

Il punto su...

## Il supporto nutrizionale ha un ruolo nella gestione della cachessia da cancro?

**Enrico Cortesi,  
Salvatore Caponnetto,  
Serena Zancla,  
Luca Di Lazzaro\*,  
Alessandro Laviano\***

Dipartimento di Scienze  
Radiologiche, Oncologiche  
ed Anatomico-Patologiche  
Unità di Oncologia Medica B  
Dipartimento di Medicina Clinica\*  
Sapienza, Università di Roma

### RIASSUNTO

Il supporto nutrizionale svolge un ruolo fondamentale nella gestione della cachessia neoplastica, quando questo viene tempestivamente attuato con adeguati apporti di calorie e proteine, e come parte integrante delle cure palliative.

Specifici nutrienti come gli acidi grassi omega-3 possono aiutare i pazienti oncologici con alta risposta infiammatoria e possono inoltre contribuire positivamente ad influenzarne la sopravvivenza.

*Parole chiave.* Paziente oncologico, cachessia, supporto nutrizionale, cure palliative, acidi grassi omega 3.

### SUMMARY

**Does nutritional support play a role in managing cancer cachexia?**

Nutritional support plays a role in managing cancer cachexia, when it is timely delivered, when it provides adequate amounts of calories and proteins, and when it is part of a concurrent palliative care approach. Specific nutrients, that is, omega-3 fatty acids, may help in those cancer patients with high-inflammatory response, and may also contribute to positively influence long-term clinical outcomes.

*Key words.* Cancer patient, cachexia, nutritional support, palliative care, omega-3 fatty acids.

La cancerogenesi, cioè il processo molecolare di crescita tumorale che comporta diversi momenti evolutivi, dall'iniziazione alla progressione, è strettamente legata alla progressiva insorgenza di una risposta comportamentale e metabolica che si è conservata intatta per millenni e che è finalisticamente orientata a contrastare insulti interni ed esterni. L'infiammazione è il principale fattore di induzione della risposta comportamentale e metabolica dell'ospite alla presenza del cancro. Tuttavia, il tumore stesso ha però sviluppato strategie molecolari non solo per sopravvivere nonostante l'infiammazione, ma anche per proliferarvi; la cellula neoplastica

è infatti capace di adattarsi a molteplici condizioni ambientali<sup>1</sup>.

La cellula tumorale è capace di indurre alterazioni biochimiche attraverso la produzione di citochine infiammatorie come il TNF-alfa. La traslazione clinica di questo quadro metabolico è una sindrome clinica multifattoriale definita cachessia. La cachessia è caratterizzata dalla perdita di massa muscolare (con o senza perdita di massa grassa) che non può essere completamente invertita dal supporto nutrizionale convenzionale e che conduce ad un progressivo deficit funzionale<sup>2</sup>.

Il fenotipo del paziente cachettico include cambiamenti comportamentali, collettivamente definiti come "sickness behavior" (= comportamento da presenza di malattia), e che comprendono anoressia, letargia, ansia, sonnolenza, e deterioramento fisico caratterizzato da perdita di tessuto adiposo, atrofia muscolare, aumento dispendio energetico, fatica, ridotta performance muscolare, ecc.<sup>3</sup>.

Anoressia e ridotto introito di cibo sono frequentemente riportati dai pazienti oncologici già alla diagnosi, ma spesso sono esacerbati dagli effetti collaterali delle terapie antitumorali<sup>4</sup>.

Anche se la cachessia neoplastica non può essere spiegata solo dalla riduzione dell'assunzione di cibo, l'anoressia contribuisce in modo significativo al deficit cronico di energia e proteine nei pazienti affetti da tumore e quindi alla progressiva perdita di peso. Ad esempio, i cambiamenti indotti dal tumore a carico della soglia di rilevazione dei differenti gusti (in particolare il "dolce") portano ad un deficit giornaliero di circa 500 kcal e 20 g di proteine<sup>5</sup>. Inoltre, il ridotto interesse verso il cibo e la riduzione dell'introito di alimenti influiscono negativamente sulla qualità di vita del paziente<sup>6</sup>.

Il supporto nutrizionale potrebbe pertanto contribuire alla prevenzione e al trattamento della cachessia neoplastica riducendo il gap calorico e proteico indotto dalla anoressia.

La cachessia neoplastica è una sindrome clinicamente rilevante in quanto rappresenta un fattore prognostico negativo. Riconosciamo certo che rimane pienamente da dimostrare con ampi studi randomizzati prospettici se il supporto nutrizionale nei pazienti affetti da tumore porti a effetti clinicamente significativi, anche se, ad oggi, alcuni piccoli studi suggeriscono che la terapia nutrizionale possa migliorare la storia clinica.

In questa prospettiva, per convincere l'oncologo del ruolo del supporto nutrizionale nei pazienti affetti da tumore, indipendentemente dalla fase della malattia, sarebbe importante prevedere future sperimentazioni cliniche con obiettivi clinicamente rilevanti come la qualità della vita, la tossicità, la sopravvivenza, la funzionalità fisica, ecc.<sup>7</sup>. Le variabili nutri-

zionali dovrebbero essere anch'esse ovviamente valutate ma per corroborare i dati clinici.

L'obiettivo di questa rassegna è quello di presentare e discutere i recenti progressi nella comprensione del ruolo del supporto nutrizionale nei pazienti affetti da cancro e di elaborare possibili raccomandazioni sulla base delle prove disponibili e più recenti.

### Supporto nutrizionale in pazienti oncologici

La perdita di peso e la cachessia sono oggi riconosciuti come determinanti fondamentali degli effetti del tumore sul performance status dei pazienti<sup>8-10</sup>, eppure la maggior parte dei pazienti oncologici non ha accesso alla terapia nutrizionale durante e dopo la terapia<sup>11</sup>. Ciò può limitare l'efficacia delle terapie antitumorali disponibili nella pratica clinica. In questa luce, è di grande interesse il dibattito emergente sul fatto che il potenziale anabolico dei pazienti affetti da tumore possa essere efficacemente stimolato dal sostegno nutrizionale standard o se siano necessari specifici nutrienti capaci non solo di fornire calorie, ma anche in grado di modulare il metabolismo.

Come accennato in precedenza, la cachessia neoplastica non è conseguenza esclusiva della riduzione nella assunzione di calorie e proteine. Infatti, la risposta infiammatoria indotta dal tumore determina una 'resistenza anabolica' a livello del tessuto muscolare alterandone il metabolismo. Pertanto, le calorie e le proteine introdotte con la dieta o con il supporto nutrizionale standard possono essere inefficaci nello stimolare l'anabolismo muscolare. L'uso di agenti anti-infiammatori o nutrienti specifici sembra necessario per ottenere un risultato clinicamente significativo.

Gli acidi grassi omega-3, ovvero l'acido eicosapentaenoico (EPA) e l'acido docosaesanoico (DHA), sono acidi grassi polinsaturi con riconosciuta attività biologica. Quando somministrati a dosi sopra-fisiologiche, EPA e DHA hanno dimostrato di modulare la risposta infiammatoria riducendo la produzione di mediatori infiammatori, inclusa la prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>)<sup>12</sup>. Il loro utilizzo nei pazienti con cancro potrebbe migliorare gli effetti anabolizzanti dei nutrienti "standard". Recentemente sono stati pubblicati numerosi studi con risultati contrastanti<sup>13</sup>. Ad esempio, Burns et al.<sup>14</sup> non hanno dimostrato un beneficio clinico in termini di aumento di peso corporeo nei pazienti trattati con alte dosi di acidi grassi omega-3 integrati alla dieta. Più recentemente, Faber et al.<sup>13</sup> hanno condotto uno studio su 64 pazienti con tumore esofageo di nuova diagnosi. I pazienti ricevevano consulenza dietetica e consigli dietetici. Nel braccio sperimentale, tutti i pazienti ricevevano un supplemento dietetico arricchito da EPA e DHA (contenente anche proteine, leucina e oligosaccaridi) per 4 settimane prima dell'inizio della terapia antitumorale. Nel braccio di controllo, i pazienti con meno del 5% di perdita di peso ricevevano un placebo iso-calorico e i pazienti con perdita di peso maggiore o uguale al 5% ricevevano un prodotto iso-calorico per assicurare lo studio in cieco. Il peso corporeo e lo stato nutrizionale dei pazienti sono stati monitorati all'inizio dello studio e dopo 4 settimane di trattamento. I pazienti sono stati invitati a completare i questionari sulla qua-

lità della vita. Inoltre, sono stati prelevati campioni di sangue per la misurazione di diversi parametri immunologici, nutrizionali e di sicurezza. I risultati ottenuti non hanno mostrato alcun effetto dello specifico intervento nutrizionale sulla stimolazione ex vivo di cellule mononucleate del sangue. Al contrario, il peso corporeo però era notevolmente aumentato (P <0,05) e la performance secondo Eastern Cooperative Oncology Group era migliorata dopo l'assunzione del prodotto proteico (P <0,05). Inoltre, i livelli sierici di PGE<sub>2</sub> sono significativamente diminuiti nel braccio sperimentale e aumentati nel gruppo di controllo (P 0,002). Sulla base di questi risultati, oltre a quelli provenienti da studi precedenti, sembra che l'intervento nutrizionale con nutrienti specifici sia superiore al sostegno nutrizionale standard, poiché aumenta il peso corporeo e migliora il performance status dei pazienti. Bisogna verificare se questi risultati possano anche tradursi in una migliore sopravvivenza, anche se recenti dati epidemiologici già supportano l'uso dell'acido grasso omega-3 per migliorare la sopravvivenza dei pazienti oncologici.

Infatti, nello studio "Nurses' Health Study and Health Professionals Follow-up", Song et al.<sup>16</sup> hanno prospettivamente studiato la mortalità cancro-specifica e complessiva in una coorte di 1659 pazienti con cancro del colon-retto mettendola in relazione con l'assunzione di acidi grassi polinsaturi omega-3 prima e dopo la diagnosi. Il maggiore aumento nell'assunzione di acidi grassi polinsaturi omega-3 dopo la diagnosi di cancro del colon-retto è risultata associata a un minore rischio di mortalità cancro-specifica (P per il trend 0,03). Rispetto ai pazienti che consumavano meno di 0,10 g/die di acidi grassi polinsaturi omega-3, quelli che consumavano almeno 0,30 g/die avevano un hazard ratio (HR) per la mortalità specifica da cancro del colon-retto di 0,59 (95% CI 0,35-1,01). I pazienti che hanno aumentato la loro assunzione di acidi grassi omega-3 polinsaturi di almeno 0,15 g/die dopo la diagnosi hanno avuto HR di 0,30 (95% CI 0,14-0,64, P per tendenza <0,001) per morti tumorali del colon-retto, rispetto a coloro che non hanno modificato la loro assunzione. Purtroppo, questi dati non consentono di accertare i meccanismi che inducono il miglioramento della sopravvivenza. Esistono molti interrogativi circa l'attività degli omega-3 sulla cachessia, sul miglioramento dello stato infiammatorio e sulla ridotta tossicità nei pazienti con diagnosi di carcinoma del colon-retto. A causa di queste incertezze, e nonostante i dati epidemiologici siano promettenti, interessanti e solidi, sono necessari ulteriori studi prima che EPA e/o supporti nutrizionali con EPA/DHA possano essere raccomandati a tutti i pazienti affetti da tumore, indipendentemente dal loro stato nutrizionale.

### Supporto nutrizionale e gestione della cachessia da cancro. È sufficiente?

I risultati contrastanti ottenuti nel tentativo di prevenire e curare la cachessia da cancro possono essere dovuti a molti fattori. La conformità al protocollo nutrizionale, la mancanza di esercizi fisici di resistenza ed aerobici e l'inizio tardivo della terapia nutrizionale sono solo alcuni dei motivi da considerare. Tuttavia, la cachessia neoplastica si sviluppa spesso o si

esacerba nei pazienti con neoplasia in stadio avanzato. In questo contesto clinico, la cachessia è solo uno dei sintomi che interessano i pazienti affetti da tumore, e affrontare solo la cachessia può non essere in grado di migliorare la qualità della vita globale<sup>17</sup>. Pertanto, la terapia nutrizionale dovrebbe essere integrata con un approccio più completo, allo scopo di affrontare tutte le esigenze dei pazienti affetti da tumore. Il supporto nutrizionale, il supporto psicologico e la gestione del dolore sono i pilastri delle cure palliative, che devono supportare fin dall'inizio il paziente per ottenere i migliori risultati<sup>18</sup>. Il supporto nutrizionale, nell'ambito delle cure palliative precoci, dovrebbe essere istituito tempestivamente e continuamente attuato. Di conseguenza, quando si integra anche il sostegno nutrizionale, le cure palliative precoci riducono la morbilità e la mortalità nel cancro<sup>19</sup>.

### Conclusione

La cachessia neoplastica aumenta la morbilità e la mortalità nei pazienti oncologici. Il supporto nutrizionale deve essere considerato nei pazienti affetti da tumore con cachessia o a rischio di svilupparla. Recenti evidenze suggeriscono che i fattori chiave per l'efficacia del supporto nutrizionale sono: l'intervento tempestivo, il supporto con adeguate quantità di calorie e proteine, l'inclusione di nutrienti specifici, come EPA e DHA, in presenza di una risposta infiammatoria, nonché la prescrizione di esercizi fisici di resistenza edaerobici. Inoltre, il supporto nutrizionale nei pazienti affetti da tumore può migliorare non solo lo stato nutrizionale ma anche la sopravvivenza dei pazienti affetti da tumore quando proposto nel contesto delle cure palliative come integrazione della cura globale della malattia. •

### Bibliografia

- Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature* 2008; 454: 436-44.
- Fearon K, Strasser F, Anker SD, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol* 2011; 12: 489-95.
- Laviano A, Meguid MM, Inui A, et al. Therapy insight: cancer anorexia-cachexia syndrome – when all you can eat is yourself. *Nat Clin Pract Oncol* 2005; 2: 158-65.
- Laviano A, Meguid MM, Rossi-Fanelli F. Cancer anorexia: clinical implications, pathogenesis, and therapeutic strategies. *Lancet Oncol* 2003; 4: 686-94.
- Sánchez-Lara K, Sosa-Sánchez R, Green-Renner D, et al. Influence of taste disorders on dietary behaviors in cancer patients under chemotherapy. *Nutr J* 2010; 9: 15.
- Marín Caro MM, Laviano A, Pichard C. Impact of nutrition on quality of life during cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007; 10: 480-7.
- Laviano A, Fearon KC. The oncology wall: could Ali Baba have got to the nutrition treasure without using the correct words? *Clin Nutr* 2013; 32: 6-7.
- Martin L, Senesse P, Gioulbasanis I, et al. Diagnostic criteria for the classification of cancer-associated weight loss. *J Clin Oncol* 2015; 33: 90-9.
- Ryan AM, Power DG, Daly L, et al. Cancer-associated malnutrition, cachexia and sarcopenia: the skeleton in the hospital closet 40 years later. *Proc Nutr Soc* 2016; 75: 199-211.
- Lu Z, Yang L, Yu J, et al. Change of body weight and macrophage inhibitory cytokine-1 during chemotherapy in advanced gastric cancer: what is their clinical significance? *PLoS ONE* 2014; 9: e88553.
- Maschke J, Kruk U, Kastrati K, et al. Nutritional care of cancer patients: a survey on patients' needs and medical care in reality. *Int J Clin Oncol* 2016; 22: 200-6.
- Pappalardo G, Almeida A, Ravasco P. Eicosapentaenoic acid in cancer improves body composition and modulates metabolism. *Nutrition* 2015; 31:549-55.
- Ries A, Trottenberg P, Elsner F, et al. Asystematic review on the role of fish oil for the treatment of cachexia in advanced cancer: an EPCRC cachexia guidelines project. *Palliat Med* 2012; 26: 294-304.
- Burns CP, Halabi S, Clamon G, et al. Phase II study of high-dose fish oil capsules for patients with cancer-related cachexia. *Cancer* 2004; 101: 370-8.
- Faber J, Uitdehaag MJ, Spaander M, et al. Improved body weight and performance status and reduced serum PGE2 levels after nutritional intervention with a specific medical food in newly diagnosed patients with esophageal cancer or adenocarcinoma of the gastro-esophageal junction. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2015; 6: 32-44.
- Song M, Zhang X, Meyerhardt JA, et al. Marine-3polyunsaturated fatty acid intake and survival after colorectal cancer diagnosis. *Gut* 2016; 66: 1790-6.
- Jatoi A, Kumar S, Sloan JA, Nguyen PL. On appetite and its loss. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2930-2.
- Bakitas MA, Tosteson TD, Li Z, et al. Early versus delayed initiation of concurrent palliative oncology care: patient outcomes in the ENABLE III randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2015; 33: 1438-45.
- Rocque GB, Cleary JF. Palliative care reduces morbidity and mortality in cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2013; 10: 80-9.