

# Sarkopenie u metastatického kolorektálního karcinomu

## Sarcopenia in Metastatic Colorectal Carcinoma

Büchler T., Hornová J.

Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerova nemocnice, Praha

### Souhrn

Sarkopenie je ztráta svalové hmoty (skeletal muscle mass – SMM) spojená se snížením svalové síly a/nebo fyzické výkonnosti. U pacientů s malignitami jde o multifaktoriální problém, na jehož vzniku se podílí jak chronický zánět spojený se zhoubnými nádory, tak stárnutí, nutriční deficiencie, inaktivita a onkologická léčba. Metastatický kolorektální karcinom (metastatic colorectal cancer – mCRC) je podobně jako jiné nádory zažívacího traktu provázen vysokou prevalencí sarkopenie (přibližně 30–60 % v době zahájení léčby 1. linie). Sarkopenie je u mCRC objektivně měřitelným nezávislým prognostickým faktorem a prediktorem toxicity systémové léčby. Detekce a kvantifikace sarkopenie v běžné klinické praxi nevyžaduje žádná vyšetření kromě u mCRC běžně využívaných zobrazovacích metod. První výsledky ukazují na různý vliv režimů používaných v léčbě mCRC na svalovou hmotu. SMM má tendenci se zmenšovat během podávání intenzivních režimů. Naopak během udržovací léčby s nízkou intenzitou nebo při observaci u pacientů se stabilizovanou nádorovou chorobou dochází k nárůstu SMM. Longitudinálně se výrazně uplatňuje vliv základní nemoci – při progresi nádoru dochází k redukci SMM. Terapie 3. linie regorafenibem, tyrozinkinázovým inhibítorem receptoru pro vaskulární endoteliální růstový faktor, ve srovnání s chemoterapií trifluridinem/tipiracilem snižuje objem skeletální muskulatury, což může mít vliv na přežití či kvalitu života pacientů. Pro objasnění významu změn objemu skeletálních svalů během léčby mCRC však budou nutné větší prospektivní studie.

### Klíčová slova

kolorektální karcinom – sarkopenie – chemoterapie – cílená molekulární terapie

### Summary

Sarcopenia is the loss of skeletal muscle mass (SMM) and is associated with decreased muscle strength and/or decreased physical performance. Sarcopenia in patients with malignancies is a multifactorial problem, caused by chronic inflammation associated with malignancies, aging, nutritional deficiency, inactivity, and antineoplastic treatment. Sarcopenia is present in approximately 30–60% of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC). It is an objective, measurable predictor of survival and systemic toxicity. The detection and quantification of sarcopenia in routine clinical practice does not require any particular test beyond routine imaging. Initial results show that regimens used to treat mCRC can have differential effect on skeletal mass. SMM tends to decrease during intensive regimens. Conversely, SMM tends to increase during low-intensity maintenance therapy or in patients with stable disease. The status of the underlying disease is another determinant of muscle mass changes, and SMM decreases during disease progression. Third-line therapy with regorafenib, a tyrosine kinase inhibitor of the vascular endothelial growth factor receptor, results in more skeletal muscle loss than trifluridine/tipiracil chemotherapy, which may have consequences for the survival or quality of life of patients. Larger prospective studies are needed to elucidate the importance of SMM changes during mCRC treatment.

### Key words

colorectal carcinoma – sarcopenia – chemotherapy – molecular targeted therapy

TB dostal honoráře za přednášky a konzultace související s léčbou kolorektálního karcinomu od společností Merck, Amgen, Eli Lilly, Servier, Roche, Sanofi a Bayer. JH neuvádí žádný konflikt zájmů.

TB received fees for lectures and consultations related to the treatment of colorectal cancer from Merck, Amgen, Eli Lilly, Servier, Roche, Sanofi and Bayer. JH declares she has no potential conflict of interest.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zaslané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



doc. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D.

Onkologická klinika

1. LF UK a Thomayerova nemocnice

Vídeňská 800

140 59 Praha

e-mail: tomas.buchler@ftn.cz

Obdrženo/Submitted: 15. 9. 2019

Přijato/Accepted: 25. 10. 2019

doi: 10.14735/amko2019406

## Úvod

Sarkopenie je ztráta hmoty kosterního svalstva (skeletal muscle mass – SMM) spojená se snížením svalové síly a/nebo fyzické výkonnosti. Sarkopenie byla původně popsána jako patologický projev stárnutí (primární sarkopenie) [1]. V tomto kontextu přítomnost sarkopenie koreluje s nesoběstačností, rizikem pádů a zranění a úmrtností a také s přímými zdravotnickými náklady, které jsou asi dvojnásobné než u osob bez sarkopenie [2]. Sekundární sarkopenie často provází závažná chronická systémová onemocnění, vč. onemocnění nádorových.

## Etiopatogeneze sarkopenie

Předpokládá se, že v patofyziologii se uplatňuje dysregulace komplexu mammalian target of rapamycin (mTOR), který má centrální regulační úlohu v buněčném metabolismu [3]. Patogeneze sarkopenie úzce souvisí s chronickým zánětem a u nemocných se sarkopenií častěji nacházíme jeho další projevy, jako je elevace sérové hladiny C-reaktivního proteinu a zvýšení poměru neutrofilů : lymfocyty [4,5].

K rozvoji sarkopenie přispívá fyzická inaktivita, ať už v důsledku sedavého životního stylu, nebo v důsledku nemoci. Dále se sarkopenie může vyvinout v důsledku nedostatečného příjmu energie nebo bílkovin, jehož příčinou může být anorexie, malabsorpce, omezený přístup ke zdravým potravinám nebo omezená schopnost jíst [1].

Kromě toho může být úbytek SMM nežádoucím účinkem některých onkologických léků. Inhibitory dráhy vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (vascular endothelial growth factor – VEGF) mají přímý efekt na příčně pruho- vaný sval. Experimentální studie prokázaly, že tréninkem indukovaná neoangiogeneze ve svalu je inhibovaná blokadou receptoru VEGF (VEGFR). Navíc geneticky modifikované myši bez svalového VEGF nedokážou na svalový trénink reagovat zvýšením růstu svalových kapilár a mají výrazně sníženou fyzickou výdrž [6,7]. Snížení námahové tolerance je jedním z nejčastějších nežádoucích účinků cílené léčby inhibitory dráhy VEGF. Chemoterapie rovněž způsobuje úbytek SMM – mechanismus je neznámý a je možné, že se na rozdíl od

inhibitorů dráhy VEGF jedná o nepřímý efekt (např. přes anorexii nebo malabsorbci při mukozitidě).

Protože patogeneze sarkopenie není dosud objasněná, neexistuje ani specifická léčba. U sekundární sarkopenie se léčí základní onemocnění. Součástí prevence a léčby sarkopenie je správná nutrice a přiměřená fyzická aktivita [8].

## Sarkopenie u nádorových onemocnění

Sarkopenie u pacientů s malignitami je multifaktoriálním problémem, na jehož vzniku se podílí jak chronický zánět spojený se zhoubnými nádory, tak stárnutí, nutriční deficiencie, inaktivita a onkologická léčba. Sarkopenie je podle platného mezinárodního konsenzu klíčovým diagnostickým kritériem nádorové kachexie, avšak sarkopenie je často přítomná i u onkologicky nemocných s normální nebo vysokou hodnotou indexu tělesné hmotnosti (body mass index – BMI) [1].

Sarkopenie má prognostický význam u několika typů malignit, vč. karcinomu prsu, hepatocelulárního karcinomu, uroteliálních nádorů a kolorektálního karcinomu (CRC). Její přítomnost koreluje s horším výkonnostním stavem, zvýšeným rizikem toxicit souvisejících s onkologickou léčbou a zkráceným celkovým přežitím (overall survival – OS) [9–11].

## Měření svalové hmoty

Objem kosterního svalstva může být vyjádřen několika parametry, mezi něž patří celková SMM, jako apendikulární kosterní svalová hmota (appendicular skeletal muscle mass – ASM) nebo jako plocha průřezu specifických skupin svalů [11]. SMM koreluje s velikostí těla – osoby s větší tělesnou velikostí mají obvykle větší SMM. Při kvantifikaci SMM se proto naměřené hodnoty obvykle korigují na čtverec tělesné výšky, méně často na hmotnost nebo BMI. Mezní hodnoty pro diagnózu sarkopenie mohou být závislé na etnicitě populace.

K objektivnímu měření SMM je validováno několik metod, které lze prakticky využít u onkologických pacientů.

Rentgenová absorpční spektrometrie s dvojitou energií (dual-emission X-ray absorptiometry – DXA) umožňuje rozli-

šení tělesné hmoty na kosti, minerály, tuk a měkkou tkáň bez tuku. Umožňuje kvantifikovat hmotnost kosterního svalu končetiny (tzn. měkká tkáň končetiny bez tuku). Výsledkem měření je ASM definovaná jako součet svalové hmoty horní a dolní končetiny bez tuku a kostní tkáně. Po korekci na velikost těla (ASM/výška<sup>2</sup>) získáváme z ASM index kosterního svalstva (skeletal muscle index – SMI) s rozměrem kg/m<sup>2</sup> [12]. Kritéria pro diagnózu sarkopenie jsou SMIASM < 7,0 kg/m<sup>2</sup> u mužů a < 5,5 kg/m<sup>2</sup> u žen [13].

Pro měření SMM lze využít běžný obraz získaný výpočetní tomografií (computed tomography – CT). Hodnotí se dva sousední axiální řezy s tloušťkou 5 mm ve výšce obratle L3. Vypočítá se celková plocha průřezu svalů (cm<sup>2</sup>) a průměr pro měření v obou řezech. Hodnotí se následující svaly: přímý, laterální a šikmý břišní sval, musculus psoas a paraspinální svaly (quadratus lumborum, erector spinae). Konturace svalů je buď manuální, nebo automatická (s následnou manuální kontrolou a úpravami). Pro tkáň kosterního svalstva se obvykle používá okno intenzity mezi –30 a +150 Hounsfieldových jednotek (HU), pro tukovou tkáň pak okno intenzity mezi –190 a –30 HU [14]. K výpočtu plochy průřezu svaly slouží řada programů, které byly validovány ve srovnávací studii a z nichž některé jsou dostupné jako freeware [14]. Naměřená svalová plocha se posléze normalizuje na výšku. Výsledkem je bederní SMI (rozměr cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>). Sarkopenie je definována jako SMI ve výšce L3 < 55 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> u mužů a < 39 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> u žen [15]. Podobný postup lze použít při analýze obrazu získaného magnetickou rezonancí. Protože pacienti s nádory jsou zpravidla sledováni pomocí CT, tato metoda umožňuje longitudinální hodnocení vývoje SMM bez přidaného speciálního vyšetření, a proto byla použita ve většině studií týkajících se onkologie.

Výsledky získané metodami DXA a CT vzájemně korelují a lze je vzájemně přepočítat podle vzorce: SMIL3 (cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>) = [SMIASM (kg/m<sup>2</sup>) – 1,17]/0,11 [11].

## Prevalence sarkopenie u mCRC a korelace s jinými nutričními parametry

U CRC, podobně jako u jiných nádorů zažívacího traktu, je prevalence sarkopenie

vysoká a v době zahájení 1. linie léčby pro metastatický CRC (mCRC) dosahuje podle různých autorů 24–61 % [10,16–19]. I když platná konsenzuální definice sarkopenie vyžaduje i funkční korelát (sva-  
lovou slabost či snížení námahové tolerance), v publikovaných analýzách týkajících se pacientů s CRC se funkční vyšetření téměř nikdy neprovádělo [13].

Navzdory tomu, že se tento přehled týká mCRC, pro kompletnost se krátce zmíníme o významu sarkopenie u nemetastatického onemocnění. Přítomnost sarkopenie ještě před diagnózou CRC (tedy v době screeningové kolonoskopie) pozitivně koreluje s přítomností pokročilého onemocnění, které se najde dalším vyšetřováním [20–22]. Podle výsledků četných studií koreluje přítomnost sarkopenie u nemetastatického CRC v předoperačním období s výskytem operačních komplikací a horší prognózou [23–26]. Sarkopenie je také spojena s horší prognózou u starších pacientů léčených neoadjuvantní nebo adjuvantní chemoradioterapií pro karcinom rekta [27,28].

Přítomnost sarkopenie není odvoditelná z běžných měření a odhadů zaměřených na nutriční stav.

Ve studii publikované autory Vashi et al byla u pacientů s CRC zjišťována korelace přítomnosti sarkopenie se subjektivním globálním hodnocením (Subjective Global Assessment – SGA) nutričního stavu (krátký dotazník používaný ke screeningu triáží pacientů s potenciálními nutričními problémy). Z pacientů klasifikovaných jako dobře vyživovaní podle SGA mělo 31,9 % sarkopenii. Naopak 44 % pacientů s malnutricí zjištěnou podle SGA sarkopenii nemělo [29].

Mezi pacienty s pokročilým karcinomem a nadváhou (BMI  $\geq$  25 kg/m<sup>2</sup>) je sarkopenická minimálně třetina (sarkopenická obezita) [30]. V jedné studii u pacientů s mCRC v různých fázích léčby byla sarkopenie zjištěna v 71 % případů (39 % žen a 82 % mužů), zatímco pouze 4 % nemocných mělo podváhu podle BMI a 18 % těžkou malnutricí podle indexu nutričních rizik, jednoduchého parametru počítaného z hodnot sérového albuminu, aktuální a obvyklé hmotnosti pacienta [31].

Sarkopenií jsou častěji postiženi muži (2–3krát častěji než ženy), pacienti vyššího věku, s nižším BMI, menší abdominální cirkumferencí a menší vrstvou podkožního tuku [18,31]. Rizikovým faktorem je také kouření. Naopak resekcí primárního nádoru a metachronní metastatické onemocnění byly spojeny s nižším rizikem sarkopenie [32].

### Sarkopenie a systémová léčba mCRC

V současnosti existuje shoda, že sarkopenie je rizikovým faktorem pro toxicitu systémové léčby mCRC. Barret et al ve své studii dokazují, že sarkopenie byla výrazným nezávislým faktorem pro výskyt nežádoucích účinků stupně 3 a 4 během chemoterapie, s poměrem rizik (hazard ratio – HR) 13,55 a 95% CI 1,08–169,31 [31]. Sarkopenie je také spojena s vyšší toxicitou, zejména neutropenií, u pacientů léčených hypertermickou intraperitoneální chemoterapií pro peritoneální karcinomatózu u mCRC [33].

Vztah mezi sarkopenií a OS, příp. přežitím bez progresse (progression-free survival – PFS) dosud není jednoznačně objasněn, nejspíše kvůli komplexním změnám SMM v průběhu systémové léčby. Výsledky však podle očekávání naznačují, že sarkopenie je u nemocných s mCRC léčených systémovou léčbou negativním prognostickým faktorem. V nedávno publikované analýze 72 pacientů s mCRC, provedené brazilskými autory, mělo sarkopenii 32 (44 %) nemocných. Sarkopenie byla spojena s horšími výsledky terapie. Medián PFS pro léčbu 1. linie u sarkopenických pacientů byl 7,2 vs. 15,2 měsíce u nemocných bez sarkopenie (HR 1,78; 95% CI 1,00–3,14). OS bylo rovněž statisticky významně horší u sarkopenických pacientů a dosáhlo 12,5 vs. 36,7 měsíce (HR 1,86; 95% CI 1,02–3,38), a to po korekci na počet metastáz, na provedení metastazektomie a na výkonnostní stav nemocných [16]. Podle výsledků další analýzy měli pacienti s mCRC, u nichž byla přítomná sarkopenie a zároveň podvýživa podle nutričního screeningu dotazníkem SGA, ještě horší OS než pacienti se sarkopenií samotnou [29].

Dosud nejrozsáhlejší studie sledující význam a vývoj sarkopenie u nemoc-

ných s mCRC byla provedena u pacientů zařazených do studie fáze III CAIRO3. Tato studie, jedna ze série studií zkoumajících stop-and-go strategii v léčbě mCRC, srovnávala udržovací léčbu kapecitabinem + bevacizumabem (CAP-B) nebo sledování po dosažení stabilizace nemoci léčbou 1. linie. Po progresi byla jako reindukce opět nasazena léčba kapecitabin + oxaliplatinou + bevacizumab (CAPOX-B).

V rámci studie CAIRO3 byla provedena analýza 1 355 CT skenů 450 pacientů (81 % ze všech zařazených). SMM byla hodnocena ve čtyřech časových bodech: před zahájením léčby 1. linie, v době randomizace k udržovací léčbě nebo observaci, při první a druhé progresi [17,32,34].

Při hodnocení výsledků této studie je nutné mít na paměti, že se jedná jen o pacienty bez progresse během léčby 1. linie, tedy že pacienti s nejhorší prognózou nebyli do studie CAIRO3 zařazeni. Během šesti cyklů počáteční léčby CAPOX-B se SMM významně snížila u všech pacientů. U pacientů se stabilizací byl tento pokles výraznější než u nemocných s částečnou nebo kompletní odpovědí. Během fáze udržovací léčby nebo observace se SMM nesignifikantně zvýšila. V době první progresse a během reindukční léčby CAPOX-B SMM opět výrazně a statisticky významně poklesla [34].

I když hodnota BMI byla nižší u sarkopenických pacientů než u pacientů bez sarkopenie, průměr BMI byl i u pacientů se sarkopenií v pásmu nadváhy (25  $\pm$  3,9 kg/m<sup>2</sup> v době zahájení udržovací léčby). Tyto výsledky potvrzují, že BMI nelze používat pro posuzování stavu a vývoje SMM.

Zatímco sarkopenie na začátku udržovací léčby CAP-B nebyla spojena s rizikem toxicity, které by si vynutilo redukcí dávky (dose-limiting toxicity – DLT), při zahájení intenzivní reindukce CAPOX-B bylo riziko DLT spojeno jak s přítomností sarkopenie, tak s progredující ztrátou SMM. Naproti tomu BMI a jeho změny nekorelovaly s rizikem DLT [17].

V průběhu léčby se podle očekávání prevalence sarkopenie významně zvyšuje. Ve studii zahrnující 45 pacientů, kterou publikovali Huemer et al, mělo

v době zahájení 1. linie systémové terapie sarkopenii 24 % pacientů. Její výskyt stoupl až na 54 % nemocných v době zahájení 3. linie léčby. OS pacientů korelovalo s přítomností sarkopenie v době zahájení léčby 3. linie. Pacienti s normální SMM měli 1leté OS 61 %, pacienti se sarkopenií, která se nezhoršila oproti stavu před zahájením 1. linie léčby, 29 %. Nejhorší OS měli pacienti, u nichž sarkopenie progredovala během léčby mCRC 1leté OS 16 %. Tato studie však byla zaměřena především na rozdíl v progresi sarkopenie u nemocných léčených tyrozinkinázovým inhibítorem regorafenibem působícím proti VEGFR ve srovnání s nemocnými léčenými chemoterapií – fluoropyrimidinem trifluridinem/tipiracilem. Během podávání regorafenibu autoři pozorovali statisticky významnou ztrátu SMM se střední změnou SMI  $-2,75 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  ( $-6,3 \%$ ;  $p < 0,0001$ ). Během léčby trifluridinem/tipiracilem k významné progresi sarkopenie nedocházelo, změna činila  $-1,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  ( $-3,5 \%$ ;  $p = 0,575$ ). Samozřejmě že tyto výsledky vyžadují ověření ve větších, prospektivně sledovaných souborech pacientů [19].

V další studii, která se zabývala léčbou regorafenibem, nebyl zjištěn žádný významný rozdíl v PFS a OS mezi sarkopenickými pacienty a pacienty bez sarkopenie, rozdíl však byl ve výskytu nežádoucích účinků. K toxicitě vyžadující redukci dávky nebo vysazení léku došlo u 13 z 23 pacientů (56,5 %) se sarkopenií v době zahájení léčby, ale pouze u 1 ze 13 pacientů (7,6 %) bez sarkopenie ( $p = 0,005$ ) [35].

Korelace mezi sarkopenií s DLT byla zjištěna i u jiných cílených léků, vč. tyrozinkinázového inhibítora sorafenibu, který je regorafenibu strukturou velice podobný, a také sunitinibu používaného v léčbě metastatického renálního karcinomu. Ukazuje se, že sarkopenie ovlivňuje farmakokinetiku těchto léků a výrazně zvyšuje jejich biologickou dostupnost [36–38]. Naproti tomu vliv sarkopenie na farmakokinetiku 5-fluorouracilu (5-FU) prokázán nebyl. Podání vyšší dávky 5-FU po přepočtu na netukovou tělesnou hmotu neměnilo plochu pod koncentrační křivkou. Výskyt nežádoucích účinků chemoterapie byl

přesto u pacientů s relativně vyšší korigovanou dávkou 5-FU zvýšen [39]. Zvýšená toxicita 5-FU u sarkopenických pacientů tedy není zprostředkována farmakokinetickým mechanismem, ale nejspíše mechanismem farmakodynamickým. O jeho povaze zatím víme málo, ale lze předpokládat, že přítomnost chronického zánětu, který je patofyziologickým podkladem sarkopenie, zároveň omezuje schopnost regenerace (např. restituce kostní dřevě) po podání chemoterapie [39].

### Další potenciální prognostické faktory související se skeletální muskulaturou

Progresivní ztráta svalové hmoty (skeletal muscle loss – SML), tedy dynamický parametr popisující vývoj SMM v čase, má podle některých analýz větší význam než sarkopenie zjištěná jednorázovým měřením v době zahájení léčby. SML o min. 9 % ve 3 měsících od zahájení chemoterapie byla spojena s vyšším výskytem nežádoucích účinků, nižší mírou objektivních odpovědí a nezávisle na dalších parametrech i s horším PFS [18].

Miyamoto et al zjistili, že ztráta SMM v rozsahu 5% nebo více během chemoterapie byla spojena s kratším OS – úbytek kosterního svalstva po chemoterapii byl nezávislým prediktorem OS (HR 2,079; 95% CI 1,194–3,619). Samotná sarkopenie v této studii s OS ani PFS nekorelovala [40].

S prognózou u CRC koreluje nejen objem svalů vyjádřený parametrem SMM, ale i další příbuzný, ale méně zkoumaný parametr – svalová radiodenzita (skeletal muscle density – SMD). SMD odráží složení, a tedy kvalitu skeletálních svalů, a je nezávislá na jejich objemu. Pacienti s mCRC a nízkou SMD měli vyšší celkovou mortalitu (HR 1,61; 95% CI 1,36–1,90) i nádorově specifickou mortalitu (HR 1,74; 95% CI 1,38–2,21) oproti pacientům s normálními hodnotami SMD. Pacienti s nízkou SMD a zároveň sarkopenií však měli vůbec nejhorší prognózu (HR 2,02; 95% CI 1,65–2,47) [41].

### Závěr

Sarkopenie je objektivně měřitelným prediktorem OS i toxicity systémové léčby mCRC. Zjišťování a kvantifi-

kace sarkopenie v běžné klinické praxi nevyžaduje žádná vyšetření kromě u mCRC běžně využívaných zobrazovacích metod. Ze studií vyplývá dynamický vztah mezi SMM a systémovou léčbou. Různé léčebné modality mohou mít na rozvoj sarkopenie odlišný vliv – některé mohou sarkopenii zhoršovat, jiné objem SMM stabilizovat. V průběhu léčby se uplatňuje vliv základní nemoci – při progresi dochází k redukci SMM. Uvedené mechanismy působí paralelně, což se projeví během longitudinálního sledování. V průběhu léčby metastatického onemocnění se podle očekávání prevalence sarkopenie významně zvyšuje. U pacientů s progredující sarkopenií během léčby mCRC klesá 1leté OS až na pouhých 16 %. Sarkopenie jako projev progresse onemocnění tedy výrazně koreluje s OS pacientů.

### Literatura

1. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European Working Group on sarcopenia in older people. *Age Ageing* 2010; 39(4): 412–423. doi: 10.1093/ageing/afq034.
2. Steffl M, Sima J, Shiells K et al. The increase in health care costs associated with muscle weakness in older people without long-term illnesses in the Czech Republic: results from the Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe (SHARE). *Clin Interv Aging* 2017; 12: 2003–2007. doi: 10.2147/CLIA.S150826.
3. Mauricio SF, de Vasconcelos Generoso S, Leandro Marciano Vieira E et al. Relationship between sarcopenia and mTOR pathway in patients with colorectal cancer: preliminary report. *Nutr Cancer* 2019; 71(1): 172–177. doi: 10.1080/01635581.2018.1540716.
4. Okugawa Y, Toyama Y, Yamamoto A et al. Close relationship between immunological/inflammatory markers and myopenia and myosteosis in patients with colorectal cancer: a propensity score matching analysis. *J Parenter Enteral Nutr* 2019; 43(4): 508–515. doi: 10.1002/jpen.1459.
5. Xiao J, Caan BJ, Weltzien E et al. Associations of pre-existing co-morbidities with skeletal muscle mass and radiodensity in patients with non-metastatic colorectal cancer. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2018; 9(4): 654–663. doi: 10.1002/jcsm.12301.
6. Olfert IM, Howlett RA, Tang K et al. Muscle-specific VEGF deficiency greatly reduces exercise endurance in mice. *J Physiol* 2009; 587(8): 1755–1767. doi: 10.1113/jphysiol.2008.164384.
7. Olfert IM, Baum O, Hellsten Y et al. Advances and challenges in skeletal muscle angiogenesis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2016; 310(3): 326–336. doi: 10.1152/ajp-heart.00635.2015.
8. Dhillon RJ, Hasni S. Pathogenesis and management of sarcopenia. *Clin Geriatr Med* 2017; 33(1): 17–26. doi: 10.1016/j.cger.2016.08.002.
9. Martin L, Birdsall L, Macdonald N et al. Cancer cachexia in the age of obesity: skeletal muscle depletion is a powerful prognostic factor, independent of body mass index. *J Clin Oncol* 2013; 31(12): 1539–1547. doi: 10.1200/JCO.2012.45.2722.

10. Prado CM, Lieffers JR, McCargar LJ et al. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol* 2008; 9(7): 629–635. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70153-0.
11. Mourtzakis M, Prado CM, Lieffers JR et al. A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care. *Appl Physiol Nutr Metab* 2008; 33(5): 997–1006. doi: 10.1139/H08-075.
12. Heymsfield SB, Smith R, Aulet M et al. Appendicular skeletal muscle mass: measurement by dual-photon absorptiometry. *Am J Clin Nutr* 1990; 52(2): 214–218. doi: 10.1093/ajcn/52.2.214.
13. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2019; 48(1): 16–31. doi: 10.1093/ageing/afy169.
14. van Vugt JL, Levolger S, Gharbharan A et al. A comparative study of software programmes for cross-sectional skeletal muscle and adipose tissue measurements on abdominal computed tomography scans of rectal cancer patients. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2017; 8(2): 285–297. doi: 10.1002/jcsm.12158.
15. Fearon K, Strasser F, Anker SD et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol* 2011; 12(5): 489–495. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70218-7.
16. da Cunha LP, Silveira MN, Mendes MC et al. Sarcopenia as an independent prognostic factor in patients with metastatic colorectal cancer: a retrospective evaluation. *Clin Nutr ESPEN* 2019; 32: 107–112. doi: 10.1016/j.clnesp.2019.04.004.
17. Kurk S, Peeters P, Stellato R et al. Skeletal muscle mass loss and dose-limiting toxicities in metastatic colorectal cancer patients. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2019; 10(4): 803–813. doi: 10.1002/jcsm.12436.
18. Sasaki S, Oki E, Saeki H et al. Skeletal muscle loss during systemic chemotherapy for colorectal cancer indicates treatment response: a pooled analysis of a multicenter clinical trial (KSCC 1605-A). *Int J Clin Oncol* 2019; 20(10): 1204–1213. doi: 10.1007/s10147-019-01460-8.
19. Huemer F, Schlintl V, Hecht S et al. Regorafenib is associated with increased skeletal muscle loss compared to TAS-102 in metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2019; 18(2): 159–166. doi: 10.1016/j.clcc.2019.04.003.
20. Jung YS, Kim NH, Ryu S et al. Association between low relative muscle mass and the risk of colorectal neoplasms. *J Clin Gastroenterol* 2017; 51(10): 83–89. doi: 10.1097/MCG.0000000000000724.
21. Park YS, Kim JW, Kim BG et al. Sarcopenia is associated with an increased risk of advanced colorectal neoplasia. *Int J Colorectal Dis* 2017; 32(4): 557–565. doi: 10.1007/s00384-016-2738-8.
22. Hong JT, Kim TJ, Pyo JH et al. Impact of sarcopenia on the risk of advanced colorectal neoplasia. *J Gastroenterol Hepatol* 2019; 34(1): 162–168. doi: 10.1111/jgh.14309.
23. Martin L, Hopkins J, Malietzis G et al. Assessment of computed tomography (CT)-defined muscle and adipose tissue features in relation to short-term outcomes after elective surgery for colorectal cancer: a multicenter approach. *Ann Surg Oncol* 2018; 25(9): 2669–2680. doi: 10.1245/s10434-018-6652-x.
24. van Vugt JL, Braam HJ, van Oudheusden TR et al. Skeletal muscle depletion is associated with severe postoperative complications in patients undergoing cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2015; 22(11): 3625–3631. doi: 10.1245/s10434-015-4429-z.
25. Hopkins JJ, Reif R, Bigam D et al. Change in skeletal muscle following resection of stage I-III colorectal cancer is predictive of poor survival: a cohort study. *World J Surg* 2019; 43(10): 2518–2526. doi: 10.1007/s00268-019-05054-3.
26. Charette N, Vandeputte C, Amey L et al. Prognostic value of adipose tissue and muscle mass in advanced colorectal cancer: a post hoc analysis of two non-randomized phase II trials. *BMC Cancer* 2019; 19(1): 134. doi: 10.1186/s12885-019-5319-8.
27. Park SE, Hwang IG, Choi CH et al. Sarcopenia is poor prognostic factor in older patients with locally advanced rectal cancer who received preoperative or postoperative chemoradiotherapy. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97(48): e13363. doi: 10.1097/MD.00000000000013363.
28. Takeda Y, Akiyoshi T, Matsueda K et al. Skeletal muscle loss is an independent negative prognostic factor in patients with advanced lower rectal cancer treated with neoadjuvant chemoradiotherapy. *PLoS One* 2018; 13(4): e0195406. doi: 10.1371/journal.pone.0195406.
29. Vashi PG, Gorsuch K, Wan L et al. Sarcopenia supercedes subjective global assessment as a predictor of survival in colorectal cancer. *PLoS One* 2019; 14(6): e0218761. doi: 10.1371/journal.pone.0218761.
30. Prado CM, Lieffers JR, Bowthorpe L et al. Sarcopenia and physical function in overweight patients with advanced cancer. *Can J Diet Pract Res* 2013; 74(2): 69–74. doi: 10.3148/74.2.2013.69.
31. Barret M, Antoun S, Dalban C et al. Sarcopenia is linked to treatment toxicity in patients with metastatic colorectal cancer. *Nutr Cancer* 2014; 66(4): 583–589. doi: 10.1080/01635581.2014.894103.
32. Derksen JW, Kurk SA, Oskam MJ et al. Factors contributing to cancer-related muscle wasting during first-line systemic treatment for metastatic colorectal cancer. *JNCI Cancer Spectr* 2019; 3(2): pkz014. doi: 10.1093/jncics/pkz016.
33. Chemama S, Bayar MA, Lanoy E et al. Sarcopenia is associated with chemotherapy toxicity in patients undergoing cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2016; 23(12): 3891–3898. doi: 10.1245/s10434-016-5360-7.
34. Kurk SA, Peeters PH, Dorresteijn B et al. Impact of different palliative systemic treatments on skeletal muscle mass in metastatic colorectal cancer patients. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2018; 9(5): 909–919. doi: 10.1002/jcsm.12337.
35. Gokyer A, Kucukarda A, Kostek O et al. Relation between sarcopenia and dose-limiting toxicity in patients with metastatic colorectal cancer who received regorafenib. *Clin Transl Oncol* 2019; 21(11): 1518–1523. doi: 10.1007/s12094-019-02080-4.
36. Antoun S, Baracos VE, Birdsell L et al. Low body mass index and sarcopenia associated with dose-limiting toxicity of sorafenib in patients with renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2010; 21(8): 1594–1598. doi: 10.1093/annonc/mdp605.
37. Mir O, Coriat R, Blanchet B et al. Sarcopenia predicts early dose-limiting toxicities and pharmacokinetics of sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma. *PLoS One* 2012; 7(5): e37563. doi: 10.1371/journal.pone.0037563.
38. Huillard O, Mir O, Peyromaure M et al. Sarcopenia and body mass index predict sunitinib-induced early dose-limiting toxicities in renal cancer patients. *Br J Cancer* 2013; 108(5): 1034–1041. doi: 10.1038/bjc.2013.58.
39. Williams GR, Deal AM, Shachar SS et al. The impact of skeletal muscle on the pharmacokinetics and toxicity of 5-fluorouracil in colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2018; 81(2): 413–417. doi: 10.1007/s00280-017-3487-2.
40. Miyamoto Y, Baba Y, Sakamoto Y et al. Negative impact of skeletal muscle loss after systemic chemotherapy in patients with unresectable colorectal cancer. *PLoS One* 2015; 10(6): e0129742. doi: 10.1371/journal.pone.0129742.
41. Kroenke CH, Prado CM, Meyerhardt JA et al. Muscle radiodensity and mortality in patients with colorectal cancer. *Cancer* 2018; 124(14): 3008–3015. doi: 10.1002/cncr.31405.