

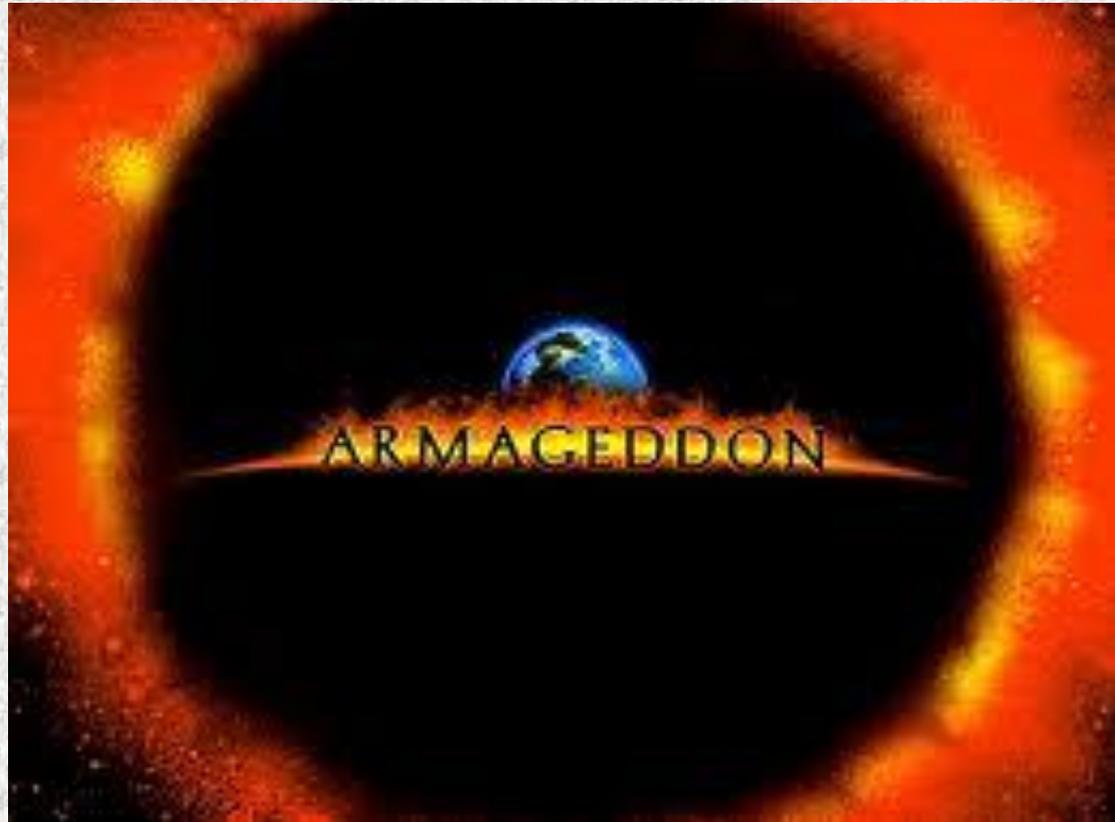
# LA MALNUTRIZIONE NEL PAZIENTE ONCOLOGICO



Lucio Andreotti  
Responsabile Modulo Nutrizione  
UOIAN

Codigoro 24 novembre 2012





# La cellula neoplastica

- La cellula neoplastica può essere considerata come una cellula normale trasformata, avendo acquisito delle funzioni metaboliche che la rendono immortale

# La cellula neoplastica

- Nel 2000, Hanahan e Weinberg definirono la cellula neoplastica quella cellula che acquisisce le seguenti proprietà metaboliche:
- Insensibilità ai fattori di blocco della replicazione
- Autosufficienza per i segnali di crescita
- Potenzialità di crescita illimitata
- Capacità di indurre la neoangiogenesi
- Capacità di evadere alla apoptosi
- Capacità di invadere i tessuti e metastatizzare organi a distanza.
- Capacità di indurre un microambiente infiammatorio

# La cellula neoplastica

- L'avvio del processo di trasformazione di una cellula normale a cellula neoplastica origina da uno "switch" epigenetico che coinvolge alcuni mediatori della risposta infiammatoria( NF- $\kappa$ B e IL-6
- La capacità di metastatizzare è legata alla capacità della cellula neoplastica di indurre nel microambiente una risposta infiammatoria

# Paziente oncologico

- La malnutrizione associata al cancro si instaura nella maggior parte dei pazienti neoplastici con compromissione dello stato nutrizionale
- Perdita di peso presente con incidenza variabile dal 9 al 85% (sede, tipo e stadio di malattia)

## alla diagnosi perdita di peso involontaria > 10% in 6 mesi

- circa il 15% di tutti i casi
- 30% dei pazienti con neoplasia del pancreas o dello stomaco
- maggior incidenza di malnutrizione
  - neoplasia del pancreas o dello stomaco
  - tumori del capo/collo e dell'esofago dove l'incidenza raggiunge il 57%

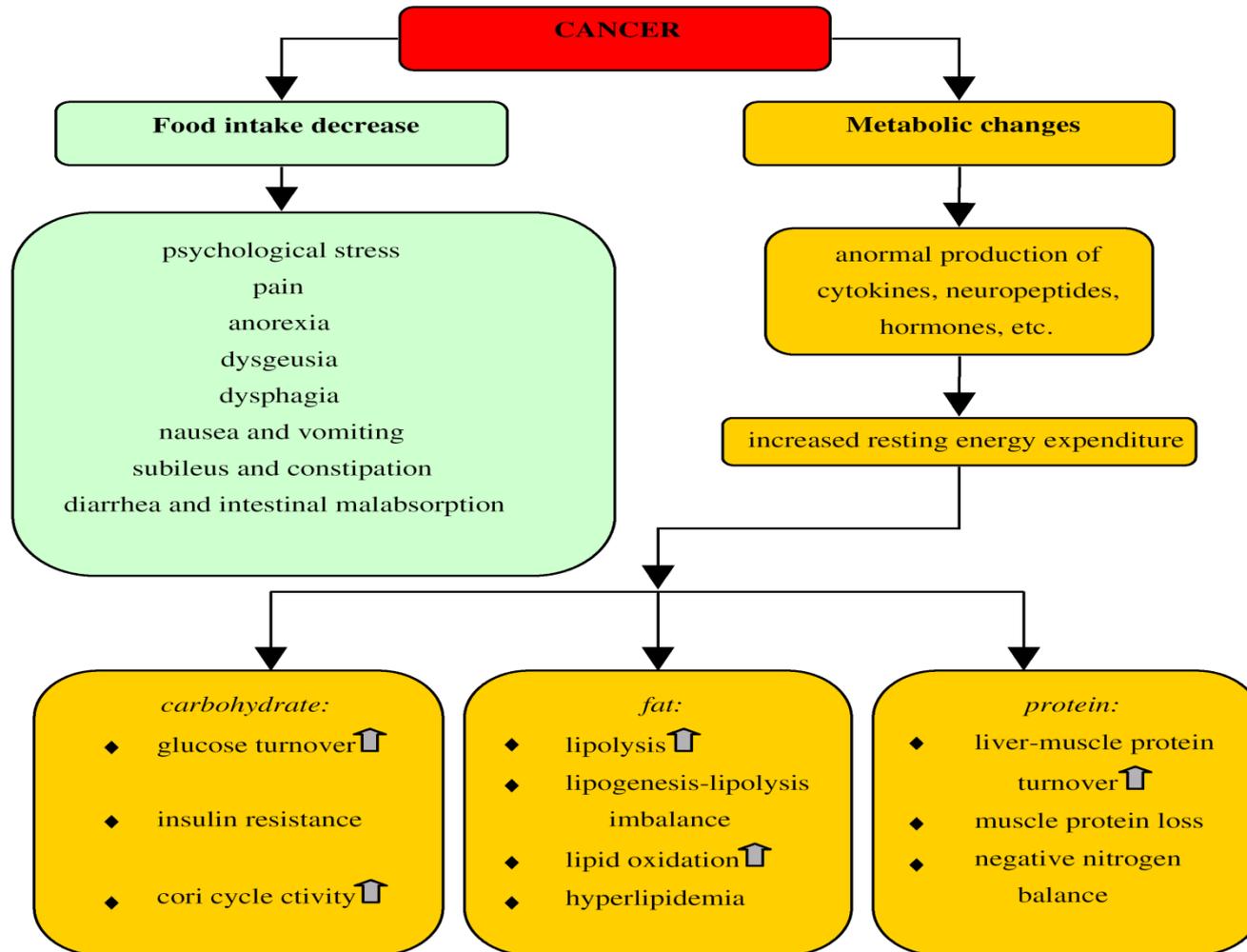
# progressivo deterioramento dello stato nutrizionale si verifica

- per effetto diretto dell'accrescimento del tumore a danno dei tessuti dell'organismo
- per alterazioni metaboliche indotte dal processo neoplastico nell'organismo ospite
- in conseguenza dei trattamenti oncologici chirurgici, radio e chemioterapici.



**Cachessia neoplastica  
malnutrizione proteico-calorica avanzata**

# Cause della perdita di peso e delle alterazioni metaboliche in pazienti con cancro



# Paziente neoplastico

La cachessia è una delle  
più comuni cause di morte

in percentuali variabili dal  
5 al 25%

# What is Cachexia?

## The ESPEN SIG definition 2006

- *"Cachexia is a multifactorial syndrome characterized by weight loss due to underlying disease(s) such as CANCER, COPD, CKD, CHF, CLF). It is clinically relevant since it increases patients' morbidity and mortality. Contributory factors to the onset of cachexia are anorexia and metabolic alterations (i.e., increased inflammatory status, increased muscle proteolysis, impaired carbohydrate, protein and lipid metabolism. Considering the wide range of clinical manifestations of cachexia, the staging of this syndrome is warranted."*
- La cachexia è una sindrome multifattoriale caratterizzata da perdita di peso a causa della patologia di base come il cancro, BPCO, insufficienza renale cronica, CHF, TUF). È clinicamente rilevante in quanto aumenta la morbilità dei pazienti e la mortalità. Fattori che contribuiscono alla comparsa di cachexia sono anoressia e alterazioni metaboliche (per esempio, l'aumento dello stato infiammatorio, proteolisi muscolare, il compromesso metabolismo dei carboidrati delle proteine e dei lipidi. Considerata l'ampia gamma di manifestazioni cliniche di cachexia, la manifestazione di questa sindrome è giustificata. "



# Alterazioni metaboliche

- Le alterazioni metaboliche sono dovute ad attivazione di processi che favoriscono l'infiammazione sistemica quali:
- insulino-resistenza con ridotta tolleranza ai carboidrati (aumentata secrezione di cortisolo e riduzione insulina con conseguente aumentato turnover di glucosio e aumento della gluconeogenesi da lattato);
- aumentata produzione di proteine di fase acuta.
- aumentata lipolisi;
- normale o aumentata ossidazione lipidica con perdita di massa grassa;
- aumentato turnover di proteine con perdita di massa muscolare;
-

# Il ruolo delle alterazioni metaboliche

- I meccanismi sottostanti la perdita di peso corporeo che accompagna la malattia neoplastica sono sostanzialmente diversi da quelli operanti nel digiuno semplice.
- In quest'ultimo infatti la domanda metabolica è inizialmente soddisfatta mediante la mobilitazione del glucosio dal fegato e dal muscolo-scheletrico e in seguito il grasso diventa la primaria fonte di energia per preservare le riserve proteiche tissutali.

# Il ruolo delle alterazioni metaboliche

- Al contrario i pazienti neoplastici non sono in grado di risparmiare la massa proteica e come conseguenza hanno un bilancio azotato persistentemente negativo che si oppone alle correzioni nutrizionali.
- L'incremento della spesa energetica riposo (REE), in gran parte secondaria allo squilibrio tra citochine pro infiammatorie spazio (TNF-alfa, interleuchina 1, interleuchina 6 ecc.) e antiinfiammatorie (IL-4, IL-12) è stata per molto tempo, ed ora confermato dagli ultimi studi, considerata un fattore essenziale nella patogenesi della cachessia neoplastica.

# Metabolismo glicidico

- l'intolleranza ai carboidrati, la resistenza all'insulina e l'incremento della gluconeogenesi dagli aminoacidi e dal lattato sono di frequente riscontro in corso di neoplasia.
- Le cellule neoplastiche infatti consumano un quantitativo di glucosio almeno cinque volte superiore rispetto a quello delle cellule normali e le utilizzano in gran parte per ottenere energia mediante glicolisi.
- Questo implica che nell'organismo dei soggetti neoplastici vi sia un incremento della gluconeogenesi i cui substrati (glicerolo e lattato) derivano dal catabolismo del muscolo o del tessuto adiposo.

# Metabolismo glicidico

- La glicolisi non rappresenta comunque un modo efficiente per produrre energia: il consumo di glucosio si associa infatti al rilascio di grandi quantità di lattato, che è successivamente riconvertito in glucosio dal fegato mediante il ciclo di Cori.
- Nei pazienti neoplastici l'attività del ciclo di Cori aumenta del 50% rispetto al normale ed è responsabile in larga parte della deplezione energetica.
- Altra caratteristica comunemente osservata in corso di neoplasia è l'alterata tolleranza ai carboidrati verosimilmente secondaria alla resistenza all'insulina mediata da citochine come il TNF-alfa.

# Metabolismo lipidico

- La ridotta attività della lipoproteinlipasi, l'enzima responsabile della clearance degli acidi grassi dal sangue negli adipociti è una caratteristica frequente in corso di neoplasia.
- Questo si associa ad una riduzione del grasso con iperlipidemia e ridotti livelli circolanti delle lipoproteine ad alta densità.

# Metabolismo lipidico

- Il metabolismo lipidico può essere modulato anche da svariate citochine ad esempio il TNF-alfa, IL-6. Queste agiscono allo stesso modo diminuendo l'attività della lipoproteinlipasi, riducendo così l'immagazzimento dei lipidi nel tessuto adiposo.
- In particolare il TNF alfa inibisce la sintesi di diversi enzimi lipogenici nel tessuto adiposo mentre stimola la degradazione dei trigliceridi mediante l'attivazione dell'ormone sensibile alla lipasi.

# Metabolismo proteico

- Le anomalie del metabolismo proteico sono anch'esse di frequente riscontro in presenza di neoplasia e includono: incremento della sintesi epatica delle proteine di fase acuta, aumento delle proteine corporee totali, alterazioni specifiche del profilo aminoacidico plasmatico e soprattutto marcato incremento della degradazione delle proteine muscolari.
- La deplezione del muscolo-scheletrico è comunque di gran lunga la più rilevante caratteristica della perdita di peso corporeo e della cachessia correlato al cancro.

# Metabolismo proteico

- Circa la metà delle proteine totali corporee è immagazzinata nel muscolo-scheletrico. Questo compartimento altamente funzionale è in grado di accrescersi o ridursi significativamente sia in condizioni fisiologiche e patologiche a seconda del bilancio tra i tassi di sintesi e degradazione proteica
- l'aumentata degradazione proteica sembra la principale responsabile della deplezione proteica muscolare in diverse condizioni cliniche caratterizzate da atrofia muscolare.
- I meccanismi che sottendono all'accelerazione del degradazione proteica muscolare sono tutt'oggi oggetto di studio.

# Metabolismo proteico

- Se la degradazione proteica è sicuramente il principale meccanismo responsabile della perdita di massa muscolare in corso di cachessia neoplastica è comunque possibile che il cancro oltre a causare una iperegolazione dei sistemi proteolitici induca alterazioni anche in alcune delle vie coinvolte nella regolazione del normale trofismo muscolare.
- L'alterazione della risposta anabolica potrebbe essere la conseguenza di una ridotta espressione dei regolatori positivi della massa muscolare o di una iperespressione dei regolatori negativi (per esempio la miostatina) o di alterazioni delle vie che tipicamente inducono anabolismo come quella dell' Insulin-like GROWTH Factor-I (IGF-I).

# La malnutrizione nel paziente oncologico

è

- strettamente associata all'aumento della morbidità e mortalità
- determina in ultima analisi un netto peggioramento della Qualità di Vita.

# NUTRIZIONE ARTIFICIALE nel paziente oncologico

L'intervento di nutrizione artificiale è una prassi frequente.

Non è ritenuto un trattamento primario, ma necessario ad ogni stadio della malattia e dei trattamenti in quanto

- aiuta nel controllo dei sintomi della neoplasia,
- riduce le complicanze postoperatorie,
- le infezioni,
- i tempi di degenza,
- migliora la tolleranza ai trattamenti,
- la risposta immunometabolica

ma soprattutto migliora  
la Qualità di Vita del paziente.

# NUTRIZIONE ARTIFICIALE nel paziente oncologico

importanti valenze psicologiche

i pazienti ritengono che

- contenere la perdita di peso o recuperarlo
- mantenere un buon stato nutrizionale
- riuscire ad avere una nutrizione soddisfacente

contribuiscano in modo sostanziale  
al successo della terapia  
antineoplastica.

# Paziente oncologico

categoria eterogenea con  
problematiche nutrizionali  
differenti

l'indicazione al supporto nutrizionale  
deve essere differenziata in relazione

- presenza e grado di malnutrizione
- stadio di malattia
- terapie oncologiche concomitanti
- possibilità di risposta ai trattamenti

# Terapia chirurgica

- Riduce il consumo di cibo
- Aumenta il dispendio energetico
- Se interessato il tratto GI queste alterazioni possono persistere e portare a malnutrizione

# Chemioterapia (CHT)

- Induce effetti negativi quali: anoressia, alterazioni gusto/olfatto, avversione per il cibo, nausea, vomito, mucositi, xerostomie, costipazione/diarrea,, sazietà precoce, MALASSORBIMENTO, ecc
- Influenza l'assorbimento di nutrienti causando anomalie metaboliche quali: iperglicemia, ipercalcemia e deficit nutrizionali.
- Se si associa all'immunosoppressione l'effetto negativo risulta raddoppiato

# Radioterapia (RT)

- Effetto tossico diretto sulle papille gustative della lingua e sulle fibre nervose che la innervano
- Può compromettere la funzionalità delle cellule secretorie con conseguente riduzione della produzione e alterazione della viscosità della saliva
- Irradiazione regione testa/collo: anoressia, esofagiti, xerostomie, nausea, vomito, disfagia, alterazione gusto/olfatto → compromissione stato nutrizionale
- Irradiazione regione addominale pelvica: diarrea acuta, dolore addominale, enteriti, coliti → deficit nutrizionali

# Malnutrizione e CHT

- La malnutrizione induce una ridotta risposta alla CHT, aumenta il rischio di tossicità della CHT, astenia, scarsa guarigione delle ferite, riduzione della competenze immunologiche, disturbi infiammatori, riduzione dell'attività dei linfociti T, aumento del rischio di complicanze postoperatorie

# Supporto nutrizionale artificiale

Curative oncology  
treatment

Palliative oncology  
treatment

# “Curative oncology treatment”

In pazienti che hanno ancora possibilità di una buona risposta ai trattamenti

Il supporto nutrizionale, attuato precocemente e mantenuto durante il trattamento, riduce il rischio di malnutrizione.

# Curative oncology treatment

## Intervento nutrizionale "ideale"

- Iniziale valutazione stato nutrizionale
- Comprende:
  - Counseling nutrizionale
  - Supplementazione nutrizionale orale
  - Nutrizione enterale
  - Nutrizione parenterale totale
- Rivalutazione nutrizionale e monitoraggio

# Valutazione del rischio e dello stato di malnutrizione

Malnutrition Universal Screening Tool  
(MUST)

Nutritional Risk Screening  
(NRS-2002)

Mini Nutritional Assessment  
(MNA)

Subject Global Assessment  
(SGA)

Scored patient-generated SGA (PG-SGA)  
for cancer patients

PG-SGA and quality of life (QOL) in  
cancer patients receiving radiotherapy

# Iniziare il trattamento nel modo più fisiologico



Vincent van Gogh  
Seminatore al tramonto 1888

# Counselling nutrizionale

- Migliora gli introiti nutrizionali
- Più efficace che non la sola supplementazione (senza counselling)
- Migliora la Qualità di Vita
- Richiede teams dedicati



**DIETISTI**

# Supplementazione orale

- Strategia semplice e non invasiva
- Da utilizzare quando il counselling non è sufficiente
- Impiego di prodotti "specifici" con immunonutrienti:
  - n-3
  - arginina
  - nucleotidi

# NUTRIZIONE ORALE

- Una nutrizione ottimale migliora l'outcome clinico e la qualità di vita del paziente  
(Rivadeneira DE.Cancer J Clin 1998;2:69-80)
- La supplementazione orale è efficace nell'aumentare il peso a breve termine; rimane incerto il suo beneficio a lungo termine, sull'outcome e la sopravvivenza  
(Baldwin C.Cochrane Database Syst Rev.2007)

# Apporti nutrizionali

## -particolari substrati nutrizionali-

- amino acidi ramificati (BCAA): 10-20 g al dì per os migliora anoressia e sintesi proteica (linee guida AIOM, 2007)
- glutammina
- arginina

Nel complesso non sono stati documentati significativi vantaggi clinici (os, enterale o parenterale)

ESPEN → formule enterali standard  
perioperatorio → immunomodulanti.

# Apporti nutrizionali acidi grassi della serie n-3

- Riducono la produzione di citochine proinfiammatorie
- Tumore gastro-esofageo - Riducono la attività del PIF (proteolysis-induced factor , possibile fattore cachettico)

Deans DAC. British J of Cancer 2006;94:731-736

# acidi grassi della serie n-3

non consenso unanime  
evidenze cliniche non sufficienti per raccomandazioni definitive.

- In stadio avanzato di malattia → non migliora la sopravvivenza
- Review recente: in stadio avanzato e perdita di peso (neoplasie del tratto digestivo superiore e pancreas) → vantaggi osservati con oltre 1,5-2 g /dì di n-3 per os per almeno 8 settimane:
  - aumento del peso e dell'appetito
  - miglioramento della qualità di vita
  - riduzione della morbidità post-operatoria (B e C)

# Supporto nutrizionale Perioperatorio

"ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: non  
surgical oncology"

metanalisi (2400 pz in 22 studi randomizzati)



Immunonutrizione: riduzione complicanze infettive  
rispetto NE standard

**"ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: non surgical oncology"**

**"Use preoperative enteral nutrition preferably with immune modulating substrate (arginine, w-3 fatty acids, nucleotides) for 5-7 d in all patients undergoing major abdominal surgery independent of their nutritional status"**

**L'uso preoperatorio di nutrizione enterale preferibilmente con substrati immunomodulanti (arginina, w-3 acidi grassi, nucleotidi) per 5-7 giorni in tutti i pazienti sottoposti a chirurgia addominale maggiore indipendentemente dal loro stato nutrizionale"**

# NUTRIZIONE ARTIFICIALE



# "ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Non surgical oncology"- 2006

iniziare intervento

solo se c'è malnutrizione

o se si prevede che il paziente sarà totalmente o parzialmente incapace di mangiare per un periodo superiore a 7-10 giorni.

# NUTRIZIONE ARTIFICIALE

- Non evidenze sicure che il supporto nutrizionale sia di beneficio in tutti i pazienti neoplastici.
- In pazienti in stadio avanzato e incurabili la NA associata ad aumento rischio di complicanze

## Le raccomandazioni ribadiscono che il supporto nutrizionale deve essere effettuato in pazienti:

- con calo ponderale  $\geq 10\%$  negli ultimi 6 mesi, candidati a chirurgia addominale maggiore (A)
- candidati a trattamento chemio/radioterapico, in cui uno stato di malnutrizione o ipofagia precludono l'esecuzione di un trattamento oncologico corretto (B)

# Nutrizione Enterale

- Preserva le funzioni intestinali
- Più fisiologica della NP contribuisce a mantenere la risposta immunitaria
- Minori costi e minori rischi

# Apporti nutrizionali

non consenso definitivo sul regime calorico e proteico ideale.

le Linee Guida SINPE per pazienti oncologici non terminali ritengono adeguati:

- apporto **energetico**: 20-35 Kcal / kg al dì
- apporto **proteico**: 0.2-0.35 g N / kg al dì
- ripartizione glucosio : lipidi (%) = 70:30 o 60:40
- elettroliti, oligoelementi e vitamine

# Nutrizione Enterale

review sistematica (2007)

- 2 trials su effetti della nutrizione enterale (SNG)
- 4 trials sul supporto nutrizionale per os (supplementi).

Principali risultati:

- 2 trials (162 pz.) sulla NE → non benefici aggiuntivi della NE
- 4 trials sulla supplementazione orale → trend in decremento della mortalità nel gruppo controllo, non differenze sull'incidenza della tossicità gastroenterica

# limiti dei trials clinici

- manca analisi separata tra malnutriti/ipofagici e non malnutriti.
- valutati solo trattamenti nutrizionali standard di breve durata (3-6 sett.)
- non considerata l'influenza su performance status e qualità di vita.

# Nutrizione Parenterale

## 26 trials randomizzati

- 19 su pazienti in chemioterapia
- 3 su pazienti in radioterapia
- 4 su soggetti sottoposti a trapianto di midollo
  
- in 19 trials (1050 pz.) → nessuna differenza sulla mortalità
- in 8 trials (333 pz., con dati su complicanze) → incremento del 40% di tutte le complicanze nel gruppo trattato con NPT, con incidenza complicanze infettive aumentata del 16%
- in 15 trials (910 pz., con dati sulla risposta alla terapia) → tasso di risposta inferiore del 7% nei pazienti in NPT.

# limiti dei trials clinici

- manca analisi separata tra malnutriti/ipofagici e non malnutriti.

- valutati solo trattamenti nutrizionali standard di breve durata ( range 3-6 settimane)

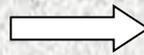
- non considerata l'influenza su performance status e qualità di vita.

# Pazienti terminali

## Palliative oncology treatment

### Obbiettivo

- rallentare il deterioramento della qualità di vita
- permettere al paziente e familiari di vivere l'ultimo periodo di vita nel miglior modo possibile



### Intervento nutrizionale

- controllo dei sintomi
- adeguato stato di idratazione
- preservare nei limiti possibili massa e composizione corporea

# pazienti terminali

## intervento di Nutrizione Artificiale

Miglioramento solo nei pazienti con più alti performance status.

### Valutazioni

- stadio oncologico, presenza di sintomi, prognosi di sopravvivenza, stato nutrizionale, alimentazione per bocca, funzionalità dell'apparato gastroenterico, attitudine psicologica e disponibilità di assistenza domiciliare

### Non indicata la NA se

-aspettativa di vita < 2-3 mesi e performance status < 50: esito condizionato dalla progressione neoplastica e non dal deterioramento nutrizionale (Bachmann P e al. Bull Cancer 2001).

# Conclusioni

Nel paziente oncologico il supporto nutrizionale ha un'efficacia variabile:

- risultati migliori in condizioni di ipofagia o di insufficienza intestinale
- risultati molto limitati nei casi di cachessia franca, senza importante coinvolgimento dell'apparato digerente.

Un risultato realistico è la prevenzione di un ulteriore deterioramento dello stato nutrizionale ed un lento e parziale recupero di alcuni indici nutrizionali

È efficace nel paziente malnutrito se

- permette di effettuare l'intervento chirurgico con un tasso di morbilità e mortalità paragonabile a quello del paziente non malnutrito
- previene un ulteriore deterioramento dello stato nutrizionale e permette di effettuare lo schema terapeutico (radio / chemio) programmato.

Non è indicato l'uso indiscriminato della NA nei pazienti non malnutriti.

# Conclusioni

Nei pazienti in stadio avanzato o "terminali"

- Poche o nessuna motivazione alla NA
- Il supporto nutrizionale deve solo contribuire a migliorare la qualità di vita attenuando i sintomi di malattia

Includere sempre la valutazione della Qualità di Vita per valutare l'efficacia dell'intervento

La NA ha un razionale quando in pazienti con malattia incurabile, afagici o con occlusione neoplastica, contribuisce a prolungare la sopravvivenza oltre tre mesi, con una qualità di vita accettabile.

**GRADE**

