- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Sat, 12 Jul 2025, 08:29:12

Recenti Prog Med 2016; 107: 515-524

La valutazione della cachessia neoplastica nella pratica clinica: nuovi strumenti per l'oncologo

ROBERTO SERPE[1], LAURA DEMURTAS[1], MARCO PUZZONI[1], CLELIA MADEDDU[1,2], MARIO SCARTOZZI[1,2]

[1]Cattedra di Oncologia Medica, Dipartimento di Scienze Mediche e Sanità Pubblica, Università di Cagliari; [2]SC di Oncologia Medica, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Cagliari.

Pervenuto il 20 agosto 2016.

Riassunto. La sindrome da anoressia e cachessia neoplastica (CACS) è una sindrome multifattoriale associata al cancro in stadio avanzato di malattia che comporta uno scadimento generale delle condizioni del paziente oncologico. La CACS è caratterizzata da progressiva perdita di massa corporea e riduzione delle capacità funzionali, con conseguente peggioramento della qualità di vita, ridotta tolleranza alle terapie antineoplastiche e con negativo impatto sulla prognosi. Tale condizione, contraddistinta da alterazioni immunologiche e metaboliche che si originano in risposta al cancro, comporta una condizione di marcato ipercatabolismo e di infiammazione acuta-cronica, generando un quadro di aumentata spesa calorica a fronte di anoressia e bilancio calorico negativo. A oggi, la CACS è causa di decesso di almeno un paziente oncologico su cinque. Alla luce dei progressi della ricerca nello studio della patogenesi della CACS, come pure di quelli ottenuti nella terapia, questa rassegna verte a portare all'attenzione dell'oncologo medico le recenti evidenze utili per riconoscere, inquadrare e stadiare tale sindrome, per poter istituire una strategia terapeutica farmaco-nutrizionale in maniera più precoce e mirata possibile, nel tentativo del miglioramento dei sintomi e della qualità di vita del paziente.

Parole chiave. CACS, infiammazione, perdita di massa magra, qualità di vita, tumore in stadio avanzato.

Cancer cachexia assessment: new tools for oncologists.

Summary. The cancer anorexia-cachexia syndrome (CACS) is considered a multifactorial syndrome that leads a general decline of the cancer patient conditions, prognosis and survival, and characterized by progressive loss of body mass and functional impairment, due to marked energy metabolism imbalance and immunological disorders. It is the cause of death in almost one out of five advanced cancer patients. CACS is also accompanied with loss of quality of life, reduced response and tolerance to anticancer therapies and affected outcome. This condition arises by acute-chronic inflammation, hypercatabolism and resulting in an increased energy expenditure, anorexia and negative caloric balance. Although the international scientific community has reached some important findings in last years regarding CACS, a precise definition agreement for CACS in order to a precise patients assessment is still lacking. In light of the advances in pathogenesis and evaluation of CACS, as well as those reached in the therapy, this review aims to draft a list of key points that could be useful for the oncologist to recognize the different signs and symptoms of this syndrome, in order to evaluate and stage the cancer patients in attempt to target an early multimodal pharmacological-nutritional treatment strategy to improve his outcome and his quality of life.

Key words. Advanced stage of cancer, CACS, inflammation, lean body mass loss, quality of life.

Introduzione

La cachessia neoplastica, meglio definita come sindrome da anoressia/cachessia neoplastica (cancer anorexia-cachexia syndrome - CACS) è una sindrome multifattoriale caratterizzata dalla perdita progressiva di massa muscolare (con o senza perdita di massa grassa), che porta a un danno funzionale e che non può essere completamente corretta con un supporto nutrizionale convenzionale[1].

Più del 70% dei pazienti affetti da cancro presenta i segni e i sintomi della cachessia, soprattutto in stadio avanzato della malattia, ed essa ha un forte impatto sulla prognosi e sulla qualità di vita (QoL) di questi pazienti. Rappresenta inoltre la causa di decesso di circa il 20% dei pazienti affetti da neoplasia in stadio avanzato. I tumori che comportano maggiore incidenza di CACS sono quelli del tratto gastrointestinale alto (stomaco, esofago, pancreas) e i tumori del distretto testa-collo, in cui l'ostruzione meccanica all'alimentazione risulta un'aggravante nel determinare la perdita di massa corporea. Nonostante la frequenza e la rilevanza clinica che questa condizione patologica ha, tutt'oggi la CACS è un'entità clinica sottodiagnosticata e sottotrattata[2].

Aspetti principali caratterizzanti tale sindrome sono l'infiammazione, le alterazioni metaboliche e il calo ponderale, che in molti casi si presentano in fase precoce del decorso della malattia neoplastica, cosa che ne rende fondamentale il corretto riconoscimento per la successiva istituzione della terapia. L'entità della perdita di peso varia a seconda dei diversi tipi di tumore e dei livelli di infiammazione instaurata, e non è sempre direttamente correlata all'anoressia, non potendo essere giustificata solo dal ridotto introito di cibo. Secondo un recente lavoro di *consensus* interna-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Sat, 12 Jul 2025, 08:29:12

zionale, condizione necessaria per definire la CACS è la registrazione di un calo ponderale involontario di più del 5% rispetto ai precedenti sei mesi o al peso pre-malattia, oppure maggiore del 2% se il paziente ha un indice di massa corporea (IMC) < 20 kg/m^2 o se è presente sarcopenia[1].

Secondo una definizione precedente dello stesso gruppo di esperti, per poter fare diagnosi di cachessia oltre al calo ponderale erano necessarie almeno 3 delle seguenti caratteristiche patologiche: diminuita forza muscolare, fatigue, anoressia, ridotti livelli di massa magra totale, anomalie biochimiche quali aumento degli indici di infiammazione come la proteina C reattiva (PCR) o le citochine infiammatorie, anemia, ipoalbuminemia[3]. Al di là del sistema di valutazione utilizzato, è fondamentale per l'oncologo medico saper diagnosticare e valutare precocemente questa sindrome per poter attuare efficacemente gli interventi terapeutici a sua disposizione.

Fisiopatologia

Dal punto di vista fisiopatologico, risulta complicato indicare quale sia l'evento che porta all'esordio della CACS, ma tale sindrome si caratterizza sin dalle prime fasi da un bilancio energetico e proteico negativo, che viene a generarsi sia per un ridotto introito calorico alimentare, sia per complicate alterazioni metaboliche e immunologiche, ancora oggi in parte oscure[4].

Il tumore, in continua crescita, contribuisce all'aumento del dispendio energetico del paziente, al quale si associa la spesa energetica legata all'attivazione del sistema immunitario (figura 1)[5]. La perdita di massa corporea, e in particolare di quella muscolare, è dovuta ad alterazioni metaboliche legate all'attività del sistema immunitario che portano a un'aumentata proteolisi e a una ridotta sintesi proteica, come pure alla perdita delle riserve adipose per aumento della lipolisi e dall'aumentata gluconeogenesi, causate anche da mediatori prodotti dal tumore stesso. Sintomi come anoressia, nausea e vomito, spesso esacerbati dalle concomitanti terapie antineoplastiche, peggiorano il quadro di ridotto introito di nutrienti con la dieta. In tale condizione di disequilibrio, l'organismo viene sottoposto a uno sbilanciamento ossidoriduttivo che comporta danni al DNA e alle lipoproteine di membrana, peggiorando la condizione catabolica generale e inficiando i meccanismi delle principali vie energetiche cellulari[6]. L'ipoinsulinemia e la resistenza periferica all'insulina, verificate frequentemente nella CACS, rendono difficoltoso l'utilizzo del glucosio neoformato[7].

Un ruolo chiave nell'indurre le maggiori alterazioni metaboliche sistemiche sopra riportate che caratterizzano la CACS è svolto dalle citochine pro-infiammatorie come le interleuchine 1, 6 e il tumor necrosis factor α (IL-1, IL-6 e TNF-α), in parte prodotte dal tumore e in parte dalle cellule dell'ospite, in particolare dalle cellule del sistema immunitario, come i macrofagi[8].

La CACS infatti è il risultato della risposta immunitaria aspecifica che l'ospite instaura nei confronti del tumore. Il tumore attiva la risposta immunitaria innata, la quale ha come protagonisti ultimi i macrofagi. Questi rilasciano citochine pro-infiammatorie e mediatori come i radicali liberi dell'ossigeno, che a loro volta inducono la sintesi di ulteriori mediatori dell'infiammazione come la PCR, l'aptoglobina e la ceruloplasmina, aggravando lo stato di infiammazione. Tutti questi mediatori sono responsabili di una ridotta sintesi ed espressione dell'interleuchina 2 (IL-2)[9], necessaria per il differenziamento e l'espansione dei linfociti T, e di una ridotta sintesi epatica di proteine "nobili" come l'albumina e la transferrina. La risposta immunitaria del paziente cachettico è quindi accentuata, ma deficitaria. È accentuata in senso infiammatorio, ed è deficitaria dal punto di vista della capacità del riconoscere l'antigene e attivare l'immunità antigene-specifica. Le citochine pro-infiammatorie agiscono inoltre a livello centrale, in particolare a livello ipotalamico e del centro del vomito[10], modificando i meccanismi fisiologici che regolano l'introito di cibo quali l'appetito, il gusto, il senso di sazietà, e causando l'insorgenza dei sintomi che concorrono a causare la perdita di pe-

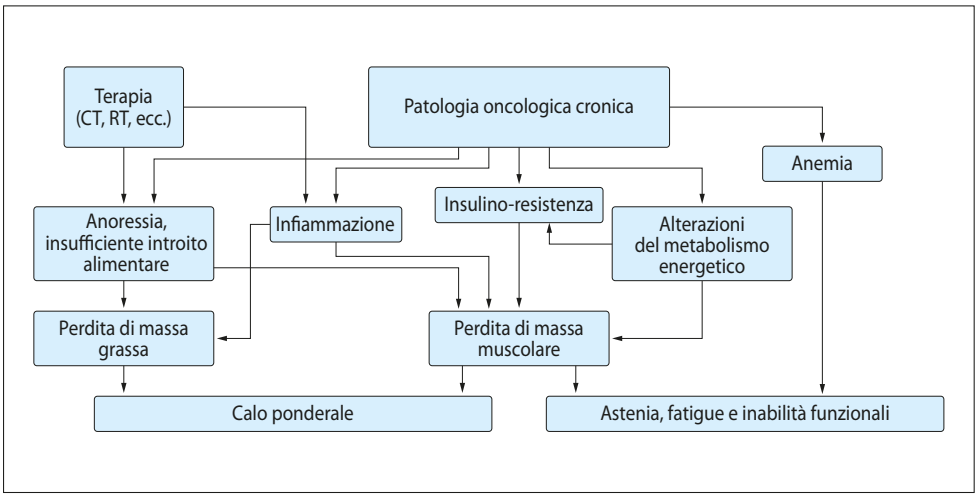

Figura 1. Patogenesi della CACS. *Adattato da Evans WJ et al.*[3].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Sat, 12 Jul 2025, 08:29:12

so come l'anoressia, la nausea e il vomito. I mediatori dell'infiammazione sono inoltre responsabili della modificazione dei meccanismi centrali che regolano l'introito di cibo (appetito, senso di sazietà, gusto). In particolare, le citochine infiammatorie determinano a livello centrale ipotalamico l'inibizione dell'azione di diversi peptidi oressigenici, come il neuropeptide Y, e il simultaneo aumento della melanocortina e del corticotropin-releasing factor (CRF), contribuendo a indurre un blocco centrale dell'appetito; dall'altro lato, le stesse citochine alterano sia la produzione sia l'effetto della grelina e della colecistochinina, questi ultimi implicati nello stimolo periferico all'alimentazione.

Diagnosi e valutazione multidimensionale della cachessia neoplastica

Come si evince dalla definizione più largamente accettata di CACS[3], il parametro principale che la definisce è la perdita involontaria di almeno il 5% del peso corporeo in un periodo di 6 mesi, e del 2% nello stesso lasso di tempo in soggetti con evidenza di sarcopenia[1]. Pertanto la preservazione della massa corporea, in particolare di quella muscolare, e quindi delle capacità funzionali del paziente, risulta uno tra i principali elementi di un approccio terapeutico "multidimensionale"[11]. Tale approccio deve presupporre, nelle prime fasi di intervento, la stabilizzazione e il mantenimento dell'appetito e il sufficiente introito alimentare, primaria condizione per soddisfare le reali necessità energetiche del soggetto, sottoposto a una condizione ipercatabolica e a un carico infiammatorio sistemico[12]. Benché ancora oggi manchi un reale consenso internazionale su tale argomento, fondamentale importanza riveste la redazione di un "pannello di strumenti" utile per l'oncologo nella gestione di tale sindrome, sia ai fini della diagnosi sia per il successivo monitoraggio delle azioni terapeutiche, da applicare nella normale routine clinica oncologica, e ottenendo dati specifici per poi seguirne la variazione nel tempo, aldilà delle tecniche analitiche scelte o disponibili (figura 2).

I parametri chiave per la valutazione della CACS, oggetto di revisione da parte dell'AIOM nel 2015, potrebbero essere rielaborati e riassunti nei seguenti gruppi (tabella 1):

- *antropometria e composizione corporea*, includendo misurazioni corporee di ordine generale come peso e statura, i livelli di massa magra, massa grassa, idratazione e muscolarità;

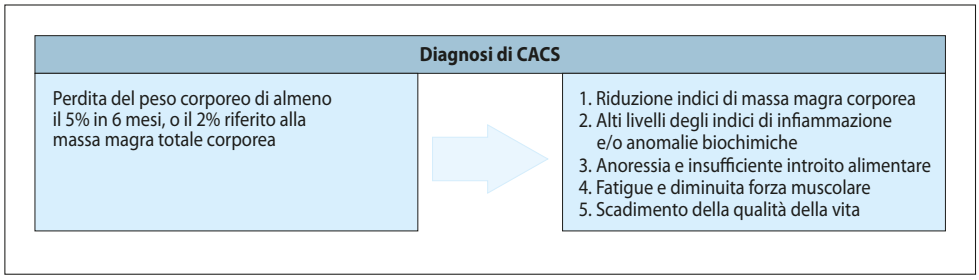

Figura 2. Diagnosi di CACS. *Adattato da Evans et al.*[3].

Tabella 1. Sinossi dei principali parametri caratterizzanti la CACS.

Gruppo di parametri	Parametri	Sintesi
Antropometria e composizione corporea*	Statura, peso, IMC, circonferenze corporee principali, quantificazione dei compartimenti corporei (massa magra totale, massa muscolare, massa grassa, idratazione, ecc.)	Inquadramento corporeo del paziente per stabilirne le variazioni rispetto alla storia premalattia e per seguirne l'evoluzione
Parametri di infiammazione e metabolismo*	Parametri di infiammazione sistemica, come PCR, fibrinogeno, livelli di citochine pro-infiammatorie, Glasgow prognostic score, albuminemia, trigliceridemia, glicemia	Tenore infiammatorio e danno metabolico
Inquadramento nutrizionale e dietetico	Scale VAS per appetito, scale VAS sulla sazietà, questionari specifici, recall e diario alimentare per consumi quotidiani	Conoscenza dell'effettivo bilancio calorico-nutrizionale
Parametri funzionali e di attività fisica	Costo calorico totale e livelli di attività fisica quotidiana, test funzionali come 6MWT, Stair Climb, Handgrip Test, ecc.	Livelli di spesa energetica totali e basali rispetto a quanto rilevato nel bilancio alimentare
Qualità di vita	Dati numerici della stima della qualità di vita e della percezione di benessere	Percezione soggettiva del Sé rispetto alla patologia, ai sintomi, dolore, astenia e fatigue, ecc.

* *Tali gruppi sono da considerarsi essenziali e primari per la corretta valutazione* (Fearon et al.[1]).

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Sat, 12 Jul 2025, 08:29:12

- *infiammazione e marcatori metabolici*, valutati attraverso i livelli sierici di PCR, fibrinogeno (Fbg), IL-1, IL-6 e TNF-α, o almeno una di queste, e il Glasgow Prognostic Score (GPS), e includendo trigliceridemia, albuminemia, glicemia, colesterolemia HDL, LDL e totale;
- *inquadramento nutrizionale e dietetico*, attraverso valutazione dell'appetito, quantità e qualità dell'introito alimentare e senso di sazietà;
- *parametri funzionali*, valutando la spesa calorica a riposo, livelli di attività fisica e prove di funzione muscolare;
- *qualità di vita*, eseguendo la valutazione attraverso questionari validati.

Antropometria e composizione corporea

Tale gruppo di parametri, come detto, è fondamentale per un puntuale inquadramento del paziente. La misurazione diretta della statura e del peso corporeo e l'immediato calcolo dell'IMC restituiscono rapida stratificazione dei soggetti analizzati in rapporto agli altri parametri clinici. L'analisi di composizione corporea, in aggiunta, permette un inquadramento qualitativo della perdita di massa corporea, discriminando i diversi compartimenti. La determinazione può essere effettuata con differenti metodologie, tra le quali la Dual Energy x-ray Absorptiometry (DEXXA)[13], tecnica radiologica "whole body" a bassissima emissione che permette la misura diretta dei compartimenti corporei, eseguibile con qualunque apparecchio per mineralometria ossea computerizzata (MOC), o come l'analisi attraverso scansione tomografica computerizzata (Cross-Sectional CT-Scan Analysis)[14], che prevede la valutazione di più scansioni trasversali TC a livello addominale ottenute alla quota compresa tra L-2 e L-3 per la successiva misura volumetrica della muscolarità della sezione rispetto ai livelli del grasso della stessa sezione, garantendo livelli di accuratezza elevata, anche se non facilmente applicabili alla pratica clinica quotidiana[15,16]. La bioimpedenziometria[17], inoltre, tecnica che sfrutta i differenziali di resistenza che i diversi tessuti corporei oppongono a correnti elettriche con determinate caratteristiche, restituendo una stima in termini di peso e volume dei differenti compartimenti[18-20], risulta facilmente applicabile alla maggior parte dei pazienti e non è invasiva, ma certamente non accurata come quelle sopra citate, offrendo però una comoda opzione analitica, già in applicazione in molti centri oncologici italiani e stranieri. Tale metodo, inoltre, a differenza degli altri, provvede alla stima diretta dei livelli di idratazione, che spesso traggono in errore l'oncologo di fronte a variazioni di peso corporeo. Altre tecniche, come la plicometria, e le diverse formule a cui tale metodica affida la stima della massa grassa corporea non sono da considerarsi applicabili su questa tipologia di soggetti, in quanto non restituiscono dati riproducibili né informazioni sulle riserve adipose viscerali. Certamente, infine, le misurazioni circonferenziali di torace, vita, fianchi, braccio, coscia e polpaccio risultano utili per la semplice valutazione ambulatoriale del soggetto, essendo eseguibili con un semplice metro da sarta.

Marcatori dello stato infiammatorio e metabolico

I livelli dei marcatori circolanti dello stato infiammatorio sistemico e del metabolismo sono un importante sistema di inquadramento della CACS, che insieme ai parametri antropometrici rappresentano il nucleo essenziale della valutazione. In particolare, le citochine pro-infiammatorie, come IL-6, IL-1 e TNF-α, prodotte dal sistema immunitario attivato come pure dalle cellule tumorali, comportano una modificazione in senso catabolico delle vie biochimiche deputate alla produzione energetica a partire dal glucosio, con conseguenti ricadute sullo stato nutrizionale e sulla funzione immunitaria[21]. L'IL-6, in particolare, si è dimostrato in differenti studi di correlazione essere un marcatore indipendente e predittivo verso diversi parametri clinici[22]. Inoltre, tali citochine attivano la risposta di fase acuta, con ridotta sintesi di proteine nobili implicate nell'omeostasi metabolica (albumina, prealbumina e transferrina) e aumentata sintesi di PCR, quest'ultima rivelatasi marcatore molto ben correlato alla "fatigue" e alla perdita di "performance status"[23]. Anche la conta linfocitaria assoluta è un riconosciuto parametro di alterata funzione immunitaria, anche se tale dato può essere inficiato da cause contingenti. Pertanto, un pannello analitico per la valutazione della condizione immuno-metabolica potrebbe essere riassunto come da tabella 2.

Tabella 2. Marcatori dello stato immunometabolico significativi nella CACS.

Parametro	Valori indicativi di CACS	Valori di normalità
Proteina C reattiva (mg/l)	>10	0-10
Fibrinogeno (mg/dl)	>400	180-350
Interleuchina 6 (pg/ml)*	>10	0-7
Albuminemia (g/dl)	<3,5	≥3,5
Prealbuminemia (mg/dl)	<10	≥15
Transferrinemia (mg/dl)	<150	>200
Trigliceridemia (mg/dl)	>150	≤150
Colesterolo HDL (mg/dl)	<45	>45
Glicemia (mg/dl)	>110	70-100
Glasgow Prognistic Score	1-2	0

Adattato da Linee-guida cachessia AIOM 2009 e da Argilés et al[43].
**I livelli di riferimento di tale parametro sono estrapolati da Mantovani et al.[28].*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Sat, 12 Jul 2025, 08:29:12

Infine, a corollario del quadro di infiammazione, è utile la determinazione dei livelli di trigliceridemia, colesterolemia, in particolare HDL e glicemia. Infatti, i livelli di trigliceridemia risultano spesso aumentati rispetto al normale, per crescita degli acidi grassi liberi circolanti dovuti ai molteplici meccanismi legati all'infiammazione e che conducono alla deplezione della riserva dei grassi[24, 25], e a fronte di livelli di colesterolemia variabili, ma dove si riscontrano spesso bassi livelli di HDL; anche i livelli di glicemia, in molti casi, risultano alterati, riflettendo in modo aspecifico il danno metabolico instaurato e per una insulino-resistenza periferica[26,27]. In aggiunta, strumento molto utile risulta il GPS, semplice indice calcolabile conoscendo PCR e albuminemia, che equivale al valore di 2 se PCR >10 mg/L e albuminemina <3,5 g/dl; nel caso in cui solo uno dei due parametri sia alterato si ha GPS =1 e in caso di normalità dei parametri di ottiene GPS =0 (normale). Il GPS è stato utilizzato in studi clinici randomizzati[28,29] dimostrandosi un parametro con significativa capacità prognostica e un sensibile indice di follow-up[30].

Inquadramento nutrizionale e dietetico

L'inquadramento nutrizionale del paziente con CACS risulta indispensabile nel tentativo del mantenimento del bilancio calorico. Tale mantenimento dovrebbe essere garantito in qualunque modo possibile, sia che il paziente riesca a nutrirsi in modo naturale, sia che l'intervento necessiti in modo parziale o totale di nutrizione artificiale. Se il paziente è in grado di alimentarsi adeguatamente per via naturale e con una mantenuta funzione assorbitiva intestinale, è certamente consigliata l'elaborazione di un piano dietetico personalizzato, il più possibile rispondente alle contingenti preferenze del paziente, e risultanti dalle possibili variazioni del gusto e dalla scelta obbligata verso certi alimenti. Da un punto di vista pratico, l'analisi alimentare deve prevedere primariamente lo studio del bilancio energetico in termini di calorie, ricordando che l'apporto calorico ritenuto adeguato dovrebbe ammontare circa una volta e mezzo il valore di spesa energetica a riposo (REE) più in basso trattata. Le linee-guida AIOM riportano una necessità energetica di 30-35 kcal/kg/die, ma è raccomandabile una puntuale valutazione della REE attraverso sistemi strumentali. Alla valutazione del fabbisogno calorico dovrebbe corrispondere una intervista mirata all'analisi della dieta tenuta, il cosiddetto "recall alimentare", attraverso cui si possono ottenere dal paziente o dai suoi caregiver l'elenco delle porzioni e i pesi dei cibi e delle bevande consumate in un lasso di tempo specifico, o ancora richiedendo la redazione di un "diario alimentare", dove si riporta con precisione la dieta alimentare giornaliera per almeno 7 giorni, indicando alimenti, porzione consumata e l'eventuale integrazione nutrizionale. Attraverso software specifici in campo dietologico, o attraverso le tabelle di composizione degli alimenti oramai facilmente reperibili online e rilasciate dall'Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione (INRAN), risulta possibile caratterizzare sia in termini qualitativi sia calorici la dieta del paziente. L'analisi del bilancio alimentare dovrà eventualmente tenere conto della spesa energetica attiva che il paziente, in taluni casi, riesce a sostenere (attività domestiche, passeggiate, ecc.). Altro importante parametro da analizzare parallelamente ai dati energetici oggettivi è la percezione alimentare del soggetto in analisi. Tale opinione soggettiva è ottenibile con strumenti in forma di questionario, che si sono dimostrati rispondenti attraverso cospicui studi di validazione[31-34]. Di particolare utilità si sono dimostrati il Patient-Generated Subjective Globas Assessment (PG-SGA), questionario che correla aspetti alimentari con aspetti anatomico-funzionali e di percezione soggettiva, e la più recente versione, la a-PG-SGA, rapidamente compilabile e che ha dimostrato ottimo valore prognostico[35], o come il famoso Mini Nutritional Assessment (MNA) di estrazione geriatrica ma assolutamente applicabile alla popolazione oncologica. Per la valutazione dell'appetito, invece, risultano utili le cosiddette "scale analogico-visive" (VAS), dove solitamente viene riportato il sintomo o il parametro da valutare e una scala in decimi o centesimi sopra la quale il paziente deve apporre un segno (figura 3).

Tali scale VAS sono applicabili anche ad altri parametri soggettivi, come per esempio la percezione del riempimento gastrico, al senso di sazietà, alla quantità di pasto consumato rispetto al periodo pre-malattia, ecc. Ferma restando la mancanza di univocità degli strumenti utilizzati nella comunità oncologica internazionale riguardo a questi parametri, è consigliabile che ogni oncologo generi il proprio gruppo di "strumenti di valutazione dietologica", oppure demandi ai Servizi di Nutrizione tale blocco di valutazione. Alla fine dell'inquadramento nutrizionale, l'oncologo potrebbe disporre di informazioni quali:

- verosimile introito calorico in rapporto al fabbisogno energetico atteso o misurato;
- varietà della dieta in termini nutrizionali;
- appetito, senso di sazietà e velocità di raggiungimento dello stesso in proporzione ai pasti effettuati e alle quantità ingerite;
- soddisfazione soggettiva in termini alimentari.

Tali informazioni danno la possibilità di intervento dietologico diretto con la redazione di correttivi dietetici sia in forma di consigli specifici, sia sotto forma di piano dietetico mirato vero e proprio.

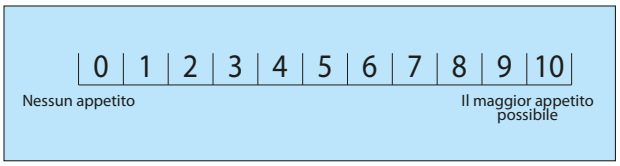

Figura 3. Esempio di scala VAS.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Sat, 12 Jul 2025, 08:29:12

Qualità della vita

Il livello della QoL è probabilmente la grandezza che il paziente avverte con più impatto, in quanto la sua variazione dipende da fattori molto diversi tra loro, e che vanno da aspetti oggettivi, come perdita funzionale, inabilità, dolore, ecc., a risvolti soggettivi, come quelli psicologici, socioeconomici, familiari, ecc., e che pertanto risulta di difficile inquadramento. Gli strumenti di valutazione di tale grandezza sono solitamente dei questionari validati da autosomministrazione[36], tra i quali i più comuni sono l'EORTC QLQ-C30, EQ-5D index e VAS, MSFI, FACT-G, i quali risultano in un differente numero di quesiti che restituiscono sia un valore globale di QoL sia, in certi casi, punteggi parziali relativi agli aspetti cognitivi, emozionali, sociali e di ruolo, ecc.

Parametri funzionali e di attività fisica

La valutazione dei parametri funzionali e di attività fisica sono idealmente quelli che più fedelmente monitorerebbero la qualità globale dell'intervento sul paziente con CACS. Infatti, è discusso di come l'impegno nelle attività umane e nell'attività fisica correli con il miglioramento del quadro clinico, funzionale e nutrizionale[37,38]. Il costo calorico quotidiano determinato con holter metabolici portatili, capaci di registrazioni fino a 2 settimane, e che restituiscano i valori di REE e di attività fisica totale (TEE) sia in termini di spesa calorica sia di intensità dell'attività, risultano sistemi diretti per il monitoraggio dell'aumento dell'energia funzionale residua, anche in relazione alla terapia istituita[39]. Utili in questo senso sono strumenti holter come Armband, Actigraph, PAL meter, ecc. (figura 4). In aggiunta a tali moderne applicazioni, esistono differenti metodi validati per la determinazione delle capacità funzionali del paziente, sia in senso di questionari validati autosomministrati riguardo alle suddette capacità, sia come prove fisiche eseguibili a livello ambulatoriale. Tra queste spicca la dinamometria manuale (Grip Streght test)[40], che prevede una prova di forza che il paziente esegue stringendo uno strumento, detto "dinanometro", capace di rilevare la potenza della stretta, o come il test del cammino di 6 minuti (6MWT), che prevede la conta dei metri lineari che il paziente percorre in un lasso di tempo di 6 minuti. Tali test sono facilmente realizzabili in ambiente ambulatoriale o ospedaliero. Anche lo Stair Climb Power Test[41], che prevede la salita di una scala di cinque o dieci gradini alla massima velocità alla quale il paziente riesce ad andare e misurandone il tempo di esecuzione, risulta un'opzione comoda, sicura quando applicabile e già da tempo utilizzata in altre patologie infiammatorie croniche.

Stadiazione del livello della CACS

Alla luce di quanto espresso sopra, pur essendo semplice stabilire l'insorgenza o la presenza di CACS a partire dall'evoluzione del peso corporeo,

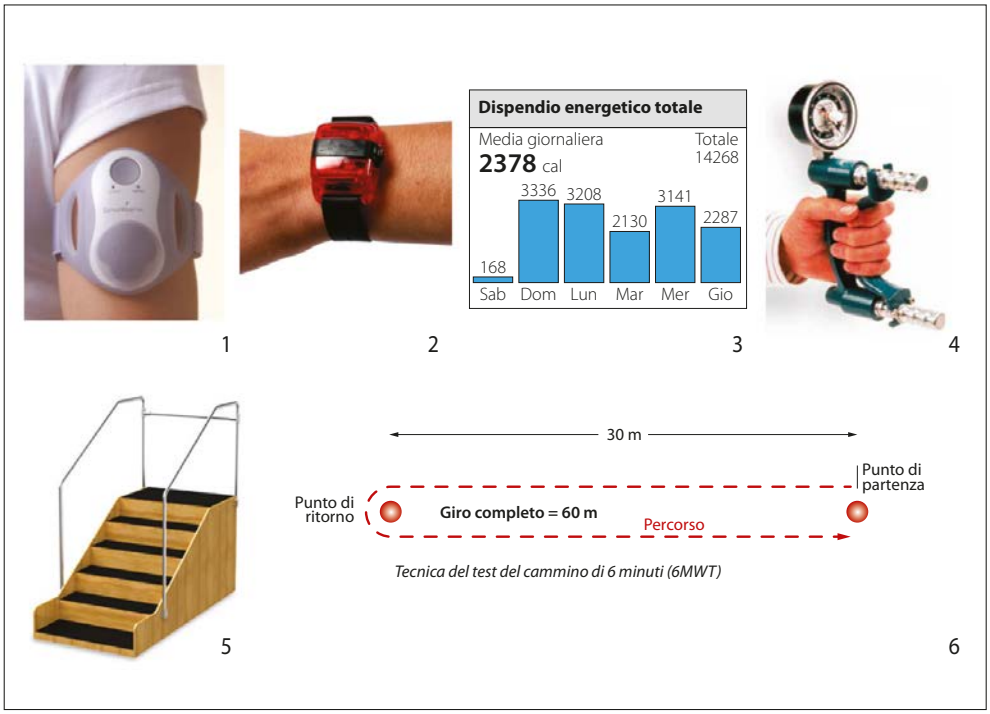

Figura 4. Metodi per il rilevamento di parametri funzionali. 1) e 2): Holter metabolici per il rilevamento della spesa energetica totale; 3) esempio di registrazione della spesa in Kcal; 4) dinamometro manuale per l'esecuzione del Grip Strenght Test; 5) Scala da ambulatorio per la prova Stair Climb; 6) Tecnica per l'esecuzione del 6MWT.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Sat, 12 Jul 2025, 08:29:12

spesso tale semplice analisi ponderale non viene praticata. Pertanto si osserva di sovente una mancata diagnosi o, in generale, una sottovalutazione dei parametri diagnostici di CACS. Per quanto riguarda la valutazione oggettiva del grado di cachessia, nel corso degli ultimi anni diversi tentativi sono stati fatti per sintetizzare ed esprimere, attraverso le grandezze sopra discusse, un punteggio che indentificasse tale parametro.

Nel 2008, Fearon et al.[1] schematizzano tale evoluzione, come riportato in figura 2, e ipotizzano le relative gestioni cliniche espresse in tabella 3.

In tale semplice suddivisione, che rispecchia la comparsa e l'esacerbazione dei sintomi, gli autori individuano 3 gruppi di CACS, definendoli precachessia, cachessia e cachessia refrattaria. Tale suddivisione definisce in modo univoco la condizione più precoce in cui un intervento terapeutico multimodale può avere un potenziale effetto sui sintomi di CACS e, al contrario, la condizione di danno irreversibile, che razionalmente dovrebbero essere oggetto di palliazione dei sintomi. Tale suddivisione, seppure per alcuni versi riduttiva e non sempre perfettamente atta al preciso inquadramento dei sintomi osservati, risulta però di semplice applicazione e interpretazione. Recentemente Martin et al.[42], studiando un gran numero di pazienti, hanno proposto una scala di valutazione utilizzando semplicemente la percentuale di perdita di peso corporeo rispetto alla valutazione basale e l'IMC, definendo dei gradi tra 0 e 4 in proporzione al tempo di sopravvivenza osservato. Nel tentativo di ottenere una sempre più dettagliata distinzione dei differenti gradi di cachessia, negli ultimi anni sono stati prodotti diversi "punteggi" per l'inquadramento dei sintomi e per una successiva traduzione in "livello di cachessia", attraverso scale di valutazione dei diversi aspetti caratterizzanti la CACS e che, concorrendo al punteggio totale di malattia, ne definiscono i diversi gradi di severità. A titolo di esempio, il "CAchexia SCOre" (CASCO) offre l'utilizzo di scale di valutazione oggettive per peso e composizione corporea, anoressia e quantità d'introito alimentare, infiammazione e alterazioni immunologiche, danno metabolico, capacità fisiche e QoL, per l'ottenimento di un punteggio finale di cachessia, che in base al valore ottenuto viene definita leggera, moderata, severa e terminale [43]. L'Edmonton Symptom Assessment Scale (ESAS)[44], meno recente ma validato strumento, è composto da 10 semplici quesiti. I sintomi che vengono autovalutati dal paziente sono il dolore, la stanchezza, la nausea, la depressione, l'ansia, la sonnolenza, l'inappetenza, il malessere e la dispnea[45]. L'ESAS ha dimostrato come fosse possibile evidenziare numericamente le modificazione della QoL in rapporto al peggioramento della CACS[46]. La maggior parte degli strumenti atti a tale stadiazione, tuttavia, manca ancora di esaustiva validazione, pur avendo ottimi gradi di correlazione rispetto ai singoli parametri clinici analizzati[47].

Terapia

Riguardo alle modalità di trattamento terapeutico della CACS molto ancora rimane da fare. È evidente che la migliore cura di tale sindrome è la risoluzione della malattia neoplastica, e un trattamento farmacologico della cachessia è ancora lontano dall'essere definito. A oggi i progestinici di sintesi quali il medrossiprogesterone acetato (MPA) e il megestrolo acetato (MA) sono gli unici farmaci che abbiano indicazione per la CACS, ma una serie di agenti farmacologici e integratori nutrizionali stanno dimostrando risultati promettenti. La revisione dei più recenti studi clinici randomizzati sull'efficacia di interventi farmacologici sulle cause e sintomi di CACS ha portato all'evidenza dell'utilità di differenti composti in associazione tra loro, sia di estrazione farmacologica sia prettamente nutrizionale[48]. Tra i farmaci spiccano gli inibitori della COX-2, in particolare il celecoxib[49], i corticosteroidi, i grelinomimetici come anamorelin, i farmaci beta-bloccanti[50] e l'insulina[51]. Tra gli integratori nutrizionali un importante ruolo hanno gli acidi grassi della serie n-3 come EPA e DHA, specialmente quelli in formulazione fosfolipidica, la L-carnitina, e le miscele amminoacidiche ad alto titolo di essenziali. Fermi

Tabella 3. Stadi della CACS.

	Precachessia	Cachessia	Cachessia refrattaria
	Perdita di peso ≤5% Anoressia e cambiamento del metabolismo	Perdita di peso ≥5% o IMC <20 o sarcopenia e perdita di peso >2%. Spesso ridotto introito calorico Infiammazione sistemica	Grado variabile di cachessia Aumentato metabolismo e scarsa risposta alle terapie antineoplastiche Basso PS
Sopravvivenza attesa	>6-9 mesi	3-9 mesi	<3 mesi
Azione	Monitoraggio Intervento di prevenzione	Gestione multimodale secondo il fenotipo Dare la priorità alle cause reversibili	Palliazione dei sintomi Supporto psicosociale Valutazione supporto nutrizionale

Adattato da Fearon et al.[1]

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Sat, 12 Jul 2025, 08:29:12

restando i buoni risultati ottenuti negli studi clinici di fase III riguardanti i beta-bloccanti e l'insulina, le evidenze scientifiche più facilmente traslabili nella pratica clinica quotidiana attualmente depongono per un trattamento farmaco-nutrizionale integrato che preveda una combinazione di: anti-COX 2, L-carnitina e supporto nutrizionale (contenente amminoacidi essenziali, acidi grassi n-3, antiossidanti ed eventualmente supporti calorici)[49]. Gli inibitori delle COX-2 migliorano il metabolismo energetico a riposo e l'appetito, come conseguenza della loro attività antinfiammatoria sistemica.

La grelina è un ormone oressizzante, che stimola l'appetito, l'introito di cibo e la massa magra, inibendo la proteolisi causata dalle citochine infiammatorie; essa recentemente è stata oggetto di alcuni studi clinici randomizzati di fase II[52] e fase III[53]. Nei pazienti neoplastici i livelli di grelina sono elevati per contrastare l'anoressia associata alla crescita tumorale. I suoi agonisti, detti "farmaci grelinomimetici", hanno dimostrato reale efficacia nei pazienti affetti da CACS. Considerato che la cachessia è una sindrome multifattoriale, i trattamenti multimodali di combinazione atti a contrastare i diversi meccanismi che la causano sono quelli che hanno dimostrato maggiore efficacia e sono da preferirsi[28]. I corticosteroidi, infine, dovrebbero essere utilizzati solo in pazienti con aspettativa di vita breve e per brevi periodi di tempo. Per quanto riguarda gli aspetti di integrazione nutrizionale, si è osservato che gli acidi grassi della serie n-3, in particolare l'EPA, hanno un'azione antinfiammatoria legata alla loro capacità di contrastare la formazione dei metaboliti dell'acido arachidonico a livello della COX, oltre ad avere delle capacità metabolico-modulanti[54,55] e di inibizione della sintesi di alcune citochine; però in monoterapia non hanno dimostrato un reale beneficio in termini di recupero di massa magra e di QoL. La L-carnitina è risultata molto utile in monoterapia[56], ma soprattutto in combinazione, in termini di miglioramento dell'appetito, dell'introito alimentare e del peso corporeo, con miglioramento dei parametri di composizione corporea e di QoL. Per supporto nutrizionale si intende l'istituzione di un'integrazione alimentare atta a sopperire all'aumentata necessità di certi nutrienti, che verosimilmente risultano sempre più carenti durante l'evoluzione della CACS. In particolare, ai già citati acidi grassi della serie n-3, tra i quali hanno dimostrato particolare efficacia quelli in preparazione di fosfolipidi liberi[55], si dovrebbero associare supporti amminoacidici a elevata concentrazione di amminoacidi essenziali[57], nel tentativo di migliorare l'apporto di tali sostanze a fronte di un aumentato turnover, e spesso già limitate in una dieta naturale. Infine, efficacia hanno dimostrato diversi composti ad azione antiossidante, coadiuvanti il tentativo di ridurre il carico ossidativo derivato dalle alterazioni del metabolismo energetico. Sostanze perfettamente atte a questo scopo sono risultate per esempio l'N-acetil cisteina (NAC) e l'acido lipoico (ALA)[58]. Riguardo invece all'approccio con nutrizione parenterale nei pazienti cachettici, questa non ha dimostrato benefici in termini di sopravvivenza o miglioramento della composizione corporea rispetto alla nutrizione naturale, e, al contrario, essa è associata a un più alto tasso di infezioni e complicanze[59]. In ogni caso, fondamentale è seguire il paziente dal punto di vista dietetico-nutrizionale tentando, quando possibile, di programmare e consigliare l'esercizio fisico leggero in quanto nei pazienti precachettici o con cachessia iniziale può essere efficace nel coadiuvare il trattamento della cachessia verso la perdita della massa magra. Tuttavia, pur essendo supportato da un forte razionale, mancano studi clinici su pazienti affetti da cachessia neoplastica per dimostrare la reale efficacia dell'esercizio fisico e per definirne le caratteristiche (esercizio fisico di resistenza, aerobico, ecc.) e le modalità con cui possa essere praticato dal paziente[60].

Conclusioni

Quanto discusso in questa rassegna evidenzia che la corretta valutazione della CACS, ancorché complicata per l'intricata rete di fenomeni che la contraddistinguono, sia un punto fondamentale della pratica clinica nella gestione dei pazienti oncologici in stadio avanzato di malattia. Il successivo intervento gestionale e terapeutico, che deve prevedere una particolare attenzione allo stato metabolico e nutrizionale, e pertanto alimentare[61], risulta essenziale per il miglioramento dell'outcome generale del paziente[62]. L'idea di quanto viene definito "parallel pathway"[63], ossia un percorso parallelo a cui avviare il paziente oncologico con sintomi di CACS, rappresenta una corretta strategia gestionale. Infatti tale percorso, stabilito dall'oncologo medico e possibilmente realizzato da un team multidisciplinare da questi coordinato (nutrizionista, psicologo, ecc.) garantirebbe un continuo controllo dei parametri di cachessia espressi dal paziente, e condurrebbe a un preciso intervento in una logica di trattamento "integrato" e "multimodale"[64], mirato alla riduzione in particolar modo del carico infiammatorio, al mantenimento del corretto bilancio calorico e, se possibile, al tentativo di reversione della sintomatologia. L'utilizzo di una terapia farmaco-nutrizionale, che comprenda anti-COX2, L-carnitina, il supporto nutrizionale comprendente miscele amminoacidiche ad alto titolo di essenziali, gli acidi grassi n-3 e gli antiossidanti come trattamento "base", in eventuale associazione alle altre scelte terapeutiche disponibili, e in unione a una dieta alimentare corretta sia in termini calorici sia qualitativi, appare al momento l'opzione migliore. Tale approccio, unito al tentativo di preservazione dell'abilità fisica, anche attraverso prescrizione della pratica di attività fisica, risulta un ragionevole sistema di interferenza alla CACS[65] applicabile nella pratica clinica oncologica quotidiana.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Sat, 12 Jul 2025, 08:29:12

Take home messages

- La cachessia neoplastica è una sindrome multifattoriale caratterizzata dalla progressiva perdita di massa corporea, soprattutto di quella magra, che non può essere completamente corretta con un supporto nutrizionale convenzionale e che porta a un progressivo danno funzionale e uno scadimento della QoL. Essa ha un grande impatto su prognosi e QoL del paziente neoplastico soprattutto nelle fasi avanzate della malattia.
- I parametri chiave per inquadrare la CACS sono: antropometria e composizione corporea; infiammazione e alterazioni metaboliche; sbilancio calorico e nutrizionale; stato funzionale e QoL.
- La diagnosi precoce e un'attenta valutazione della cachessia e dei suoi sintomi con metodi pratici sono fondamentali per poter attuare interventi terapeutici, farmacologici e non, che offrano reali benefici al paziente in termini di sopravvivenza, aspetti funzionali e QoL.
- L'oncologo ha a disposizione diversi metodi per la valutazione della cachessia neoplastica, questionari e punteggi.
- I progestinici di sintesi sono gli unici farmaci con indicazione per la cachessia neoplastica, ma una serie di agenti farmacologici come gli anti-COX2, la L-carnitina e la grelina stanno dimostrando risultati promettenti. Gli integratori nutrizionali, come gli amminoacidi essenziali, gli acidi grassi della serie n-3 e gli antiossidanti, dovrebbero fare parte di terapie farmaco-nutrizionali combinate, che continuano a dimostrare maggiore efficacia. L'esercizio fisico può aiutare nel trattamento della cachessia.

Conflitto di interessi: il presente lavoro è stato realizzato grazie a un contributo non vincolante di Eli Lilly; R. Serpe, L. De Murtas, M. Puzzoni e C. Madeddu dichiarano l'assenza di conflitto di interessi; M. Scartozzi ricopre il ruolo di advisor per Eli Lilly, Amgen, Roche e Merk.

Bibliografia

1. Fearon K, Strasser F, Anker SD, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. Lancet Oncol 2011; 12: 489-95.
2. Churm D, Andrew IM, Holden K, et al. A questionnaire study of the approach to the anorexia-cachexia syndrome in patients with cancer by staff in a district general hospital. Support Care Cancer 2009; 17: 503-7.
3. Evans WJ, Morley JE, Argilés J, et al. Cachexia: a new definition. Clin Nutr 2008; 27: 793-9.
4. Argilés JM, Busquets S, Stemmler, et al. J. Cancer cachexia: understanding the molecular basis. Nature Rev Cancer 2014; 14: 754-62.
5. Morley JE, Thomas DR, Wilson MM. Cachexia: pathophysiology and clinical relevance. Am J Clin Nutr 2006; 83: 735-43.
6. Mantovani G, Macciò A, Madeddu C, et al. Reactive oxygen species, antioxidant mechanisms, and serum cytokine levels in cancer patients: impact of an antioxidant treatment. J Environ Pathol Toxicol Oncol 2003; 22: 17-28.
7. Friesen DE, Baracos VE, Tuszynski JA. Modeling the energetic cost of cancer as a result of altered energy metabolism: implications for cachexia. Theor Biol Med Model 2015; 12: 17.
8. Mantovani G, Macciò A, Lai P, et al. Cytokine activity in cancer-related anorexia/cachexia: role of megestrol acetate and medroxyprogesteron acetate. Semin Oncol 1998; 25 (Suppl. 6): 45-52.
9. Mantovani G (ed). Cachexia and wasting: a modern approach. Berlin: Springer, 2006: pp. 200-201.
10. Grossberg AJ, Scarlett JM, Marks DL. Hypothalamic mechanisms in cachexia. Physiol Behav 2010; 100: 478-89.
11. Vigano A, Del Fabbro E, Bruera E, et al. The cachexia clinic: from staging to managing nutritional and functional problems in advanced cancer patients. Crit Rev Oncog 2012; 17: 293-303.
12. Mantovani G, Macciò A, Madeddu C, et al. Serum values of proinflammatory cytokines are inversely correlated with serum leptin levels in patients with advanced stage cancer at different sites. J Mol Med 2001; 79: 406-14.
13. Di Sebastiano KM, Mourtzakis M. A critical evaluation of body composition modalities used to assess adipose and skeletal muscle tissue in cancer. Appl Physiol Nutr Metab 2012; 37: 811-21.
14. Cooper AB, Slack R, Fogelman D, et al. Characterization of anthropometric changes that occur during neoadjuvant therapy for potentially resectable pancreatic cancer. Ann Surg Oncol 2015; 22: 2416-23.
15. MacDonald AJ, Greig CA, Baracos V. The advantages and limitations of cross-sectional body composition analysis. Curr Opin Support Palliat Care 2011; 5: 342-9.
16. Prado CM, Birdsell LA, Baracos VE. The emerging role of computerized tomography in assessing cancer cachexia. Curr Opin Support Palliat Care 2009; 3: 269-75.
17. Jaffrin MY, Morel H. Body fluid volumes measurements by impedance: a review of bioimpedance spectroscopy (BIS) and bioimpedance analysis (BIA) methods. Med Eng Phys 2008; 30: 1257-69.
18. Crawford GB, Robinson JA, HuntRW, et al. Estimating survival in patients with cancer receiving palliative care: is analysis of body composition using bioimpedance helpful? J Palliat Med 2009; 12: 1009-14.
19. Hui D, Bansal S, Morgado M, et al. Phase angle for prognostication of survival in patients with advanced cancer: preliminary findings. Cancer 2014; 120: 2207-14.
20. Paiva SI, Borges LR, Halpern-Silveira D, et al. Standardized phase angle from bioelectrical impedance analysis as prognostic factor for survival in patients with cancer. Support Care Cancer 2010; 19: 187-92.
21. Moldawer LL, Gelin J, Schersten T, et al. Circulating interleukin 1 and tumor necrosis factor during iinflammation. Am J Physiol 1987; 253: R922-8.
22. Macciò A, Madeddu C. The role of interleukin-6 in the evolution of ovarian cancer: clinical and prognostic implications: a review. Mol Med 2013; 91: 1355-68.
23. Burney BO, Hayes TG, Smiechowska J, et al. Low testosterone levels and increased inflammatory markers in patients with cancer and relationship with cachexia. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: E700-9.
24. Bing C, Russell S, Becket E, et al. Adipose atrophy in cancer cachexia: morphologic and molecular analysis of adipose tissue in tumour-bearing mice. Br J Cancer 2006; 95: 1028-37.
25. Argilés JM, López-Soriano FJ, Busquets S. Mechanisms to explain wasting of muscle and fat in cancer cachexia. Curr Opin Support Palliat Care 2007; 1: 293-8.
26. Schwartsburd P. Insulin resistance is a two-sided mechanism acting under opposite catabolic and anabolic conditions. Med Hypotheses 2016; 89: 8-10.
27. Chevalier S, Farsijani S. Cancer cachexia and diabetes: similarities in metabolic alterations and possible treatment. Appl Physiol Nutr Metab 2014; 39: 643-53.
28. Mantovani G, Macciò A, Madeddu C, et al. Randomized phase III clinical trial of five different arms of treatment in 332 patients with cancer cachexia. Oncologist 2010; 15: 200-11.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Sat, 12 Jul 2025, 08:29:12

29. Macciò A, Madeddu C, Gramignano G, et al. A randomized phase III clinical trial of a combined treatment for cachexia in patients with gynecological cancers: evaluating the impact on metabolic and inflammatory profiles and quality of life. Gynecol Oncol 2012; 124: 417-25.
30. Proctor MJ, Horgan PG, Talwar D, et al. Optimization of the systemic inflammation-based Glasgow Prognostic Score: a Glasgow inflammation outcome study. Cancer 2013; 119: 2325-32.
31. Gioulbasanis I, Baracos VE, Giannousi Z, et al. Baseline nutritional evaluation in metastatic lung cancer patients: Mini Nutritional Assessment versus weight loss history. Ann Oncol 2011; 22: 835-41.
32. Ottery FD. Definition of standardized nutritional assessment and interventional pathways in oncology. Nutrition 1996; 12 (1 Suppl): S15-9.
33. Del Fabbro E, Hui D, Dalal S, et al. Clinical outcomes and contributors to weight loss in a cancer cachexia clinic. J Palliat Med 2011; 14: 1004-8.
34. Giannousi Z, Gioulbasanis I, Pallis AG, et al. Nutritional status, acute phase response and depression in metastatic lung cancer patients: correlations and association prognosis. Support Care Cancer 2012; 20: 1823-9.
35. Vigano AL, Di Tomasso J, Kilgour RD, et al. The abridged Patient-Generated Subjective Global Assessment is a useful tool for early detection and characterization of cancer cachexia. J Acad Nutr Diet 2014; 114: 1088-98.
36. Tarricone R, Ricca G, Nyanzi-Wakholi B, et al. Impact of cancer anorexia-cachexia syndrome on health-related quality of life and resource utilisation: a systematic review. Crit Rev Oncol Hematol 2016; 99: 49-62.
37. Ferriolli E, Skipworth RJ, Hendry P, et al. Physical activity monitoring: a responsive and meaningful patient-centered outcome for surgery, chemotherapy, or radiotherapy? J Pain Symptom Manage 2012; 43: 1025-35.
38. Fouladiun M, Körner U, Gunnebo L, et al. Daily physical-rest activities in relation to nutritional state, metabolism, and quality of life in cancer patients with progressive cachexia. Clin Cancer Res 2007; 13: 6379-85.
39. Mantovani G, Madeddu C, Serpe R. Improvement of physical activity as an alternative objective variable to measure treatment effects of anticachexia therapy in cancer patients. Curr Opin Support Palliat Care 2010; 4: 259- 65.
40. Kilgour RD, Vigano A, Trutschnigg B, et al. Handgrip strength predicts survival and is associated with markers of clinical and functional outcomes in advanced cancer patients. Support Care Cancer 2013; 21: 3261-70.
41. Roig M, Eng JJ, Macintyre DL, et al. Associations of the stair climb power test with muscle strength and functional performance in people with chronic obstructive pulmonary disease: a cross-sectional study. Physical Ther 2010; 90: 1774-82.
42. 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.
43. Argilés JM, López-Soriano FJ, Toledo M, et al. The cachexia score (CASCO): a new tool for staging cachectic cancer patients. J Cachexia Sarcopenia Muscle 2011; 2: 87-93.
44. Bruera E, Kuehn N, Miller MJ, et al. The Edmonton Symptom Assessment System (ESAS): a simple method for the assessment of palliative care patients. J Palliat Care 1991; 7: 6-9.
45. Watanabe SM, Nekolaichuk C, Beaumont C, et al. A multi-centre comparison of two numerical versions of the Edmonton Symptom Assessment System in palliative care patients J Pain Symptom Manage 2011; 41: 456-68.
46. Barbera L, Seow H, Howell D, et al. Symptom burden and performance status in a population-based cohort of ambulatory cancer patients. Cancer 2010; 116: 5767-76.
47. Martin L. Diagnostic criteria for cancer cachexia: data versus dogma. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2016; 19: 188-98.
48. Madeddu C, Mantovani G, Gramignano G, et al. Advances in pharmacologic strategies for cancer cachexia. Expert Opin Pharmacother 2015; 16: 2163-77.
49. Madeddu C, Dessì M, Panzone F, et al. Randomized phase III clinical trial of a combined treatment with carnitine + celecoxib+/- megestrol acetate for patients with cancer-related anorexia/cachexia syndrome. Clin Nutr 2012; 31: 176-82.
50. Hyltander A, Daneryd P, Sandstrom R, et al. Potential therapeutic targets for cardiac cachexia. Int J Biochem Cell Biol 2013; 45: 2322-32.
51. Lundholm K, Korner U, Gunnebo L, et al. Insulin treatment in cancer cachexia: effects on survival, metabolism, and physical functioning. Clin Cancer Res 2007; 13: 2699-706.
52. Garcia JM, Boccia RV, Graham CD, et al. Anamorelin for patients with cancer cachexia: an integrated analysis of two phase 2, randomised, placebo-controlled, double-blind trials. Lancet Oncol 2015; 16: 108-16.
53. Temel JS, Abernethy AP, Currow DC, et al. Anamorelin in patients with non-small-cell lung cancer and cachexia (ROMANA 1 and ROMANA 2): results from two randomised, double-blind, phase 3 trials. Lancet Oncol 2016; 17: 519-31.
54. Di Girolamo FG, Situlin R, Mazzucco S, et al. Omega-3 fatty acids and protein metabolism: enhancement of anabolic interventions for sarcopenia. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2014; 17: 145-50.
55. Ramprasath VR, Eyal I, Zchut S, et al. Supplementation of krill oil with high phospholipid content increases sum of EPA and DHA in erythrocytes compared with low phospholipid krill oil. Lipids Health Dis 2015; 14: 142.
56. Gramignano G, Lusso MR, Madeddu C, et al. Efficacy of l-carnitine administration on fatigue, nutritional status, oxidative stress, and related quality of life in 12 advanced cancer patients undergoing anticancer therapy. Nutrition 2006; 22: 136-45.
57. Dioguardi FS. Clinical use of amino acids as dietary supplement: pros and cons. J Cachexia Sarcopenia Muscle 2011; 2: 75-80.
58. Mantovani G, Macciò A, Madeddu C. Antioxidant agents are effective in inducing lymphocyte progression through cell cycle in advanced cancer patients: assessment of the most important laboratory indexes of cachexia and oxidative stress. J Mol Med (Berl) 2003; 81: 664-73.
59. Muscaritoli M, Molfino A, Laviano A, Rasio D, Rossi Fanelli F. Parenteral nutrition in advanced cancer patients. Crit Rev Oncol Hematol 2012; 84: 26-36.
60. Lira FS, Antunes BM, Seelaender M, et al. The therapeutic potential of exercise to treat cachexia. Curr Opin Support Palliat Care 2015; 9: 317-24.
61. Bozzetti F. Tailoring the nutritional regimen in the elderly cancer patient. Nutrition 2015; 31: 612-4.
62. Del Fabbro E. Current and future care of patients with the cancer anorexia-cachexia syndrome. Am Soc Clin Oncol Educ Book 2015; e229-37. doi: 10.14694.
63. Muscaritoli M, Molfino A, Gioia G, et al. The "parallel pathway": a novel nutritional and metabolic approach to cancer patients. Intern Emerg Med 2011; 6: 105-12.
64. Madeddu C, Macciò A, Mantovani G. Multitargeted treatment of cancer cachexia. Crit Rev Oncog 2012; 17: 305-14.
65. Penet MF, Bhujwalla ZM. Cancer cachexia, recent advances, and future directions. Cancer J 2015; 21: 117-22.

Indirizzo per la corrispondenza:
Prof. Mario Scartozzi
Cattedra di Oncologia Medica
AOU di Cagliari
Presidio "Duilio Casula"
SS 554 - km 4,500
09045 Monserrato (CA)
E-mail: marioscartozzi@gmail.com