

Un Bisogno Clinico Insoddisfatto Nella Pratica Oncologica

Punti salienti

- Sono disponibili in formato digitale diversi strumenti di facile utilizzo che possono facilitare la diagnosi rapida di pazienti affetti da cancro e cachessia (ad esempio, il Malnutrition Screening Tool, il Nutritional Risk Screening 2002 e il Malnutrition Universal Screening Tool).
- Il trattamento multidisciplinare dovrebbe essere individualizzato e includere, a seconda delle necessità, consulenza nutrizionale, stimolazione dell'appetito, esercizio fisico idoneo e controllo dei sintomi.
- Nell'Unione Europea e negli Stati Uniti non sono stati approvati agenti biologici o farmacologici per il trattamento della cachessia; sono in corso o in programma studi di fase II/III con olanzapina, S-pindololo e vari agenti mirati alle citochine infiammatorie (ad es. GDF-15).

Panoramica

La cachessia è una sindrome multifattoriale che si osserva frequentemente nei pazienti con tumore in stadio avanzato, con un'incidenza compresa tra il 30% e l'80% circa. È particolarmente comune nei pazienti affetti da tumore avanzato del tratto gastrointestinale superiore o del polmone. La presenza di cachessia è associata a una diminuzione della qualità della vita e della risposta ai trattamenti antitumorali, a un aumento del tasso di complicanze e, complessivamente, a un aumento significativo del tasso di mortalità. Pertanto, l'adozione di approcci efficaci per la prevenzione e/o l'identificazione e il trattamento tempestivo della cachessia rappresenta un importante obiettivo clinico che dovrebbe essere attentamente integrato nella gestione routinaria dei pazienti oncologici.

La cachessia neoplastica è da intendersi come sinonimo di disfunzione multiorgano correlata al cancro, che comporta malnutrizione associata all'infiammazione. Si manifesta come un evento avverso derivante da un'attivazione cronicamente inadeguata della risposta immunitaria alla presenza di cellule tumorali maligne. Se l'organismo non riesce a eliminare queste cellule anomale, il tumore continua a progredire nonostante la presenza di cellule immunitarie (come linfociti e macrofagi) e la produzione di sostanze proinfiammatorie. La risultante combinazione di cellule stromali, composta da cellule maligne e immunitarie, rilascia mediatori infiammatori, quali le citochine, nel sistema circolatorio del paziente. L'infiammazione sistemica persistente, caratterizzata da livelli elevati di citochine proinfiammatorie, innesca segnali neuroimmunologici che causano alterazioni del metabolismo e della funzione di molteplici tessuti e organi.

Nel sistema nervoso centrale, questi segnali inducono condizioni come anoressia e affaticamento e, a livello periferico, spostano l'equilibrio metabolico dall'anabolismo verso il catabolismo sistemico, causando una perdita accelerata di massa muscolare, una riduzione della funzionalità fisica e una compromissione funzionale di diversi organi. È importante sottolineare che anche le caratteristiche specifiche del paziente, come i fattori gastrointestinali, psicologici, sociali ed emotivi, possono contribuire allo sviluppo della cachessia neoplastica.

Segni, sintomi e diagnosi della cachessia neoplastica

I sintomi tipici della cachessia includono perdita di appetito, calo ponderale, perdita di massa e forza muscolare, nonché aumento della temperatura basale e della frequenza cardiaca. I sintomi più frequentemente osservati includono affaticamento, debolezza, letargia, anoressia e sazietà precoce. Tuttavia, la cachessia rimane sottodiagnosticata, trascurata o diagnosticata erroneamente in

molti pazienti oncologici. Dati recenti, basati sull'analisi delle cartelle cliniche elettroniche di pazienti provenienti da ospedali europei, hanno dimostrato che, sebbene la cachessia fosse presente nel 29% dei pazienti affetti da tumore gastrointestinale o polmonare, la diagnosi di cachessia è stata documentata in meno del 4% di questi pazienti. È importante sottolineare che la metà di queste diagnosi appariva classificata in modo errato. Ciò conferma ulteriormente la necessità di identificare e riconoscere correttamente la cachessia; tuttavia, le misure generalmente adottate dagli operatori sanitari risultano ancora gravemente insufficienti e richiedono un maggiore impegno e, forse, una formazione adeguata.

Per [aumentare la consapevolezza](#) è necessario sottoporre sistematicamente tutti i pazienti affetti da cancro a uno screening per valutare il rischio di malnutrizione, ripetendo tale screening a intervalli regolari. Ciò è particolarmente necessario quando il tumore del paziente progredisce o le sue condizioni peggiorano. Sono disponibili diversi strumenti facili da usare che possono aiutare a diagnosticare e identificare rapidamente i pazienti affetti da cachessia. Esempi di tali strumenti sono i questionari, tra cui il Malnutrition Screening Tool (MST), il Nutritional Risk Screening 2002 (NRS-2002) e il Malnutrition Universal Screening Tool (MUST), che risultano più pratici da utilizzare quando disponibili in formato digitale. È importante sottolineare che questi questionari possono essere utilizzati anche da persone non esperte in nutrizione e persino dai pazienti stessi. Qualora i risultati di questi questionari risultino anomali, è necessario procedere immediatamente a una valutazione nutrizionale approfondita, da effettuarsi preferibilmente da parte di un nutrizionista esperto.

L'importanza della valutazione nutrizionale e della diagnosi di sarcopenia

[La valutazione nutrizionale](#) dovrebbe mirare a individuare i sintomi che incidono sulla nutrizione, quantificare l'assunzione di cibo, misurare il peso corporeo, la massa muscolare e la forza nonché determinare l'indice di prestazione e lo stato funzionale del paziente. Inoltre, è opportuno valutare i marcatori di laboratorio dell'infiammazione sistemica. È consigliabile effettuare uno screening anche per individuare eventuali sintomi di disagio psicologico e sociale.

La valutazione nutrizionale dovrebbe includere la verifica dei criteri diagnostici per gravi problemi nutrizionali. Ciò include la determinazione dell'obesità sulla base di un indice di massa corporea (BMI) $>30 \text{ kg/m}^2$. In particolare, dovrebbe includere valutazioni relative alla malnutrizione, definita secondo i criteri della Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM) come perdita di peso involontaria superiore al 5% del peso corporeo nell'arco di 6 mesi, un BMI basso ($<20 \text{ kg/m}^2$ per i soggetti di età inferiore ai 70 anni, $<22 \text{ kg/m}^2$ per i soggetti di età superiore ai 70 anni) o sarcopenia (perdita involontaria di forza e massa muscolare scheletrica).

Nella valutazione nutrizionale è necessario considerare che esistono due diversi tipi di malnutrizione. Il primo tipo è la malnutrizione senza infiammazione, che corrisponde alla malnutrizione da inedia, causata da un apporto alimentare insufficiente o da un malassorbimento. Il secondo tipo è la malnutrizione associata a un'infiammazione sistemica cronica, nota anche come malnutrizione associata a malattia. La cachessia si sviluppa a seguito dell'infiammazione sistemica associata al cancro. Attualmente, la cachessia rientra nella classificazione ICD-10 con il codice R64.

La presenza di sarcopenia si osserva spesso nei casi di malnutrizione, ma è importante sottolineare che la sarcopenia può manifestarsi autonomamente (ad esempio, negli anziani) o in pazienti affetti da obesità. La [diagnosi](#) di sarcopenia si basa sulla riduzione della forza e della massa muscolare (stratificata per età e sesso del paziente) e la classificazione della sarcopenia tiene conto della diminuzione delle prestazioni fisiche. Le misurazioni antropometriche, le TAC e le risonanze magnetiche sono alcune delle tecniche che possono essere utilizzate per stabilire se un paziente soffre o meno di sarcopenia. Poiché diversi meccanismi, potenzialmente in interazione tra loro, possono causare perdita di peso e sarcopenia, la conoscenza dei fattori rilevanti nel caso specifico di ciascun paziente è fondamentale ai fini del trattamento. Comprendere l'interazione tra le diverse condizioni che contribuiscono alla cachessia neoplastica migliorerà significativamente il riconoscimento tempestivo e la diagnosi accurata, portando a sua volta a soluzioni terapeutiche ottimali per i pazienti.

Gestione dei pazienti con cachessia neoplastica

Una volta diagnosticata la cachessia, è opportuno avviare un approccio terapeutico multimodale. Trattandosi di una sindrome multifattoriale, il trattamento della cachessia neoplastica richiede il coinvolgimento di un team multidisciplinare di esperti per garantire un benessere e una salute a livello olistico. Il trattamento deve essere individualizzato e includere, se necessario, consulenza nutrizionale, stimolazione dell'appetito, esercizio fisico idoneo e controllo dei sintomi. Si consiglia ai pazienti di assumere un apporto calorico sufficiente pari a 1,2-1,3 volte il dispendio energetico a riposo stimato, ovvero circa 20-30 kcal/kg/giorno. Qualora questa terapia non sia ben tollerata, si può ricorrere all'assunzione di integratori orali.

Si possono prendere in considerazione l'alimentazione enterale tramite sondino e/o la nutrizione parenterale, ma questi approcci non dovrebbero essere utilizzati di routine. Per modulare l'infiammazione e favorire l'anabolismo, si raccomanda un elevato apporto proteico ($\geq 1,2$ -1,5 g/kg/giorno), eventualmente in combinazione con l'integrazione di acidi grassi omega-3. Si raccomanda una terapia fisica personalizzata e sotto la guida di un professionista, che combini l'allenamento di resistenza con l'esercizio aerobico, al fine di preservare la massa muscolare magra e mantenere l'autonomia funzionale.

Ad oggi, nessun [agente biologico o farmacologico](#) è stato approvato per il trattamento dei pazienti affetti da cachessia neoplastica negli Stati Uniti o in Europa. Tuttavia, è importante notare che anamorelin, un agonista selettivo orale del recettore della grelina, è approvato in Giappone per i pazienti affetti da cachessia neoplastica, sebbene sia ancora oggetto di studio per il trattamento di questa patologia in altre parti del mondo. Uno studio multicentrico randomizzato di fase II sta valutando anamorelin rispetto al placebo nella prevenzione dell'anoressia e della perdita di peso indotte dal cancro in pazienti con carcinoma pancreatico avanzato sottoposti a terapia antitumorale di prima linea (NCT04844970).

Sono stati studiati l'efficacia e la sicurezza di diversi altri agenti e molte nuove modalità di trattamento emergenti sono attualmente oggetto di ricerca per i pazienti affetti da cachessia neoplastica. L'uso di corticosteroidi (desametasone) o progestinici (megestrol acetato) ha dimostrato di migliorare l'appetito, aumentare l'assunzione di cibo e favorire l'aumento di peso nei pazienti affetti da cancro e cachessia. Tuttavia, l'uso prolungato dei corticosteroidi comporta una perdita di efficacia, e sia il desametasone che il megestrol acetato sono associati a effetti indesiderati quali la tromboembolia o l'osteoporosi.

Studi precedenti hanno riguardato l'efficacia e la sicurezza dei farmaci antipsicotici nei pazienti affetti da cancro e cachessia. Ad esempio, il farmaco antipsicotico atipico olanzapina ha dimostrato un miglioramento dell'appetito, del peso corporeo e della qualità della vita nei pazienti affetti da cancro in stadio avanzato e da cachessia. È attualmente in corso uno studio clinico di fase III, randomizzato e controllato con placebo, che sta valutando due dosaggi di olanzapina (2,5 mg/giorno o 5 mg/giorno) rispetto al placebo in pazienti affetti da sindrome da anoressia- cachessia correlata a tumore in stadio avanzato (NCT06517199).

S-pindololo, un agonista/antagonista del recettore β , è stato valutato nello studio ACT-ONE di fase II, multicentrico, randomizzato in doppio cieco. In questo studio, i pazienti affetti da carcinoma del colon-retto (CRC) in stadio avanzato o da carcinoma polmonare non a piccole cellule e cachessia, con un'aspettativa di vita superiore a 3 mesi, sono stati assegnati in modo casuale a ricevere S-pindololo ad alto dosaggio (10 mg due volte al giorno), S-pindololo a basso dosaggio (2,5 mg due volte al giorno) o placebo. Rispetto al placebo, il trattamento con S-pindololo ad alto dosaggio ha determinato una significativa inversione della perdita di peso, un miglioramento della massa magra e un aumento della forza di presa della mano. Sulla base di questi risultati, lo studio IMPACT di fase II/III, in programma, valuterà l'utilità di S-pindololo nei pazienti affetti da carcinoma del colon-retto e cachessia.

Diversi agenti che agiscono sulle citochine sono attualmente oggetto di studi clinici per il trattamento di pazienti affetti da cancro e cachessia. L'interleuchina (IL)-6 è una citochina proinfiammatoria ed è nota per essere un mediatore chiave nello sviluppo della cachessia nei pazienti affetti da cancro in stadio avanzato. Pertanto, agire sulla via di segnalazione IL-6/JAK/STAT3 mediante ruxolitinib rappresenta un'altra strategia terapeutica interessante, attualmente oggetto di valutazione in uno studio di fase I per il trattamento di pazienti affetti da cachessia e carcinoma polmonare in stadio IV (NCT04906746). Bermekimab è un anticorpo monoclonale che agisce sull'IL-1α, un'altra citochina proinfiammatoria implicata nello sviluppo della cachessia nei pazienti oncologici. È stato valutato in uno studio di fase III randomizzato e controllato con placebo condotto su pazienti affetti da carcinoma coloretale avanzato refrattario e cachessia (NCT02138422). Il trattamento con bermekimab ha determinato miglioramenti significativi nella massa magra e nell'anoressia dei pazienti rispetto a quelli trattati con placebo.

Il fattore di differenziazione della crescita 15 (GDF-15) è un'altra citochina infiammatoria che è stata associata alla perdita di peso e alla riduzione della massa magra. L'attivazione della via di segnalazione del GDF-15 è stata associata allo sviluppo della cachessia tumorale. Ponesegromab è un anticorpo monoclonale umanizzato che si lega specificamente al GDF-15. In uno studio randomizzato di fase II condotto su pazienti affetti da cachessia, con livelli elevati di GDF-15 e affetti da cancro al polmone, cancro al pancreas o cancro del colon-retto, il trattamento con ponesegromab ha determinato miglioramenti significativi in termini di aumento di peso, riduzione dei sintomi della cachessia e miglioramento del livello complessivo di attività fisica rispetto ai pazienti trattati con placebo. In base ai risultati incoraggianti osservati, lo studio randomizzato di fase III RIVER-mPDAC, tuttora in corso, sta valutando l'efficacia di ponesegromab rispetto al placebo in pazienti con cachessia e adenocarcinoma duttale pancreatico metastatico dopo il completamento della chemioterapia di prima linea (NCT06989437). Attualmente sono in corso diversi studi che esaminano vari agenti che agiscono sulla via di segnalazione del GDF-15 nei pazienti affetti da cachessia neoplastica. Questi agenti includono rilogrotug, visugromab, NGM-120 e JMT-203 (NCT05865535, NCT07112196, NCT07033026, NCT06868849).

Conclusioni generali

La gestione della cachessia nei pazienti con tumore in stadio avanzato rimane una sfida e un'esigenza clinica ancora insoddisfatta. La diagnosi precoce e la gestione della cachessia neoplastica sono fondamentali per ottenere risultati terapeutici ottimali e migliorare la sopravvivenza complessiva e la qualità della vita dei nostri pazienti. Grazie a una migliore comprensione e alla continua ricerca, questo settore continuerà a progredire e saremo in grado di riconoscere meglio i segni e i sintomi in fase precoce e di applicare tempestivamente un trattamento basato su un approccio multidimensionale e personalizzato. Con l'arrivo di diversi agenti promettenti, il trattamento e forse anche la prevenzione della cachessia neoplastica potrebbero presto diventare una realtà.