

El músculo y el cáncer: una relación bidireccional. Fisiopatología y consecuencias

*Muscle and cancer: a bidirectional relationship.
Pathophysiology and consequences*

Lluvia Itzel León-Reyes,* Patricia Canto,† Ramón M Coral-Vázquez§

Palabras clave:

sarcopenia, cáncer,
mortalidad, supervivencia,
quimioterapia, radioterapia.

Keywords:

sarcopenia, cancer, mortality,
survival, chemotherapy,
radiotherapy.

Correspondencia:

Dra. Lluvia Itzel León-Reyes
E-mail: lluviaitzel@gmail.com

Recibido: 15 de Junio de 2023
Aceptado: 23 de Agosto de 2023

Resumen

El músculo cuenta con interrelaciones muy importantes con otros órganos como el corazón, hígado, cerebro y tejido adiposo. Su desgaste, conocido como sarcopenia, se ha asociado a los diferentes tipos de cáncer durante el tratamiento, lo que condiciona incremento de la toxicidad derivada tanto de la quimioterapia como de la radioterapia. Lo anterior provoca retrasos del tratamiento y ajustes no deseados de las dosis del mismo que impactan negativamente la supervivencia de los pacientes con cáncer. Existe evidencia que sugiere que la sarcopenia persiste aún en la etapa de supervivencia condicionando un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes y en su productividad laboral. Se conocen diferentes mecanismos fisiopatológicos a nivel celular y molecular involucrados en la sarcopenia en el cáncer que muestran cada vez con mayor claridad una relación bidireccional tanto positiva como negativa entre el cáncer y el músculo.

Abstract

The muscle has very important interrelationships with other organs such as the heart, liver, brain and adipose tissue. Its wear, known as sarcopenia, has been associated with different types of cancer during treatment, which causes an increase in toxicity derived from both, chemotherapy and radiotherapy. This causes treatment delays and unwanted dose adjustments that negatively impact the survival of cancer patients. There is evidence that suggests that sarcopenia persists even in the survival stage, conditioning a negative impact on the quality of life of patients and on their work productivity. Different physiopathological mechanisms at the cellular and molecular level involved in sarcopenia in cancer are known, which increasingly show a bidirectional relationship, both positive and negative, between cancer and muscle.

Abreviaturas:

ATP = adenosin trifosfato.
IFN- α = interferón alfa.
IFN- γ = interferón gamma.
IL = interleucina.
LPS = sistema proteosoma-lisosoma.

ME = músculo-esquelético.
MEC = matriz extracelular.
TGF- β = factor de crecimiento transformante-beta.
TNF- α = factor de necrosis tumoral alfa.
UNM = unión neuromuscular.
UPS = sistema ubiquitina-proteosoma.

* Servicio de Neuropediatría, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE). Programa de Maestría en Ciencias de la Salud, Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional.

† Unidad de Investigación en Obesidad, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). Subdirección de Investigación Clínica, Dirección de Investigación, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán».

§ Sección de Estudios de Postgrado e Investigación, Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional. Subdirección de Enseñanza e Investigación, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE).

Ciudad de México, México.



Citar como: León-Reyes LI, Canto P, Coral-Vázquez RM. El músculo y el cáncer: una relación bidireccional. Fisiopatología y consecuencias. Invest Discapacidad. 2023; 9 (3): 136-146. <https://dx.doi.org/10.35366/112699>



INTRODUCCIÓN

El músculo-esquelético (ME) constituye aproximadamente 40-45% de la masa corporal de los seres humanos y participa de forma relevante en el movimiento, equilibrio, postura, fuerza y la generación de calor. Asimismo, es un reservorio de aminoácidos y sitio de producción de miocinas. Las miocinas son citocinas sintetizadas y liberadas por los miocitos durante la contracción muscular que participan en la regulación autocrina del metabolismo muscular, en la regulación paracrina/endocrina de otros tejidos y órganos, incluido el tejido adiposo, el hígado y el cerebro a través de sus receptores.¹ Por lo mismo, el ME mantiene relaciones intrínsecas con la función endocrinológica, neurológica, cardiovascular y pulmonar, consecuentemente su estado óptimo contribuye al buen funcionamiento de todos estos órganos y sistemas.²

El cáncer cursa con diferentes alteraciones sistémicas asociadas a inflamación, resistencia a la insulina, disfunción hepática o renal, así como una marcada pérdida de peso asociada a fatiga y desgaste muscular, que en ocasiones derivan en un estado llamado caquexia. Existe evidencia de la afectación al ME desde antes del desarrollo de la caquexia y es posible que existan mecanismos asociados a la actividad tumoral, que promueven la pérdida de masa muscular desde el inicio de la enfermedad.^{3,4} Otros estudios mencionan que este desgaste muscular puede persistir por años después de haber concluido el tratamiento de cáncer, ya en la etapa de supervivencia.⁵ Se conocen diferentes mecanismos a nivel celular y molecular que explican este fenómeno. Algunos de ellos son derivados del tumor, como es el caso de la inflamación crónica, la activación del sistema ubiquitina-proteosoma (UPS), del sistema proteosoma-lisosoma (LPS) y la disfunción mitocondrial.^{6,7} Otros mecanismos ocurren como consecuencia del tratamiento del cáncer (quimioterapia y radioterapia) y están asociados a la disfunción de la unión neuromuscular (UNM) o bien a las alteraciones en el proceso de regeneración muscular, lo cual tiene una etiología mixta.⁸ En esta revisión se abordará lo que se conoce hasta el momento sobre los mecanismos previamente mencionados, así como la relación bidireccional de los efectos del cáncer y el desgaste muscular entre sí.

SARCOPENIA EN EL CÁNCER

El cáncer cursa por diferentes etapas clínicas que se clasifican de acuerdo al tamaño del tumor, su

extensión a los ganglios linfáticos y la presencia de metástasis. El tratamiento se individualiza de acuerdo al diagnóstico y su estadificación, en algunos casos se procede a cirugía, tratamiento con quimioterapia y/o radioterapia, terapia hormonal o inmunoterapia según sea el caso. La siguiente etapa consiste en seguimiento y vigilancia de la recurrencia del cáncer y en el caso de cumplir cinco años sin que ocurra recidiva del mismo se considera que el paciente se encuentra en la etapa de supervivencia. También se ofrecen terapias paliativas incluso si el cáncer no responde a tratamiento curativo con la intención de mejorar la calidad de vida.⁹ A lo largo de este proceso se pueden dar una serie de complicaciones asociadas como es la sarcopenia. La sarcopenia es un síndrome caracterizado por la reducción progresiva tanto de la masa como de la fuerza muscular, descrita originalmente en asociación al proceso de envejecimiento.^{10,11} Su principal característica es la falta de fuerza muscular y se confirma por la detección de baja masa muscular y función muscular disminuida.

La sarcopenia se asocia con un mayor riesgo de discapacidad física, menor calidad de vida y progresión de la enfermedad crónica.¹² Recientemente, se ha evidenciado la presencia de sarcopenia en otros momentos de la vida, como la juventud e incluso en la niñez.⁹ En estos casos se encuentra asociada a otras enfermedades agudas o crónicas como diabetes, obesidad o cáncer.¹³⁻¹⁵ En el cáncer existen múltiples factores asociados al desgaste muscular como son la edad, la inactividad física, la desnutrición, los factores derivados de la actividad del tumor, la quimioterapia y radioterapia, así como los fármacos adicionales que se requieren para tratar las comorbilidades.³

Por otro lado, cada vez surge mayor evidencia de que la sarcopenia persiste aún en la etapa de supervivencia del cáncer, lo que genera impacto en el estado físico, psicosocial y en la capacidad laboral.^{16,17} Existe un término referido por 70-80% de los pacientes con cáncer avanzado llamado fatiga relacionada con el cáncer, que la Red Nacional Integral del Cáncer define como una «sensación angustiosa, persistente y subjetiva de cansancio o agotamiento físico, emocional o cognitivo relacionado con el cáncer o el tratamiento del cáncer, que no es proporcional a la actividad reciente e interfiere con el funcionamiento habitual».¹⁸ Esta fatiga, altamente ligada a la sarcopenia persiste también en la etapa de la supervivencia. La sarcopenia se asocia, además, significativamente con la mortalidad por cáncer,¹⁶ y al tratarse de una enfermedad modificable se considera que puede mejorar la enfermedad de

estos pacientes y actuar como un factor pronóstico del cáncer.¹⁹ Recientemente, se han impulsado estrategias como la orientación nutricional y el ejercicio físico para optimizar la composición corporal e influir favorablemente en la masa muscular y el tejido adiposo como parte del éxito de la terapia integral de pacientes con cáncer.^{20,21}

FISIOPATOLOGÍA DE LA SARCOPENIA EN EL CÁNCER

Desde el punto de vista fisiopatológico, existen varios mecanismos propuestos que contribuyen al desarrollo del desgaste muscular en los pacientes con cáncer, dentro de los cuales destacan la inactividad debido al reposo en cama, el ambiente sistémico proinflamatorio, la disfunción mitocondrial y alteraciones en el mecanismo de reparación mediado por las células satélite.

Recientemente, se demostró en un modelo animal que se produce una señalización miogénica de supresión dentro de la primera semana de implantación del tumor, si bien el inicio de la pérdida del área transversal muscular se documentó experimentalmente hasta la tercera semana. Esto sugiere que la supresión de la señalización miogénica, relacionada con el desarrollo mismo del cáncer, puede ser uno de los pasos iniciales de la atrofia muscular que se incrementará a lo largo de la evolución de la enfermedad.²²

El UPS se encarga de degradar las proteínas a través de un sistema altamente regulado, que está basado en su capacidad para seleccionar proteínas de forma específica para su degradación. Se ha demostrado su activación de forma constante en los modelos preclínicos de caquexia por cáncer, con variaciones en el grado de dicha activación dependiendo del tipo de tumor y el modelo animal estudiado. También se ha observado que se exacerba conforme el cáncer empeora, por lo que se considera que es un factor clave en el desgaste muscular inducido por cáncer.^{23,24}

El LPS también es un sistema de degradación de proteínas no impulsado por ATP (adenosin trifosfato) que se conoce como sistema de autofagia, el cual de forma habitual es necesario para la renovación de los desechos celulares y que es activado por múltiples estímulos, mismo que parece ser activado de forma anormal y excesiva por medio de la inflamación inducida por el cáncer, especialmente en el estado de caquexia.²⁵⁻²⁷

Como parte de la respuesta inflamatoria sistémica crónica generada por la actividad tumoral, se liberan una serie de citocinas proinflamatorias como son la

interleucina (IL)-1, IL-6, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), el interferón alfa (IFN- α) y el interferón gamma (IFN- γ), ya sea por el tumor o por el sistema inmunitario del huésped en reacción al tumor, lo cual tiene efectos catabólicos que llevan a la pérdida de masa muscular y grasa corporal. Estas citocinas proinflamatorias activan el eje hipotálamo-pituitario-suprarrenal, que conduce a la producción de cortisol en las glándulas suprarrenales. La activación, a su vez, del sistema nervioso simpático provoca una producción no regulada de catecolaminas, norepinefrina y epinefrina. Estas hormonas del estrés generan resistencia a la insulina y factores de crecimiento, lo que inhibe el crecimiento muscular.¹⁰

Acerca de los mecanismos mitocondriales que puedan estar relacionados con el desgaste muscular, se considera que las alteraciones en la capacidad oxidativa pueden influir negativamente en la calidad y el tamaño del músculo. El estrés en la mitocondria produce una falta en la coordinación de la producción de ATP y la disponibilidad de especies donantes de electrones, lo cual da como resultado un incremento en la generación de radicales libres. La señalización por IL-6 en el contexto del ambiente proinflamatorio, previamente descrito, tiene además la capacidad de interrumpir la remodelación mitocondrial y suprimir la biogénesis mitocondrial en ratones con cáncer.²⁸ En un estudio que analizó las muestras de músculo de mujeres con cáncer de mama se observó un incremento en la expresión de Bax, que es una proteína relacionada con el inicio de la apoptosis, pero no se logró documentar un incremento en el índice caspasa 3/pro-caspasa 3 sugiriendo un posible papel de las mitocondrias principalmente al inicio de la apoptosis a nivel del músculo-esquelético.²⁹

Con relación a la inactividad relacionada con el cáncer y a su tratamiento, se ha mostrado en los modelos experimentales de inactividad física que los periodos largos de descanso inducen una gran disminución en la capacidad de generación de fuerza y potencia de los músculos de las extremidades inferiores.^{30,31} La falta de actividad física parece estar estrechamente relacionada con la fatiga crónica.

Por último, se encuentran descritas diferentes alteraciones asociadas a cáncer en los mecanismos de reparación muscular. El músculo-esquelético es un tejido que posee una notable capacidad para reemplazar las fibras musculares dañadas o destruidas,³² que depende en gran medida de las contribuciones de las células satélite,³³ mismas que son en realidad células madre residentes en tejido que se encuentran en forma

quiescente ancladas a la membrana plasmática de las miofibras maduras³⁴ y precisan señales de su entorno que les indiquen el momento de salir de tal estado de quiescencia para iniciar la diferenciación de las células satélite vírgenes hacia mioblastos comprometidos y, eventualmente, a miofibras multinucleadas.³⁵ Alrededor de ellas se encuentra el nicho de las células madre, cuyos componentes estructurales forman parte de una matriz extracelular (MEC) expansiva, que contiene las señales bioquímicas necesarias para la activación de la miogénesis y las etapas subsiguientes de regeneración. Distintos mecanismos fisiopatológicos llevan a una transformación profunda de la estructura y composición de la MEC^{36,37} que parece estar mediada, en parte al menos, por citocinas proinflamatorias que ya fueron comentadas previamente como son la interleucina-1 beta, la interleucina-6, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), factor de crecimiento de fibroblastos y factor de crecimiento transformante-beta (TGF- β), las cuales están involucrados en procesos de curación, pero, que al encontrarse en exceso en el cáncer, pueden llevar a un proceso de regeneración muscular alterado y contribuir a la sarcopenia. TGF- β en particular es una citocina multifuncional que actúa sobre múltiples tipos de células que puede promover, bajo ciertas circunstancias, una respuesta aberrante, inhibiendo las respuestas miogénicas y regulando la remodelación de la MEC (*Figura 1*).³⁸

EFFECTOS DEL TRATAMIENTO DEL CÁNCER EN EL MÚSCULO

Efectos de la quimioterapia

Se sabe que la quimioterapia tiene efectos directos sobre el músculo, incluida la pérdida de masa magra y la reducción de su función contráctil.^{39,40} Varios estudios clínicos observacionales han mostrado un empeoramiento de la función física después de la quimioterapia que contribuye al síndrome de fatiga relacionada con el cáncer.⁴¹ Estudios recientes han demostrado, claramente, que la quimioterapia por sí misma es suficiente para inducir la atrofia muscular.^{42,43} Se ha mostrado, en modelos animales, que el uso de Folfiri (un esquema de quimioterapia común de 5-fluoro uracilo, leucovorina y CPT-11) es suficiente para reducir el peso muscular en comparación con los controles no tratados. Consistente con otros estudios previos, los autores determinaron que el desgaste muscular se asoció con una regulación positiva de ERK1/2 y p38 MAPK; asimismo, no se detectaron cambios en la

proteólisis dependiente de ubiquitina o en la expresión de miembros de la familia TGF β , pero se observó una marcada disminución en el contenido mitocondrial, asociado con anomalías a nivel del sarcómero y con un aumento en el número de fibras glucolíticas en el músculo de ratones tratados.⁴⁴ Otro estudio demostró, que la quimioterapia con cisplatino y doxorubicina produce una atrofia muscular significativa en ratones, presumiblemente a través de la activación de NF κ B que causa la degradación muscular.⁴³ Adicionalmente, la quimioterapia estimula el estrés oxidativo, lo que aumenta las especies reactivas de oxígeno en el músculo. Por otro lado, también indujo el aumento de las proteínas TGF- β , y miostatina, además de orientar el músculo hacia el catabolismo.^{45,46}

Existen estudios clínicos observacionales, principalmente en adultos, que reportan efectos musculares tardíos de fármacos empleados en quimioterapia, que incluyen L-asparaginasa, metotrexato y vincristina, y que se presentan como pérdida de músculo, fuerza o flexibilidad. La L-asparaginasa tiene un efecto inhibitorio sobre la síntesis proteica; mientras que el metotrexato y la vincristina, a través de sus efectos neurotóxicos, pueden contribuir a los efectos tardíos en el músculo a través de una disrupción de la unión neuromuscular.⁴⁷ Se ha informado una asociación entre la exposición a L-asparaginasa y la presencia de debilidad muscular.⁵ Además de lo anterior, los mismos autores encontraron que los supervivientes que fueron tratados con una dosis acumulada de metotrexato intratecal (≥ 215 mg/m²), presentaron un mayor riesgo de deterioro de la fuerza, de la eficiencia de la marcha y el rango de movimiento del tobillo en comparación con los que no recibieron metotrexato. En el mismo estudio, la restricción del rango del movimiento del tobillo también se observó asociado a una dosis acumulada de vincristina (≥ 39 mg/m²).⁵ Esto sugiere que tanto el tipo de quimioterapia como las dosis acumuladas empleadas, pueden contribuir al desarrollo de distintos grados de sarcopenia en los pacientes. Además, indirectamente, la quimioterapia puede causar fatiga, reduciendo la actividad física. Aunado a esto, debido a la rápida renovación de ciertos tejidos, la quimioterapia daña las células del tracto gastrointestinal, lo que ocasiona que los pacientes experimenten diarrea, náuseas, vómitos y mucositis; así una ingesta oral limitada, absorción reducida de nutrientes y pérdida de líquidos. Esta disminución en la ingesta de alimentos se acompaña de cambios en el apetito y el gusto.⁴⁰ Todo esto, en conjunto, induce un desbalance en el proceso de

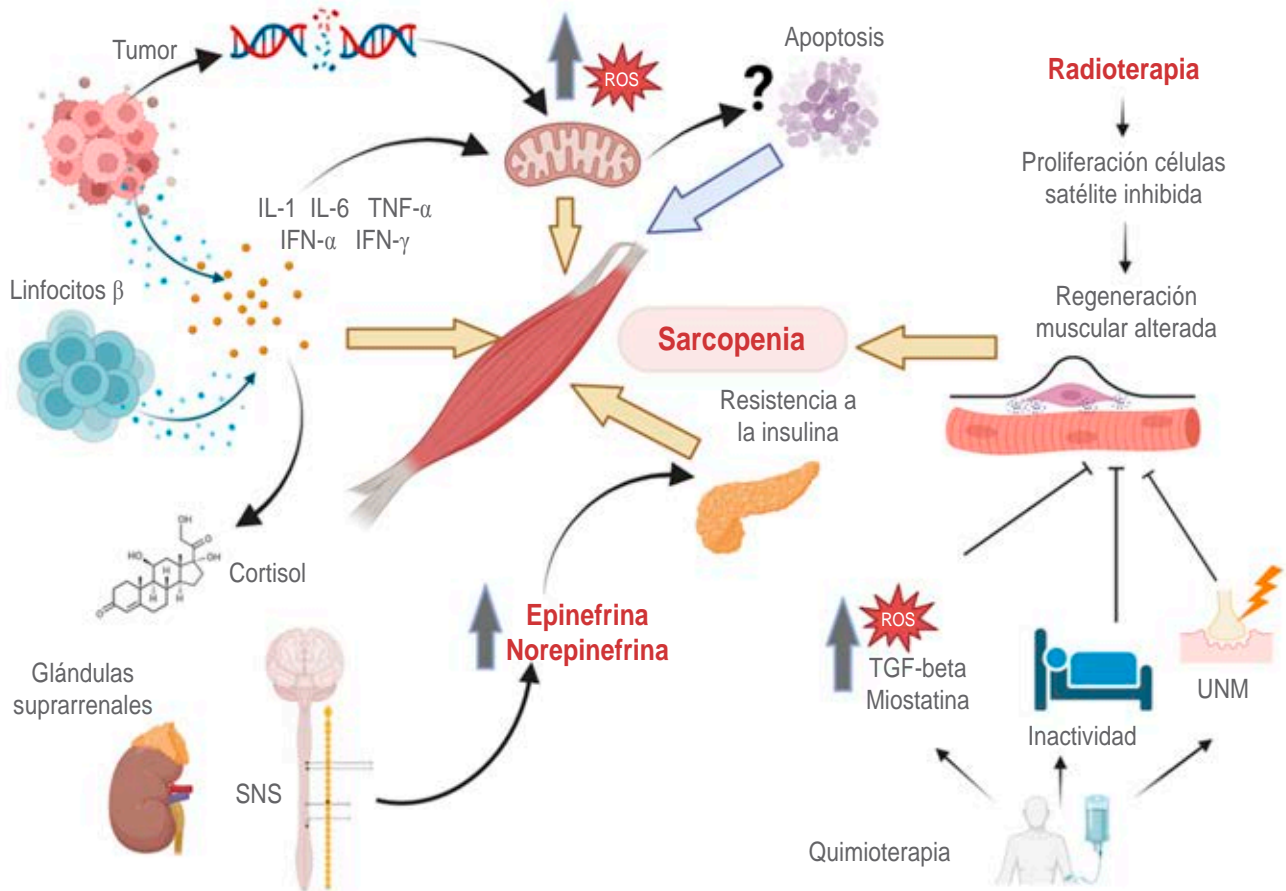


Figura 1: En flechas amarillas se señalan los mecanismos principales asociados a la sarcopenia en el cáncer. Las células tumorales y del huésped liberan citocinas proinflamatorias que tienen efectos catabólicos y activan al sistema nervioso simpático y a las suprarrenales con elevación subsecuente de catecolaminas, lo que provoca resistencia a la insulina y desgaste muscular. La radioterapia y la quimioterapia inhiben la proliferación de las células satélite en la regeneración muscular. La quimioterapia a través de la elevación de TGF-beta, miostatina, especies reactivas de oxígeno y otros mecanismos como la ruptura de la unión neuromuscular llevan a la alteración de la regeneración muscular. Las citocinas proinflamatorias y las lesiones del ADN mediadas por el tumor causan elevación de las especies reactivas de oxígeno en las mitocondrias, lo que altera la homeostasis energética de las células musculares y contribuye a la sarcopenia. Algunos autores han planteado la hipótesis (?) de que las mitocondrias participan en el inicio de la apoptosis a nivel del músculo esquelético; sin embargo, se trata de un mecanismo pendiente de estudiar más a fondo.²⁹ ROS = reactivas de oxígeno. SNS = sistema nervioso simpático. UNM = unión neuromuscular.

lesión/regeneración muscular. Todos estos mecanismos son comunes tanto a la población pediátrica como adulta con cáncer.

Existen deficiencias nutricionales asociadas a los factores mencionados previamente. Se ha descrito una deficiencia de hierro en el seguimiento de más de 50% de los pacientes que cursan con cáncer colorrectal, de pulmón y páncreas.⁴⁴ Aparentemente, esto se relaciona con que la inflamación crónica dificulta la absorción de hierro de la dieta y esto provoca

retención de hierro en las células reticuloendoteliales, al disminuir su biodisponibilidad. Lo anterior lleva a un impacto importante en el músculo debido a que el hierro participa como cofactor para poder generar el ATP que se requiere para la contracción muscular.⁴⁸ El hierro también regula directamente la biogénesis mitocondrial, además de ser indispensable en la actividad de varias enzimas mitocondriales que están involucradas en el ciclo de los ácidos tricarbónicos y la cadena de transporte de electrones.^{48,49}

Efectos de la radioterapia

En el caso de la radioterapia, la fisiopatología subyacente aún no está clara. La mayor parte de la evidencia disponible proviene de estudios en animales. Uno de los mecanismos observados fue una reducción de 70% en el número de células satelitales en ratas adultas jóvenes que recibieron ≥ 5 Gy de radiación.^{50,51} En experimentos de trasplante en músculos sometidos a ablación por radiación, se ha demostrado que las células satélite poseen una alta capacidad de autorrenovación⁵² y que se dividen en subpoblaciones cuya capacidad de autorrenovarse se ve disminuida como efecto de la radioterapia, lo cual ha sugerido que pudiera estar relacionado con los niveles reducidos de óxido nítrico que se documentaron después de la radiación.^{51,53} Otros efectos a largo plazo en el desgaste muscular pueden estar mediados por rupturas en el ADN.⁵¹ Se sabe que en respuesta a la radiación se activan los procesos de apoptosis y autofagia adicional a la proliferación y activación de las células satélite, lo cual se demostró a través de un modelo animal con fibrosis inducida por radioterapia.^{4,21,54}

En lo que se refiere a lo observado en estudios clínicos, se sabe que 80% de los pacientes que habían cursado con sarcomas en la niñez en una edad que oscilaba entre los tres, cinco y 10 años de edad continuaban mostrando aún atrofia del músculo y del tejido blando todavía a una mediana de 20 años después de la exposición a radioterapia para el tratamiento del cáncer, lo cual sugiere que el efecto de la radioterapia en el músculo continúa aún en la supervivencia.⁵⁵

Efectos del tratamiento paliativo y otros tratamientos

Los esteroides también se administran con frecuencia durante el tratamiento de los tumores de órganos sólidos, lo cual puede causar degradación de las proteínas musculares a través de los sistemas de señalización apoptótica mediada por mitocondrias y Fas, junto con complejo ubiquitina-proteosoma.^{31,56,57} Por otro lado, al disminuir la producción de IGF-1 y al aumentar la producción de miostatina, los esteroides inhiben la activación de las células satélite e inhiben la proliferación y diferenciación de los mioblastos lo que causa atrofia muscular.^{28,29,31}

Aproximadamente 70% de los pacientes de cáncer requerirán en algún momento de cuidados paliativos. Asimismo, en el caso de cáncer terminal es el único tratamiento que es factible ofrecer porque mejora el dolor, la astenia, la anorexia, la caquexia y los trastor-

nos psicológicos con el objetivo de mejorar la calidad de vida.⁵⁸ Se ha demostrado que en los pacientes con diferentes tipos de cáncer gastrointestinal que reciben cuidados paliativos, el desgaste muscular se comporta como un factor pronóstico negativo, con un predominio en el sexo masculino.⁵⁹ El dolor es uno de los síntomas más difíciles de tratar durante la etapa paliativa del cáncer. Se ha demostrado, a su vez, que el grado de sarcopenia y de dolor se encuentran asociados en diferentes poblaciones estudiadas como son las de enfermedades músculo-esqueléticas o en personas de edad avanzada.⁵⁹

Para el tratamiento del dolor en cáncer se utilizan inicialmente opioides débiles que se escalan posteriormente a opioides potentes (morfina, metadona, buprenorfina o fentanilo) así como neuromoduladores (pregabalina, carbamazepina) y antidepresivos (tricíclicos o duales). En el tratamiento con opioides, se conoce que la sarcopenia en sí misma incrementa el riesgo del uso de opioides por largo tiempo posterior a tratamientos quirúrgicos. Lo anterior contribuye a las dificultades para el control del dolor especialmente en pacientes con caquexia.^{58,59}

Recientemente se ha empleado también el uso de cannabinoides (CBD) en tratamiento paliativo del cáncer.⁶⁰ Se han realizado estudios en investigación en ratones con respecto a la expresión diferencial de los receptores de cannabinoides CB1 y CB2 y ha destacado que la expresión de CB2 mejora con el ejercicio al promover la capacidad regenerativa del músculo mediada por Pax7 y MyoD, lo cual alienta a explorar el CBD en el tratamiento de la sarcopenia en este grupo de pacientes.⁶¹

IMPACTO DE LA SARCOPENIA DURANTE EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER

La baja masa muscular, común en diferentes etapas del cáncer, es un predictor independiente de mala función física, menor calidad de vida, complicaciones quirúrgicas, progresión de la enfermedad y reducción de la supervivencia.^{4,62}

Una de las principales hipótesis de esta asociación con un menor grado de supervivencia es la propensión a la toxicidad en otros órganos y sistemas (renal, cardiovascular, gastrointestinal, etcétera) inducida por quimioterapia en pacientes con sarcopenia. En el contexto de la atrofia muscular, la medida tradicional de cálculo de la dosis basado en la superficie corporal posiblemente sobreestima la masa magra general y conduzca a una mayor toxicidad.⁵⁵

En un estudio realizado en el 2009, se encontró que la sarcopenia fue un predictor de toxicidad de la capecitabina en el cáncer de mama metastásico. Así, 50% de las pacientes que presentaron sarcopenia sufrieron toxicidad, en comparación con sólo 20% en pacientes no sarcopénicas.¹⁰ Del mismo modo, en otro estudio, en el 2015, se observó que de entre los pacientes con sarcoma tratados con quimioterapia basada en doxorubicina, los pacientes que cursaban con mayor grado de sarcopenia experimentaron una toxicidad grave más aguda; más toxicidad hematológica de grado 4 y más neutropenia febril.⁵⁵ Esta observación también se ha corroborado en cáncer de colon metastásico y cáncer de pulmón en adultos.⁹

IMPACTO DE LA SARCOPENIA EN LA SUPERVIVENCIA DEL CÁNCER

En los supervivientes de cáncer se conoce que la sarcopenia se asocia a limitación funcional, discapacidad física, mala calidad de vida y un incremento como tal de la mortalidad. Se ha reportado también la asociación del síndrome metabólico con hiperlipidemia y resistencia a la insulina con la presencia de sarcopenia en los pacientes supervivientes de cáncer. Además de ello, la sarcopenia en la supervivencia se asocia de forma independiente a un mayor riesgo cardiovascular y de evento vascular cerebral.⁶³

Al persistir este desgaste muscular, muchas veces de forma severa, se generan muchos impactos secundarios en el estado físico, psicosocial y en la capacidad laboral, llevando en conjunto a una mala calidad de vida.^{64,65}

En el caso de los pacientes pediátricos con cáncer, si bien tienen mayores índices de supervivencia que los adultos, experimentan múltiples secuelas en la etapa de supervivencia, dentro de las cuales se encuentran alteraciones renales, cardiovasculares, metabólicas y músculo-esqueléticas, las cuales impactan de forma notable su integración a la sociedad y su desempeño académico y laboral en la etapa de la juventud.^{62,66} Las estimaciones de prevalencia de sarcopenia oscilan entre 16 y 23% entre los supervivientes de cáncer en la infancia.⁶⁷ Aunque la fatiga relacionada con el cáncer, principalmente en niños y adolescentes, ciertamente mejora con el tiempo, en un subconjunto de supervivientes de cáncer, la fatiga y los bajos niveles de actividad continúan persistiendo años después del tratamiento.^{68,69} En el caso de los supervivientes de tumores sólidos en la infancia, los efectos tardíos musculares son más comunes en el

caso de los tumores de Wilms y el neuroblastoma, lo cual se deriva en gran parte de la necesidad de haber requerido dosis altas de radiación (> 30 Gy) en la infancia temprana.^{70,71}

DIFERENCIAS DE ACUERDO AL SEXO

La evidencia científica sugiere que un tipo de desgaste muscular que se presenta en cáncer avanzado denominado caquexia ocurre de manera diferente en los modelos femeninos con respecto a los masculinos. Se descubrió recientemente que la caquexia en ratones Min hembra no depende de la IL-6, a diferencia de lo que se había observado por años en el modelo macho.⁷² Además, las hembras con arresto de los ciclos menstruales exhiben pérdida de peso corporal y muscular durante el cáncer, mientras que las hembras con ciclos menstruales funcionales mantienen el peso corporal y tienen una carga tumoral reducida.⁷³ Se han encontrado mejores resultados en el tamaño del músculo al aumentar el contenido de las mitocondrias en ratones macho, pero no así en los ratones hembra.⁷⁴ Por otro lado, desde el punto de vista clínico, las mujeres aparentemente presentan menor grado de pérdida corporal y muscular en comparación con los hombres, y la evidencia orienta a que su organismo responde en forma distinta frente a los tumores. Con base en lo anterior, es importante realizar más estudios en lo que se incluya ambos sexos en los estudios tanto clínicos como preclínicos.

CONCLUSIONES

Se ha subestimado la necesidad de mantener un estado óptimo del tejido muscular; sin embargo, este aspecto ha adquirido cada vez mayor relevancia por la creciente evidencia científica en lo que se refiere a sus implicaciones en la salud a nivel metabólico, endocrinológico, gastrointestinal y neurológico. La sarcopenia se ha asociado a enfermedades devastadoras como el cáncer e incluso se ha reconocido ya recientemente como un factor pronóstico relacionado con la mortalidad en estos pacientes. Uno de los mecanismos más importantes relacionados con este fenómeno se estima que tiene que ver con el incremento de la toxicidad relacionada con la quimioterapia a diferentes niveles, lo cual obliga a los oncólogos a modificar los esquemas y las dosis de tratamiento, situación que eleva el índice de fallas de respuesta al mismo, elevando así el riesgo de muerte asociada a cáncer. Por otro lado, es esta relación bidireccional, es decir, el

efecto que a su vez tiene el músculo sobre los demás órganos y sistemas lo que abre la puerta para mejorar el pronóstico del cáncer a través de mejorar la salud muscular. El equilibrio que se requiere para mantener la homeostasis muscular queda al descubierto con la información disponible de los mecanismos celulares y moleculares conocidos asociados al proceso de desgaste muscular, pues existen múltiples fenómenos inflamatorios, energéticos y metabólicos relacionados entre sí que pueden actuar hasta cierto punto a favor de la regeneración muscular o bien comenzar a actuar en detrimento del mismo al favorecer el desgaste, todo esto en respuesta a cambios que ocurren en el microambiente del tejido muscular. Es importante investigar más al respecto para poder contextualizar dicho conocimiento y lograr establecer intervenciones terapéuticas efectivas.

Referencias

- Lee JH, Jun HS. Role of myokines in regulating skeletal muscle mass and function. *Front Physiol.* 2019; 10: 42. Available in: <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00042>
- Chen W, Wang L, You W, Shan T. Myokines mediate the cross talk between skeletal muscle and other organs. *J Cell Physiol.* 2021; 236 (4): 2393-2412. Available in: <https://doi.org/10.1002/jcp.30033>
- Peixoto da Silva S, Santos JMO, Costa ESMP, Gil da Costa RM, Medeiros R. Cancer cachexia and its pathophysiology: links with sarcopenia, anorexia and asthenia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2020; 11 (3): 619-635. Available in: <https://doi.org/10.1002/jcsm.12528>
- Ryan AM, Power DG, Daly L, Cushen SJ, Ni Bhuachalla E, Prado CM. Cancer-associated malnutrition, cachexia and sarcopenia: the skeleton in the hospital closet 40 years later. *Proc Nutr Soc.* 2016; 75 (2): 199-211. Available in: <https://doi.org/10.1017/S002966511500419X>
- Ness KK, Hudson MM, Pui CH, Green DM, Krull KR, Huang TT et al. Neuromuscular impairments in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: associations with physical performance and chemotherapy doses. *Cancer.* 2012; 118 (3): 828-838. Available in: <https://doi.org/10.1002/cncr.26337>
- Khal J, Wyke SM, Russell ST, Hine AV, Tisdale MJ. Expression of the ubiquitin-proteasome pathway and muscle loss in experimental cancer cachexia. *Br J Cancer.* 2005; 93 (7): 774-780. Available in: <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602780>
- White JP, Baynes JW, Welle SL, Kostek MC, Matesic LE, Sato S et al. The regulation of skeletal muscle protein turnover during the progression of cancer cachexia in the *Apc(Min/+)* mouse. *PLoS One.* 2011; 6 (9): e24650. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0024650>
- Hartman A, Van den Bos C, Stijnen T, Pieters R. Decrease in peripheral muscle strength and ankle dorsiflexion as long-term side effects of treatment for childhood cancer. *Pediatr Blood Cancer.* 2008; 50 (4): 833-837. Available in: <https://doi.org/10.1002/pbc.21325>
- Global Burden of Disease Cancer C, Kocarnik JM, Compton K, Dean FE, Fu W, Gaw BL et al. Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life Years for 29 Cancer Groups From 2010 to 2019: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *JAMA Oncol.* 2022; 8 (3): 420-444.
- Bauer J, Morley JE, Schols A, Ferrucci L, Cruz-Jentoft AJ, Dent E et al. Sarcopenia: a time for action. An SCWD position paper. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2019; 10 (5): 956-961. Available in: <https://doi.org/10.1002/jcsm.12483>
- Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyere O, Cederholm T, Cooper C et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019; 48 (4): 601. Available in: <https://doi.org/10.1093/ageing/afz046>
- Xu J, Wan CS, Ktoris K, Reijnierse EM, Maier AB. Sarcopenia Is Associated with Mortality in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gerontology.* 2022; 68 (4): 361-376. Available in: <https://doi.org/10.1159/000517099>
- Ritz A, Lurz E, Berger M. Sarcopenia in children with solid organ tumors: an instrumental era. *Cells.* 2022; 11 (8): 1278. Available in: <https://doi.org/10.3390/cells11081278>
- Ormsbee MJ, Prado CM, Ilich JZ, Purcell S, Siervo M, Folsom A, Panton L. Osteosarcopenic obesity: the role of bone, muscle, and fat on health. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2014; 5 (3): 183-192. Available in: <https://doi.org/10.1007/s13539-014-0146-x>
- Waters DL, Baumgartner RN. Sarcopenia and obesity. *Clin Geriatr Med.* 2011; 27 (3): 401-421. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.cger.2011.03.007>
- Villasenor A, Ballard-Barbash R, Baumgartner K, Baumgartner R, Bernstein L, McTiernan A et al. Prevalence and prognostic effect of sarcopenia in breast cancer survivors: the HEAL Study. *J Cancer Surviv.* 2012; 6 (4): 398-406. Available in: <https://doi.org/10.1007/s11764-012-0234-x>
- Williams AM, Krull KR, Howell CR, Banerjee P, Brinkman TM, Kaste SC et al. Physiologic frailty and neurocognitive decline among young-adult childhood cancer survivors: a prospective study from the St Jude Lifetime cohort. *J Clin Oncol.* 2021; 39 (31): 3485-3495. Available in: <https://doi.org/10.1200/JCO.21.00194>
- Tomlinson D, Zupanec S, Jones H, O'Sullivan C, Hesser T, Sung L. The lived experience of fatigue in children and adolescents with cancer: a systematic review. *Support*

- Care Cancer. 2016; 24 (8): 3623-3631. Available in: <https://doi.org/10.1007/s00520-016-3253-8>
19. Prado CM, Baracos VE, McCargar LJ, Reiman T, Mourtzakis M, Tonkin K et al. Sarcopenia as a determinant of chemotherapy toxicity and time to tumor progression in metastatic breast cancer patients receiving capecitabine treatment. *Clin Cancer Res*. 2009; 15 (8): 2920-2926. Available in: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-2242>
 20. Cao A, Ferrucci LM, Caan BJ, Irwin ML. Effect of exercise on sarcopenia among cancer survivors: a systematic review. *Cancers (Basel)*. 2022; 14 (3). Available in: <https://doi.org/10.3390/cancers14030786>
 21. Prado CM, Cushen SJ, Orsso CE, Ryan AM. Sarcopenia and cachexia in the era of obesity: clinical and nutritional impact. *Proc Nutr Soc*. 2016; 75 (2): 188-198. Available in: <https://doi.org/10.1017/S0029665115004279>
 22. Brown JL, Lee DE, Rosa-Caldwell ME, Brown LA, Perry RA, Haynie WS et al. Protein imbalance in the development of skeletal muscle wasting in tumour-bearing mice. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018; 9 (5): 987-1002. Available in: <https://doi.org/10.1002/jcsm.12354>
 23. Bechet D, Tassa A, Taillandier D, Combaret L, Attaix D. Lysosomal proteolysis in skeletal muscle. *Int J Biochem Cell Biol*. 2005; 37 (10): 2098-2114. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2005.02.029>
 24. Glick D, Barth S, Macleod KF. Autophagy: cellular and molecular mechanisms. *J Pathol*. 2010; 221 (1): 3-12. Available in: <https://doi.org/10.1002/path.2697>
 25. Pettersen K, Andersen S, Degen S, Tadini V, Grosjean J, Hatakeyama S et al. Cancer cachexia associates with a systemic autophagy-inducing activity mimicked by cancer cell-derived IL-6 trans-signaling. *Sci Rep*. 2017; 7 (1): 2046. Available in: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-02088-2>
 26. Kraft CS, LeMoine CM, Lyons CN, Michaud D, Mueller CR, Moyes CD. Control of mitochondrial biogenesis during myogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2006; 290 (4): C1119-1127. Available in: <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00463.2005>
 27. Mallard J, Hucteau E, Charles AL, Bender L, Baeza C, Pelissie M et al. Chemotherapy impairs skeletal muscle mitochondrial homeostasis in early breast cancer patients. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2022; 13 (3): 1896-1907. Available in: <https://doi.org/10.1002/jcsm.12991>
 28. Berg HE, Eiken O, Miklavcic L, Mekjavic IB. Hip, thigh and calf muscle atrophy and bone loss after 5-week bedrest inactivity. *Eur J Appl Physiol*. 2007; 99 (3): 283-289. Available in: <https://doi.org/10.1007/s00421-006-0346-y>
 29. Evans WJ. Skeletal muscle loss: cachexia, sarcopenia, and inactivity. *Am J Clin Nutr*. 2010; 91 (4): 1123S-1127S. Available in: <https://doi.org/10.3945/ajcn.2010.28608A>
 30. Costelli P, Muscaritoli M, Bossola M, Penna F, Reffo P, Bonetto A et al. IGF-1 is downregulated in experimental cancer cachexia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2006; 291 (3): R674-683. Available in: <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00104.2006>
 31. Dirks-Naylor AJ, Griffiths CL. Glucocorticoid-induced apoptosis and cellular mechanisms of myopathy. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2009; 117 (1-3): 1-7. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.jsmb.2009.05.014>
 32. Sambasivan R, Tajbakhsh S. Adult skeletal muscle stem cells. *Results Probl Cell Differ*. 2015; 56: 191-213. Available in: https://doi.org/10.1007/978-3-662-44608-9_9
 33. Michele DE. Mechanisms of skeletal muscle repair and regeneration in health and disease. *FEBS J*. 2022; 289 (21): 6460-6462. Available in: <https://doi.org/10.1111/febs.16577>
 34. Bentzinger CF, Wang YX, Dumont NA, Rudnicki MA. Cellular dynamics in the muscle satellite cell niche. *EMBO Rep*. 2013; 14 (12): 1062-1072. Available in: <https://doi.org/10.1038/embor.2013.182>
 35. Tedesco FS, Dellavalle A, Diaz-Manera J, Messina G, Cossu G. Repairing skeletal muscle: regenerative potential of skeletal muscle stem cells. *J Clin Invest*. 2010; 120 (1): 11-19. <https://doi.org/10.1172/JCI40373>
 36. Kim J, Lee J. Role of transforming growth factor-beta in muscle damage and regeneration: focused on eccentric muscle contraction. *J Exerc Rehabil*. 2017; 13 (6): 621-626. Available in: <https://doi.org/10.12965/jer.1735072.536>
 37. Ballinger TJ, Thompson WR, Guise TA. The bone-muscle connection in breast cancer: implications and therapeutic strategies to preserve musculoskeletal health. *Breast Cancer Res*. 2022; 24 (1): 84. Available in: <https://doi.org/10.1186/s13058-022-01576-2>
 38. Davis MP, Panikkar R. Sarcopenia associated with chemotherapy and targeted agents for cancer therapy. *Ann Palliat Med*. 2019; 8 (1): 86-101. Available in: <https://doi.org/10.21037/apm.2018.08.02>
 39. Marques VA, Ferreira-Junior JB, Lemos TV, Moraes RF, Junior JRS, Alves RR et al. Effects of chemotherapy treatment on muscle strength, quality of life, fatigue, and anxiety in women with breast cancer. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17 (19): 7289. Available in: <https://doi.org/10.3390/ijerph17197289>
 40. Braun TP, Szumowski M, Levasseur PR, Grossberg AJ, Zhu X, Agarwal A et al. Muscle atrophy in response to cytotoxic chemotherapy is dependent on intact glucocorticoid signaling in skeletal muscle. *PLoS One*. 2014; 9 (9): e106489. Available in: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0106489>
 41. Damrauer JS, Stadler ME, Acharyya S, Baldwin AS, Couch ME, Guttridge DC. Chemotherapy-induced muscle wasting: association with NF-kappaB and cancer cachexia. *Eur J Transl Myol*. 2018; 28 (2): 7590. Available in: <https://doi.org/10.4081/ejtm.2018.7590>
 42. Barreto R, Waning DL, Gao H, Liu Y, Zimmers TA, Bonetto A. Chemotherapy-related cachexia is

- associated with mitochondrial depletion and the activation of ERK1/2 and p38 MAPKs. *Oncotarget*. 2016; 7 (28): 43442-43460. Available in: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.9779>
43. Chen JL, Colgan TD, Walton KL, Gregorevic P, Harrison CA. The TGF-beta Signalling Network in Muscle Development, Adaptation and Disease. *Adv Exp Med Biol*. 2016; 900: 97-131. https://doi.org/10.1007/978-3-319-27511-6_5
 44. Yu Y, Feng XH. TGF-beta signaling in cell fate control and cancer. *Curr Opin Cell Biol*. 2019; 61: 56-63. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2019.07.007>
 45. Huang L, Li W, Lu Y, Ju Q, Ouyang M. Iron metabolism in colorectal cancer. *Front Oncol*. 2023; 13: 1098501. Available in: <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1098501>
 46. Okazaki Y, Hino K. Iron and cancer: a special issue. *Cancers (Basel)*. 2023; 15 (7): Available in: <https://doi.org/10.3390/cancers15072097>
 47. Wyart E, Hsu MY, Sartori R, Mina E, Rausch V, Pierobon ES et al. Iron supplementation is sufficient to rescue skeletal muscle mass and function in cancer cachexia. *EMBO Rep*. 2022; 23 (4): e53746. Available in: <https://doi.org/10.15252/embr.202153746>
 48. Arpke RW, Shams AS, Collins BC, Larson AA, Lu N, Lowe DA et al. Preservation of satellite cell number and regenerative potential with age reveals locomotory muscle bias. *Skelet Muscle*. 2021; 11 (1): 22. Available in: <https://doi.org/10.1186/s13395-021-00277-2>
 49. Fukada SI, Higashimoto T, Kaneshige A. Differences in muscle satellite cell dynamics during muscle hypertrophy and regeneration. *Skelet Muscle*. 2022; 12 (1): 17. Available in: <https://doi.org/10.1186/s13395-022-00300-0>
 50. Dumont NA, Bentzinger CF, Sincennes MC, Rudnicki MA. Satellite cells and skeletal muscle regeneration. *Compr Physiol*. 2015; 5 (3): 1027-1059. Available in: <https://doi.org/10.1002/cphy.c140068>
 51. Zeng X, Xie L, Ge Y, Zhou Y, Wang H, Chen Y, et al. Satellite cells are activated in a rat model of radiation-induced muscle fibrosis. *Radiat Res*. 2022; 197 (6): 638-649. Available in: <https://doi.org/10.1667/RADE-21-00183.1>
 52. Caiozzo VJ, Giedzinski E, Baker M, Suarez T, Izadi A, Lan M, et al. The radiosensitivity of satellite cells: cell cycle regulation, apoptosis and oxidative stress. *Radiat Res*. 2010; 174 (5): 582-589. Available in: <https://doi.org/10.1667/RR2190.1>
 53. Paulino AC, Wen BC, Brown CK, Tannous R, Mayr NA, Zhen WK et al. Late effects in children treated with radiation therapy for Wilms' tumor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000; 46 (5): 1239-1246. Available in: [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(99\)00534-9](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(99)00534-9)
 54. D'Souza D, Roubos S, Larkin J, Lloyd J, Emmons R, Chen H et al. The late effects of radiation therapy on skeletal muscle morphology and progenitor cell content are influenced by diet-induced obesity and exercise training in male mice. *Sci Rep*. 2019; 9 (1): 6691. Available in: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-43204-8>
 55. Jung HW, Kim JW, Kim JY, Kim SW, Yang HK, Lee JW et al. Effect of muscle mass on toxicity and survival in patients with colon cancer undergoing adjuvant chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2015; 23 (3): 687-694. Available in: <https://doi.org/10.1007/s00520-014-2418-6>
 56. Schakman O, Gilson H, Thissen JP. Mechanisms of glucocorticoid-induced myopathy. *J Endocrinol*. 2008; 197 (1): 1-10. Available in: <https://doi.org/10.1677/JOE-07-0606>
 57. Chapman MA, Meza R, Lieber RL. Skeletal muscle fibroblasts in health and disease. *Differentiation*. 2016; 92 (3): 108-115. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.diff.2016.05.007>
 58. Case AA, Kullgren J, Anwar S, Pedraza S, Davis MP. Treating chronic pain with buprenorphine-the practical guide. *Curr Treat Options Oncol*. 2021; 22 (12): 116. Available in: <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1007/s11864-021-00910-8>
 59. Lin T, Dai M, Xu P, Sun L, Shu X, Xia X et al. Prevalence of sarcopenia in pain patients and correlation between the two conditions: a systematic review and meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc*. 2022; 23 (5): 902.e1-902.e20. Available in: <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.jamda.2022.02.005>
 60. Mucke M, Weier M, Carter C, Copeland J, Degenhardt L, Cuhls H et al. Systematic review and meta-analysis of cannabinoids in palliative medicine. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018; 9 (2): 220-234. Available in: <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1002/jcsm.12273>
 61. Schouten M, Dalle S, Koppo K. Molecular Mechanisms Through Which Cannabidiol May Affect Skeletal Muscle Metabolism, Inflammation, Tissue Regeneration, and Anabolism: A Narrative Review. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2022; 7(6): 745-757.
 62. Overholser LS, Callaway C. Preventive health in cancer survivors: what should we be recommending? *J Natl Compr Canc Netw*. 2018; 16 (10): 1251-1258. Available in: <https://doi.org/10.6004/jnccn.2018.7083>
 63. Pérez CDA, Allende PSR, Verastegui AE, Rivera FMM, Meneses GA, Herrera GA et al. Assessment and impact of phase angle and sarcopenia in palliative cancer patients. *Nutr Cancer*. 2017; 69 (8): 1227-1233. Available in: <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1080/01635581.2017.1367939>
 64. Ruiz-Casado A, Alvarez-Bustos A, de Pedro CG, Mendez-Otero M, Romero-Elias M. Cancer-related fatigue in breast cancer survivors: a review. *Clin Breast Cancer*. 2021; 21 (1): 10-25. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2020.07.011>
 65. Van Deuren S, Boonstra A, Van Dulmen-den Broeder E, Blijlevens N, Knoop H, Loonen J. Severe fatigue after treatment for childhood cancer. *Cochrane Database*

- Syst Rev. 2020; 3: CD012681. Available in: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012681.pub2>
66. Lee SJ, Park YJ, Cartmell KB. Sarcopenia in cancer survivors is associated with increased cardiovascular disease risk. *Support Care Cancer*. 2018; 26 (7): 2313-2321. Available in: <https://doi.org/10.1007/s00520-018-4083-7>
 67. Goodenough CG, Partin RE, Ness KK. Skeletal muscle and childhood cancer: where are we now and where we go from here. *Aging Cancer*. 2021; 2 (1-2): 13-35. Available in: <https://doi.org/10.1002/aac2.12027>
 68. Hockenberry-Eaton M, Hinds PS. Fatigue in children and adolescents with cancer: evolution of a program of study. *Semin Oncol Nurs*. 2000; 16 (4): 261-272; discussion 272-268. Available in: <https://doi.org/10.1053/sonu.2000.16577>
 69. Van Dijk-Lokkart EM, Steur LMH, Braam KI, Veening MA, Huisman J, Takken T et al. Longitudinal development of cancer-related fatigue and physical activity in childhood cancer patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2019; 66 (12): e27949. Available in: <https://doi.org/10.1002/pbc.27949>
 70. Paulino AC. Late effects of radiotherapy for pediatric extremity sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004; 60 (1): 265-274. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2004.02.001>
 71. Stokes CL, Stokes WA, Kalapurakal JA, Paulino AC, Cost NG, Cost CR et al. Timing of radiation therapy in pediatric Wilms tumor: a report from the national cancer database. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018; 101 (2): 453-461. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2018.01.110>
 72. Hetzler KL, Hardee JP, Puppa MJ, Narsale AA, Sato S, Davis JM et al. Sex differences in the relationship of IL-6 signaling to cancer cachexia progression. *Biochim Biophys Acta*. 2015; 1852 (5): 816-825. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2014.12.015>
 73. Hetzler KL, Hardee JP, LaVoie HA, Murphy EA, Carson JA. Ovarian function's role during cancer cachexia progression in the female mouse. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2017; 312 (5): E447-E459. Available in: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00294.2016>
 74. Wang X, Pickrell AM, Zimmers TA, Moraes CT. Increase in muscle mitochondrial biogenesis does not prevent muscle loss but increased tumor size in a mouse model of acute cancer-induced cachexia. *PLoS One*. 2012; 7 (3): e33426. Available in: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033426>