

Oncologia

Lezione 10: Cachessia neoplastica

CACHESSIA NEOPLASTICA

- Compare nell'evoluzione terminale del 70% dei pazienti
- Caratterizzata da
 - Astenia, anoressia, perdita di peso, deplezione e redistribuzione di alcuni compartimenti dell'organismo ospite
 - Alterazione dell'equilibrio idroelettrolitico
 - Eventuali alterazioni ormonali
 - Progressiva insufficienza delle funzioni vitali

CACHESSIA NEOPLASTICA

- **Clinicamente**

- Cute pallida e atrofica
- Facies emaciata
- Riduzione masse muscolari e tessuti adiposi
- Spesso presenza di edemi

- **Alterazioni rilevabili**

- » Anemia
- » Ipopotassiemia
- » Iperidratazione
- » Deplezione muscolare e adiposa, con risparmio componente proteica viscerale
- » Aumento massa epatica, renale e splenica, riduzione altri parenchimi

Cause

- Non esiste rapporto diretto fra cachessia e massa neoplastica
- Due momenti eziopatogenetici fondamentali
 - Ridotta assunzione di nutrienti (digiuno, malassorbimento)
 - Alterazione complessa del metabolismo che impedisce l'adattamento dell'organismo al digiuno (risparmio energetico e proteico) e provoca difettosa utilizzazione dei substrati somministrati
 - Importante la identificazione del meccanismo in causa, per definire il trattamento migliore.

Cause of Inadequate Nutrient Intake	Abnormality Affecting Nutrient Utilization
Nutrition consequences of malignancy	Obstruction/perforation of GI tract Intestinal secretory abnormalities Malabsorption Intestinal dysmotility Fluid/electrolyte abnormalities
Treatment-related nutrition impact symptoms	
Chemotherapy	Anorexia Altered taste Learned food aversion Nausea, vomiting Mucositis, enteritis Malabsorption, diarrhea Ileus
Surgery	Malabsorption, diarrhea Adhesion-induced obstruction Odonophagia/dysphagia Fluid/electrolyte abnormalities Vitamin/mineral abnormalities
Radiation	Anorexia Altered taste Mucositis, enteritis Xerostomia Odonophagia/dysphagia Obstruction Perforation Stricture
Other	Opioid-induced constipation GI tract abnormalities associated with fungal, viral, or bacterial infection Fatigue Tumor-associated or treatment-associated pain Mood disorders (ie, depression)

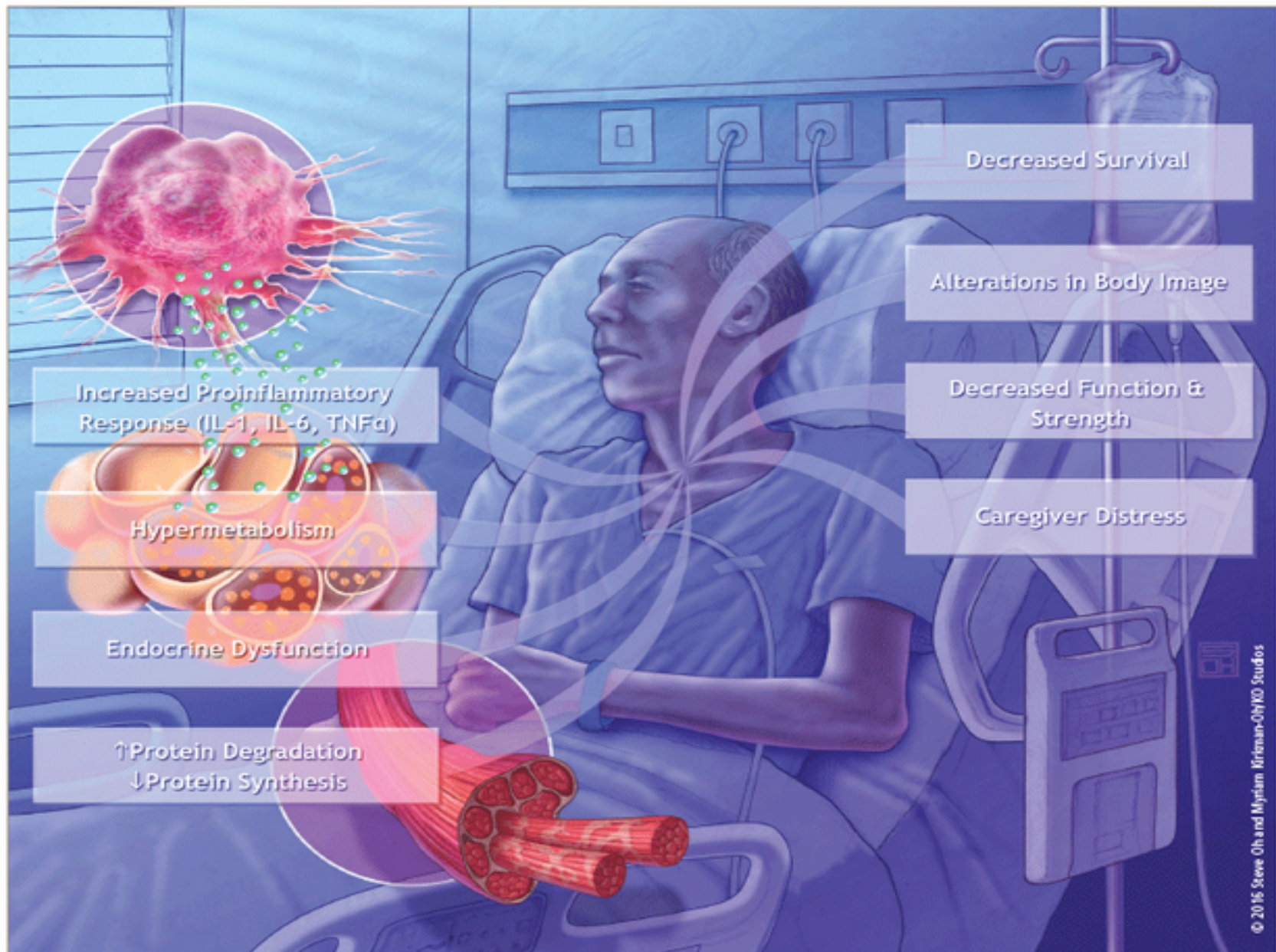


Figure 2. Pathophysiology and Impact of Cancer Cachexia.

IL = interleukin; TNF- α = tumor necrosis factor α .

CACHESSIA NEOPLASTICA

Anoressia e Malassorbimento

- Anoressia è correlata con la diffusione del tumore, ma nel 8-16% presente all'esordio
- Anoressia obiettiva (arbitraria): riduzione di almeno il 20% nell'assunzione abituale di alimenti
- Anoressia soggettiva: quantificazione del grado di perdita di appetito o assunzione di cibo con analogo visivo.

CACHESSIA NEOPLASTICA

- Lo stato nutrizionale è valutato mediante una combinazione di dati clinici e di misure antropometriche (peso, spessore della cute, circonferenza del braccio)
- Pragmaticamente, il peso è la misura più usata. Le oscillazioni sono normalmente lievi (+/- 5% in un periodo di 6 mesi)
- Cachessia deve essere sospettata se si ha una perdita involontaria di oltre il 5% del peso in 6 mesi (10% in obesi)

CACHESSIA NEOPLASTICA

- I pazienti con cachessia perdono in misura uguale grasso e massa magra (soprattutto come tessuto muscolare)
- I pazienti con calo peso $> 5\%$ hanno spesso sopravvivenza inferiore, minor risposta alla terapia, aumentata tossicità.
- test utili per la valutazione dello stato nutrizionale
 - Proteine a breve emivita (transferrina)
 - Metaboliti proteici urinari (creatinina)
 - Albumina sierica
 - Impedenza elettrica (dipende dalla composizione acquosa di grasso e muscolo) può dare una stima della massa magra totale

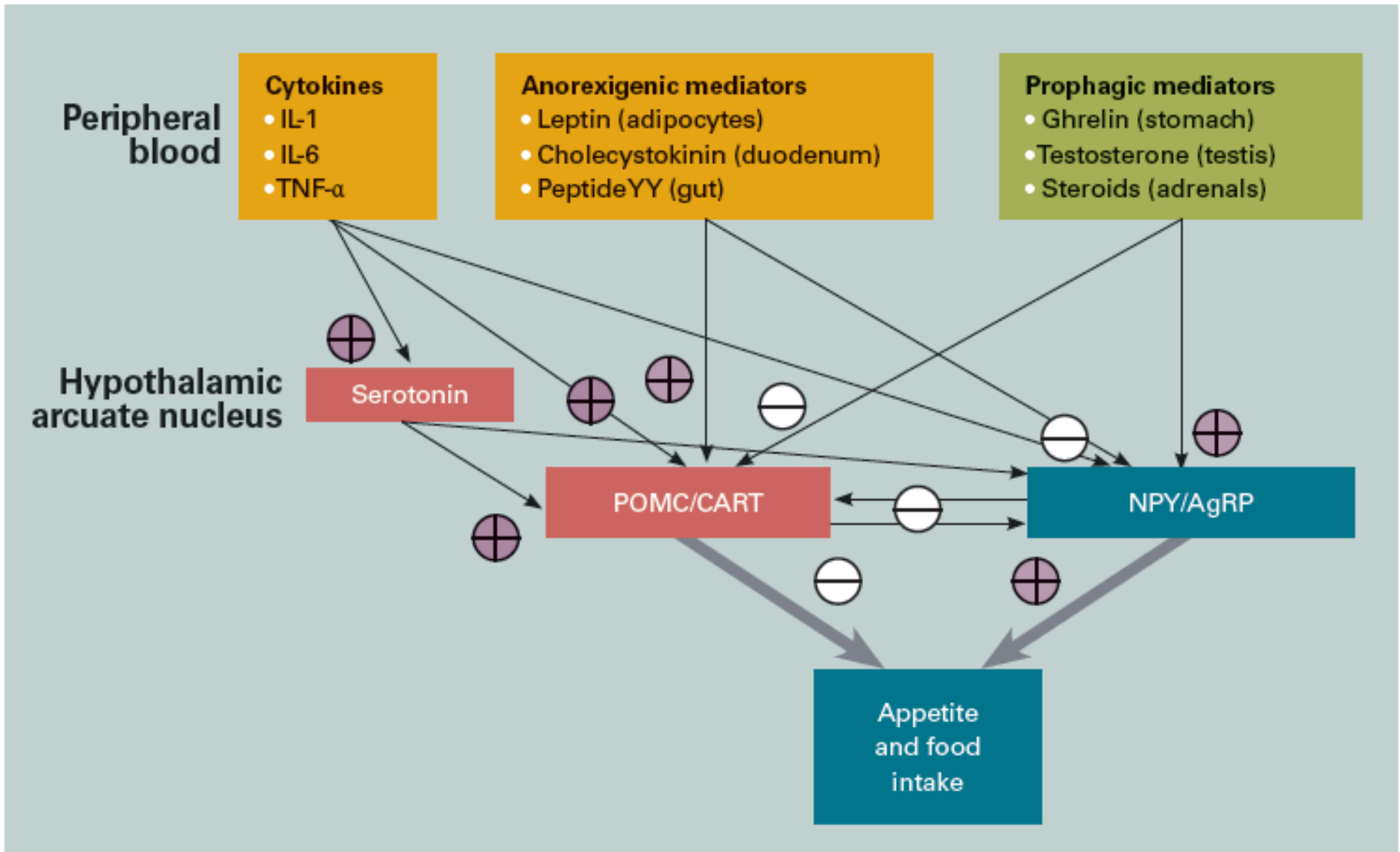


Figure 1. Balance Between the Anorexigenic and Prophagic Signals to the Hypothalamic Arcuate Nucleus, Which Controls Appetite and Food Intake.

AgRP = agouti-related protein; CART = cocaine- and amphetamine-regulated transcript; IL = interleukin; NPY = neuropeptide Y; POMC = pro-opiomelanocortin; TNF- α = tumor necrosis factor α .

CACHESSIA NEOPLASTICA

Alterazione della regolazione delle Leptine

- La perdita di peso è un potente stimolatore all'assunzione di cibo
- La anoressia nonostante il calo di peso rappresenta un fallimento dei meccanismi di adattamento
- La Leptina, un ormone secreto dal tessuto adiposo, è un componente del circuito di controllo della regolazione del peso
 - La riduzione dei livelli indotta dalla deplezione di tess grasso innesca i meccanismi di risposta

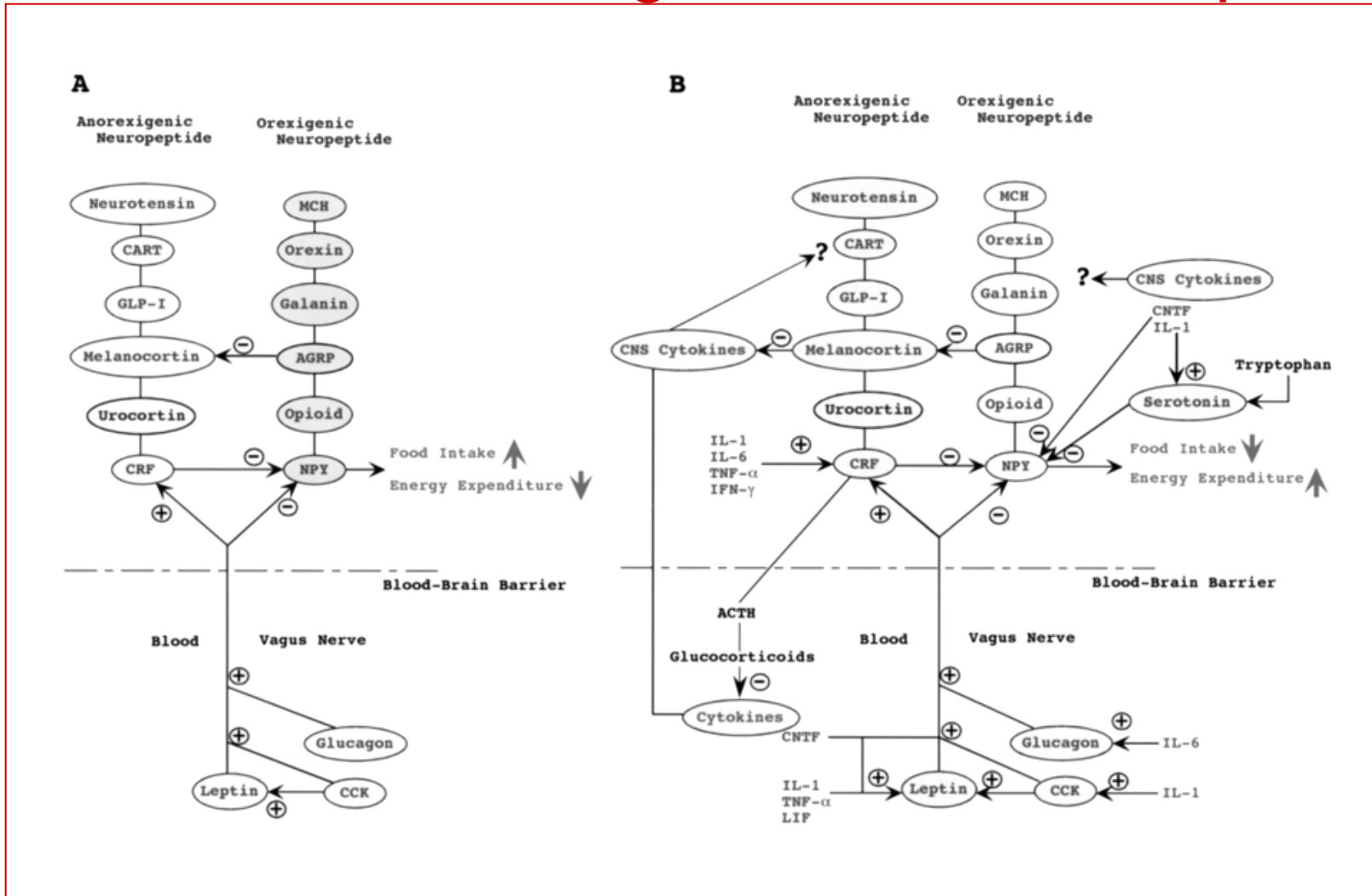
CACHESSIA NEOPLASTICA

Alterazione della regolazione delle Leptine

- A livello cerebrale, bassi livelli di leptina
 - aumentano l'attività orexigena dell'ipotalamo che provoca senso di fame e riduce la dispersione di energia
 - riducono gli stimoli anoressizzanti che sopprimono l'appetito e che aumentano la dispersione di energia
- La cachessia può derivare da fattori circolanti prodotti dal tumore, o dall'ospite in risposta al tumore, come TNF α , IL1, IL6, IFN γ (spesso rilevati ad alti livelli nei pz neoplastici)
- La somministrazione cronica di queste citochine riduce l'appetito e riproduce le caratteristiche cliniche della cachessia.

CACHESSIA NEOPLASTICA

Alterazione della regolazione delle Leptine



digiuno

cachessia

CACHESSIA NEOPLASTICA

Alterazioni del Neuropeptide Y

- Il neuropeptide Y (NPY) è una proteina di 36 aminoacidi presente nel cervello, compreso l'ipotalamo, e si trova a valle nel circuito della leptina.
- E' il peptide con il più elevato potere di stimolazione dell'appetito, e la sua azione è correlata ad un network peptidico che include galanina, peptidi oppioidi, ormone melanino-concentrante, oressina.
- Può agire da solo, o per mediazione degli altri peptidi.

CACHESSIA NEOPLASTICA

Alterazioni del Neuropeptide Y

- Il sistema del NPY è alterato nei modelli animali tumorali.
- La somministrazione intraipofisaria di NPY induce fame in misura minore nel topo con tumore.
- I livelli ed il rilascio di NPY nell'ipotalamo del topo con tumore sono ridotti, mentre sono aumentati negli animali a digiuno o con restrizione di cibo
- L'IL1beta riduce la secrezione ipotalamica di NPY, come dimostrato da esperimenti di iniezione intraventricolare, a livelli simili a quelli presenti nel liquido cefalo-rachidiano di topi anoressici con tumore.

CACHESSIA NEOPLASTICA

Alterazioni delle Melanocortine (MSH)

- Le melanocortine sono una famiglia di ormoni, che comprende anche ACTH e MSH
- Regolano l'appetito, la temperatura corporea, e varie funzioni immunitarie, comportamentali e legate alla memoria.
- Il calo di peso dovrebbe indurre una down-regolazione dello stimolo anoressizzante del sistema delle melanocortine. Al contrario, in caso di cachessia, il sistema rimane attivo, inducendo consumo energetico.

CACHESSIA NEOPLASTICA

Ipermetabolismo

- Definizione = Aumento del consumo di energia a riposo.
- Può esser la causa diretta della perdita di peso.
- Consumo totale energetico
 - Consumo energetico a riposo (circa 70%)
 - Consumo energetico volontario (25%)
 - Consumo energetico nella digestione (5%)
- Il consumo volontario è ridotto (apatia, fatica, depressione)
- Sbilanciamento fra apparato energetico e consumo energetico, con assunzione relativamente inadeguata alle richieste.

CACHESSIA NEOPLASTICA

Ipermetabolismo

- I segnali orepressizzanti ed anoressizzanti deprimono e stimolano l'attività nervosa simpatica, che regola il consumo energetico tramite la termogenesi
- Alterazioni mitocondriali a livello muscolare ed adiposo sarebbero alla base dell'aumento della produzione di calore e della distruzione muscolare

CACHESSIA NEOPLASTICA

Alterazione nel metabolismo dei carboidrati

- Molti tumori producono elevate quantità di lattati, che sono convertiti in glucosio a livello epatico (ciclo di Cori).
- La gluconeogenesi a partire dal lattato consuma ATP, e risulta inefficace per l'ospite dal punto di vista energetico (cicli futili)
- Questi cicli futili sono responsabili di elevato consumo energetico.
- Nei pazienti che perdono peso è stato dimostrato un aumento fino al 40% della sintesi epatica di glucosio

CACHESSIA NEOPLASTICA

Alterazione nel metabolismo dei lipidi

- Il tessuto adiposo costituisce il 90% delle riserve energetiche nell'uomo sano.
- La perdita di tessuto grasso costituisce la maggior parte della perdita di peso nella cachessia
 - Aumento mobilizzazione lipidi
 - Diminuita lipogenesi
 - Diminuita attività della lipoprotein-lipasi (LPL)
- La LPL è responsabile della clearance dei TG. Le citochine inibiscono la LPL, con ridotto accumulo di TG negli epatociti

CACHESSIA NEOPLASTICA

Alterazione nel metabolismo dei lipidi

- Il fattore mobilizzante i lipidi (LMF) è stato isolato di recente da tumori murini induttori di cachessia
 - LMF ha azione diretta sul tessuto adiposo, con rilascio di acidi grassi liberi e di glicerolo
- Il risultato della inibizione di LPL e stimolazione di LMF è una riduzione dei depositi lipidici, con fenomeni di cachessia severa nell'animale, specie se associata a riduzione dell'apporto nutrizionale

CACHESSIA NEOPLASTICA

Alterazione nel metabolismo delle proteine

- Nel digiuno, l'utilizzo di glucosio da parte del cervello è compensato da Ketoni prodotti dal tessuto adiposo, con risparmio della gluconeogenesi epatica ad origine proteica = conservazione delle masse muscolari
- Nella cachessia, l'utilizzo di aminoacidi per la gluconeogenesi non è risparmiata = deplezione di massa magra
- Nella cachessia a livello muscolare sono rilevabili aumento della degradazione e riduzione della sintesi di proteine.

CACHESSIA NEOPLASTICA

Alterazione nel metabolismo delle proteine

- Il turn-over proteico è comunque aumentato, per spostamento della sintesi proteica epatica verso proteine della “fase-acuta”, reattive.
- La presenza di aumento di sintesi di proteine si fase acuta è associato a ridotta sopravvivenza
- E' possibile che l'aumento della domanda di proteine reattive sia compensato dalla distruzione di proteine muscolari, ed in presenza di un apporto proteico inadeguato ciò può portare ad una accelerazione della perdita di massa magra.

CACHESSIA NEOPLASTICA

Alterazione nel metabolismo delle proteine

- Nel siero di pazienti cachettici è stato anche rilevata la presenza di un fattore inducente la proteolisi (PIF), in grado di favorire la degradazione proteica e di inibirne la sintesi.
- Il PIF è una glicoproteina prodotta dal tumore, in grado di attivare il sistema proteolitico.
- PIF è dosabile nelle urine di pazienti con cachessia neoplastica, ma non in tumori senza cachessia.
- Le citochine (TNF, IFN-gamma) non inducono direttamente distruzione muscolare, ma interferiscono con i fenomeni di ricostituzione.

CACHESSIA NEOPLASTICA

Ruolo delle disfunzioni gastrointestinali

- Alterazioni nella assunzione di alimenti
- Segnali di sazietà
 - Tipico della cachessia
 - Anche non associato ad alterazioni dirette del transito
 - Dovuti a citochine proinfiammatorie (IL1) e a releasing factori corticotropi (CRF).
 - CRF induce ritardo nello svuotamento gastrico ed aumento della stasi (anche in infezioni ed anoressia nervosa)
- Effetti collaterali delle terapie

A Multimodal Treatment Model

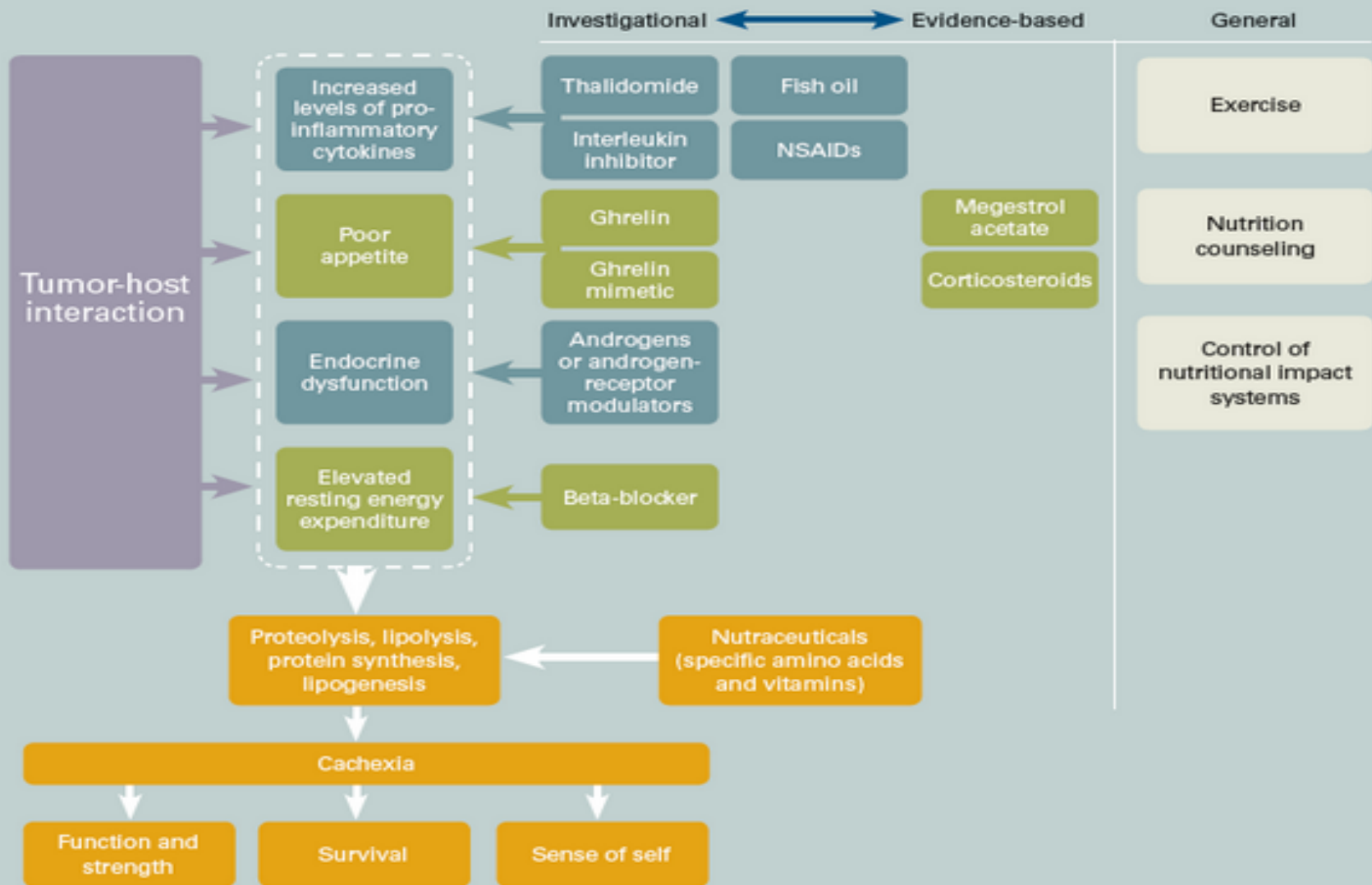


Figure 3. Multimodal Treatment for Cancer Anorexia/Cachexia. Adapted from Del Fabbro E. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2015.[52] Used with permission.

NSAIDs = nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

CACHESSIA NEOPLASTICA

Nutrizione ipercalorica

- Nonostante le attese, la N.ipercalorica non è risultata in grado di aumentare la massa magra e le masse muscolari
- Nessun vantaggio in sopravvivenza o in riduzione della tossicità da terapia
- NPT facilita comunque la somministrazione di terapia aggressive nei tumori esofagei o può essere di beneficio nei casi con problemi ostruttivi
- La nutrizione enterale deve essere mantenuta se possibile, anche per mantenere attiva la barriera mucosa intestinale e le funzioni immunologiche correlate.
- Il beneficio sembra limitato ai pazienti con malnutrizione severa, che devono essere sottoposti a chirurgia, oppure con forme ostruttive ma potenzialmente curabili