

La cachessia neoplastica

Libero Ciuffreda

Oncologia Medica –COES Resp.Dr. O. Bertetto
ASO San Giovanni Battista -Molinette

Cachessia neoplastica

- Quadro sindromico complesso frequente nei pazienti oncologici: nel 40% dei pts alla diagnosi e nel 80 % dei pts in fase terminale.
- Profonde modifiche del metabolismo glicidico, proteico e lipidico.
- Diagnosi differenziale con denutrizione in corso di K vie aereo digestive, sindromi da malassorbimento, esiti postchirurgici, esiti postchemioterapici e stati occlusivi.

La cachessia

- Il termine deriva dal greco “kakos” = cattivo ed “exis” = condizione.
- La cachessia è definita come una generale mancanza di nutrizione e deperimento che si riscontra durante il corso di malattie croniche o disturbi emozionali.

Cachessia neoplastica

conseguenze

La cachessia è la più documentata causa singola di morte nei pts con cancro.

Già nel 1932 Warren, in uno studio autoptico su 500 pts oncologici, riportava che nel 22% di questi la cachessia era stata la causa di morte e in molti altri era stata una delle principali cause che avevano contribuito alla morte.

Cachessia neoplastica

- Cachessia primaria: in cui le modifiche del metabolismo caratterizzano una vera e propria sindrome paraneoplastica
- Cachessia secondaria: in cui prevale l'aspetto della denutrizione legata ad anomalie dei processi di assunzione/assorbimento dei nutrienti.

Cachessia neoplastica

- L'identificazione della cachessia neoplastica primaria quale quadro sindromico a sé stante consente una serie di considerazioni di carattere fisiopatologico e clinico di fondamentale importanza per un approccio terapeutico ragionato, finalizzato primariamente alla QdV residua del paziente neoplastico con malattia in fase avanzata.

Cachessia neoplastica

- Quadro di perdita involontaria di peso corporeo pari o superiore al 10% rispetto al peso basale.
- Riduzione della massa muscolare, intolleranza glucidica ed ipoprotidemia sistemica.

Cachessia neoplastica

Tre meccanismi:

- Aumento delle richieste nutrizionali da parte del tumore.
- Aumento del dispendio energetico da parte dell'organismo ospite.
- Modifica dei normali equilibri metabolici da fattori umorali prodotti dall'interazione tumore ospite.

Cachessia neoplastica

relazione tumore-ospite.

Due ipotesi relative al ruolo del tumore:

1. Sintesi di molecole capaci di interferire a livello ipotalamico coi centri della sazietà.
2. Sintesi di fattori capaci di interferire col metabolismo lipidico e proteico.

Cachessia neoplastica

relazione tumore-ospite.

- Sintesi da parte del tumore di mediatori capaci di interferire a più livelli coi processi di regolazione metabolica dell'organismo.
- Sintesi di citochine prodotte dal sistema monocito-macrofagico in risposta all'insulto tumorale.

Strumenti di valutazione.

Parametri

Antropometrici	Laboratoristici	QoL
Peso corporeo, plicometria, impedenziometria, misura circonferenza degli arti	Albumina e prealbumina, conta leucocitaria, emoglobina, sideremia, ferritina, transferrina, assetto lipidico.	Misure analogico-visiva, scala numeriche ordinali.

Fattori patogenetici responsabili di astenia cancro-correlata

- Anoressia/cachessia
- Chemioterapia/radioterapia
- Anemia
- Infezioni
- Atrofia/ipotrofia muscolare
- Sindrome da allettamento
- Disturbi idroelettrolitici
- Scopenso metabolico
- Citochine
- Stress psicologico
- Dolore/effetti collaterali farmaci oppiacei
- Neuropatia autonoma paraneoplastica/iatrogena.

Aspetti psicologici e possibilità d'intervento

- Tenere conto del vissuto del pts e all'individuale significato che egli dà all'assunzione del cibo.
- Ridimensionare il significato e la necessità dell'alimentazione
- La depressione, il timore di morire, la modificazione della propria immagine corporea possono sviluppare un'avversione al cibo che viene percepito dal pts come un mezzo che lo lega ad una vita non più voluta.

Aspetti psicologici e possibilità d'intervento

- Fornire al pts tutti gli strumenti che gli consentano il massimo dell'autonomia possibile nella preparazione e nell'assunzione del cibo (utensili facili da impugnare, alzacuscini, tavolini pieghevoli)
- Se il malato è la persona che in passato curava la preparazione dei pasti, ripristinare anche se in parte il suo ruolo attivo
- Se esistono tensioni affettive tra il malato e la persona nutrice, proporre l'offerta di cibo da parte di un altro familiare.
- Consigliare cibi che indipendentemente dal valore nutritivo rappresentino una fonte di gratificazione per il pts.

Terapia

- Non è consigliato trattare tutti i pts con cachessia neoplastica
- Nei pts con malattia avanzata, con aspettativa di vita di giorni o poche settimane, problemi clinici come il dolore e l'insufficienza d'organo che causano sintomi come l'astenia, la dispnea ed alterazioni dello stato di coscienza rendono il trattamento privo di significativo beneficio
- Al contrario in pts con spettanza di mesi o superiore, in cui l'anoressia e la cachessia sono la maggior causa di sofferenza è opportuno istituire una terapia per questi problemi.

Farmaci utilizzati nel trattamento della cachessia neoplastica

Farmaci		
Efficaci	Prob. Efficaci	Prob. inefficaci
■ Progestinici	■ Talidomide	■ Androgeni
■ Cortisonici	■ Melatonina	■ Ciproeptadina
■ Procinetici	■ Progestinici + FANS	■ anti-HT3
	■ IL2 + melatonina	■ Idralazina solfato
	■ Cannabinoidi	■ Pentossifillina
	■ Altro	

Terapia

- Megestrol acetato (+ potente stimolante dell'appetito disponibile) 160-180mg/die 800 mg/die per 2 settimane, nell'arco delle quali valutare il beneficio e se questo è evidente continuare il trattamento con adeguato dosaggio.
- Desametasone 4 mg/die (meno efficacia come stimolante dell'appetito, con più effetti collaterali, costo inferiore)

Corticosteroidi

- Numerosi studi randomizzati con corticosteroidi e braccio di controllo con placebo hanno dimostrato che l'utilizzo di tali farmaci ha un effetto temporaneo sull'aumento dell'appetito e sul miglioramento della qualità di vita.
- Nessuno di questi studi ha dimostrato una reale efficacia sull'aumento di peso, non legato a ritenzione idrica e sul prolungamento dell'aspettativa di vita.

Corticosteroidi

- Il meccanismo di azione non è noto, probabilmente è legato alla soppressione dell'azione delle citochine ed in particolare del TNF.
- Effetti collaterali: candidosi, edemi, intolleranza ai glicidi, ipertensione arteriosa, ipokaliemia, alterazioni psichiche, ulcera peptica, aggravamento dello stato di immunodepressione.

Steroidi anabolici

- Utilizzati dagli atleti per aumentare la massa muscolare e la resistenza.
- Mentre alcuni studi hanno dimostrato, in altre malattie debilitanti, un beneficio sul peso, sulla massa muscolare e sulla qualità di vita, ancora pochi studi hanno dimostrato questo dato nelle neoplasie

Metoclopramide

- Sostituto della benzamidine ad azione antidopaminergica comunemente usato come antiemetico, nel trattamento della gastroparesi e nella stipsi indotta da morfina.
- Facilita lo svuotamento gastrico, riducendo il senso di sazietà e quindi favorisce l'assunzione di cibo.
- Non studi controllati con braccio di controllo che confermino l'efficacia del trattamento in pts neoplastici con anoressia e cachessia.

Ormone della crescita e IGF-1

- Una diminuzione dei livelli di IGF-1 sono stati dimostrati in molti modelli sperimentali di cachessia da cancro.
- La bassa concentrazione di IGF-1 potrebbe essere la conseguenza della diminuita produzione di proteine.
- Studi successivi, su modelli animali con somministrazione sottocutanea di IGF-1 hanno dato risultati contraddittori sull'attenuazione della perdita di peso e della massa corporea. Si è ipotizzato che la perdita di efficacia dell'IGF-1 sia dovuta agli alti livelli di IL-6 circolanti nella cachessia da cancro.
- Nella cachessia da cancro umana gli effetti di IGF-1 non sono ancora stati testati.

Ormone della crescita e IGF-1

- L'ormone della crescita agisce migliorando il bilancio azotato e la massa proteica. Alcuni di questi effetti anabolici sono mediati da IGF-1, prodotti dal fegato.
- In uno studio pilota eseguendo su 10 pts con cancro, la somministrazione di ormone della crescita per 3 giorni, ha prodotto un significativo aumento di IGF-1 nel plasma e diminuita perdita urinaria di azoto.

Antinfiammatori non steroidei

- L'ibuprofene riduce la produzione delle citochine infiammatorie e/o interferisce con i loro effetti prostaglandino-mediati sugli organi bersaglio.
- In uno studio in vitro, cellule di muscolo diaframmatico di topo sono state incubate con siero di pazienti con cancro e con grave perdita di peso, l'indometacina ha dimostrato un'inibizione significativa della proteolisi.
- Attualmente nessuno studio ha dimostrato gli effetti di tali farmaci sul peso corporeo, la qualità di vita e la sopravvivenza.

Progestinici

- Megestrol acetato e medrossiprogesterone acetato hanno dimostrato in molti studi efficacia sull'aumento dell'appetito e del peso corporeo, sulla diminuzione di nausea e vomito, sul miglioramento della qualità di vita in pts oncologici.
- Meccanismo d'azione. Azione antagonista con le sostanze cachettizzanti prodotte dal tumore
- Effetti collaterali più frequenti: edemi periferici, ipertensione arteriosa, disturbi gastrici e rash cutanei.
- Effetti collaterali rari: aumento dell'incidenza di complicazioni tromboemboliche (con dosi elevate di progestinici), diabete mellito, sindrome di Cushing, impotenza.

Progestinici

parametri valutativi nei trials controllati

- Metodiche più sofisticate (dual energy X-ray, total body water con $^3\text{H}_2\text{O}$, total body potassium con ^{40}K).
- Dosaggio di citochine sieriche (TNF, IL-6, IL-2, IL-1 α , IL-1 β , RsIL-2).
- Metodi di studio secondo modelli bicompartimentali (valutazione dell'acqua corporea totale, del potassio corporeo totale, densitometria, absorptiometria, analisi di impedenza e conduttanza bioelettrica)
- Metodi di studio secondo modelli tetracompartimentali (analisi di attivazione neutronica per l'azoto e il Ca unite alla determinazione del $^3\text{H}_2\text{O}$ e del K corporeo totale)

Idrazina solfato

- Inibitore della gluconeogenesi epatica e probabilmente inibitore dell'attività del TNF.
- Numerosi studi randomizzati con braccio di controllo con placebo non hanno dimostrato alcun beneficio sullo stato nutrizionale e sull'aumento di peso.
- Uno studio randomizzato multicentrico, condotto su 266 pts in corso di CT (DDP+VNB) per NSCLC, con o senza idrazina solfato ha evidenziato un aumento della neuropatia sensoriale e motoria nel braccio con idrazina senza un miglioramento della qualità di vita.

Pentoxifillina

- Derivato della metilxantina, approvato per il trattamento della claudicatio intermittente. Inibitore in vitro e in vivo della produzione di TNF,
- Gli studi randomizzati eseguiti non hanno mostrato benefici dell'utilizzo di tale farmaco nel trattamento dell'anorexia/cachessia.

Cannabinoidi

- Il dronabinolo (delta-9-tetraidrocannabinolo) è un derivato della marijuana che è stato approvato dall'FDA per il trattamento dell'AIDS associato ad anoressia e cachessia.
- Uno studio randomizzato con placebo in pazienti con AIDS ha dimostrato un aumento dell'appetito ma non del peso corporeo.
- Effetti collaterali: euforia, vertigini, disturbi psichici e sonnolenza.
- Non studi randomizzati nei pts con cancro.

Ciproeptadina

- Antistaminico, ad azione antiserotoninergica, comunemente utilizzato come oressizante.
- Effetti collaterali: sonnolenza, riduzione della secrezione salivare eruzioni eritematose transitorie.
- In uno studio randomizzato con placebo, su 293 pts, la ciproeptadina dopo un trattamento della durata media di 36 giorni ha indotto un modesto aumento dell'appetito ma non un aumento del peso corporeo.

Progetto di studio multicentrico sulla
nutrizione parenterale a domicilio
nella Regione Piemonte
Esperienza 2000-2003

UOA Oncologia Medica

UOA Dietologia e Nutrizione Clinica

Centro Onco-Ematologico Subalpino

(C.O.E.S.) - Torino

Assessorato alla Sanità

Regione Piemonte

Collaborazione sul territorio di specialisti oncologi e
nutrizionisti ospedalieri – medici di famiglia-
servizio territoriale A.D.I.

A marzo 2003 sono stati seguiti a domicilio
251 pazienti affetti da patologia tumorale
con problematiche di subocclusione ,
disfagia o malnutrizione sul territorio della
Regione Piemonte

I numeri dell'assistenza

- Et  media pazienti: 61 anni (range 25- 87)
- 132 maschi, 119 femmine
- Performance Status sec. Karnofsky 60 (range 50 – 80)
- Tempo medio d'assistenza 48,5 giorni (range 3 – 883)
 - Tempo complessivo d'assistenza
19517 giorni
 - 184 pz.subocclusione, 56 pz. disfagia,
11pz. altre cause

Valutazione della Qualità di Vita (QdV)

Nei pazienti ancora in vita dopo 60 giorni è stato somministrato uno strumento di valutazione (TIQ) che descrive 8 dimensioni della QdV:

- dolore
- nausea
- vomito
- fatigue
- depresssione
- ansietà
- capacità di svolgere attività di lavoro od autoaccudimento
- capacità di svago

e confrontato con quello somministrato all'atto della presa in carico

Risultati dell'impatto sulla QdV dopo 60 giorni

I pazienti esaminati in totale sono stati 79

- QdV migliorata: 21%
- Qdv stabile: 46%
- QdV peggiorata: 33%

I Cateteri venosi centrali (CVC)

Modello	N°totale	complicanze settiche	dislocazione
Groshong	92	2	2
Hohn	45	6	4
P.A.C.	110	0	0
Arrow	4	1	0

La gestione domiciliare dei CVC non presenta particolari problemi

Le “complicanze” rilevate appartengono in particolare al periodo iniziale del progetto

L'affinamento della pratica da parte del personale A.D.I. e dei metodi d'addestramento ai caregivers ne ha permesso l'abbattimento

Determinante l'appoggio costante delle strutture e del personale ospedaliero di riferimento

Conclusioni

- E' un sistema d'assistenza attuabile e poche e risolvibili le complicanze rilevate
- Favorisce la presenza del malato nel contesto familiare
- Ha impatto sulla Qualità di Vita del pz
- Riduce il ricorso al ricovero ospedaliero ed elimina i quotidiani trasferimenti alla struttura Day Hospital