



## Penatalaksanaan Sindroma Kakeksia pada Kanker Kepala Leher

Rahmi Surayya<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Departemen THT-KL, Fakultas Kedokteran Universitas Malikussaleh,  
Lhokseumawe, 24351, Indonesia

\*Corresponding Author : [rahmisurayya@unimal.ac.id](mailto:rahmisurayya@unimal.ac.id)

### Abstrak

Sindroma kakeksia (*cachexia syndrome*) merupakan salah satu kondisi sering dialami oleh pasien kanker kepala dan leher. Prevalensi sindroma kakeksia pada kanker kepala dan leher mencapai 80%, bahkan 20%-30% kondisi ini ditemukan pada fase sebelum pengobatan. Hal ini terjadi karena menurunnya asupan makanan oral akibat lokasi tumor yang sering menimbulkan trismus, odinofagia, disfagia, dan/atau aspirasi. Namun demikian, diagnosis dan tatalaksana sindroma kakeksia pada pasien kanker kepala leher masih sering terabaikan sehingga berpengaruh terhadap efektivitas terapi kanker serta kualitas hidup pasien. Tujuan penulisan artikel ini untuk menjelaskan tentang penatalaksanaan sindroma kakeksia pada pasien kanker kepala leher.

**Kata Kunci :** Sindroma kakeksia, kanker kepala leher, tatalaksana sindroma kakeksia

### Abstract

*Cachexia syndrome often experienced by head and neck cancer patients. The prevalence of cachexia syndrome in head and neck cancer reaches 80%, about 20%-30% of this condition is found in the early phase. In head and neck cancer, cachexia syndrome starts by decreased of oral intake due to the location of the tumor which often causes trismus, odynophagia, dysphagia, and/or aspiration. However, the diagnosis and management of cachexia syndrome in head and neck cancer patients is still often neglected, thus affecting the effectiveness of cancer therapy and the patient's quality of life. The purpose of writing this article is to explain the management of cachexia syndrome in head and neck cancer patients.*

**Keywords :** Cachexia syndrome, head and neck cancer, the management of cachexia syndrome

## PENDAHULUAN

Sindroma kakeksia (*cachexia syndrome*) merupakan kumpulan gejala yang ditandai dengan kehilangan berat badan dan massa otot yang tidak terkontrol dan tidak diinginkan.<sup>1</sup> Istilah kakeksia berasal dari bahasa Yunani yaitu *kakòs* yang berarti jelek atau buruk dan *hexis* yang bermakna kondisi, keadaan, atau penampilan.<sup>4</sup> Sindroma kakeksia, disebut juga *cancer anorexia-cachexia syndrome* (CACS) atau kakeksia pada pasien kanker (*cancer cachexia*), menjadi persoalan serius karena berpengaruh pada proses pengobatan dan menurunnya *survival rate* pasien kanker (1,2,6-8).



Sindroma kakeksia ditemukan pada 60%-80% pasien kanker (2-4,9). Pada kanker kepala dan leher, kejadian kakeksia kanker berkisar 20%-30% pada fase sebelum pengobatan (11). Namun demikian, diagnosis dan tatalaksananya masih sering terabaikan (4,9). Prognosis pasien kanker menjadi jelek bila disertai dengan kakeksia. Fenomena yang sering didapat pada pasien kanker adalah menurunnya asupan makanan. Pada kanker kepala dan leher, menurunnya asupan makanan berkaitan dengan letak tumor dan pengaruh terapi anti-kanker seperti pembedahan, radioterapi, dan kemoterapi yang dapat mengganggu asupan nutrisi. Sebaliknya, asupan makanan berpengaruh terhadap morbiditas dan respon terapi pada pasien kanker. Keadaan ini menjadi siklus yang terus berulang dan sulit diselesaikan, asupan makanan kurang menyebabkan malnutrisi yang mengakibatkan peningkatan toksisitas terapi. Di sisi lain, tumor yang tidak diterapi dengan tepat menyebabkan malnutrisi yang lebih parah (2,6,8,10-13).

## **METODE**

Metode yang digunakan dalam penulisan ini artikel mengikuti kaidah ilmiah yang dilakukan secara sistematis untuk mengidentifikasi, mengevaluasi dan mensintesis hasil penelitian dan pemikiran para peneliti dan praktisi sebelumnya. Sumber pustaka yang digunakan dalam penyusunan artikel ini diperoleh melalui *database* elektronik seperti *Google Scholar*, *PubMeds*, *Science Direct*, *Scopus*, dan *Elsevier*.

## **PEMBAHASAN**

### **1. Sindroma Kakeksia**

Sindroma kakeksia merupakan gangguan metabolik kompleks yang berkaitan dengan penyakit dasar dan disertai kehilangan massa otot dengan atau tanpa kehilangan lipid. Gangguan ini bersifat multifaktorial, tidak bisa diperbaiki hanya dengan terapi konvensional, dan sering menimbulkan kegagalan fungsional progresif (9).

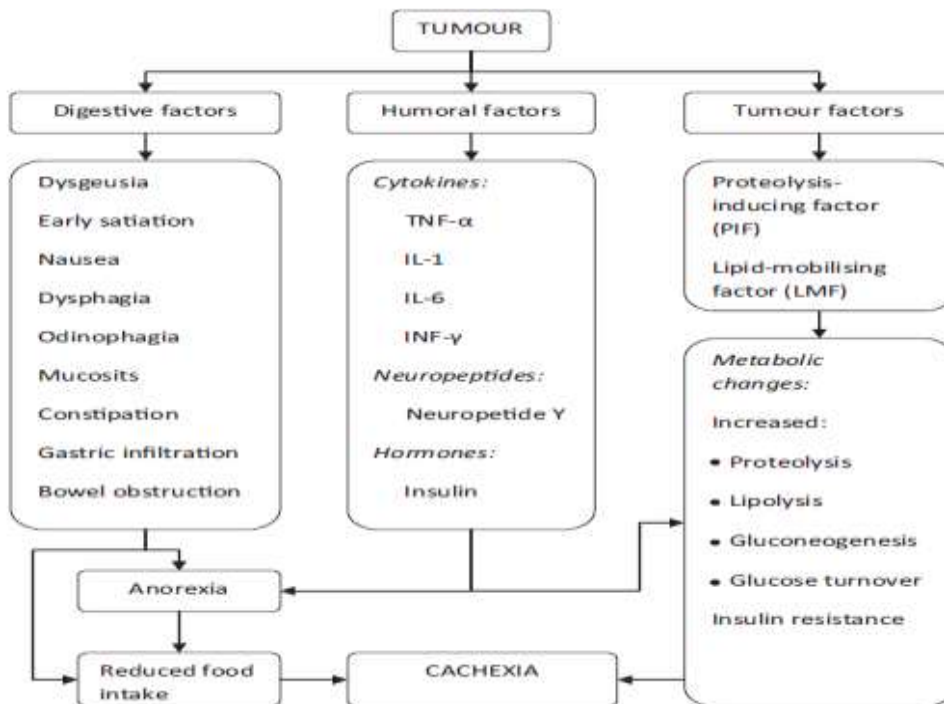
Pasien kanker kepala dan leher lebih sering mengalami sindroma kakeksia dibandingkan pasien dengan kanker di organ lain. Separuh dari pasien kanker kepala dan leher mengalami kakeksia yang bisa terjadi pada fase sebelum, selama, dan pasca terapi. Lokasi tumor menyebabkan pasien mengalami gangguan asupan makanan oral karena trismus, nyeri, disfagia, dan/atau aspirasi. Selama fase terapi dan pasca terapi,

pasien kanker dengan sindroma kakeksia bisa kehilangan berat badannya hingga 20% (2,6,11).

Letak tumor primer mempengaruhi kejadian sindroma kakeksia pada kanker. Kakeksia pada pasien kanker kepala dan leher sering ditemukan dengan kondisi tumor stadium III-IV, metastasis, dan pasien menjalani kemoterapi (2,4,11,15). Penelitian di Korea menunjukkan bahwa kakeksia pada kanker kepala leher tipe *squamous cell carcinoma* paling sering ditemukan pada pasien dengan tumor di orofaring (43,8%), laring (21,4%) dan hipolaring (17,7%) (2).

### 1.1 Patogenesis

Patogenesis kakeksia pada pasien kanker sangat kompleks dan multifaktorial (gambar 1).



**Gambar 1. Patogenesis Kakeksia pada Pasien Kanker (7)**

Tumor diduga dapat mengeluarkan zat tertentu dan sitokin penyebab kakeksia (4). Faktor pencernaan berkontribusi terhadap timbulnya kakeksia pada pasien kanker karena dapat mengurangi asupan makanan. Disgeusia, mual, disfagia, odinofagia, mukositis, konstipasi, dan malabsorpsi merupakan gejala klinis yang berkaitan langsung dengan saluran cerna (7).

Berbagai mekanisme terlibat dalam patogenesis kakeksia pada pasien kanker seperti anoreksia, penurunan aktivitas fisik, penurunan sekresi hormon anabolik, serta perubahan metabolisme protein, lipid, dan karbohidrat. Sitokin seperti *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- $\alpha$ ), *interleukin-1* (IL-1), IL-6, dan *interferon-gamma* (IFN- $\gamma$ ) berperan dalam etiologi kanker kakeksia (4,7,9,13).

Disregulasi neuropeptida (seperti neuropeptida faktor Y) dan pelepasan kortikotropin diduga menyebabkan efek oreksigenik dan anoreksigenik yang menimbulkan kakeksia. *Proteolysis-inducing factor* (PIF) dan *lipid-mobilizing factor* (LMF) merupakan protein spesifik yang disekresikan oleh tumor. Kedua protein ini menimbulkan efek katabolik langsung pada jaringan otot dan lipid (4). Sitokin dapat melewati sawar darah otak, berinteraksi dengan permukaan sel endotel otak dan menyebabkan pelepasan zat yang memengaruhi nafsu makan. Reseptor TNF- $\alpha$  dan IL-1 banyak terdapat di daerah hipotalamus, yang salah satu fungsinya untuk mengatur asupan makanan. TNF- $\alpha$ , (sebelumnya disebut *cachectin*) merupakan sitokin yang dapat menimbulkan anoreksia dan pengecilan otot secara langsung melalui jalur NF-kB. *Tumor necrosis factor-alpha* meningkatkan glukoneogenesis, lipolisis dan proteolisis, serta menurunkan sintesis protein, lipid dan glikogen. Pembentukan IL-1 dan ekspresi protein *uncoupling protein* (UCP) 2 dan UCP3 dalam otot juga diinduksi oleh TNF- $\alpha$  (7,9).

Konsentrasi IL-1 yang tinggi menimbulkan efek yang mirip dengan TNF- $\alpha$ . *Interleukin-1* menginduksi anoreksia pada pasien kanker dengan cara meningkatkan konsentrasi triptofan dalam plasma. Peningkatan triptofan menyebabkan peningkatan produksi serotonin yang menyebabkan pasien cepat merasa kenyang dan menekan rasa lapar. Kondisi ini terkait langsung dengan anoreksia pada pasien kanker (9).

Interleukin-6 merupakan mediator penting dalam sistem pertahanan tubuh melalui regulasi respon imunnya. Interleukin-6 meningkatkan transferin pada pasien kanker dan mengaktifasi STAT3. *Signal transducer and activators of transcription 3* merupakan protein yang berfungsi sebagai sinyal aktifator untuk menginduksi sitokin yang mengontrol perkembangan, proliferasi, diferensiasi, dan homeostasis sel. Protein STAT3 ini juga bisa diaktifkan oleh sel kanker dan sepsis steril. Aktivasi STAT3 memicu terjadinya pengecilan otot pada pasien kanker (9).

## 1.2. Diagnosis

### 1.2.1. Tanda dan Gejala

Gambaran klinis kakeksia pada pasien kanker sangat beragam sehingga sulit menentukan definisi dan batasan yang tepat untuk menetapkan kriteria diagnosis (10,12,14). Tanda dan gejala khas kakeksia pada pasien kanker seperti tertera dalam tabel 1 dibawah ini :

Tabel 1. Karakteristik Kakeksia pada Pasien Kanker (12)

No	Studi	Kriteria
1	Fearon <i>et al.</i>	ada 2 dari 3 kriteria: 1) penurunan berat badan ( $\geq 10\%$ ) 2) asupan makanan kurang ( $\leq 1500$ kkal/hari) 3) inflamasi sistemik (CRP $\geq 10$ mg/L)
2	Evans <i>et al.</i>	penurunan berat badan $> 5\%$ dalam 12 bulan dan ada penyakit kronis dasar <b>atau</b> BMI $< 20$ <b>dan</b> 3 dari 5 kriteria berikut: 1) Biokimia darah tidak normal a. CRP $> 5$ mg/L b. Hb $< 12$ g/dL c. Albumin $< 3,2$ g/dL 2) <i>Fatigue</i> 3) Anoreksia 4) Kekuatan otot menurun 5) Cadangan massa otot berkurang
3	EPCRC	Penurunan berat badan $> 5\%$ dalam 6 bulan <b>dan/atau</b> penurunan berat badan $> 2\%$ dan BMI $< 20$ <b>dan/atau</b> penurunan berat badan $> 2\%$ dan sarkopenia

Keterangan:

EPCRC: *European Palliative Care Research Collaborative*

CRP: *C-reactive protein*

### 1.2.2. Pemeriksaan Fisik dan Tambahan

Sindroma kakeksia merupakan penyakit multidimensional yang membutuhkan serangkaian pemeriksaan untuk menilai kondisi spesifik pasien (7,13). Pemeriksaan fisik yang dinilai meliputi :

#### A. Status Nutrisi

Penilaian status nutrisi penting dilakukan untuk mengidentifikasi gangguan nutrisi pada pasien kanker. Penilaian status nutrisi dimulai dari skrining yang bisa dilakukan oleh ahli gizi dan tenaga kesehatan lainnya dengan menggunakan alat skrining gizi seperti *Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA)*, *Mini-Nutritional*

*Assessment* (MNA), *Malnutrition Screening Tool* (MST), *Malnutrition Universal Screening Tool* (MUST), dan *Nutritional Risk Screening-2002* (NRS-2002). Alat ini sudah divalidasi di banyak negara (5,8,12,13). Spesifisitas dan sensitivitas alat ini memang masih menjadi perdebatan, namun terbukti bermanfaat untuk deteksi dini malnutrisi yang mengarah ke kakeksia pada pasien kanker (12).

Pemeriksaan antropometri sederhana yang dapat dilakukan untuk menilai status nutrisi antara lain menghitung BMI dan mengukur lingkaran lengan atas (5,13). *Body mass index* merupakan angka yang menunjukkan proporsi berat badan menurut tinggi badan. Nilai BMI kurang dari 20 menunjukkan adanya gangguan nutrisi (7). BMI berkorelasi positif dengan *survival rate*. Pasien dengan BMI normal memiliki prognosis lebih baik dibandingkan pasien BMI rendah dalam menjalani kemoterapi dan radioterapi pada kanker kepala dan leher (13,16,17).

#### B. Penilaian Massa Tubuh

Massa tubuh terdiri dari cairan, lemak (*fatty mass*), dan otot (*free fatty mass*). Komposisi lemak dan otot penting untuk evaluasi perkembangan penyakit dan dampak terapi. Kehilangan massa otot merupakan salah satu ciri khas kakeksia sehingga komposisi otot harus dinilai secara berkala untuk mengidentifikasi tingkat kehilangan massa otot. Massa otot dapat diukur dengan berbagai cara seperti dengan menggunakan *Computed Tomography* (CT), *Magnetic Resonance Imaging* (MRI), *dual Energi X-ray Absorptiometry* (DXA), *Bio-Impedance Analysis* (BIA), dan antropometri dengan cara mengukur lingkaran lengan atas. Kekuatan otot dianggap sebagai manifestasi kasar dari massa otot dan mungkin indikator kakeksia yang lebih baik daripada aktivitas fisik secara keseluruhan. Kehilangan massa otot berat dapat meningkatkan kemotoksitas pasien yang menjalani kemoterapi yang pada akhirnya menurunkan *survival rate* dan kualitas hidup (12,15,18).

Pemeriksaan tambahan yang penting dilakukan meliputi : (12,19-21)

#### A. Penilaian Kualitas Hidup dan Kondisi Psikis

Salah satu aspek yang sering diabaikan pada pasien kanker kakeksia adalah psikososialnya. Kehilangan berat badan masif sering menimbulkan emosi negatif sehingga berpengaruh terhadap psikososialnya. Perubahan penampilan fisik menyebabkan perubahan persepsi diri dan bahkan rasa malu yang pada akhirnya

membuat pasien menarik diri dari lingkungan sosial. Penilaian terhadap psikososial pasien biasanya dilakukan bersamaan dengan kualitas hidup pasien (12,19-21).

**B. Biomarker**

Biomarker berperan untuk mengidentifikasi pasien kakeksia dan sekaligus menentukan stadiumnya. Beberapa biomarker kakeksia antara lain CRP, albumin, hemoglobin, *interleukin-1α*, *interleukin-1β*, *interleukin-6*, *interferon-γ*, *interleukin-8*, *tumor necrosis factor-α* (12,22). Penelitian di Finlandia menunjukkan separuh penderita kanker kepala leher dengan kakeksia mengalami peningkatan CRP (12).

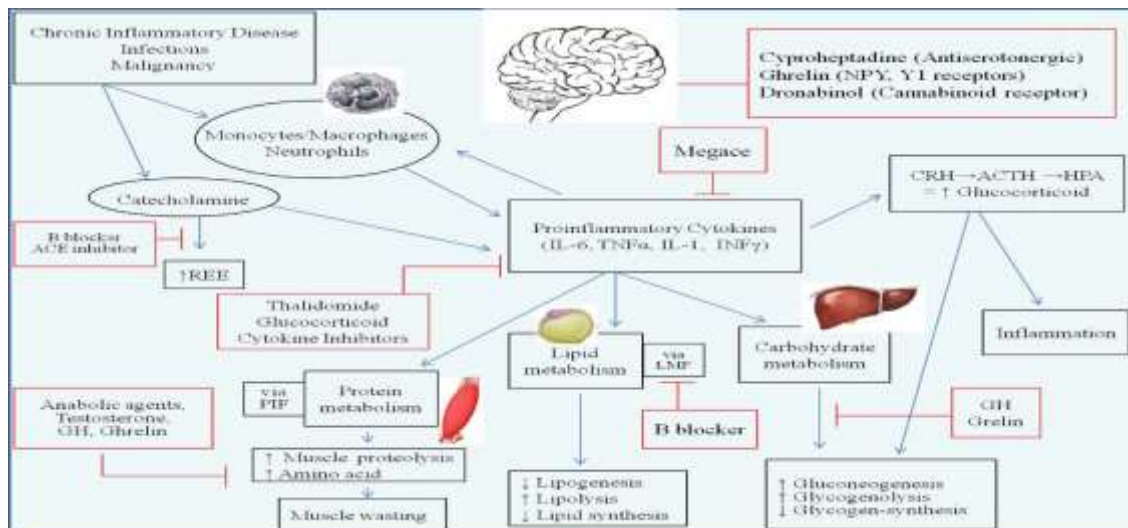
**1.3 Terapi**

Tujuan terapi sindroma kakeksia antara lain untuk meningkatkan massa tubuh, mengatasi anoreksia, meningkatkan kualitas hidup, dan menurunkan sitokin proinflamasi. Untuk mencapai tujuan ini, terapi dapat dilakukan melalui farmakologi (medikamentosa), nutrisi, latihan fisik, dan psikososial (12).

**1.3.1 Farmakologi**

Sindroma kakeksia pada pasien kanker kepala leher sangat kompleks, sehingga terapinya juga sulit. Kombinasi terapi farmakologi, suplemen nutrisi, dan latihan fisik dinilai efektif untuk mencegah dan mengobati kakeksia pada kanker kepala leher (23).

Gambar 4. Menunjukkan beberapa obat dan mekanisme kerjanya pada terapi sindroma kakeksia

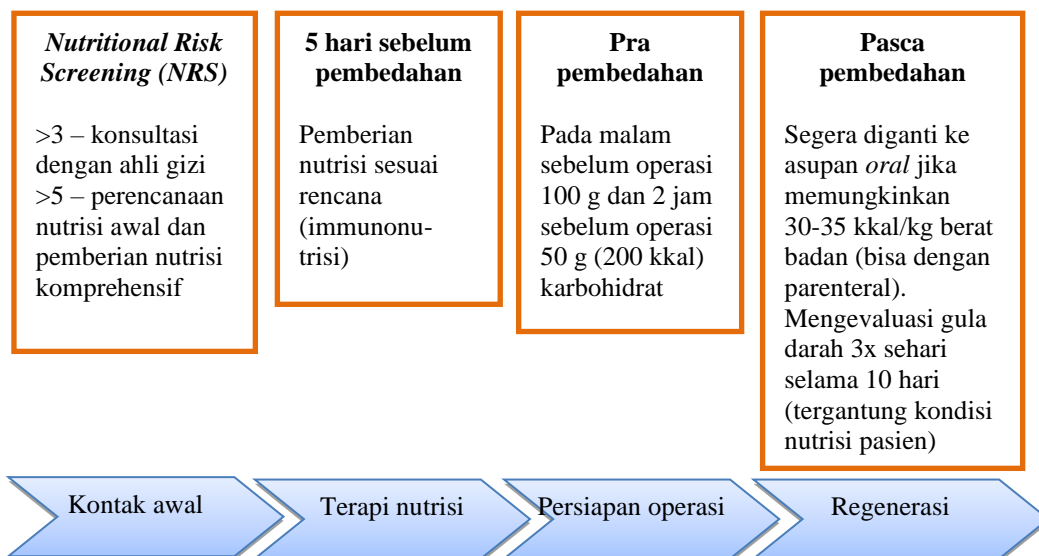


Gambar 4. Terapi farmokologi sesuai mekanisme kakeksia pada pasien kanker. GH: Growth Hormone; NPY: Hypothalamic Neuropeptide Y; LMF: Lipid Mobilizing Factor; PIF: Proteolysis Inducing Factor; CRH: Corticotropin Releasing Hormone; ACTH: adrenocorticotropin; HPA: Hypothalamic-Pituitary-adrenal Axis; REE: Resting Energy Expenditure; IL-6: Interleukin-6; TNF-α: Tumor Necrosis Factor Alpha; IL-1: Interleukin-1; INFγ: Interferon gamma; ↑: increase; ↓: decrease; menghambat: ⊥ (23)

### 1.3.2 Nutrisi

Terapi nutrisi berperan penting untuk keberhasilan pengobatan kanker dan *survival* pasien. Asupan nutrisi pada pasien kanker kepala dan leher biasanya berkurang. Hal ini dipengaruhi oleh letak tumor yang dapat menghambat saluran pencernaan. Berkurangnya asupan nutrisi juga dipengaruhi oleh respon inang terhadap tumor dan pengobatan kanker. Dalam hal ini, pemantauan nutrisi berkala dan terapi nutrisi penting dilakukan (6).

Terapi nutrisi menjelang pembedahan pada pasien kanker kepala leher diperlukan untuk menunjang proses penyembuhan luka. Pemberian nutrisi pra bedah dapat menurunkan kejadian infeksi pasca bedah dan mengurangi masa rawatan di rumah sakit pada pasien kanker kepala leher (6,8). Terapi nutrisi pada pasien kanker kepala dan leher yang akan menjalani pembedahan dapat dilakukan seperti pada gambar 5.



**Gambar 5. Terapi Nutrisi pada Pasien Kanker Kepala dan Leher (6)**

Beberapa komponen nutrisi tambahan yang dianjurkan untuk pasien kanker seperti *L-carnitine*, dan *omega-3 fatty acids*. Beberapa penelitian tentang efek *L-carnitine*, dan *omega-3 fatty acids* pada pasien kanker sejauh ini menunjukkan hasil yang baik. Pemberian nutrisi dapat dilakukan secara parenteral bila nutrisi enteral tidak dapat dilakukan (12).



### **1.3.3 Latihan Fisik**

Latihan fisik merupakan tatalaksana nonfarmakologis yang dapat meningkatkan kekuatan otot dan memperbaiki fungsi metabolisme pada orang sehat dan sakit. Pada pasien kanker kepala dan leher, latihan fisik berpotensi menjadi strategi yang menjanjikan untuk pencegahan dan pengobatan kakeksia. Latihan fisik terbukti mampu meningkatkan FFM, meningkatkan kekuatan dan fungsi otot, serta mengurangi kelelahan (*fatigue*). Latihan fisik menstimulasi zat antiinflamasi seperti sitokin IL-10, IL-1ra (reseptor IL-1 antagonis), sTNF-r1 dan sTNF-r2 (reseptor TNF) sehingga efektif untuk memperlambat atau mencegah kakeksia pada pasien kanker kepala leher (24).

### **1.3.4 Psikososial**

Kakeksia pada pasien kanker kepala dan leher mempengaruhi semua domain biopsikososial pasien. Perubahan biologi menyebabkan penurunan berat badan yang berdampak pada citra diri, harga diri, dan sosialisasi karena adanya perubahan penampilan. Selain itu, dampak kakeksia pada pasien kanker kepala dan leher ikut mempengaruhi keluarga pasien. Pada umumnya keluarga khawatir dengan penurunan BB pasien yang tidak terkontrol, sehingga berusaha memaksa pasien untuk makan lebih banyak. Di sisi lain, pasien kanker dengan kakeksia mengalami anoreksia yang disebabkan oleh faktor kahektik dari tumor. Dalam kondisi ini, pasien menggunakan berbagai taktik untuk menghindari konflik dengan keluarganya, seperti berbohong dan menghindar (isolasi) (25).

Dukungan psikososial mampu mengurangi kesulitan dan konflik keluarga, mendukung *self-efficacy*, mencegah keinginan pasien untuk isolasi, dan meningkatkan citra diri dan keinginan untuk berobat. Intervensi psikologi dan strategi *reframing* kognitif dapat dilakukan untuk mendorong pasien memperbaiki kebiasaan makan. *Reframing* kognitif menekankan bahwa pasien perlu makan karena butuh (bukan hanya karena ingin) untuk menjaga stamina sehingga mampu mentoleransi efek samping kemoterapi dan mendapatkan hasil pengobatan yang lebih baik (25).

## **KESIMPULAN**

Kakeksia merupakan kondisi kehilangan berat badan dan massa otot tidak terkontrol yang sering dialami oleh pasien kanker kepala dan leher. Kakeksia menjadi persoalan serius karena berkaitan dengan pilihan terapi dan *survival rate* dan

mempengaruhi toleransi kemoradiasi. Kejadian kakeksia pada pasien kanker kepala leher berkisar 60%-80% dan menjadi penyebab kematian pada 20%-30% pasien. Gambaran klinis kakeksia pada kanker kepala leher sangat beragam dengan gejala utama meliputi penurunan berat badan, kehilangan selera makan, serta kehilangan massa otot dan lipid. Pemeriksaan fisik dan tambahan untuk menegakkan diagnosis kakeksia pada pasien kanker kepala leher meliputi status nutrisi dan penilaian massa tubuh. Pemeriksaan tambahan yang diperlukan termasuk penilaian kualitas hidup dan kondisi psikis, serta pemeriksaan biomarker. Tatalaksana kakeksia pada pasien kanker kepala leher bersifat multidimensional, meliputi terapi farmakologi, nutrisi, latihan fisik, dan psikososial.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Fabbro E Del, Inui A, Strasser F. Overview of cancer cachexia. In: Fabbro E Del, Inui A, Strasser F, eds. Pocket books for cancer supportive care cancer cachexia. London: Springer Healthcare Ltd; 2014. p. 1-5.
2. Kwon M, Kim RB, Roh J, Lee S, Kim S, Choi S, et al. Prevalence and clinical significance of cancer cachexia based on time from treatment in advanced-stage head and neck squamous cell carcinoma. *Head and Neck* 2016;1-8.
3. Jager-Wittenaar H, Dijkstra PU, Dijkstra G, Bijzet J, Langendijk JA, van der Laan BFAM, et al. High prevalence of cachexia in newly diagnosed head and neck cancer patients: An exploratory study. *Nutrition* 2017;35:114-8.
4. Richey LM, George JR, Couch ME, Kanapkey BK, Yin X, Cannon T, et al. Defining cancer cachexia in head and neck squamous cell carcinoma. *Clinical Cancer Research* 2007;13(22):6561-7.
5. Alshadwi A, Nadershah M, Carlson ER, Young LS, Burke PA, Daley BJ. Nutritional considerations for head and neck cancer patients : A review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg* 2012;1-8.
6. Müller-richter U, Betz C, Hartmann S, Brands RC. Nutrition management for head and neck cancer patients improves clinical outcome and survival. *Nutrition Research* 2017;48:1-8.
7. Tuca A, Jimenez-Fonseca P, Gascón P. Clinical evaluation and optimal management of cancer cachexia. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013;88(3):625-36.
8. Prevost V, Joubert C, Heutte N, Babin E. Assessment of nutritional status and quality of life in patients treated for head and neck cancer. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck* 2014;131(2):113-20.
9. Aoyagi T, Terracina KP, Raza A, Matsubara H, Takabe K. Cancer cachexia, mechanism and treatment. *World J Gastrointest Oncol* 2015;7(4):17-28.
10. Baxi SS, Schwitzer E, Jones LW. A review of weight loss and sarcopenia in patients with head and neck cancer treated with chemoradiation. *Cancers of the Head and Neck* 2016;1(9):1-7.
11. Couch ME, Dittus K, Toth MJ, Willis MS, Guttridge DC, George JR, et al. Cancer cachexia update in head and neck cancer: Definition and diagnostic features. *Head Neck* 2015;37(10):594-604.

12. Sadeghi M, Keshavarz-Fathi M, Baracos V, Arends J, Mahmoudi M, Rezaei N. Cancer cachexia: Diagnosis, assessment, and treatment. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018;127:91–104.
13. Gorenc M, Kozjek NR, Strojjan P. Malnutrition and cachexia in patients with head and neck cancer treated with (chemo)radiotherapy. *Reports Pract Oncol Radiother* 2015;20(4):249–58.
14. Evans WJ, Morley JE, Argilés J, Bales C, Baracos V, Guttridge D, et al. Cachexia: A new definition. *Clin Nutr* 2008;27(6):793–9.
15. Orell-kotikangas H, Österlund P, Mäkitie O, Saarilahti K, Ravasco P, Schwab U, et al. Cachexia at diagnosis is associated with poor survival in head and neck cancer patients. *Acta Otolaryngol* 2017;1:1-9.
16. Takenaka Y, Takemoto N, Nakahara S, Yamamoto Y. Prognostic significance of body mass index before treatment for head and neck cancer. *Head and Neck* 2015;(October):1518-23.
17. Mcrackan TR, Watkins JM, Herrin AE, Garrett-mayer EM, Sharma AK, Day TA, et al. Effect of body mass index on chemoradiation outcomes in head and neck cancer. *Laryngoscope* 2008;118:1180–5.
18. Jacquelin-Ravel N, Pichard C. Clinical nutrition, body composition and oncology: A critical literature review of the synergies. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012;84(1):37–46.
19. Reid J, Scott D, Santin O, Cardwell CR, Donnelly M, Kernohan WG, et al. Evaluation of a psychoeducational intervention for patients with advanced cancer who have cachexia and their lay carers (EPACaCC): Study protocol. *J Adv Nurs* 2014;70(5):1174–83.
20. Wheelwright S, Darlington AS, Hopkinson JB, Fitzsimmons D, White A, Johnson CD. A systematic review of health-related quality of life instruments in patients with cancer cachexia. *Support Care Cancer* 2013;21(9):2625–36.
21. Wheelwright SJ, Hopkinson JB, Darlington AS, Fitzsimmons DF, Fayers P, Balstad TR, et al. Development of the EORTC QLQ-CAX24, a questionnaire for cancer patients with cachexia. *J Pain Symptom Manage* 2017;53(2):232–42.
22. Bilir C, Engin H, Can M, Temi YB, Demirtas D. The prognostic role of inflammation and hormones in patients with metastatic cancer with cachexia. *Med Oncol* 2015;32(3):56-61.
23. Mondello P, Mian M, Aloisi C, Famà F, Mondello S, Pitini V. Cancer cachexia syndrome: Pathogenesis, diagnosis, and new therapeutic options. *Nutr Cancer* 2015;67(1):12–26.
24. Hardee JP, Counts BR, Carson JA. Understanding the role of exercise in cancer cachexia therapy. *Am J Lifestyle Med* 2019;13(1):46–60.
25. Reid J. Psychosocial, educational and communicative interventions for patients with cachexia and their family carers. *Curr Opin Support Palliat Care* 2014;8(4):334-8.