martin et al., 2015), giảm chất lượng cuộc sống (Baracos, Martin, Korc, Guttridge, & Fearon, 2018; Nipp et al., 2018). Di căn ung thư cũng phổ biến hơn ở bệnh nhân suy mòn (A. Martin & Freyssenet, 2021).

Theo sự đồng thuận quốc tế được công bố vào năm 2011, chứng suy mòn do ung thư được xác định bằng việc giảm cân  $\geq 5\%$  trong 6 tháng trước đó hoặc giảm cân  $\geq 2\%$  với chỉ số khối cơ thể (BMI) là  $20 \text{ kg/m}^2$  hoặc thiếu cơ (sarcopenia) (Fearon et al., 2011). Thiếu cơ (sarcopenia) được định nghĩa là sức mạnh cơ xương bị yếu hơn so với thông thường, số lượng hoặc chất lượng cơ thấp và hiệu suất thể chất thấp (A. Martin & Freyssenet, 2021), (Cruz-Jentoft et al., 2019). Định nghĩa trên không phản ánh

đầy đủ được suy mòn. Việc đánh giá riêng về việc giảm cân không phản ánh được toàn bộ phạm vi các thay đổi bệnh sinh lý hoặc tác động lâm sàng (National Cancer Institute, 2022). CC rất khác với tình trạng giảm cân nói chung, rất khó có thể đảo ngược hoàn toàn tình trạng này mặc dù bệnh nhân có thể ăn hoặc nuôi ăn qua ống (Cancer Research UK, 2023; Roeland et al., 2020).

Chứng suy mòn do ung thư có ba giai đoạn, bao gồm giai đoạn tiền suy mòn, chứng suy mòn và chứng suy mòn kháng trị (Fearon et al., 2011). Ở giai đoạn tiền suy mòn, bệnh nhân sụt cân dưới 5% với các dấu hiệu lâm sàng dự đoán tình trạng sụt cân trong tương lai như chán ăn, viêm, tăng đề kháng insulin và suy sinh dục. Ở bệnh nhân ung thư, giảm trọng lượng cơ thể trên 2,4% đã có liên quan đáng kể đến việc giảm khả năng sống sót (Fearon et al., 2011; L. Martin et al., 2015). Giai đoạn suy mòn là tình sụt cân quá 5% trong 6 tháng trước đó, hoặc sụt cân liên tục trên 2% ở người có BMI  $< 20 \text{ kg/m}^2$  hoặc thiếu cơ. Giai đoạn suy mòn kháng trị (Refractory cachexia) hay còn được gọi là suy mòn trợ, là tình trạng suy mòn không đáp ứng với điều trị (Roeland et al., 2020). Vào giai đoạn này, việc duy trì cân nặng không còn khả thi và người bệnh bị suy kiệt nghiêm trọng, hoạt động thể chất kém, người bệnh không chỉ yếu và mệt mỏi mà còn không thể hoặc không muốn ăn. Ở giai đoạn này, ung thư tiến triển và tuổi thọ dự kiến không quá 3 tháng (Fearon et al., 2011; National Cancer Institute, 2022; Roeland et al., 2020; Sophie Wedekind & Cancer Research UK, 2023). Ngay cả những hoạt động thường ngày như đi

chợ, tắm... đều trở nên cực kỳ khó khăn hoặc hoàn toàn không thể thực hiện được (National Cancer Institute, 2022), khiến người bệnh rất khó chịu (Cancer Research UK, 2023). Gầy gò, yếu đuối là dấu hiệu muộn của chứng suy mòn đặc trưng cho giai đoạn kháng trị của nó. Không phải tất cả những người mắc chứng suy mòn đều sẽ trải qua tất cả các giai đoạn trên nhưng điều này giúp phân loại mức độ quản lý cho các bác sĩ lâm sàng (Sophie Wedekind & Cancer Research UK, 2023).

### **Cơ chế bệnh sinh**

Cơ chế bệnh sinh của suy mòn ung thư rất phức tạp và chưa được làm sáng tỏ hoàn toàn, bệnh nhân ung thư có sự rối loạn chuyển hóa năng lượng trong cơ thể, giảm lượng calories nạp vào và tăng dị hóa năng lượng (Beltrà, Pin, Ballarò, Costelli, & Penna, 2021; Roeland et al., 2020). Nguy cơ tiến triển phụ thuộc vào các yếu tố như loại ung thư, giai đoạn ung thư, lượng thức ăn tiêu thụ, tình trạng viêm toàn thân, tình trạng không hoạt động, không đáp ứng hoặc biến chứng với liệu pháp chống ung thư và/hoặc di chứng của phẫu thuật (Roeland et al., 2020).

Trong quá trình chống lại tác nhân gây hại, các tế bào miễn dịch tiết ra một số chất gây viêm. Viêm có liên quan chặt chẽ đến ung thư, góp phần đáng kể vào sự phát triển và tiến triển của các khối u ác tính. Trong một số trường hợp, tình trạng viêm xuất hiện ở giai đoạn sớm nhất của quá trình tiến triển của khối u và thúc đẩy sự phát triển của khối u mới hình thành trở thành ung thư hoàn chỉnh (Zhao et al.,

2021). Viêm kích hoạt phản ứng sửa chữa mô, gây ra sự tăng sinh và tăng cường sự sống sót của các tế bào tiền ác tính. Viêm cũng kích thích sự hình thành mạch máu, gây ức chế miễn dịch tại chỗ và thúc đẩy sự hình thành môi trường thuận lợi cho tế bào ung thư. Cuối cùng, viêm cũng thúc đẩy sự lan rộng di căn (Grivennikov, Greten, & Karin, 2010).

Các cytokin gây viêm như Interleukin-1 (IL-1), IL-6 và yếu tố hoại tử khối u alpha (TNF- $\alpha$ ) gây ra chán ăn thông qua nhiều cơ chế khác nhau và chưa được làm sáng tỏ hoàn toàn (Li, Jiang, & Wang, 2021; Zhao et al., 2021). Tăng cytokine ở vùng dưới đồi làm tăng trương lực serotonergic thông qua tryptophan, dẫn đến kích hoạt các tế bào thần kinh đường pro-opiomelanocortin gây ra cảm giác chán ăn (Engineer & Garcia, 2012). Tăng sự đề kháng ghrelin làm giảm tác dụng kích thích thèm ăn của ghrelin, mặc dù nồng độ không bị suy giảm (National Cancer Institute, 2022). GDF15 (yếu tố tăng trưởng/phân hóa 15) có tác dụng ức chế sự thèm ăn. Trong ung thư tiến triển, nồng độ GDF15 huyết thanh có thể tăng từ 10 – 100 lần so với thông thường, dẫn đến sự chán ăn (Breit, Brown, & Tsai, 2021). Ngoài ra, các phương pháp điều trị ung thư như hóa trị và xạ trị cũng gây ra nhiều tổn hại không mong muốn cho cơ thể, gây ra mệt mỏi, buồn nôn, nôn mửa và chán ăn... dẫn đến giảm lượng thức ăn nạp vào (Albano et al., 2021; National Cancer Institute, 2024). Rối loạn tiêu hóa như tiêu chảy, táo bón và rối loạn hệ vi sinh đường ruột cũng có thể khiến khả năng hấp thu chất dinh dưỡng trong thực phẩm bị giảm (Albano

et al., 2021; Herremans, Riner, Cameron, & Trevino, 2019). Trong một số trường hợp, độc tính cấp tính ở thực quản có thể xảy ra trong và sau khi chiếu xạ ngực cũng có thể gây khó nuốt và đau khi nuốt, mặc dù điều này có thể khỏi trong vòng vài tuần. Nếu khối u ở ảnh hưởng trên các cơ quan tiêu hóa, như ung thư vòm họng, chứng khó nuốt có thể xảy ra (Albano et al., 2021).

Bên cạnh việc làm giảm lượng calo nạp vào, hiện tượng rối loạn chuyển hóa năng lượng và tăng dị hóa của cơ thể cũng xảy ra. Vì có sự rối loạn chuyển hóa năng lượng, cơ thể bệnh nhân vẫn có thể sụt cân mặc dù ăn uống bình thường (Beltrà et al., 2021; Cancer Research UK, 2023). Rối loạn chuyển hóa năng lượng do sự rối loạn các hormon trong cơ thể và sự tăng cao của các cytokin. Insulin giúp tế bào cơ, mỡ và gan có thể hấp thu glucose từ máu. Các sản phẩm phụ và chất hóa học do khối u tiết ra có thể gây ra hiện tượng đề kháng insulin từ giai đoạn tiền suy mòn, dẫn đến giảm khả năng sử dụng glucose từ máu (Cancer Research UK, 2023; Dev, Bruera, & Dalal, 2018). Testosterone và các hormon tăng trưởng có vai trò quan trọng trong xây dựng và duy trì cơ bắp. Sự đề kháng insulin, thiếu hụt testosteron và các hormon tăng trưởng làm bệnh nhân bị suy sinh dục và giảm khối lượng cơ (Dev et al., 2018). RANKL (Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) là một thành viên của siêu họ TNF và là chất điều hòa chính của quá trình tái tạo xương, kích thích tăng sinh và biệt hóa của tế bào hủy xương (Castellano et al., 2011). RANKL cũng kiểm soát kích thước và chức năng cơ xương (Dufresne et al.,

2016). Trong nhiều loại ung thư như ung thư vú, tuyến tiền liệt, gan, dạ dày và buồng trứng, biểu hiện của RANKL được tăng lên kích thích sự hủy xương và góp phần gây thiếu cơ (Pin et al., 2022).

Trong ung thư, rối loạn chức năng ty thể có thể xảy ra dẫn đến suy giảm năng lượng, do đó gây ra dị hóa protein như một cơ chế bù trừ (Beltrà et al., 2021). Các hormon làm tăng dị hóa như các catecholamine, glucagone và cortisol cũng được tăng mức độ, dẫn đến tăng phân giải protein và lipid (Dev et al., 2018). Các cytokin cũng làm tăng sinh nhiệt trong cơ thể, như TNF- $\alpha$  có thể gây sốt và làm tăng tiêu hao năng lượng trong cơ thể nhanh chóng (Kurzrock, 2001). Các cytokine cũng kích thích sự phân giải protein trong cơ bắp thành các acid amin để cung cấp năng lượng, tạo ra tình trạng thiếu cơ (Li et al., 2021; Zhao et al., 2021). Có thể nói, bệnh nhân ung thư mắc CC như đang “chạy marathon trên giường bệnh”, do đó không được chú quan về vấn đề đề phòng suy mòn do ung thư.

Vì CC là một hội chứng đa yếu tố, do đó bệnh nhân ung thư cần phải được theo dõi và phát hiện sớm dấu hiệu tiền suy mòn, để có biện pháp can thiệp đa phương thức, bao gồm dinh dưỡng, điều trị ung thư tối ưu, tập thể dục, kiểm soát triệu chứng và hỗ trợ tâm lý xã hội. Nền tảng của việc ngăn ngừa suy mòn ung thư là có chế độ dinh dưỡng tốt, duy trì cơ bắp để giảm các triệu chứng của CC (Arends et al., 2021; Roeland et al., 2020; Sophie Wedekind & Cancer Research UK, 2023). Nhịn ăn hoặc theo đuổi những chế độ ăn không lành mạnh có thể làm tăng tỷ lệ và tốc độ mắc suy mòn ung thư, dẫn đến khó

điều trị hơn và tử vong nhanh hơn (Roeland et al., 2020). Mặc dù chưa có thuốc nào có hiệu quả rõ ràng trong CC, tuy nhiên, một số thuốc có thể được sử dụng để chăm sóc giảm nhẹ cho bệnh nhân ung thư. Những tác động tích cực lên cân nặng có thể giúp làm dịu tình trạng đau khổ về mặt tâm lý xã hội liên quan đến việc sụt cân đáng kể (Rhondali et al., 2013).

## 2. Một số thuốc được sử dụng trong suy mòn do ung thư

Hiện tại, không có loại thuốc nào được Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) chấp thuận để chỉ định chứng suy mòn do ung thư (CC). Việc chấp nhận một thuốc có thể điều trị suy mòn trong ung thư dựa trên y học thực chứng, đòi hỏi những nghiên cứu có độ tin cậy cao. Hiện tại, chưa có bằng chứng mạnh mẽ bất kỳ thuốc nào có thể cải thiện kết quả của CC (Roeland et al., 2020). Tại Châu Âu và Hoa Kỳ, việc chấp thuận các thuốc chỉ định cho CC rất khó khăn trừ khi thuốc cải thiện được sức mạnh cơ bắp, chức năng thể chất và tiên lượng (Fearon et al., 2015).

Các bác sĩ lâm sàng có thể lựa chọn không cung cấp thuốc để điều trị chứng suy mòn trong ung thư (Roeland et al., 2020). Tuy nhiên, các bác sĩ lâm sàng có thể thử lựa chọn một số thuốc để điều trị giảm nhẹ cho bệnh nhân, bao gồm olanzapine, megestrol acetate, dexamethasone, dronabinol, anamorelin (Roeland et al., 2020; Roeland et al., 2023).

### Olanzapin

Năm 2023, Hội Ung thư Hoa Kỳ (ACSO) khuyến cáo có thể kê đơn olanzapine liều thấp 1 lần/ngày để cải thiện tình trạng tăng cân và cảm giác thèm ăn ở người lớn mắc ung thư giai đoạn tiến triển (Loại: Dựa trên bằng chứng; Chất lượng bằng chứng: Trung bình; Mức độ khuyến nghị: Trung bình) (Roeland et al., 2023). Olanzapine là thuốc chống loạn thần nhóm thienobenzodiazepine thế hệ thứ hai được chỉ định để điều trị bệnh tâm thần phân liệt và rối loạn lưỡng cực. Olanzapine đối kháng thụ thể Dopamine (D1-4), thụ thể serotonin (HT2A/2C, 5-HT3 và 5-HT6); đối kháng thụ thể alpha-1 adrenergic; và tại thụ thể acetylcholine muscarinic (M1 đến M4) ở nồng độ cao hơn (Davis & Sanger, 2020; Dev, Fortunato, Amaram-Davila, Haider, & Bruera, 2023).

Kích thích sự thèm ăn của olanzapine có thể được trung gian hóa thông qua tác động của thuốc trên các thụ thể H1, 5HT2C, 5HT2B và D2 (Davis & Sanger, 2020). Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên (năm 2023) có đối chứng, mù đôi, đối chứng có giả dược với 124 bệnh nhân bị ung thư dạ dày, gan tụy mật hoặc phổi di căn hoặc tiến triển tại chỗ. Sau 12 tuần, nhóm sử dụng olanzapine có cải thiện đáng kể so với nhóm giả dược. Nhóm sử dụng olanzapine có tỷ lệ tăng cân trên 5% cao hơn (35/58 [60%] so với 5/54 [9%],  $p < 0,001$ ) và cải thiện cảm giác thèm ăn so với giả dược. Bệnh nhân dùng olanzapine có chất lượng cuộc sống được cải thiện, tình trạng dinh dưỡng tốt hơn và độc tính hóa học ít hơn. Các tác dụng phụ liên quan đến olanzapin là rất nhỏ

nếu so với lợi ích đem lại (Sandhya et al., 2023).

Lợi thế của olanzapin là làm giảm tác dụng phụ của hóa trị ung thư. Olanzapin có tác dụng chống nôn do hóa trị ung thư do đối kháng thụ thể serotonin 5-HT<sub>3</sub> (Davis & Sanger, 2020). Trong một số trường hợp, olanzapine có thể hiệu quả khi các thuốc chống nôn trong ung thư khác như ondansetron, promethazine và meclizine không hiệu quả (Dev et al., 2023). Lợi thế khác là olanzapine có thời gian bán thải kéo dài khoảng 30 giờ, cho phép người bệnh chỉ cần dùng 1 lần/ngày (Sandhya et al., 2023). Olanzapine cũng kháng histamin H<sub>1</sub> mạnh và gây an thần, được sử dụng ngoài nhãn để điều trị lo âu, mất ngủ ở bệnh nhân ung thư (Dev et al., 2023). Trên mô hình động vật, hiệu quả chống lo âu và sợ hãi trong ngắn hạn của olanzapine có thể là do kích hoạt hệ thống GABA thông qua allopregnanolone, một steroid thần kinh (Locchi, Dall'olio, Gandolfi, & Rimondini, 2008), tuy nhiên trong dài hạn olanzapin lại có thể gây lo âu (Lockington & Hughes, 2021). Do đó, cần chú ý theo dõi sức khỏe của bệnh nhân dùng olanzapin dùng dài ngày.

Olanzapine có thể phối hợp với thuốc ức chế tái hấp thu serotonin có chọn lọc (SSRI: fluoxetine, citalopram...) trong điều trị trầm cảm kháng trị, cả ở người mắc và không mắc ung thư (Dev et al., 2023).

Tác dụng phụ thường nhẹ, bao gồm đau đầu, buồn ngủ, buồn nôn. Tác dụng phụ có thể chấp nhận được ở người mắc ung thư tiến triển (Sandhya et al., 2023). Báo cáo có trường hợp olanzapine gây

tăng amoniac máu và phải ngưng thuốc (Dev et al., 2023).

### **Thuốc tương tự progesteron**

Năm 2023, ACSO khuyến cáo trong trường hợp bệnh nhân không dung nạp olanzapine, bác sĩ lâm sàng có thể dùng thử ngắn hạn thuốc tương tự progesterone (megestrol acetate) hoặc corticosteroid cho bệnh nhân bị chán ăn và/hoặc mất cân. Việc lựa chọn thuốc và thời gian điều trị phụ thuộc vào mục tiêu điều trị và đánh giá rủi ro so với lợi ích (Loại khuyến nghị: dựa trên bằng chứng; Chất lượng bằng chứng: trung bình; Mức độ khuyến nghị: trung bình) (Roeland et al., 2020; Roeland et al., 2023). Megestrol acetate có thể được sử dụng để điều trị chứng chán ăn và suy mòn ở những bệnh nhân ung thư hoặc hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải tại Hàn Quốc (Wakabayashi, Arai, & Inui, 2021).

Ở bệnh nhân suy mòn do ung thư, tác động của thuốc có thể làm giảm sản xuất cytokine ở bệnh nhân ung thư (Mantovani et al., 1998). FDA chấp thuận sử dụng megestrol acetate để điều trị suy kiệt ở bệnh nhân HIV/AIDS. Cơ chế tác động của thuốc vẫn chưa được làm sáng tỏ hoàn toàn. Megestrol acetate có thể kích thích sự thèm ăn và tăng cân nặng, tuy nhiên chủ yếu là tăng khối lượng mỡ chứ không phải cơ xương (Y. L. Lim et al., 2022; Loprinzi, Schaid, Dose, Burnham, & Jensen, 1993). Mặc dù vậy, hiệu quả gây tăng cân ở bệnh nhân CC là thấp, khoảng 0,75 kg (KTC95% = -1,64 đến 3,15) so với nhóm chứng và không có ý nghĩa thống kê, ở liều cao (>320 mg/ngày) dường như lại gây giảm cân (Y. L. Lim et al., 2022).

Ngoài ra, chất lượng cuộc sống và tỷ lệ tử vong cũng không được cải thiện (Y. L. Lim et al., 2022; Ruiz-García, López-Briz, Carbonell-Sanchis, Bort-Martí, & González-Perales, 2018). Phối hợp giữa megestrol acetate và olanzapine có hiệu quả tăng cân cao hơn so với megestrol acetate đơn trị (Navari & Brenner, 2010).

Megestrol acetate có thể hiệu quả hơn fluoxymesterone trong việc cải thiện cảm giác thèm ăn. Megestrol acetate tạo ra cảm giác thèm ăn tương tự dexamethasone, tuy nhiên dexamethasone có nhiều độc tính kiểu corticosteroid hơn và tỷ lệ ngừng thuốc cao hơn so với megestrol acetate (Loprinzi et al., 1999). Thuốc dung nạp tốt. Tác dụng phụ của các thuốc tương tự progesteron là đau đầu và buồn nôn, ở liều cao đôi khi gây ra huyết khối tĩnh mạch sâu (Y. L. Lim et al., 2022; Loprinzi et al., 1999).

### **Corticosteroid**

Trong một thời gian, glucocorticoid là liệu pháp đầu tay để kích thích sự thèm ăn của bệnh nhân CC (Rivas et al., 2024). Hiệu quả làm tăng thèm ăn của corticosteroid tương đương megestrol acetate trong thời gian ngắn, tuy nhiên tác dụng tăng thèm ăn là tạm thời và sẽ biến mất sau vài tuần (Loprinzi et al., 1999; Rivas et al., 2024). Corticosteroid được khuyến nghị để kiểm soát tình trạng mệt mỏi liên quan đến ung thư (Arends et al., 2021).

Nhìn chung, dexamethasone không được ưu tiên bằng olanzapine và megestrol acetate do có độc tính cao hơn, như hội chứng Cushing, suy tuyến thượng

thận, tăng đường huyết, tăng nguy cơ nhiễm trùng (Pofi, Caratti, Ray, & Tomlinson, 2023). Ngoài ra, liều lượng và thời gian sử dụng dexamethasone tối ưu vẫn chưa được biết rõ, sử dụng corticosteroid thời gian dài có thể gây teo cơ do làm tăng phân hủy protein và ức chế tổng hợp protein (Pofi et al., 2023; Roeland et al., 2020). Dexamethasone có thể có liên quan đến tăng di căn phổi của ung thư vú, mặc dù còn cần nhiều nghiên cứu trong tương lai (Zhang et al., 2021).

Do độc tính và sự mất tác dụng sau một thời gian sử dụng, corticosteroid thường chỉ giới hạn ở những bệnh nhân có tuổi thọ trung bình từ vài tuần đến vài tháng. Liều khuyến nghị là 3 – 4 mg dexamethasone mỗi ngày trong ngắn hạn (Rivas et al., 2024; Roeland et al., 2020).

### **Cannabinoids**

Dronabinol là thuốc thuộc nhóm cannabinoids, là dẫn xuất của delta-9-tetrahydrocannabinol. Khác với cần sa, dronabinol có khả năng gây nghiện thấp hơn nhiều. Cơ chế của thuốc là hoạt hóa thụ thể endorphin và có thể góp phần điều hòa phản ứng miễn dịch (Abrams, 2016). Nghiên cứu trên mô hình động vật cho thấy dronabinol có tác dụng chống lại chứng suy mòn do ung thư đại tràng thông qua điều chỉnh tình trạng viêm và phản ứng miễn dịch (Ng et al., 2023).

Nhìn chung, dronabinol có thể có một số lợi ích trong chăm sóc giảm nhẹ đối với bệnh nhân ung thư. Dronabinol có thể chống nôn do hóa trị và có thể được sử dụng khi các liệu pháp chống nôn thông thường không có tác dụng (Braun et al., 2024). Dronabinol không có tác

dụng giảm đau đáng kể khi sử dụng một mình, tuy nhiên dronabinol có tác dụng hiệp đồng với opioid trong giảm đau (Narang et al., 2008; Yu et al., 2022), do đó có thể hỗ trợ giảm đau ở bệnh nhân ung thư (Abrams, 2016), và có lẽ giảm tác dụng phụ của opioid (Yu et al., 2022). Dronabinol cũng có thể cải thiện tình trạng mất ngủ ở những người bị đau mãn tính, mặc dù lợi ích có thể không lớn (AminiLari et al., 2022).

Dronabinol kích thích sự thèm ăn, do đó được dùng để điều trị chứng chán ăn ở bệnh nhân AIDS và bệnh đa xơ cứng với liều 5 mg/ngày (Abrams, 2016; Simon, Baldwin, Kalea, & Slee, 2022). Tuy nhiên, hiệu quả của dronabinol trong cải thiện kết quả của suy mòn ung thư chưa rõ ràng, cả ba kết quả quan trọng trong điều trị chứng suy mòn là tăng cân, kích thích sự thèm ăn và cải thiện chất lượng cuộc sống (QOL: quality of life), dronabinol đều chưa cho thấy có lợi ích nào đáng kể so với giả dược. Đặc biệt là tiêu chí QOL, nhóm sử dụng cannabinoid có QOL thấp hơn so với nhóm sử dụng megestrol acetate và giả dược (Simon et al., 2022).

Dronabinol có thể gây ra nhiều độc tính đáng kể về mặt lâm sàng như chóng mặt, hưng phấn, ảo giác và buồn ngủ có tỷ lệ mắc từ 3% đến 10%, trong khi tỷ lệ buồn nôn và nôn là hơn 5% (AminiLari et al., 2022) (Simon et al., 2022). Nhìn chung, các bằng chứng hiện tại chống lại việc sử dụng dronabinol và các cannabinoids để điều trị CC theo kinh nghiệm, trừ khi có lợi ích đặc biệt và dung nạp thuốc tốt (Braun et al., 2024).

### **Thuốc chủ vận thụ thể ghrelin**

Ghrelin là một hormon peptid gồm 28 axit amin được tìm thấy ở niêm mạc dạ dày có tác dụng kích thích ngon miệng. Ghrelin tăng lên khi nhịn ăn, kích thích sự thèm ăn và điều hòa giải phóng hormon tăng trưởng như IGF-1 (yếu tố tăng trưởng giống insulin-1) (National Cancer Institute, 2022; Wakabayashi et al., 2021). Ghrelin cũng ức chế các cytokine gây viêm như IL-1 và TNF- $\alpha$  (Khatib et al., 2018). Ở người mắc CC, nồng độ ghrelin không bị giảm đi đáng kể so với người khỏe mạnh. Tuy nhiên, chức năng của ghrelin bị suy giảm (National Cancer Institute, 2022).

Anamorelin được Nhật Bản, Hàn Quốc và Đài Loan chấp nhận sử dụng để điều trị CC (National Cancer Institute, 2022), (Wakabayashi et al., 2021). Anamorelin là thuốc chủ vận trên thụ thể ghrelin (Roeland et al., 2020). Anamorelin làm tăng đáng kể nồng độ hormone tăng trưởng (GH), IGF-1 và IGFBP-3 (protein liên kết yếu tố tăng trưởng giống insulin 3) trong huyết tương (Khatib et al., 2018). Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng ROMANA 3 với 513 bệnh nhân CC cho thấy anamorelin làm tăng đáng kể trọng lượng, tăng đáng kể khối lượng cơ nạc nhưng không cải thiện sức mạnh nắm tay (Carrow et al., 2017). Vì kết quả này, thuốc không được phê duyệt tại châu Âu, viện dẫn lý do là thuốc không cải thiện được sức mạnh của bàn tay và việc tăng khối lượng cơ nạc không có ý nghĩa đối với bệnh nhân (Fearon et al., 2015), (Wakabayashi et al., 2021).

Liều dùng thông thường cho người lớn của anamorelin hydrochloride là 100

mg uống một lần mỗi ngày khi bụng đói. Tuy nhiên, nên ngừng thuốc nếu không thấy tác dụng sau 3 tuần kể từ khi bắt đầu dùng thuốc. Không có kinh nghiệm dùng thuốc trong thời gian dài hơn 12 tuần (Wakabayashi et al., 2021). Nhìn chung, Anamorelin tương đối an toàn và dung nạp tốt (Cancer Research UK, 2023; Currow et al., 2017).

Ngoài ra các thuốc đang sử dụng được nêu trên, các thuốc ức chế GDF-15 đang được nghiên cứu và phát triển có thể mở ra một con đường mới trong việc điều trị CC, tiêu biểu trong nhóm là ponesegromab.

### **Thuốc ức chế GDF-15**

GDF15 có tác dụng ức chế sự thèm ăn thông qua thụ thể có tên là GFRAL (glial cell-derived neurotrophic factor family receptor alpha like). Trong ung thư tiến triển, nồng độ GDF15 huyết thanh có thể tăng từ 10 – 100 lần so với thông thường, dẫn đến sự chán ăn (Breit et al., 2021). Nghiên cứu trên mô hình động vật, thuốc ức chế GDF15 cho thấy khả năng đảo ngược tình trạng CC và tăng tỷ lệ sống sót ở chuột thí nghiệm, hứa hẹn phương pháp điều trị CC trong tương lai (Breen et al., 2020; Kim-Muller et al., 2023; Suriben et al., 2020). Chuột mắc CC được điều trị với thuốc ức chế GDF15 vẫn có thể tăng cân ngay cả khi lượng thức ăn được tiêu thụ thấp (Suriben et al., 2020). Nhìn chung, con đường tín hiệu GDF15 – GFRAL và thuốc ức chế GDF15 vẫn chưa được làm sáng tỏ hoàn toàn.

Ponesegromab là một kháng thể đơn dòng có khả năng ức chế GDF-15 và có tính chọn lọc cao. Nghiên cứu pha Ib trên

bệnh nhân ung thư mắc CC có nồng độ GDF15 huyết thanh cao, kết quả tương đối khả quan với sự cải thiện hoạt động thể chất và chất lượng cuộc sống. Khả năng dung nạp thuốc nhìn chung là tốt (J. Crawford et al., 2024). Thuốc đang được tiếp tục nghiên cứu ở giai đoạn II (Jeffrey Crawford et al., 2023). Nhìn chung, thuốc chỉ được thử nghiệm ở cỡ mẫu bệnh nhân nhỏ và cần những nghiên cứu lớn hơn trong tương lai. Nhược điểm chung của các thuốc có bản chất là kháng thể đơn dòng là: dễ sản xuất trong ống nghiệm đòi hỏi các công cụ tinh vi và đắt tiền, làm tăng nồng độ kháng thể cần thiết trong quá trình điều trị, khiến giá thành của thuốc rất cao. Ngoài ra, do bản chất là một protein ngoại lai nên có thể xảy ra tình trạng kháng thuốc của cơ thể (Rodríguez-Nava et al., 2023).

Suy mòn do ung thư (CC) là tình trạng nghiêm trọng ở bệnh nhân ung thư có cơ chế phức tạp. Một khi đã xảy ra, rất khó có thể đảo ngược tình trạng CC của bệnh nhân ung thư. Hiện tại, chưa có thuốc nào có bằng chứng đủ tin cậy về cải thiện được sức mạnh cơ bắp, chức năng thể chất và tiên lượng ở bệnh nhân CC. Olanzapine được sử dụng ở liều thấp để kích thích thèm ăn và tăng cân ở bệnh nhân CC. Anamorelin kích thích thèm ăn, làm tăng cân và tăng cơ nạc tuy nhiên không tăng sức mạnh nắm tay. Megestrol acetate kích thích sự thèm ăn, tuy nhiên hiệu quả tăng cân thấp, chất lượng cuộc sống và tỷ lệ tử vong cũng không được cải thiện. Dexamethasone và dronabinol có độc tính cao, có thể dùng thử trong một số trường hợp đặc biệt.

### 3. Kết luận

Suy mòn do ung thư là một tình trạng thường gặp và phức tạp ở bệnh nhân ung thư, gây ảnh hưởng lớn đến chất lượng cuộc sống, tỷ lệ điều trị thành công và chất lượng cuộc sống. Tổng quan này đã phân tích các liệu pháp dược lý hiện tại như olanzapine, megestrol acetate, anamorelin, corticosteroid, dronabinol và các thuốc ức chế GDF-15. Dù một số liệu pháp như olanzapine và anamorelin đã cho thấy tiềm năng trong việc cải thiện cân nặng và cảm giác thèm ăn, vẫn chưa

có biện pháp nào cho thấy hiệu quả rõ rệt trong cải thiện sức mạnh cơ bắp và nâng cao tiên lượng sống. Điều này nhấn mạnh nhu cầu cấp thiết về các nghiên cứu sâu hơn, nhằm tìm ra các phương pháp điều trị hiệu quả và toàn diện hơn. Đồng thời, việc phát hiện sớm và can thiệp đa phương thức, bao gồm dinh dưỡng, luyện tập và chăm sóc giảm nhẹ, vẫn đóng vai trò quan trọng trong việc giảm thiểu tác động của suy mòn do ung thư đối với người bệnh.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Abrams, D. I. (2016). Integrating cannabis into clinical cancer care. *Curr Oncol*, 23(2), S8-s14. doi:10.3747/co.23.3099
- Albano, D., Benenati, M., Bruno, A., Bruno, F., Calandri, M., Caruso, D., . . . Messina, C. (2021). Imaging side effects and complications of chemotherapy and radiation therapy: a pictorial review from head to toe. *Insights Imaging*, 12(1), 76. doi:10.1186/s13244-021-01017-2
- AminiLari, M., Wang, L., Neumark, S., Adli, T., Couban, R. J., Giangregorio, A., . . . Busse, J. W. (2022). Medical cannabis and cannabinoids for impaired sleep: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Sleep*, 45(2). doi:10.1093/sleep/zsab234
- Arends, J., Strasser, F., Gonella, S., Solheim, T. S., Madeddu, C., Ravasco, P., . . . Ripamonti, C. I. (2021). Cancer cachexia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *ESMO Open*, 6(3). doi:10.1016/j.esmoop.2021.100092
- Baracos, V. E., Martin, L., Korc, M., Guttridge, D. C., & Fearon, K. C. H. (2018). Cancer-associated cachexia. *Nat Rev Dis Primers*, 4, 17105. doi:10.1038/nrdp.2017.105
- Beltrà, M., Pin, F., Ballarò, R., Costelli, P., & Penna, F. (2021). Mitochondrial Dysfunction in Cancer Cachexia: Impact on Muscle Health and Regeneration. *Cells*, 10(11). doi:10.3390/cells10113150

- Bonomi, P. D., Walsh, D., Currow, D. C., Ballinari, G., & Skipworth, R. J. E. (2022). Cancer cachexia impact on chemotherapy dose reduction, treatment discontinuation, and survival: A qualitative systematic review. *Journal of Clinical Oncology*, 40(16\_suppl), e24103-e24103. doi:10.1200/JCO.2022.40.16\_suppl.e24103
- Braun, I. M., Bohlke, K., Abrams, D. I., Anderson, H., Balneaves, L. G., Bar-Sela, G., . . . Roeland, E. J. (2024). Cannabis and Cannabinoids in Adults With Cancer: ASCO Guideline. *Journal of Clinical Oncology*, 42(13), 1575-1593. doi:10.1200/JCO.23.02596
- Breen, D. M., Kim, H., Bennett, D., Calle, R. A., Collins, S., Esquejo, R. M., . . . Birnbaum, M. J. (2020). GDF-15 Neutralization Alleviates Platinum-Based Chemotherapy-Induced Emesis, Anorexia, and Weight Loss in Mice and Nonhuman Primates. *Cell Metab*, 32(6), 938-950.e936. doi:10.1016/j.cmet.2020.10.023
- Breit, S. N., Brown, D. A., & Tsai, V. W. (2021). The GDF15-GFRAL Pathway in Health and Metabolic Disease: Friend or Foe? *Annu Rev Physiol*, 83, 127-151. doi:10.1146/annurev-physiol-022020-045449
- Cancer Research UK. (2023). Cachexia (wasting syndrome).
- Castellano, D., Sepulveda, J. M., García-Escobar, I., Rodríguez-Antolín, A., Sundlöv, A., & Cortes-Funes, H. (2011). The role of RANK-ligand inhibition in cancer: the story of denosumab. *Oncologist*, 16(2), 136-145. doi:10.1634/theoncologist.2010-0154
- Crawford, J., Calle, R. A., Collins, S. M., Weng, Y., Lubaczewski, S. L., Buckeridge, C., . . . Revkin, J. H. (2024). A Phase Ib First-In-Patient Study Assessing the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Ponegromab in Participants with Cancer and Cachexia. *Clin Cancer Res*, 30(3), 489-497. doi:10.1158/1078-0432.ccr-23-1631
- Crawford, J., Lubaczewski, S. L., Tarachandani, A., Harrington, M. A., Weng, Y., Qiu, R., . . . Revkin, J. H. (2023). Phase 2 study to assess the efficacy, safety, and tolerability of the GDF-15 inhibitor ponegromab in patients with cancer cachexia. *Journal of Clinical Oncology*, 41(16\_suppl), TPS12147-TPS12147. doi:10.1200/JCO.2023.41.16\_suppl.TPS12147
- Cruz-Jentoft, A. J., Bahat, G., Bauer, J., Boirie, Y., Bruyère, O., Cederholm, T., . . . Zamboni, M. (2019). Sarcopenia: revised European consensus on definition and

- diagnosis. *Age Ageing*, 48(1), 16-31. doi:10.1093/ageing/afy169
- Currow, D., Temel, J. S., Abernethy, A., Milanowski, J., Friend, J., & Fearon, K. C. (2017). ROMANA 3: a phase 3 safety extension study of anamorelin in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients with cachexia. *Ann Oncol*, 28(8), 1949-1956. doi:10.1093/annonc/mdx192
- Davis, M. P., & Sanger, G. J. (2020). The Benefits of Olanzapine in Palliating Symptoms. *Curr Treat Options Oncol*, 22(1), 5. doi:10.1007/s11864-020-00804-1
- Dev, R., Bruera, E., & Dalal, S. (2018). Insulin resistance and body composition in cancer patients. *Ann Oncol*, 29(suppl\_2), ii18-ii26. doi:10.1093/annonc/mdx815
- Dev, R., Fortuno, E. S., 3rd, Amaram-Davila, J. S., Haider, A., & Bruera, E. (2023). Benefits and risks of off-label olanzapine use for symptom management in cancer patients-a case report. *Ann Palliat Med*, 12(3), 600-606. doi:10.21037/apm-22-1167
- Dufresne, S. S., Dumont, N. A., Boulanger-Piette, A., Fajardo, V. A., Gamu, D., Kake-Guena, S. A., . . . Frenette, J. (2016). Muscle RANK is a key regulator of Ca<sup>2+</sup> storage, SERCA activity, and function of fast-twitch skeletal muscles. *Am J Physiol Cell Physiol*, 310(8), C663-672. doi:10.1152/ajpcell.00285.2015
- Engineer, D. R., & Garcia, J. M. (2012). Leptin in anorexia and cachexia syndrome. *Int J Pept*, 2012, 287457. doi:10.1155/2012/287457
- Fearon, K., Argiles, J. M., Baracos, V. E., Bernabei, R., Coats, A., Crawford, J., . . . Anker, S. D. (2015). Request for regulatory guidance for cancer cachexia intervention trials. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 6(4), 272-274. doi:10.1002/jcsm.12083
- Fearon, K., Strasser, F., Anker, S. D., Bosaeus, I., Bruera, E., Fainsinger, R. L., . . . Baracos, V. E. (2011). Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol*, 12(5), 489-495. doi:10.1016/s1470-2045(10)70218-7
- Grivennikov, S. I., Greten, F. R., & Karin, M. (2010). Immunity, inflammation, and cancer. *Cell*, 140(6), 883-899. doi:10.1016/j.cell.2010.01.025
- Herremans, K. M., Riner, A. N., Cameron, M. E., & Trevino, J. G. (2019). The Microbiota and Cancer Cachexia. *Int J Mol Sci*, 20(24). doi:10.3390/ijms20246267
- Khatib, M. N., Shankar, A. H., Kirubakaran, R., Gaidhane, A., Gaidhane, S., Simkhada, P., & Quazi Syed, Z. (2018). Ghrelin for the

- management of cachexia associated with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2(2), Cd012229.  
doi:10.1002/14651858.CD012229.pub2
- Kim-Muller, J. Y., Song, L., LaCarubba Paulhus, B., Pashos, E., Li, X., Rinaldi, A., . . . Zhang, B. B. (2023). GDF15 neutralization restores muscle function and physical performance in a mouse model of cancer cachexia. *Cell Rep*, 42(1), 111947.  
doi:10.1016/j.celrep.2022.111947
- Kurzrock, R. (2001). The role of cytokines in cancer-related fatigue. *Cancer*, 92(6 Suppl), 1684-1688.  
doi:10.1002/1097-0142(20010915)92:6+<1684::aid-cncr1497>3.0.co;2-z
- Li, Y., Jiang, Q., & Wang, L. (2021). Appetite Regulation of TLR4-Induced Inflammatory Signaling. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 12, 777997.  
doi:10.3389/fendo.2021.777997
- Lim, S., Brown, J. L., Washington, T. A., & Greene, N. P. (2020). Development and progression of cancer cachexia: Perspectives from bench to bedside. *Sports Med Health Sci*, 2(4), 177-185.  
doi:10.1016/j.smhs.2020.10.003
- Lim, Y. L., Teoh, S. E., Yaow, C. Y. L., Lin, D. J., Masuda, Y., Han, M. X., . . . Ng, Q. X. (2022). A Systematic Review and Meta-Analysis of the Clinical Use of Megestrol Acetate for Cancer-Related Anorexia/Cachexia. *J Clin Med*, 11(13).  
doi:10.3390/jcm11133756
- Locchi, F., Dall'olio, R., Gandolfi, O., & Rimondini, R. (2008). Olanzapine counteracts stress-induced anxiety-like behavior in rats. *Neurosci Lett*, 438(2), 146-149.  
doi:10.1016/j.neulet.2008.04.017
- Lockington, M. R., & Hughes, R. N. (2021). Effects of olanzapine on anxiety-related behaviour in male and female rats assessed after 21-24 and 42-45 days of chronic treatment. *Behav Pharmacol*, 32(2&3), 194-211.  
doi:10.1097/fbp.0000000000000612
- Loprinzi, C. L., Kugler, J. W., Sloan, J. A., Mailliard, J. A., Krook, J. E., Wilwerding, M. B., . . . Christensen, B. J. (1999). Randomized comparison of megestrol acetate versus dexamethasone versus fluoxymesterone for the treatment of cancer anorexia/cachexia. *J Clin Oncol*, 17(10), 3299-3306.  
doi:10.1200/jco.1999.17.10.3299
- Loprinzi, C. L., Schaid, D. J., Dose, A. M., Burnham, N. L., & Jensen, M. D. (1993). Body-composition changes in patients who gain weight while receiving megestrol acetate. *J Clin Oncol*, 11(1), 152-

154.  
doi:10.1200/jco.1993.11.1.152
- Mantovani, G., Macciò, A., Lai, P., Massa, E., Ghiani, M., & Santona, M. C. (1998). Cytokine involvement in cancer anorexia/cachexia: role of megestrol acetate and medroxyprogesterone acetate on cytokine downregulation and improvement of clinical symptoms. *Crit Rev Oncog*, 9(2), 99-106.  
doi:10.1615/critrevoncog.v9.i2.10
- Martin, A., & Freyssenet, D. (2021). Phenotypic features of cancer cachexia-related loss of skeletal muscle mass and function: lessons from human and animal studies. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 12(2), 252-273.  
doi:10.1002/jcsm.12678
- Martin, L., Senesse, P., Gioulbasanis, I., Antoun, S., Bozzetti, F., Deans, C., . . . Baracos, V. E. (2015). Diagnostic criteria for the classification of cancer-associated weight loss. *J Clin Oncol*, 33(1), 90-99.  
doi:10.1200/jco.2014.56.1894
- Narang, S., Gibson, D., Wasan, A. D., Ross, E. L., Michna, E., Nedeljkovic, S. S., & Jamison, R. N. (2008). Efficacy of dronabinol as an adjuvant treatment for chronic pain patients on opioid therapy. *J Pain*, 9(3), 254-264.  
doi:10.1016/j.jpain.2007.10.018
- National Cancer Institute. (2022). Cancer Cachexia: After Years of No Advances, Progress Looks Possible.
- National Cancer Institute. (2024). Nausea and Vomiting and Cancer Treatment.
- Navari, R. M., & Brenner, M. C. (2010). Treatment of cancer-related anorexia with olanzapine and megestrol acetate: a randomized trial. *Support Care Cancer*, 18(8), 951-956. doi:10.1007/s00520-009-0739-7
- Ng, S. K., Chung, D. J., Chang, L. C., Luo, C. K., Jwo, S. H., Lee, Y. H., . . . Wei, T. T. (2023). The protective effect of cannabinoids against colorectal cancer cachexia through modulation of inflammation and immune responses. *Biomed Pharmacother*, 161, 114467.  
doi:10.1016/j.biopha.2023.114467
- Nipp, R. D., Fuchs, G., El-Jawahri, A., Mario, J., Troschel, F. M., Greer, J. A., . . . Fintelmann, F. J. (2018). Sarcopenia Is Associated with Quality of Life and Depression in Patients with Advanced Cancer. *Oncologist*, 23(1), 97-104.  
doi:10.1634/theoncologist.2017-0255
- Pin, F., Jones, A. J., Huot, J. R., Narasimhan, A., Zimmers, T. A., Bonewald, L. F., & Bonetto, A. (2022). RANKL Blockade Reduces Cachexia and Bone Loss Induced by Non-Metastatic Ovarian Cancer in Mice. *J Bone Miner Res*, 37(3), 381-396. doi:10.1002/jbmr.4480

- Pofi, R., Caratti, G., Ray, D. W., & Tomlinson, J. W. (2023). Treating the Side Effects of Exogenous Glucocorticoids; Can We Separate the Good From the Bad? *Endocr Rev*, 44(6), 975-1011. doi:10.1210/edrv/bnad016
- Rhondali, W., Chisholm, G. B., Daneshmand, M., Allo, J., Kang, D. H., Filbet, M., . . . Bruera, E. (2013). Association between body image dissatisfaction and weight loss among patients with advanced cancer and their caregivers: a preliminary report. *J Pain Symptom Manage*, 45(6), 1039-1049. doi:10.1016/j.jpainsymman.2012.06.013
- Rivas, A. S., Álvarez, Y. E., Cordellat, A. B., Tarruella, M. M., Mata, K. M., de la Cámara, M. M., . . . Gutierrez, L. C. (2024). SEOM clinical guidelines for cancer anorexia-cachexia syndrome (2023). *Clinical and Translational Oncology*. doi:10.1007/s12094-024-03502-8
- Rodríguez-Nava, C., Ortuño-Pineda, C., Illades-Aguilar, B., Flores-Alfaro, E., Leyva-Vázquez, M. A., Parra-Rojas, I., . . . Alarcón-Romero, L. D. (2023). Mechanisms of Action and Limitations of Monoclonal Antibodies and Single Chain Fragment Variable (scFv) in the Treatment of Cancer. *Biomedicines*, 11(6). Retrieved from doi:10.3390/biomedicines11061610
- Roeland, E. J., Bohlke, K., Baracos, V. E., Bruera, E., del Fabbro, E., Dixon, S., . . . Loprinzi, C. L. (2020). Management of Cancer Cachexia: ASCO Guideline. *Journal of Clinical Oncology*, 38(21), 2438-2453. doi:10.1200/JCO.20.00611
- Roeland, E. J., Bohlke, K., Baracos, V. E., Smith, T. J., Loprinzi, C. L., Bruera, E., . . . Tan, W. (2023). Cancer Cachexia: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. *Journal of Clinical Oncology*, 41(25), 4178-4179. doi:10.1200/JCO.23.01280
- Ruiz-García, V., López-Briz, E., Carbonell-Sanchis, R., Bort-Martí, S., & González-Perales, J. L. (2018). Megestrol acetate for cachexia-anorexia syndrome. A systematic review. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 9(3), 444-452. doi:10.1002/jcsm.12292
- Sandhya, L., Devi Sreenivasan, N., Goenka, L., Dubashi, B., Kayal, S., Solaiappan, M., . . . Ganesan, P. (2023). Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study of Olanzapine for Chemotherapy-Related Anorexia in Patients With Locally Advanced or Metastatic Gastric, Hepatopancreaticobiliary, and Lung Cancer. *J Clin Oncol*, 41(14), 2617-2627. doi:10.1200/jco.22.01997
- Simon, L., Baldwin, C., Kalea, A. Z., & Slee, A. (2022). Cannabinoid

- interventions for improving cachexia outcomes in cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 13(1), 23-41. doi:10.1002/jcsm.12861
- Sophie Wedekind, & Cancer Research UK. (2023). Wasting syndrome: What is cachexia?
- Suriben, R., Chen, M., Higbee, J., Oeffinger, J., Ventura, R., Li, B., . . . Allan, B. B. (2020). Antibody-mediated inhibition of GDF15-GFRAL activity reverses cancer cachexia in mice. *Nature Medicine*, 26(8), 1264-1270. doi:10.1038/s41591-020-0945-x
- Wakabayashi, H., Arai, H., & Inui, A. (2021). The regulatory approval of anamorelin for treatment of cachexia in patients with non-small cell lung cancer, gastric cancer, pancreatic cancer, and colorectal cancer in Japan: facts and numbers. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 12(1), 14-16. doi:https://doi.org/10.1002/jcsm.12675
- Yu, Y., Tsang, Q. K., Jaramillo-Polanco, J., Lomax, A. E., Vanner, S. J., & Reed, D. E. (2022). Cannabinoid 1 and mu-Opioid Receptor Agonists Synergistically Inhibit Abdominal Pain and Lack Side Effects in Mice. *J Neurosci*, 42(33), 6313-6324. doi:10.1523/jneurosci.0641-22.2022
- Zhang, Y., Shi, G., Zhang, H., Xiong, Q., Cheng, F., Wang, H., . . . Deng, H. (2021). Dexamethasone enhances the lung metastasis of breast cancer via a PI3K-SGK1-CTGF pathway. *Oncogene*, 40(35), 5367-5378. doi:10.1038/s41388-021-01944-w
- Zhao, H., Wu, L., Yan, G., Chen, Y., Zhou, M., Wu, Y., & Li, Y. (2021). Inflammation and tumor progression: signaling pathways and targeted intervention. *Signal Transduct Target Ther*, 6(1), 263. doi:10.1038/s41392-021-00658-5