

STAND VAN ZAKEN

Sarcopenie

OP WEG NAAR KLINISCHE TOEPASBAARHEID

Astrid Y. Bijlsma, Carel G.M. Meskers, Rudi G.J. Westendorp en Andrea B. Maier

Sarcopenie is geïntroduceerd als term voor 'lage spiermassa'.

Er is geen eenduidige definitie van sarcopenie. Er wordt een verscheidenheid aan criteria gebruikt om de diagnose 'sarcopenie' te stellen.

Afhankelijk van de gehanteerde definitie worden prevalentiecijfers van 7 tot meer dan 50% bij ouderen gerapporteerd.

Sarcopenie blijft vaak onopgemerkt als de afnemende spiermassa wordt opgevuld door vet en bindweefsel; het lichaamsgewicht blijft hierbij gelijk of neemt zelfs toe.

Spiermassa kan worden gemeten met 'dual-energy X-ray'-absorptiometrie (DEXA) of bio-elektrische impedantie-analyse (BIA).

Spierweefsel is behalve krachtleverancier ook als intern orgaan betrokken bij eiwitopslag, glucoseregulatie, hormoonhuishouding en cellulaire communicatie.

Bij de pathofysiologie van sarcopenie zijn systemische, cellulaire en neuromechanische factoren en de leefstijl betrokken.

Sarcopenie houdt verband met een hogere sterfte, afhankelijkheid in dagelijks functioneren, toxiciteit van chemotherapie en een verslechterde regulatie van de glucoseconcentratie.

In onze vergrijzende samenleving is sarcopenie een veelvoorkomende, maar voor velen onbekende aandoening. De term 'sarcopenie' is in 1988 geïntroduceerd om het verlies van spiermassa op oudere leeftijd te beschrijven.¹ Dit woord is afgeleid van de Griekse woorden 'sarx' (vles) en 'penia' (behoefte).¹

Uit observationele studies is gebleken dat spiermassa tot het 30e levensjaar wordt opgebouwd en na een plateau-fase afneemt met de leeftijd. Geschat wordt dat de spiermassa na het 50e levensjaar ongeveer met 1-2% per jaar afneemt.² Een vergelijkbaar beloop wordt gezien voor de spierkracht. De gemiddelde spierkracht bij 80-jarigen is bijna de helft van de spierkracht op jonge leeftijd, zo bleek uit cross-sectionele studies (figuur 1).³ Ziekte en immobiliteit kunnen dit proces versnellen, maar de spiermassa neemt ook af bij mensen die hun hele leven lichamelijk zeer actief zijn geweest.²

De klinische relevantie van sarcopenie betreft niet alleen het fysieke functioneren door het genereren van kracht, maar ook de rol van spieren als intern orgaan, betrokken bij de glucoseregulatie en productie van energie en als lichaamsreserve voor eiwitten.²

Leiden Universitair Medisch Centrum, Leiden.

Afd. Ouderengeneeskunde: drs. A.Y. Bijlsma, arts-onderzoeker;

prof.dr. R.G.J. Westendorp, internist (tevens: Netherlands

Consortium for Healthy Ageing, Leiden).

Afd. Revalidatiegeneeskunde: dr. C.G.M. Meskers, revalidatiearts.

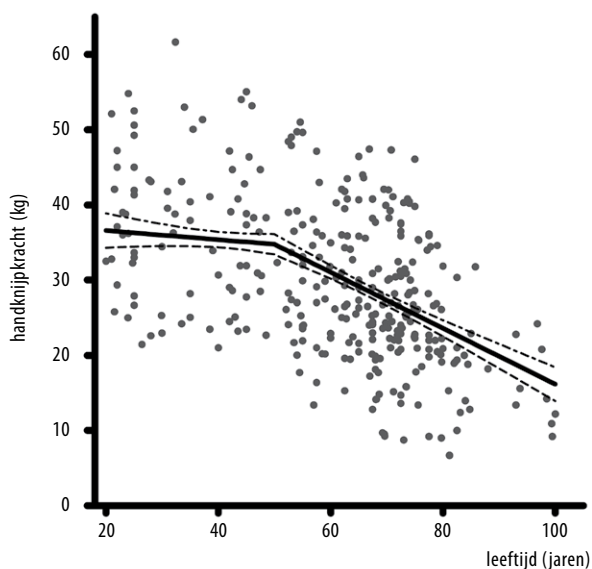
VU medisch centrum, afd. Interne Geneeskunde, sectie

Ouderengeneeskunde, Amsterdam.

Prof. dr. A.B. Maier, internist-ouderengeneeskunde (tevens:

Amsterdam Center on Aging, Amsterdam).

Contactpersoon: Prof. dr. A.B. Maier (a.maier@vumc.nl).



FIGUUR 1 Het verband tussen spierkracht en leeftijd, weergegeven in een strooidiagram van 330 studies onder de algemene bevolking; rond de meta-regressielijn is het 95%-betrouwbaarheidsinterval met onderbroken lijnen aangegeven (gestandaardiseerd op 50% vrouwen). De handknijpkracht in de algemene bevolking is lager bij ouderen, met een omslagpunt op de leeftijd van 50 jaar (figuur afkomstig uit eerdere publicatie).³

Voordat de diagnose 'sarcopenie' in de klinische praktijk toegepast kan worden is een goede definitie noodzakelijk. Voor het vormen van een goede definitie is kennis

over de betekenis van sarcopenie en inzicht in de pathofysiologie noodzakelijk. In dit artikel bespreken wij de huidige toepassing van verschillende definities van sarcopenie, het onderscheid tussen sarcopenie, kwetsbaarheid ('frailty') en cachexie, de pathofysiologie en tot slot de klinische relevantie van sarcopenie.

DEFINITIE VAN SARCOPENIE

De afname van spiermassa is een geleidelijk proces. Het verlies van spiermassa blijft vaak onopgemerkt als het lichaamsgewicht hetzelfde blijft of toeneemt. De afnemende spiermassa wordt doorgaans opgevuld door weefsel zonder contractiele eigenschappen, zoals vet en bindweefsel in en rond de spier. Daarom is de BMI geen betrouwbare maat om de hoeveelheid spiermassa vast te stellen. De spiermassa kan in de klinische praktijk eenvoudig gemeten worden met 'dual-energy X-ray'-absorptiometrie (DEXA) of bio-impedantie (BIA).⁴ Voor een afspiegeling van de spierkracht kan een handknijpkrachtmeter worden gebruikt.³

Tot op heden is er nog geen WHO-classificatie voor sarcopenie. In de literatuur wordt de term 'sarcopenie' gebruikt voor verschillende parameters: een lage spiermassa, een lage spierkracht, een lage loopsnelheid of een combinatie van deze fenomenen, met toepassing van verschillende correctiefactoren, zoals gewicht of lengte. De betekenis van deze term is dus niet altijd direct duidelijk. De tabel geeft de gehanteerde formules en afkappunten voor het stellen van de diagnose 'sarcopenie' weer.⁵ Om de discussie rond de definitie van sarcopenie te sti-

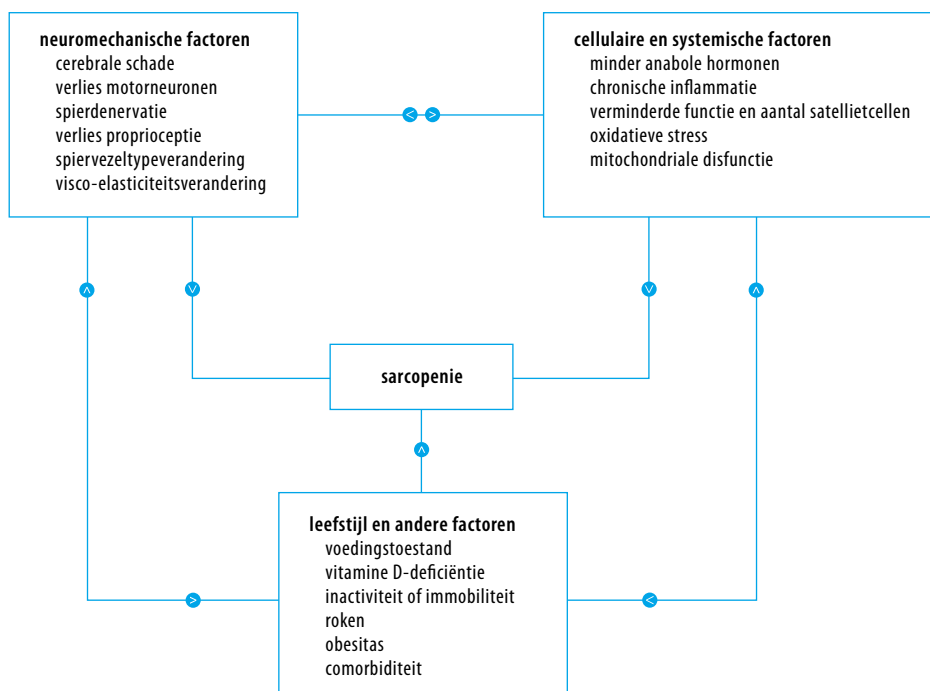
TABEL Voorbeelden van veelgebruikte formules en afkapwaarden om een lage spiermassa of lage spierkracht vast te stellen

eerste auteur (meetmethode)*	formule	afkapwaarde		afkapwaarde gebaseerd op
		♂	♀	
Baumgartner ⁸ (DEXA)	ALM/lengte ²	7,26 kg/m ²	5,45 kg/m ²	2 SD onder het gemiddelde van 229 personen tussen de 18 en 40 jaar oud
Janssen ¹⁶ (BIA)	SLM/gewicht × 100%	31%	22%	2 SD onder het gemiddelde van 6414 personen tussen de 18 en 39 jaar oud
Janssen ¹⁷ (BIA)	SLM/lengte ²	8,50 kg/m ²	6,75 kg/m ²	ROC-curve voor afkapwaarden gerelateerd aan fysieke beperkingen bij 4502 personen ouder dan 60 jaar
Prado ²⁹ (CT)	dwardsdoorsnede spiermassa	52,4 cm ² /m ²	38,5 cm ² /m ²	0,30 x (dwardsdoorsnede spiermassa op Liii) + 6,06; afkapwaarden gerelateerd aan mortaliteit
Lauretani ⁷	handknijpkracht	30,3 kg	19,3 kg	ROC-curve voor afkapwaarden gerelateerd aan loopsnelheid minder dan 0,8 m/s bij 1030 personen tussen 20 en 102 jaar

ALM = som van de vetvrije wekedelenmassa van alle ledematen; SLM = geschatte skeletspiermassa van het gehele lichaam; SD = standaarddeviatie;

ROC-curve = 'receiver operating characteristics'-curve (deze laat het verband zien tussen de sensitiviteit en de specificiteit van een test); DEXA = 'dual-energy x-ray'-absorptiometrie; BIA = bio-impedantie-analyse.

* Deze methoden zijn in de aangehaalde onderzoeken gebruikt om de afkapwaarden vast te stellen.



FIGUUR 2 Schematische weergave van factoren die bijdragen aan de pathofysiologie van sarcopenie. Dit overzicht is niet compleet. Ook is er nog onvoldoende bewijs voor causaliteit van de verbanden.

muleren en consensus te bereiken, zijn er internationale werkgroepen voor sarcopenie opgericht. Momenteel wordt voorgesteld sarcopenie als combinatie van een lage spiermassa en een lage loopsnelheid of knijpkracht te definiëren.^{6,7} Hier vallen echter kritische kanttekeningen bij te plaatsen. Gebruik van afgeleide factoren van spiermassa, namelijk spierkracht en loopsnelheid, maakt het onderscheid tussen sarcopenie en kwetsbaarheid moeilijk. Spierkracht en loopsnelheid worden naast spiereigenschappen ook bepaald door andere factoren, zoals neurale aansturing, cardiovasculair functioneren, motivatie en pijn.

Het toepassen van verschillende definities voor sarcopenie, met verschillende afkappunten en correctiefactoren, leidt tot een sterke variatie in prevalentiecijfers: bij ouderen boven de 60 jaar worden prevalenties van 7-40% gemeld, tot meer dan 50% bij ouderen boven de 80 jaar.^{5,8}

SARCOPENIE IN RELATIE TOT KWETSBAARHEID EN CACHEXIE

Sarcopenie wordt onderscheiden van cachexie en kwetsbaarheid. Cachexie wordt gekenmerkt door 'wasting'; bepaalde ziektes gaan vaak gepaard met cachexie. Ook bij cachexie wordt spierweefsel afgebroken, wat betekent dat cachectische patiënten eveneens vaak aan de voorwaarden voor sarcopenie voldoen.

Kwetsbaarheid is een geriatrisch syndroom dat gekenmerkt wordt door achteruitgang in meerdere domeinen. Hierbij spelen fysieke, psychische en sociale factoren een belangrijke rol. Tot op heden is het niet gelukt een eenduidige definitie voor kwetsbaarheid te vormen. In de praktijk betekent dit dat er vele testen en definities ontwikkeld zijn om kwetsbaarheid te meten, waaronder loopsnelheid en handknijpkracht.⁹

PATHOFYSIOLOGIE VAN SARCOPENIE

In de afgelopen jaren was er een flinke toename van de kennis over veranderingen in systemische, cellulaire en neuromechanische factoren en leefstijl die bijdragen aan de afname van spiermassa. Aangezien de meeste studies naar de pathofysiologie van sarcopenie nog kleinschalig zijn en het veelal om cross-sectioneel onderzoek gaat, is causaliteit nog niet aangetoond. Wel zijn er veelbelovende verbanden ontdekt. Een overzicht van factoren die bijdragen aan het ontstaan van sarcopenie is schematisch weergegeven in figuur 2. Een aantal factoren lichten wij hieronder toe.

NEUROMECHANISCHE FACTOREN

Een typische dwarsgestreepte skeletspier bestaat uit vele spiervezels die worden aangestuurd door een kleiner aantal motorneuronen. De hoeveelheid spierkracht die gegenereerd kan worden, hangt af van het aantal parallel gelegen sarcomeren (ofwel: het oppervlak van de dwarsdoorsnede van de spier), terwijl de snelheid van contractie afhangt van het aantal in serie gelegen sarcomeren (ofwel: de vezellengte). De structuur en functie van spiervezels wordt aangetast door verlies van spinale motorneuronen, bijvoorbeeld door apoptose. Wanneer gedenerveerde spiervezels opnieuw geïnnerveerd worden door collaterale uitgroei ('sprouting') van nabij gelegen motoraxonen of motoreindplaten, ontstaan zeer grote motorunits. Dit is een mogelijke oorzaak van het verlies van fijne motoriek op oudere leeftijd.¹⁰ Ook zijn er aanwijzingen dat door verlies van motorneuronen het aantal spiervezels vermindert (hypoplasie) en het volume van de overgebleven spiervezels afneemt (atrofie).¹⁰

SYSTEMISCHE EN CELLULAIRE FACTOREN

Op hogere leeftijd worden gemiddeld hogere bloedwaarden gedetecteerd van ontstekingsmediatoren als interleukine-6 (IL-6), tumornecrosefactor- α (TNF- α) en het C-reactieve proteïne (CRP). De 2- tot 4-voudige verhoging van deze waarden op oudere leeftijd vergeleken met de waarden op jongere leeftijd duidt op een laaggradig, chronisch systemisch ontstekingsproces. Deze geringe verhoging op oudere leeftijd is goed te onderscheiden van acute infectie, waarbij veel hogere waarden worden gevonden.¹¹ In longitudinale studies is een verband aangetoond tussen hoge bloedwaarden van deze ontstekingsmediatoren en verlies van spiermassa.¹²

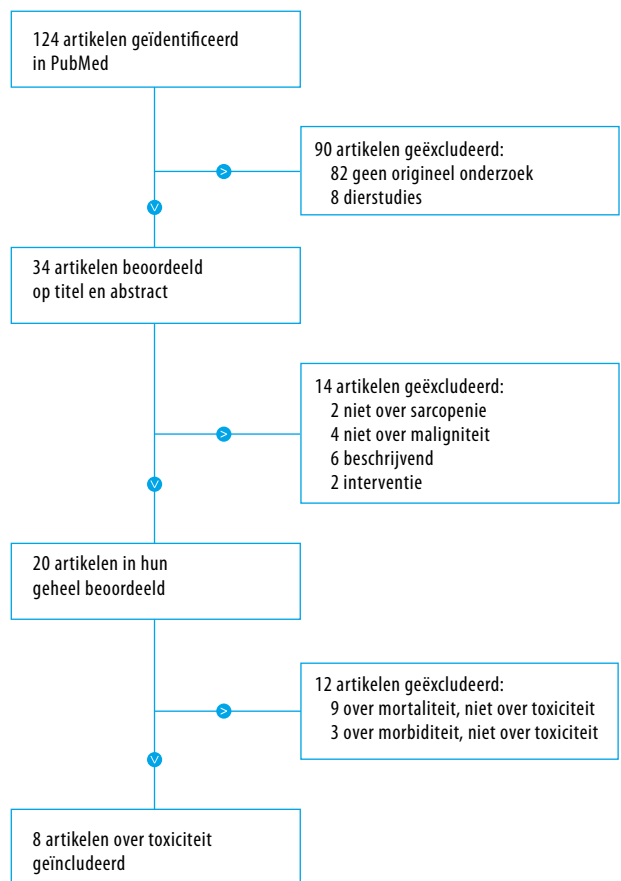
De capaciteit van spierweefsel om te groeien of te herstellen van opgelopen schade hangt voor het grootste gedeelte af van satellietcellen, de myogene stamcellen. In spierweefsel van oudere personen worden aanzienlijk lagere aantallen satellietcellen aangetroffen dan in het spierweefsel van jongere personen.¹³ De proliferatieve capaciteit van satellietcellen is beperkt, net als die van andere delende celtypen in het lichaam.¹⁴ Als een satellietcel niet in staat is tot proliferatie kan de cel óf in een senescente staat gaan, of in apoptose. Aangezien spieren bestaan uit veelkernige cellen, kan apoptose van een enkele myonucleus en het bijbehorende sarcoplasma optreden terwijl de spiervezel behouden blijft. Apoptose is hiermee, mits goed gereguleerd, een geschikt middel om beschadigd weefsel te verwijderen. Deze regulatie kan op hoge leeftijd verstoord zijn, bijvoorbeeld door het disfunctioneren van mitochondriën en door verhoogde concentraties van TNF- α .¹¹

In tegenstelling tot bij apoptose blijft bij cellulaire senes-

centie de niet-functionele cel aanwezig in het weefsel, waardoor accumulatie van senescente cellen optreedt.

LEEFSTIJL EN ANDERE FACTOREN

Lichamelijke inactiviteit zorgt voor atrofie van de spier en leidt hierdoor uiteindelijk tot functionele beperkingen. Functionele beperkingen leiden echter ook tot inactiviteit, waardoor opnieuw spiermassa verloren gaat en een negatieve spiraal ontstaat. De mate van inactiviteit wordt in de klinische praktijk vaak onderschat bij gebruik van vragenlijsten, ook als dit gevalideerde vragenlijsten zijn. Met bewegingsmonitors kan daadwerkelijke activiteit in de thuissituatie gemeten worden gedurende meerdere dagen. Op deze manier kan de invloed van dagelijkse bewegingspatronen op het ontstaan van sarcopenie worden opgehelderd.



FIGUUR 3 Schematische weergave van een literatuurstudie naar sarcopenie als risicofactor voor toxiciteit van chemotherapie bij bestaande maligniteit. Wij gebruikte hiervoor de volgende zoekstrategie: ("Sarcopenia"[Mesh] AND "Neoplasms"[Mesh]) OR ("sarcopenia"[All Fields] AND ("neoplasm"[All Fields] OR "malignancy"[All Fields] OR "cancer"[All Fields])) AND ("1989/01/01"[PDAT] : "2012/11/15"[PDAT]).

Andere leefstijlfactoren, zoals dieet, zonexpositie en intoxicaties, kunnen eveneens invloed hebben op het ontstaan van sarcopenie. De voedingstoestand speelt hierbij een zeer belangrijke rol. Uit studies naar dagelijkse eiwitname bij ouderen blijkt dat er een verband is tussen een eiwitrijk dieet en een hogere spiermassa.¹⁵ Door verminderde voedselinname, verminderde zonexpositie en verminderde capaciteit om vitamine D₃ te synthetiseren kan vitamine D-deficiëntie ontstaan, wat ook gepaard gaat met een verhoogd risico op sarcopenie.¹⁵

KLINISCHE RELEVANTIE VAN SARCOPENIE

Uit observationeel onderzoek is gebleken dat spiermassa een voorspeller is van klinisch zeer relevante uitkomstmaten zoals fysiek functioneren, ADL(activiteit dagelijks leven)-afhankelijkheid,^{8,16,17} het vermogen om te herstellen van operaties,^{18,19} en mortaliteit.²⁰

Klinische relevant is ook de spier als belangrijke speler in cellulaire en mechanische interactie met omliggende weefsels, zoals vet en bot. Zo speelt spiermassa een rol bij het ontstaan van osteoporose, aangezien mechanische stimulatie door spieren de aanmaak van bot via osteocyten bevordert.²¹ Tevens is spierweefsel belangrijk voor glucoseregulatie, aangezien het grootste deel van de insulinegestimuleerde opname van glucose in spierweefsel plaatsvindt.

SPIERMASSA EN GERIATRISCHE ONCOLOGIE

De spiermassa van een individu kan directe klinische consequenties hebben. Een voorbeeld hiervan zien we bij de dosering van chemotherapeutica. Het verdelingsvolume van medicijnen hangt voor een aanzienlijk deel af van de lichaamssamenstelling. Chemotherapeutica worden vaak op basis van de lichaamsoppervlakte gedoseerd, waarbij geen rekening met spiermassa wordt gehouden. Wij deden een literatuurstudie naar de toxiciteit van chemotherapie en spiermassa (figuur 3). De geïncludeerde artikelen betroffen grotendeels kleine studies met minder dan 55 patiënten. In 3 studies werd een positief verband gevonden tussen een lage spiermassa en toxische verschijnselen die dosisreductie noodzakelijk maakten.²²⁻²⁴ In 2 studies werd geen statistisch significant verband gevonden tussen enerzijds een lage spiermassa en anderzijds het wel of niet afmaken van neoadjuvante chemotherapie of toxiciteit bij heptisch arterieel toegevoerde chemotherapeutica.^{25,26} In 2 studies werd niet direct het verband tussen spiermassa en toxiciteit

- **'Sarcopenie' is in 1988 geïntroduceerd als term voor een lage spiermassa op hogere leeftijd.**
- **Door de vergrijzing komt sarcopenie steeds vaker voor.**
- **Sarcopenie op hogere leeftijd is geassocieerd met functionele beperkingen, toxiciteit van chemotherapie en sterfte.**
- **Systemische, cellulaire en neuromechanische factoren en leefstijl hebben invloed op het ontstaan van sarcopenie.**
- **Spierweefsel levert niet alleen kracht, maar is ook als intern orgaan betrokken bij eiwitopslag, glucoseregulatie, hormoonhuishouding en cellulaire communicatie.**

beschreven, maar wel de waarneming dat toediening van chemotherapie gepaard gaat met verlies van spiermassa,^{27,28} en met een nog sterkere afname van spiermassa als er al een lage spiermassa was voordat de chemotherapie was gestart.²⁸ Op oudere leeftijd bleek er een slechte correlatie te zijn tussen de spiermassa en het lichaamsoppervlak.²⁹ Dit betekent dat, als men doseert op basis van het lichaamsoppervlak, patiënten met een zeer lage spiermassa een hogere dosis krijgen per kg spiermassa dan patiënten met een hoge spiermassa.

CONCLUSIE

De term 'sarcopenie' beschrijft een lage spiermassa op oudere leeftijd. Een lage spiermassa blijft vaak onopgemerkt als de BMI gelijk is gebleven of zelfs is toegenomen. Sarcopenie gaat gepaard met fysieke beperkingen, morbiditeit en toegenomen mortaliteit. Recent onderzoek biedt meer inzicht in de pathofysiologie en klinische relevantie van sarcopenie. Consensus over een goede definitie van sarcopenie is wenselijk om de toepassing van dit begrip in de klinische praktijk te bevorderen.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: formulieren met belangenverklaringen zijn beschikbaar bij dit artikel op www.ntvg.nl (zoeken op A5336; klik op 'Belangenverstrengeling').

Aanvaard op 12 december 2012

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2013;157:A5336

> KIKK OOK OP WWW.NTVG.NL/KLINISCHEPRAKTIJK

LITERATUUR

- 1 Rosenberg IH. Summary comments: epidemiological and methodological problems in determining nutritional status of older persons. *Am J Clin Nutr.* 1989;50:1231-3.
- 2 Buford TW, et al. Models of accelerated sarcopenia: critical pieces for solving the puzzle of age-related muscle atrophy. *Ageing Res Rev.* 2010;9:369-83.
- 3 Beenakker KG, et al. Patterns of muscle strength loss with age in the general population and patients with a chronic inflammatory state. *Ageing Res Rev.* 2010;9:431-6.
- 4 Ling CH, et al. Accuracy of direct segmental multi-frequency bioimpedance analysis in the assessment of total body and segmental body composition in middle-aged adult population. *Clin Nutr.* 2011;30:610-5.
- 5 Bijlsma AY, et al. (2012) Defining sarcopenia: the impact of different diagnostic criteria on the prevalence of sarcopenia in a large middle aged cohort. *Age (Dordr).* 8 februari 2012 (epub) .
- 6 Cruz-Jentoft AJ, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing.* 2010;39:412-23.
- 7 Lauretani F, et al. Age-associated changes in skeletal muscles and their effect on mobility: an operational diagnosis of sarcopenia. *J Appl Physiol.* 2003;95:1851-60.
- 8 Baumgartner RN, et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol.* 1998;147:755-63.
- 9 Sternberg SA, et al. The identification of frailty: a systematic literature review. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59:2129-38.
- 10 Aagaard P, et al. Role of the nervous system in sarcopenia and muscle atrophy with aging: strength training as a countermeasure. *Scand J Med Sci Sports.* 2010;20:49-64.
- 11 Krabbe KS, et al. Inflammatory mediators in the elderly. *Exp Gerontol.* 2004;39:687-99.
- 12 Alemán H, et al. Longitudinal evidence on the association between interleukin-6 and C-reactive protein with the loss of total appendicular skeletal muscle in free-living older men and women. *Age Ageing.* 2011;40:469-75.
- 13 Renault V, et al. Distribution of satellite cells in the human vastus lateralis muscle during aging. *Exp Gerontol.* 2002;37:1513-4.
- 14 Maier AB, et al. Marked heterogeneity in growth characteristics of myoblast clonal cultures and myoblast mixed cultures obtained from the same individual. *Gerontology.* 2012;58:150-5.
- 15 Morley JE, et al. Nutritional recommendations for the management of sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc.* 2010;11:391-6.
- 16 Janssen I, et al. Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. *J Am Geriatr Soc.* 2002;50:889-96.
- 17 Janssen I, et al. Skeletal muscle cutpoints associated with elevated physical disability risk in older men and women. *Am J Epidemiol.* 2004;159:413-21.
- 18 Englesbe MJ, et al. Sarcopenia and mortality after liver transplantation. *J Am Coll Surg.* 2010;211:271-8.
- 19 Van Vledder MG, et al. Body composition and outcome in patients undergoing resection of colorectal liver metastases. *Br J Surg.* 2012;99:550-7.
- 20 Bunout D, et al. Association between sarcopenia and mortality in healthy older people. *Australas J Ageing.* 2011;30:89-92.
- 21 Rochefort GY, et al. Osteocyte: the unrecognized side of bone tissue. *Osteoporos. Int.* 2010;21:1457-69.
- 22 Antoun S, et al. Low body mass index and sarcopenia associated with dose-limiting toxicity of sorafenib in patients with renal cell carcinoma. *Ann Oncol.* 2010;21:1594-8.
- 23 Mir O, et al. Sarcopenia predicts early dose-limiting toxicities and pharmacokinetics of sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma. *PLoS ONE.* 2012;7:e37563.
- 24 Prado CM, 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;15:2920-6.
- 25 Awad S, et al. Marked changes in body composition following neoadjuvant chemotherapy for oesophagogastric cancer. *Clin Nutr.* 2012;31:74-77.
- 26 Parsons HA, et al. Evaluation of the clinical relevance of body composition parameters in patients with cancer metastatic to the liver treated with hepatic arterial infusion chemotherapy. *Nutr Cancer.* 2012;64:206-17.
- 27 Antoun S, et al. Association of skeletal muscle wasting with treatment with sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma: results from a placebo-controlled study. *J Clin Oncol.* 2010;28:1054-60.
- 28 Murphy RA, et al. Skeletal muscle depletion is associated with reduced plasma (n-3) fatty acids in non-small cell lung cancer patients. *J Nutr.* 2010;140:1602-6.
- 29 Prado CM, 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;9:629-35.