

# PREVENZIONE E TRATTAMENTO DELLA CACHESSIA NEOPLASTICA

*Coordinatore:* Giorgio Lelli

*Estensori:* F. Fulfaro  
C. Gavazzi  
M. Maltoni  
G. Mantovani  
M. Muscaritoli

*Società Scientifiche che si sono occupate della revisione:*

AIRO (M. Giannini)  
GIOGER (L. Fratino)  
SICP (A. Caraceni)  
SINPE (R. Biffi)

## INDICE

<b>1.</b>	<b>FISIOPATOLOGIA DELLA CACHESSIA NEOPLASTICA</b> .....	617
1.1.	Definizione .....	617
1.2.	Calo ponderale .....	617
1.3.	Alterazioni biochimico-metaboliche .....	617
1.4.	Ruolo delle citochine .....	618
<b>2.</b>	<b>DIAGNOSI DELLA CACHESSIA NEOPLASTICA</b> .....	620
2.1.	Determinazione del peso corporeo.....	620
2.2.	Valutazione dell' apporto nutrizionale .....	620
2.3.	Valutazione dell' appetito .....	620
2.4.	Analisi della composizione corporea .....	621
2.5.	Misurazione del dispendio energetico .....	621
2.6.	Valutazione dello stato funzionale .....	621
2.6.1.	Test strumentali .....	621
2.6.2.	Qualità della vita .....	621
2.6.3.	Parametri di laboratorio .....	621
2.7.	Criteri diagnostici per la definizione e stadiazione della cachessia .....	622
2.8.	Parametri prognostici .....	622
<b>3.</b>	<b>APPROCCIO METABOLICO-NUTRIZIONALE</b> .....	624
3.1.	Premesse .....	624
3.2.	Integratori nutrizionali .....	625
3.2.1.	Aminoacidi a catena ramificata .....	625
3.2.2.	Acido eicosapentanoico (EPA) .....	625
3.2.3.	Carnitina .....	625
3.3.	Nutrizione artificiale .....	625
3.3.1.	Indicazioni principali .....	626
3.3.2.	Altre indicazioni .....	626
<b>4.</b>	<b>TRATTAMENTO FARMACOLOGICO</b> .....	627
4.1.	Procinetici.....	627
4.2.	Antidepressivi .....	627
4.3.	Progestinici ad alte dosi .....	627
4.4.	Corticosteroidi.....	627
4.5.	Steroidi anabolizzanti .....	628
4.6.	Cannabinoidi .....	628
4.7.	Talidomide .....	628
4.8.	Inibitori selettivi della COX-2 .....	628
4.9.	Insulina .....	628
<b>5.</b>	<b>FARMACI INNOVATIVI</b> .....	630
<b>6.</b>	<b>ASPETTI PARTICOLARI NEL PAZIENTE ANZIANO</b> .....	631
6.1.	Fisiopatologia .....	631
6.2.	Prevenzione e terapia .....	631
<b>7.</b>	<b>RACCOMANDAZIONI DEL PANEL</b> .....	633
7.1.	Momento della valutazione .....	633
7.2.	Valutazione nutrizionale.....	633
7.3.	Approccio nutrizionale.....	633
7.4.	Trattamento farmacologico .....	633
7.5.	Indicazioni di ricerca .....	633
7.6.	Trattamento del paziente anziano .....	634
<b>8.</b>	<b>NOTE METODOLOGICHE</b> .....	635
	<b>LIVELLI DI PROVA E FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI</b> .....	636

## 1. FISIOPATOLOGIA DELLA CACHESSIA NEOPLASTICA [1-8]

### 1.1. Definizione

- La cachessia neoplastica (“cancer cachexia” o “wasting disease”), è una sindrome metabolica complessa che accompagna una malattia primaria cronica quale il cancro, malattie croniche internistiche (diabete, insufficienza renale cronica, broncopneumopatia cronica), malattie infettive croniche quali l’AIDS, ed è caratterizzata da perdita di massa muscolare con o senza perdita di massa grassa. L’aspetto clinico preminente della cachessia nell’adulto è la perdita di peso.
- L’anoressia, l’infiammazione cronica, la resistenza all’insulina e l’aumentato catabolismo delle proteine del tessuto muscolare sono condizioni frequentemente associate, e ritenute parimenti responsabili del quadro fenotipico della cachessia. La cachessia è da considerarsi diversa dalla inanizione, dalla perdita di tessuto muscolare correlata all’età (sarcopenia), dai deficit nutrizionali associati alla depressione primaria e alla sindrome da malassorbimento, e dall’ipertiroidismo: essa si accompagna ad una aumentata morbilità e mortalità.
- Nel termine di cachessia neoplastica vengono compresi sia i veri casi di cachessia che i casi di scadimento dello stato nutrizionale secondario a ostruzione del tratto digerente, a tossicità da trattamento chemio-radioterapico, a malassorbimento intestinale da sindromi post chirurgiche (cachessia secondaria). Tale differenza tra cachessia “primaria” (come finora definita) e secondaria presuppone un atteggiamento terapeutico differenziato, sottolineando nel secondo caso (cachessia secondaria) una maggiore efficacia degli interventi nutrizionali artificiali e non.
- La cachessia rappresenta, indipendentemente dall’istologia e dalla localizzazione del tumore primitivo, la più frequente sindrome paraneoplastica nei pazienti affetti da cancro in fase avanzata. Oltre il 70% dei pazienti affetti da neoplasia, soprattutto nelle fasi avanzate, sviluppa i segni e i sintomi della cachessia e circa il 20% muore per le conseguenze della malnutrizione.
- Nella cachessia si riscontrano alterazioni di tutti i sistemi metabolici, produzione di fattori circolanti in parte prodotti dal tumore, in parte dalle cellule dell’ospite, principalmente i macrofagi, in risposta al tumore, e ridotto introito calorico. Talune di queste alterazioni compaiono precocemente durante la storia naturale della malattia neoplastica.

### 1.2 Calo ponderale

- La variabilità del peso, anche quando normalizzato per l’altezza ed espresso come indice di massa corporea (BMI), è molto ampia nei pazienti neoplastici. Esiste una correlazione fra l’entità della perdita di peso e la sopravvivenza. Non sempre però l’anoressia è associata alla perdita di peso e la loro patogenesi può essere differente. Inoltre la perdita di peso non può essere spiegata dalla sola diminuzione dell’apporto di cibo.
- Esiste una significativa correlazione tra aumento del consumo energetico e calo ponderale: infatti l’entità dell’aumento del metabolismo basale (consumo energetico a riposo) del paziente neoplastico, valutata tra il 14 ed il 41% rispetto al soggetto normale, equivale ad una perdita mensile di 1-2 kg di massa muscolare e di 0,5-1 kg di grasso corporeo.
- L’incidenza di perdita di peso al momento della diagnosi varia grandemente in accordo con la sede del tumore. Nei pazienti affetti da forme poco aggressive di linfoma di Hodgkin, leucemia acuta non linfocitica e tumore della mammella, la frequenza di perdita di peso è del 30-40%. Le forme più aggressive di linfoma non-Hodgkin, carcinoma del colon, ed altre neoplasie, in particolare neoplasie dell’esofago e del tratto testa collo, sono associate ad una incidenza di perdita di peso del 50-60%. I pazienti con tumore del pancreas o dello stomaco hanno la più alta incidenza alla diagnosi di perdita di peso (più dell’80%).

### 1.3 Alterazioni biochimico-metaboliche

a) *Metabolismo glucidico*: aumentata gluconeogenesi a partire da lattato, aminoacidi muscolari e acidi grassi liberi con perdita delle riserve proteiche e lipidiche.

*Metabolismo proteico*: aumentato turnover associato a riduzione della sintesi proteica muscolare ed epatica, aumento della sintesi epatica di proteine della fase acuta, aumento dei livelli sierici di fattore inducente la proteolisi (PIF), aumentata degradazione proteica a livello del tessuto mu-

scolare. L'iperattivazione di sistemi proteolitici muscolari, quali ad esempio quello della *ubiquitina-proteasoma*, è presente anche prima che si sia verificato calo ponderale, suggerendo che le alterazioni biomolecolari responsabili della perdita di massa magra si evidenziano precocemente durante la storia naturale della malattia neoplastica. Altri meccanismi proteolitici prevedono l'attivazione di sistemi calcio-dipendenti, quali quello delle *calpaine* (regolate da una chinasi ATP-dipendente e da un inibitore, la calpastatina).

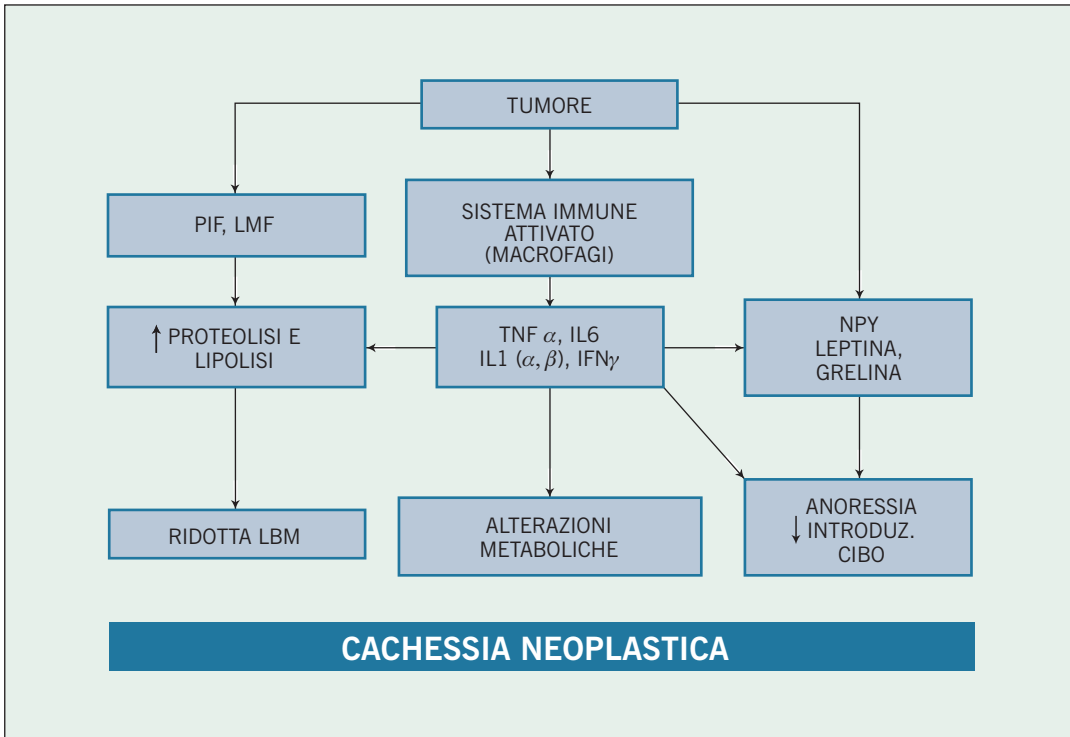
b) *Metabolismo lipidico*: aumento della beta ossidazione degli acidi grassi e del turnover degli acidi grassi liberi, aumento della lipoproteinlipasi sierica, ipertrigliceridemia, produzione del fattore mobilizzante i lipidi (LMF) che induce lipolisi.

Il quadro metabolico complessivo è quindi caratterizzato da:

- aumentato fabbisogno glucidico, proteico e vitaminico;
- impossibilità di introdurre con gli alimenti i substrati energetici in conseguenza dell'anoressia, della nausea e del vomito;
- ricorso alla gluconeogenesi con depauperamento delle riserve proteiche e lipidiche e conseguente perdita di peso;
- difficile utilizzazione del glucosio neoformato per ipoinsulinemia e/o resistenza periferica all'insulina;
- danno ossidativo indotto dai radicali liberi dell'O<sub>2</sub> sul DNA, sulle lipoproteine di membrana e su enzimi e coenzimi centrali nel regolare le principali vie metaboliche cellulari.

#### 1.4 Ruolo delle citochine

- Alcuni "effetti sistemici" della cachessia neoplastica quali anoressia, "fatigue" e aumentato dispendio energetico a riposo sono il risultato dell'azione di fattori circolanti in parte prodotti dal tumore (PIF), in parte dalle cellule dell'ospite, principalmente i macrofagi, in risposta al tumore.
- Tra essi un ruolo centrale è dato dalle citochine proinfiammatorie (IL-1, IL-6, TNF· , IFN· ) le quali attivano la risposta di fase acuta con ridotta sintesi di proteine nobili (albumina, prealbumina e transferrina), aumentata sintesi di CRP, aptoglobina e ceruloplasmina, aumento del turnover degli acidi grassi e della proteolisi muscolare. Al contrario, citochine antinfiammatorie come IL-4 e IL-10 sembrerebbero possedere proprietà anticachettiche.
- Una componente chiave del circuito omeostatico della regolazione del peso corporeo è la leptina, ormone secreto dal tessuto adiposo. La leptina svolge un ruolo importante nello stimolare la risposta adattativa al digiuno prolungato dal momento che la perdita di peso causa una riduzione dei livelli di leptina proporzionali alla perdita di grasso corporeo. Bassi livelli di leptina a livello ipotalamico potenziano l'attività dei segnali oressigeni che stimolano l'appetito e riducono il dispendio energetico a riposo, e inibiscono l'attività dei segnali anoressigeni.
- La patogenesi dell'anoressia neoplastica prevede inoltre alterazioni qualitative e quantitative dei segnali ipotalamici, tra cui l'inibizione dell'effetto oressigeno del neuropeptide Y indotto dalle citochine proinfiammatorie, aumento del corticotropin-releasing factor (CRF) e della melanocortina, e gastrici (alterazioni della secrezione della grelina e della colecistochinina) in seguito all'azione di mediatori sistemici e locali.



■ **Figura 1.** *Fisiopatologia della cachessia neoplastica*

## RIFERIMENTI

1. Inui A. Cancer anorexia-cachexia syndrome: current issues in research and management. *CA Cancer J Clin.* 2002;52:72-91.
2. Davis MP, Dreicer R, Walsh D, et al. Appetite and cancer-associated anorexia: a review. *J Clin Oncol.* 2004;22:1510-17.
3. Mantovani G. Anoressia e calo ponderale. In: Sintomi segnale in oncologia clinica (fisiopatologia, diagnosi e terapia). G. Lelli (Ed.). Monduzzi, Bologna, 2005, pp. 15-23
4. Muscaritoli M, Bossola M, Aversa Z, et al.. Prevention and treatment of cancer cachexia: new insights into an old problem. *Eur J Oncol.* 2006; 42(1): 31-41
5. Laviano A, Meguid MM, Rossi Fanelli F. Cancer anorexia: clinical implications, pathogenesis, and therapeutic strategies. *Lancet Oncol.* 2003; 4:686-94
6. Laviano A, Meguid MM, Inui A, et al.. Therapy insight: cancer anorexia-cachexia syndrome – when all you can eat is yourself. *Nature Clin Pract Oncol* 2005; 2:158-65
7. Ryall JG, Lynch GS. The potential and the pitfalls of adrenoceptor agonists for the management of skeletal muscle wasting. *Pharmacology & Therapeutics* 120 (2008) 219–232
8. Inui A. Cancer anorexia-cachexia syndrome: current issues in research and management. *CA Cancer J Clin.* 2002;52:72-91.

## 2. DIAGNOSI DELLA CACHESIA NEOPLASTICA [1-4]

Il riconoscimento della cachessia neoplastica richiede lo studio delle molteplici “dimensioni” che la costituiscono. Una precoce ed accurata valutazione clinica globale del paziente è alla base della realizzazione di un intervento metabolico-nutrizionale tempestivo ed appropriato. La valutazione nutrizionale del paziente neoplastico deve essere effettuata utilizzando protocolli adeguati di screening e valutazione dello stato di nutrizione.

### 2.1 Determinazione del peso corporeo

La progressione verso la cachessia neoplastica deve essere sospettata se viene osservata una perdita involontaria di peso superiore al 5% del peso pre-malattia nell’arco di 3-6 mesi.

Pertanto il peso del paziente deve essere registrato alla prima visita, o comunque quando viene iniziato il follow-up nutrizionale della malattia neoplastica e la sua variazione nel tempo deve essere monitorizzata a scadenze fisse (ad esempio ogni 3 mesi) o più di frequente, ad esempio una volta al mese quando il paziente è inserito in un percorso di prevenzione o trattamento della cachessia.

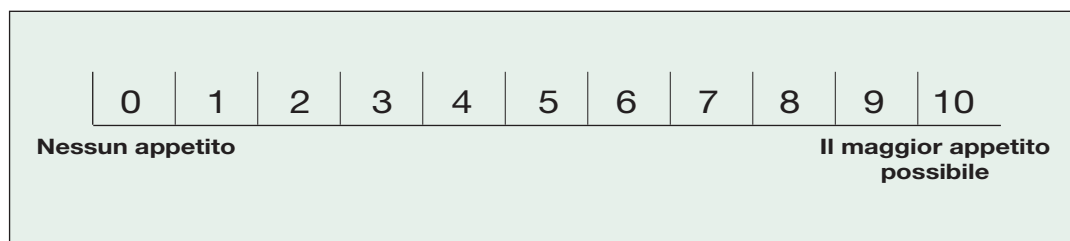
Il paziente deve essere pesato su una bilancia di precisione o bilancia elettronica: è importante che il paziente sia pesato con indosso la biancheria intima strettamente necessaria, sempre alla stessa ora del giorno (preferibilmente a digiuno) e sempre sulla stessa bilancia. **(forza di raccomandazione A)**

### 2.2 Valutazione dell’ apporto nutrizionale

La valutazione dell’introito calorico può essere effettuata tramite la tecnica della registrazione in appositi diari dietetici, compilati dal paziente per un periodo di alcuni giorni (3-7 giorni), dei cibi assunti, pesati (o stimati su porzioni standard). Sia la valutazione che il successivo approccio nutrizionale dovrebbero essere seguiti da un esperto in nutrizione. La valutazione nutrizionale del paziente neoplastico deve essere effettuata il più precocemente possibile, utilizzando protocolli di screening adeguati e validati in oncologia, quali il “subjective global assessment”, il “mini nutritional Assessment” e il “malnutrition screening tool” **(forza di raccomandazione B)**.

### 2.3 Valutazione dell’ appetito

Talvolta la diagnosi del sintomo anoressia si basa sulla presenza di un ridotto introito energetico, ma ciò potrebbe essere confondente poichè la riduzione dell’introito calorico potrebbe essere la conseguenza della disfagia o della depressione piuttosto che dell’anoressia. L’inclusione del sintomo anoressia in questionari più generici di qualità della vita è frequente. Un questionario specifico per valutare la presenza di sintomi correlati alla anoressia validato in diversi studi clinici è certamente più attendibile<sup>(5,6)</sup>, tuttavia al momento lo strumento più semplice per valutare il grado di anoressia dei pazienti è la scala analogica a punteggio numerico (NRS); essa ha dimostrato in studi epidemiologici e prospettici di essere affidabile, pur non essendo in grado di identificare cambiamenti dell’appetito di lieve entità. La valutazione della presenza e della entità della anoressia con questi strumenti va eseguita al momento della diagnosi, e deve essere ripetuta periodicamente nel tempo **(forza di raccomandazione A)**



■ **Figura 2.** Scala analogica a punteggio numerico (NRS) dell’ appetito

## 2.4 Analisi della composizione corporea

Essa consente di distinguere la massa grassa dalla massa magra e questa ultima a sua volta in massa cellulare e massa extracellulare. La componente principale della massa extracellulare è rappresentata dall'acqua extracellulare. L'analisi della composizione corporea secondo tale modello cosiddetto "tricompartimentale" può essere effettuata con la bioimpedenziometria (BIA) che si basa sulle diverse proprietà conduttrici e resistive dei vari tessuti corporei. L'analisi BIA può essere effettuata al letto ed è sia non invasiva che economica, ma poco precisa soprattutto per il malato neoplastico.

Attualmente il metodo più accurato per la valutazione della composizione corporea è la "dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA)", che utilizza la stessa metodica della rilevazione della mineralometria ossea applicata alla massa muscolare. Recentemente è stata introdotta ed è attualmente in fase di validazione una metodica molto precisa di valutazione della massa magra (muscolare) attraverso la misurazione del tessuto muscolare presente a livello di L3: è quindi necessario eseguire una tomografia computerizzata (TC) a questo livello e, con un opportuno software di costo moderato (Slice O'Matic), misurare la massa magra. Ovviamente si deve cercare di far coincidere questa valutazione TC con una valutazione già prevista per lo staging /restaging del paziente: questa metodica è comunque da ritenersi raccomandabile a scopo di ricerca.

Nei reparti ove non sia possibile eseguire la DEXA l'analisi della composizione corporea può essere effettuata con la BIA. Va sottolineata la necessità di una attenta valutazione nei pazienti anziani, in quanto vi è anche indipendentemente dalla presenza di neoplasia una riduzione della massa magra ("sarcopenia") e dell'acqua totale, ed un aumento della massa adiposa.

La valutazione della composizione corporea deve essere effettuata al momento della diagnosi e ogni 2-3 mesi o anche più frequentemente se viene instaurata una terapia anticachettica (**forza di raccomandazione A**).

## 2.5 Misurazione del dispendio energetico

La valutazione a riposo (REE) tramite calorimetria indiretta e quella del dispendio energetico totale (comprendente il dispendio energetico a riposo più l'energia spesa nel compimento dell'attività fisica tramite dispositivi elettronici adatti che tengono conto dell'attività svolta nel compimento delle normali attività della vita quotidiana) sono utili a scopo di studio ma non rientrano nella valutazione "di routine" del paziente neoplastico. (**forza di raccomandazione B**).

## 2.6 Valutazione dello stato funzionale

### 2.6.1 Test strumentali

Tramite il dinamometro manuale si può determinare l'entità della forza muscolare che il paziente può esprimere (**forza di raccomandazione A**).

### 2.6.2 Valutazione della qualità della vita

Possono essere utilizzati questionari molto generali quali l'EORTC-QLQ-C30 e il FACT-G, o più specifici, quali l'EQ-5D index e VAS autocompilati dal paziente. La valutazione dello stato funzionale e della qualità di vita deve essere effettuata periodicamente, in particolare se il paziente è sottoposto a trattamento anticachettico (**forza di raccomandazione A**).

### 2.6.3 Parametri di laboratorio

- **Parametri generici**, quali i livelli di albumina, prealbumina, transferrina, rappresentano un indicatore affidabile del contenuto proteico corporeo. La conta linfocitaria assoluta ed i parametri di "infiammazione cronica", quali la Proteina C reattiva ed il fibrinogeno correlano con la probabilità di cachessia non solo di origine neoplastica. La determinazione dei parametri di laboratorio deve essere effettuata periodicamente ogni 2 mesi o anche più frequentemente se il paziente è in trattamento anticachettico (**forza di raccomandazione A**).
- **Altri parametri di laboratorio**: è ormai accertata l'importanza delle citochine pro infiammatorie (in particolare IL-6 e TNF- $\alpha$  determinate a livello sierico con metodica immunoenzimatica), nella cachessia quale espressione della infiammazione cronica sempre presente in questa situazione e quindi il loro livello sierico andrebbe effettuato in tutti i reparti dove ven-

gono seguiti pazienti cachettici. Il dosaggio di ormoni regolatori dell'appetito e dell'introito energetico, quali la leptina ed eventualmente la grelina, deve essere invece riservato a scopi di ricerca. La valutazione dello stress ossidativo, parametro significativo nello studio della cachessia, può essere eseguita con la determinazione dei radicali liberi dell'ossigeno (ROS) eseguibile su sangue intero e dell'enzima antiossidante, Glutazione Perossidasi. **(forza di raccomandazione B).**

## TABELLA PARAMETRI DI LABORATORIO

	PARAMETRO	RANGE DI NORMALITÀ	VALORI PATOLOGICI INDICATIVI DI MALNUTRIZIONE E CACHESSIA
<b>G E N E R I C I</b>	Albumina sierica (g/dl)	≥ 3.4	< 3.4
	Prealbumina (mg/dl)	≥ 15	≤ 10
	Transferrina sierica (mg/dl)	> 200	≤ 180
	Conta linfocitaria assoluta (linfociti/mm <sup>3</sup> )	1000-4800	< 900
	Proteina C-reattiva (mg/l)	0-10	> 10
	Fibrinogeno (mg/dl)	180-350	> 400
<b>S P E C I F I C I</b>	Interleuchina-6	0-4	Valori superiori a due volte il limite massimo
	Tumor Necrosis Factor	0-25	Valori superiori a due volte il limite massimo
	Interleuchina-β (pg/ml)	8-14	Valori superiori a due volte il limite massimo
	Specie Reattive dell'Ossigeno (FORT U)	< 310	≥ 400
	Superossido Dismutasi (U/ml)	70-180	≤ 50
	Glutazione Perossidasi (U/l)	> 8000	≤ 5000

### 2.7 Criteri diagnostici per la definizione e stadiazione della cachessia [5-8]

Come già affermato in precedenza (2.1), l'evoluzione verso la cachessia neoplastica deve essere sospettata se viene osservata una perdita *involontaria* di peso superiore al 5% del peso pre-malattia nell'arco di 6 mesi, indipendentemente da uno stato edematoso, in presenza di neoplasia. Nei casi in cui la perdita di peso non è documentabile, è sufficiente un BMI <19,5. Secondo i *criteri della Cachexia Consensus Working Group* per la diagnosi di cachessia neoplastica è necessaria, oltre alla perdita *involontaria* di peso superiore al 5% del peso pre-malattia nell'arco di 6 mesi, la *compresenza di almeno tre dei seguenti reperti*: diminuita forza muscolare, fatigue, anoressia, basso indice di massa magra, alterazioni biochimiche: aumentati marcatori infiammatori (citochine), anemia (< 12 g/dl), bassa albuminemia (< 3.2 g/dl). Infine, devono essere escluse le seguenti situazioni: inanizione, sindrome da malassorbimento (non conseguente a radio-chemioterapia), depressione primaria, ipertiroidismo, perdita di tessuto muscolare correlata all'età (sarcopenia). Tale percorso diagnostico viene schematizzato nell' algoritmo della fig. 3. Recentemente alcuni autori hanno evidenziato l'opportunità di mettere a punto una *classificazione della cachessia*, combinando criteri antropometrici e parametri nutrizionali, infiammatori ed ormonali, che permetta di attuarne una "stadiazione": il primo stadio, definito come "pre-cachessia" prevede solo una perdita di peso involontaria (>5%), il secondo, definito come "sindrome cachettica", associa anche la riduzione dell'introito alimentare e l'aumento degli indici sierici di infiammazione, nell'ultimo, definito come "cachessia severa" sono presenti, oltre ai precedenti, anche la perdita di massa magra, di massa grassa e l'immunodeficienza. **(forza di raccomandazione: A).**

### 2.8 Parametri prognostici [9-11]

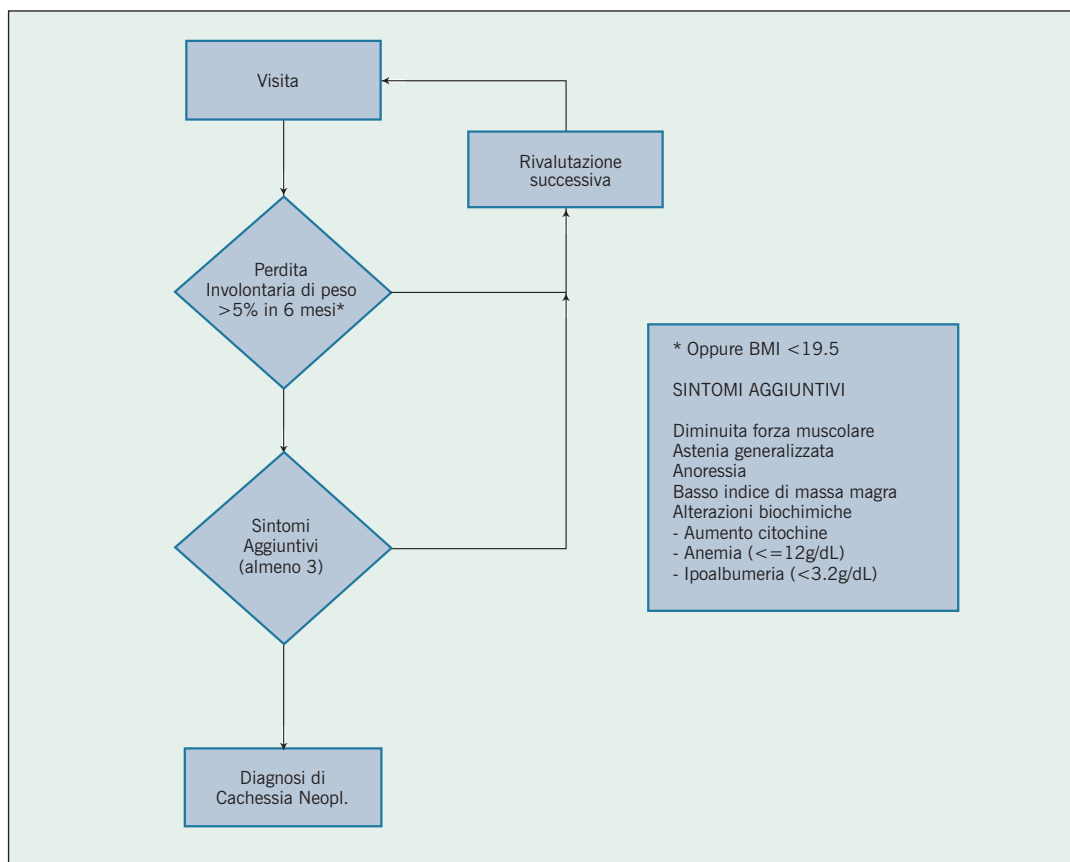
Recentemente è stato sviluppato un punteggio "inflammation-based" derivato dai valori di proteina C reattiva (PCR) e di albumina denominato Glasgow prognostic score (GPS) che è considerato prognostico e predittivo della progressione di malattia e della sopravvivenza in particolare



in pazienti neoplastici affetti da cachessia. Il GPS è calcolato nel modo seguente: ai pazienti con valori elevati di PCR (>10 mg/l) e ipoalbuminemia (<35 g/l) viene attribuito un punteggio pari a 2; ai pazienti in cui uno solo di questi due parametri è alterato viene attribuito un punteggio pari a 1; ai pazienti con nessuna alterazione un punteggio 0. La maggior parte dei pazienti neoplastici in stadio avanzato di malattia ha un punteggio pari a 1 risultante da elevati livelli di PCR a sottolineare il ruolo prognostico dell'infiammazione cronica. Il ruolo predittivo di sopravvivenza dei parametri nutrizionali è confermato anche dalla presenza dell'anoressia, quale fattore prognostico indipendente, all'interno del "Palliative Prognostic Score", prodotto da un gruppo di ricerca italiano.

## RIFERIMENTI

1. Mantovani G. Anoressia e calo ponderale. In: Sintomi segnale in oncologia clinica (fisiopatologia, diagnosi e terapia). G. Lelli (Ed.). Monduzzi, Bologna, 2005, pp. 15-23
2. Muscaritoli M, Bossola M, Aversa Z, et al.. Prevention and treatment of cancer cachexia: new insights into an old problem. *Eur J Oncol*, 2006; 42(1): 31-41
3. Laviano A, Meguid MM, Rossi Fanelli F. Cancer anorexia: clinical implications, pathogenesis, and therapeutic strategies. *Lancet Oncol*. 2003; 4:686-94
4. "Cachexia and Wasting: a modern approach". Mantovani G (Editor), Anker S, Inui A, Morley JE, Rossi Fanelli F, Scevola D, Schuster MW, Yeh SS (Co-editors). New York, NY, Springer, 2006
5. Evans WJ, Morley JE, Argile's J. Cachexia: A new definition. *Clinical Nutrition* (2008) 27, 793-99
6. Bozzetti F. A critical reappraisal of the definition of cancer cachexia and proposal for a staging system. *Nutr Therapy & Metab*, 2008; 26(3): 109-117
7. Baracos V: Assessment and classification of cachexia: any promise for innovative clinical trial design ? Abstracts of the 5th Research Forum of the European Association for Palliative Care (EAPC) Trondheim, Norway, 28-31 May 2008 Abs 12
8. Strasser F: A novel Cachexia Classification for Palliative Cancer Care: Synthesis of systematic literature review and nominal experts' focus group Abstracts of the 5th Research Forum of the European Association for Palliative Care (EAPC) Trondheim, Norway, 28-31 May 2008 Abs 35
9. D. Blum, A. G. Omlin, J. Walker, et al. Cancer cachexia staging: A systematic review of factors to classify involuntary weight loss. *J Clin Oncol* 2008; 26 (May 20 suppl; abstr 20556)
10. Forrest LM, McMillan DC, McArdle CS, et al: A prospective longitudinal study of performance status, an inflammation-based score (GPS) and survival in patients with inoperable non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 92:1834-6, 2005
11. McMillan DC: An inflammation-based prognostic score and its role in the nutrition-based management of patients with cancer. *Proc Nutr Soc* 67:257-62, 2008.
12. Maltoni M, Caraceni A, Brunelli C, et al. Prognostic factors in advanced cancer patients: evidence-based clinical recommendations--a study by the Steering Committee of the European Association for Palliative Care. *J Clin Oncol*. 2005; 23(25):6240-6248



■ **Figura 3.** *Algoritmo diagnostico della cachessia neoplastica*

## 3. APPROCCIO METABOLICO-NUTRIZIONALE [1-11]

### 3.1 Premesse

Nei confronti del paziente neoplastico possono essere realizzati virtualmente tutti i tipi di trattamento nutrizionale, a partire dalla prescrizione di una adeguata dieta alimentare, alla integrazione con prodotti specifici per os, alla nutrizione enterale o parenterale in ospedale o a domicilio. La scelta dell'uno o dell'altro differente approccio dipende sostanzialmente dallo stato di nutrizione del paziente, dalla funzionalità del tratto digerente, dal programma terapeutico e dalla prognosi. Se il paziente è ancora in grado di alimentarsi adeguatamente per la via naturale ed in grado di soddisfare i propri fabbisogni metabolico-nutrizionali, è certamente consigliata l'elaborazione di un piano dietetico personalizzato, il più possibile rispondente alle preferenze del paziente, che potrà essere rivalutato ed eventualmente modificato anche su base settimanale. Recenti studi clinici <sup>(12)</sup> dimostrano con chiarezza che il cosiddetto 'nutritional counseling' ossia il fornire al paziente un adeguato e sistematico 'supporto tecnico' sulla qualità e quantità di alimenti naturali da consumare nella giornata, ed un adeguato follow-up nutrizionale, sono in grado di influenzare positivamente la prognosi e di migliorare la qualità di vita in pazienti sottoposti a radioterapia per neoplasie del grosso intestino. L'attenzione nutrizionale al paziente con neoplasia riveste un'importanza notevole per la prevenzione della perdita di peso e della cachessia, e debba essere portata nella fase più precoce al fine di prevenire le conseguenze negative di tale fenomeno, in un contesto di vero e proprio "percorso parallelo".

Molto spesso il paziente neoplastico è ancora in grado di alimentarsi per os, ma in quantità insufficienti a soddisfare i fabbisogni nutrizionali a causa della anoressia o delle sequele gastro-intestinali delle terapie. A seconda della situazione clinica, l'apporto calorico ritenuto adeguato dovrebbe essere 1.2-1.5 volte il dispendio energetico a riposo (circa 30-35 kcal/kg/die). Valori inferiori devono essere ritenuti a rischio di malnutrizione. Un introito calorico inferiore al 50% dei fabbisogni per un periodo uguale o superiore a 7 giorni richiede un intervento nutrizionale artificiale.

### 3.2 Integratori nutrizionali

L'utilizzo di alcuni "nutraceutici", dotati di proprietà farmacologiche a dosaggi superiori a quelli normalmente utilizzati, potrebbe essere efficace nel migliorare la anoressia neoplastica.

#### 3.2.1 Aminoacidi a catena ramificata

Leucina, isoleucina e valina fanno parte degli aminoacidi neutri, e la loro supplementazione per os, ad un dosaggio di circa 10-20 g/die, si è rivelata efficace nel migliorare l'anoressia (attraverso la loro capacità di ridurre l'ingresso di triptofano nel cervello, e dunque la sintesi di serotonina) e nel contempo favorire la sintesi proteica muscolare, a scapito dei processi di degradazione (attraverso meccanismo diretto). **(livello di evidenza II, forza di raccomandazione C)**

#### 3.2.2 Acido eicosapentaenoico (EPA)

Gli acidi grassi omega-3, ed in particolare (EPA), dotato di un effetto anti-infiammatorio e di inibizione della sintesi di alcune citochine, ha dimostrato, ad un dosaggio di almeno 2 g/die efficacia pari al megestrolo acetato nel migliorare l'appetito di pazienti neoplastici. Questi substrati lipidici sono inoltre in grado di attenuare la degradazione proteica ubiquitina-dipendente in maniera diretta o attraverso una modulazione dell'azione delle citochine pro-infiammatorie e del PIF. Studi risalenti ad alcuni anni fa sembravano dimostrare che la somministrazione di integratori nutrizionali specifici arricchiti in proteine ed EPA potesse determinare un incremento significativo del peso corporeo, della massa magra, della attività funzionale e della qualità di vita in pazienti con neoplasia del pancreas, a condizione che l'assunzione giornaliera di EPA non fosse inferiore ai 2g. Una recente metaanalisi condotta su 5 trials clinici controllati ha dimostrato che non esistono dati sufficienti a confermare che la supplementazione con EPA orale come singolo agente sia vantaggiosa rispetto al placebo in un contesto di tipo terapeutico, tuttavia recenti esperienze mostrano un vantaggio significativo di supplementazione EPA post-chirurgia esofagea. Appare quindi più appropriato che la somministrazione di tali integratori venga effettuata a scopo preventivo e non terapeutico, nell'ambito di un percorso di follow-up metabolico-nutrizionale, garantito da specialisti nel settore nutrizionale, che affianchi sin dall'inizio le cure oncologiche. **(livello di evidenza I, forza di raccomandazione B).**

#### 3.2.3 Carnitina

Svolge un ruolo determinante nel metabolismo degli acidi grassi liberi a lunga catena, intervenendo quindi nel metabolismo lipidico ed energetico all'interno delle cellule dell'organismo. Essa è un cofattore necessario per il trasporto degli acidi grassi a lunga catena all'interno della matrice mitocondriale dove vengono sottoposti a ossidazione per la produzione della energia cellulare. Uno studio clinico ha dimostrato che la somministrazione di 6 g/die di L-carnitina per la durata di 30 giorni è in grado di migliorare in modo significativo il sintomo "fatigue", l'appetito e la massa magra dei pazienti. Quindi la somministrazione di L-carnitina può essere consigliata nei pazienti cachettici alla dose di 4-6 g/die. Quindi la somministrazione di L-carnitina può essere consigliata nei pazienti cachettici alla dose di 4g/die per os per un periodo di tempo di 3 / 4 mesi data l'abituale buona tolleranza da parte del paziente. Un effetto collaterale della L-carnitina, anche se non frequente, è la epigastralgia e, più raramente, la diarrea. **(Livello di evidenza III, forza di raccomandazione B).**

### 3.3 Nutrizione artificiale

In relazione alla estrema eterogeneità del 'paziente neoplastico non è evidentemente possibile individuare degli indicatori di efficacia del trattamento nutrizionale che siano adeguati per tutte le tipologie di pazienti nelle diverse fasi di malattia. Complessivamente il trattamento nutrizionale

deve garantire al paziente malnutrito o a rischio di malnutrizione, la possibilità di effettuare lo schema terapeutico oncologico con dosaggi simili al paziente non malnutrito, al fine di ottenere un' analoga risposta oncologica. Il monitoraggio del peso corporeo, e possibilmente della massa magra, è certamente di fondamentale importanza. Il mantenimento del peso in pazienti in grado di alimentarsi per la via naturale inseriti in un percorso di nutritional counseling può considerarsi un buon indicatore di efficacia del trattamento, particolarmente se associato a mantenimento di indici funzionali quali la forza muscolare valutata con il dinamometro manuale, indice ben correlato alla efficienza della massa muscolare, e di indicatori della qualità di vita, quali ad esempio il questionario EORTC QLQ C-30.

### 3.3.1 Indicazioni principali

La *nutrizione enterale (NE) o parenterale (NPT)* si rendono indispensabili quando l'assunzione di nutrienti per la via naturale scende a circa il 50% del fabbisogno stimato, per la presenza di anoressia, ostacolo meccanico e/o disfagia (es. tumori dell'esofago o del distretto testa-collo), quando il paziente è malnutrito e candidato a chirurgia maggiore (nutrizione perioperatoria), o in alcuni casi di radio-chimioterapia concomitante a dosi intense con o senza supporto emopoietico, quando la mucosite oro-esofagea ed intestinale precludono sia l'assunzione che l'assorbimento ottimale dei nutrienti per periodi > 5-7 giorni. Il gruppo ESPEN ha ribadito recentemente l'indicazione alla NPT nei pazienti ipofagici in fase avanzata con occlusione/subocclusione, ma con performance status accettabile, la nutrizione parenterale a domicilio può essere indicata, se si teme che il paziente possa morire per digiuno o denutrizione piuttosto che per evoluzione della malattia. **(Livello di evidenza I, forza di raccomandazione A).**

### 3.3.2 Altre indicazioni

Al di fuori delle indicazioni citate, è preferibile la nutrizione enterale in tutti i pazienti che hanno una funzionalità del tratto digerente mantenuta; la nutrizione parenterale è indicata nei soli pazienti con insufficienza intestinale da occlusione o fistole ad elevata gittata. **(Livello di evidenza II, forza di raccomandazione B)**

## RIFERIMENTI

1. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Vidal PM, et al. Dietary counseling improves patient outcomes: a prospective, randomized, controlled trial in colorectal cancer patients undergoing radiotherapy. *J Clin Oncol.* 2005;23:1431-8.
2. Muscaritoli M, Costelli P, Aversa Z. New strategies to overcome cancer cachexia: from molecular mechanisms to the 'Parallel Pathway' *Asia Pac J Clin Nutr* 2008;17 (S1):387-390 387)
3. Cangiano C, Laviano A, Meguid MM, et al. Effects of administration of oral branched chain aminoacids on anorexia and caloric intake in cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 550-2
4. Laviano A, Muscaritoli M, Cascino A, et al. BCAA: the Best Compromise to Achieve Anabolism? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005; 8: 808-14
5. Whitehouse AS, Smith HJ, Drake JL, et al. Mechanism of attenuation of skeletal muscle protein catabolism in cancer cachexia by eicosapentaenoic acid. *Cancer Res* 2001; 61: 3604-9
6. Fearon KC, von Meyenfeldt MF, Moses AG, et al. Effect of a protein and energy dense n-3 fatty acid enriched oral supplement on loss of weight and lean tissue in cancer cachexia: a randomised double blind trial. *Gut* 2003; 52, 1479-86
7. Moses AWG, Slater C, Preston T, et al. Reduced total energy expenditure and physical activity in cachectic patients with pancreatic cancer can be modulated by an energy and protein dense oral supplement enriched with n-3 fatty acids. *Br J Cancer* 2004; 90, 996-1002
8. Dewey A, Baughan C, Dean T, Higgins B, Johnson I. Eicosapentaenoic acid (EPA, an omega-3 fatty acid from fish oils) for the treatment of cancer cachexia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(1):CD004597)
9. Ryan AM, Reynolds JV, Healy L et al. Enteral Nutrition Enriched With Eicosapentaenoic Acid (EPA) Preserves Lean Body Mass Following Esophageal Cancer Surgery: Results of a Double-Blinded Randomized Controlled Trial. *Ann. Surg.* 249:355-63; 2009
10. 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.
11. Linee guida SINPE per l'impiego della nutrizione artificiale ospedaliera. *RINPE*, 2002; 20:S5
12. F. Bozzetti, J. Arends, K. Lundholm, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Non-surgical Oncology. *Clin. Nutrition* 2009 May 22 (Epub ahead of print).

## 4. TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

### 4.1 Procinetici

Tradizionalmente impiegati come anti-emetici (metoclopramide), possono migliorare l'anoressia e ridurre il senso di sazietà precoce dei pazienti con malattia avanzata (**livello di evidenza III, forza di raccomandazione C**).

### 4.2 Antidepressivi

Alcuni studi hanno dimostrato un modesto effetto della mirtazapina (15-30 mg die) nella riduzione di nausea, ansia, insonnia e anoressia (**livello di evidenza III, forza di raccomandazione C**).

### 4.3 Progestinici ad alte dosi

Il medrossiprogesterone acetato (MPA) ed il megestrolo acetato (MA) sono attualmente gli unici farmaci con indicazione terapeutica ministeriale per la cachessia, non solo di origine neoplastica. Il razionale per la loro utilizzazione proviene sia da studi sperimentali che clinici. L'esperienza condotta nella prima metà degli anni 80 con le alte dosi (> 500 mg al giorno per via intramuscolare o per os) di medrossiprogesterone acetato (MPA) nel trattamento delle pazienti con carcinoma della mammella in stadio avanzato ha dimostrato un incremento del peso corporeo nel 50% delle pazienti trattate, associato a miglioramento dell'appetito e del performance status. L'aumento del peso corporeo è indipendente dall'azione antitumorale del MPA; inoltre, non è documentato un effetto sodio-idroritentivo. Ulteriori studi hanno dimostrato una ridotta sintesi e rilascio di citochine pro-infiammatorie nei pazienti trattati, confermando un effetto anti-cachettico del MPA. La dose raccomandata è di 500 mg/die per os, oppure 500 mg i.m. alla settimana nei pazienti non in grado di assumere terapia per os. Più recentemente è stato introdotto nel trattamento un altro progestinico, il megestrolo acetato (MA). Gli studi clinici condotti con MA versus placebo, sia a basse dosi (160 mg/die) che a dosi più alte ( $\geq 320$  mg/die), hanno evidenziato un miglioramento dei sintomi, valutato mediante scale analogiche visive, nei pazienti trattati con MA rispetto ai trattati con placebo. Gli effetti collaterali severi sono di rara incidenza. L'insorgenza di fenomeni tromboembolici non è frequente ed è stata osservata prevalentemente con la somministrazione per via intramuscolare. La terapia con progestinici di sintesi è controindicata solo in caso di diabete, severo danno epatico, stato di ipercoagulabilità o grave ipertensione. Gli effetti del trattamento su anoressia e peso corporeo sono stati oggetto di studi clinici controllati con placebo che hanno confermato un miglioramento di entrambi i parametri. Tuttavia, nella maggior parte degli studi è stato ottenuto un incremento del peso corporeo ma non della massa magra (fat free mass) e tanto meno della massa muscolare, associato ad un miglioramento dell'appetito e spesso dei sintomi di qualità della vita. I progestinici ad alte dosi sono stati oggetto di varie revisioni sistematiche, le quali hanno confermato un effetto significativo del MPA e del MA sull'anoressia, ed un evidente ma meno significativo effetto sul peso corporeo (**Livello di evidenza I, forza di raccomandazione A**).

### 4.4 Corticosteroidi

Benché esistano diversi studi clinici randomizzati controllati versus placebo che hanno dimostrato che i corticosteroidi inducono un effetto favorevole di solito temporaneo (limitato a poche settimane) su parametri quali appetito, introito di cibo, miglioramento della cenestesi e dello stato di validità, nessuno di questi studi ha dimostrato un effetto favorevole sull'aumento del peso corporeo. Inoltre, i corticosteroidi sono dotati di attività antiemetica, hanno un effetto di tipo euforizzante sullo stato emotivo del paziente, riducono l'astenia soprattutto a breve termine e hanno un'azione positiva sul dolore. Il loro meccanismo d'azione nella cachessia neoplastica non è completamente noto, sebbene l'inibizione dell'azione delle prostaglandine e della produzione di IL-1 e TNF- siano tra i più probabili. Alla luce dei numerosi e importanti effetti collaterali legati alla loro somministrazione, dovrebbero essere utilizzati solo in pazienti con neoplasie in stadio molto avanzato, con molto ridotta aspettativa di vita, e comunque per brevi periodi di tempo (settimane), con una finalità puramente palliativa sulla qualità della vita senza alcun intento di ottenere un miglioramento in termini di aumento del peso corporeo.

Le modalità di somministrazione ed il dosaggio da somministrare non sono ben stabiliti, benché dosaggi bassi, inferiori ad 1 mg/kg di prednisone, siano raccomandabili (**Livello di evidenza I, forza di raccomandazione B**).

#### 4.5 Steroidi anabolizzanti

Utilizzati per il loro effetto anabolizzante proteico, gli steroidi anabolizzanti sono derivati sintetici del testosterone con maggiori effetti anabolizzanti e scarsa attività androgena. I preparati disponibili sono il nandrolone decanoato, iniettabile, l'oxandrolone e l'ossimetolone, somministrabili per os. Peraltro l'uso degli steroidi anabolizzanti in pazienti con cachessia neoplastica deve essere preso in considerazione con notevole cautela data la possibile tossicità epatica dei preparati e le riserve legate ad una loro possibile promozione della crescita tumorale. Per questo motivo pochissimi sono i dati disponibili sulla loro efficacia e sicurezza ed esiste un solo studio che ha dimostrato una loro efficacia sull'aumento di peso. In conclusione il loro uso non è attualmente raccomandato per il trattamento della cachessia neoplastica (**Livello di evidenza III, forza di raccomandazione D**).

#### 4.6 Cannabinoidi

Il dronabinolo è un derivato della cannabis/marihuana dotato di effetti positivi su appetito, peso corporeo e nausea. Il dronabinolo si è dimostrato meno efficace del megestrolo acetato nella palliazione dell'anoressia, mentre la combinazione non sembra dare un vantaggio. Inoltre, sono da tenere in considerazione i rilevanti effetti collaterali legati all'uso del dronabinolo, quali sonnolenza, confusione mentale e disturbi dello stato cognitivo che possono contribuire a peggiorare lo stato mentale dei pazienti cachettici, spesso già in trattamento con oppiacei o farmaci psicoattivi. Pertanto il loro uso per il trattamento della cachessia neoplastica non è raccomandato. (**Livello di evidenza IV, forza di raccomandazione D**).

#### 4.7 Talidomide

La talidomide ha un complesso effetto immunomodulante ed antiinfiammatorio: inibisce la produzione di TNF- ed altre citochine proinfiammatorie e la trascrizione del fattore nucleare NF-κB. Inoltre possiede un effetto antiangiogenetico ed antitumorale. Uno studio randomizzato ha dimostrato che la talidomide è ben tollerata ed è efficace nell'inibire la perdita di peso ed in particolare di massa magra. Il lieve effetto sedativo della talidomide potrebbe essere positivo in questo tipo di pazienti. Fra gli eventi avversi della Talidomide è da segnalare la possibile neuropatia sensoriale assonale distale spesso associata a dolori agli arti inferiori. La dose efficace è di 200 mg/die somministrati nelle ore pomeridiane. (**Livello di evidenza III, forza di raccomandazione C**).

#### 4.8 Inibitori selettivi della COX-2

Studi retrospettivi e prospettici su pazienti neoplastici in stadio avanzato dimostrano che il trattamento con anti COX-2 può essere efficace nella cachessia neoplastica in termini di miglioramento del metabolismo energetico a riposo e dell'appetito in conseguenza della loro attività antiinfiammatoria sistemica. Inoltre uno studio ha dimostrato che un trattamento combinato con celecoxib (200 mg 2 volte al dì), MPA (500 mg 2 volte al dì) e supplementazione nutrizionale per 6 settimane ha indotto aumento, o perlomeno stabilità, del peso corporeo e un miglioramento significativo di alcuni sintomi della cachessia neoplastica quali nausea, fatigue, appetito e stato di validità. Nonostante il loro potenziale interesse nel trattamento della cachessia neoplastica, l'utilizzazione degli anti COX-2 ha subito una battuta d'arresto negli anni successivi al 2005 quando è stata evidenziata da alcuni studi clinici una loro potenziale tossicità cardiaca che ha portato al ritiro dal mercato del rofecoxib e ad una restrizione del celecoxib alle indicazioni cliniche e ai dosaggi ormai consolidati. Non essendo in seguito emerse altre evidenze sulla loro possibile tossicità, che peraltro riguardava dosi di almeno 4 volte quelle utilizzabili per la prevenzione/trattamento della cachessia, si può ritenere proponibile, anche se i dati vanno ulteriormente supportati, la utilizzazione del celecoxib alla dose di 200/300 mg/die. (**Livello di evidenza III, forza di raccomandazione B**).

#### 4.9 Insulina

Un recente studio ha dimostrato che l'aggiunta di insulina a lunga durata d'azione (dosaggio 10-16 U/die) ad indometacina, eritropoietina e supporto nutrizionale, stimola l'introduzione di carboidrati, riduce gli FFA, aumenta la massa adiposa, tuttavia non altera la massa magra, pertanto non sembra efficace (**livello di evidenza II, forza di raccomandazione D**).

## RIFERIMENTI

1. Desport JC, Gory-Delabaere G, Blanc-Vincent MP, et al. Standards, Options and Recommendations for the use of appetite stimulants in oncology (2000). *Br J Cancer*. 2003;89:S98-S100
2. Lelli G, Montanari M, Gilli G, et al. Treatment of the cancer anorexia-cachexia syndrome: a critical reappraisal. *J Chemother*. 2003;15:220-5.
3. Bruera E, Benzile M, Neumann C et al. A double-blind, crossover study of controlled-release metoclopramide and placebo for the chronic nausea and dyspepsia of advanced cancer. *J Pain Symptom Management* 2000; 19(6): 427-35
4. Theobald DE, Kirsh KL, Holtsclaw E et al. An open-Label, Crossover Trial of Mirtazapine (15 and 30 mg) in cancer patients with pain and other distressing symptoms. *J Pain Symptom Management* 2002;23:442-7.
5. Mantovani G, Macciò A, Esu S, et al. Medroxyprogesterone acetate reduces the in vitro production of cytokines and serotonin involved in anorexia/cachexia and emesis by peripheral blood mononuclear cells of cancer patients. *Eur J Cancer* 1997; 33: 602-7
6. Maltoni M, Nanni O, Scarpi, E et al. High-dose progestins for the treatment of cancer anorexia-cachexia syndrome: A systematic review of randomised clinical trials. *Ann Oncol* 2001; 12:289-300.
7. Berenstein EG, Ortiz Z. Megestrol acetate for the treatment of anorexia-cachexia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;2:CD004310.
8. Mercadante S, Fulfaro F, Casuccio A. The use of corticosteroids in home palliative care. *Supportive Care in Cancer* 2001; 9:386-9.
9. Von Roenn JH, Tchekmedyian S, Ke-Ning S, et al. Oxandralone in Cancer-Related Weight Loss: Improvement in Weight, Body Cell Mass, Performance Status, and Quality of Life. *Proceedings ASCO* 2002, abstract n.1450.
10. Jatoi A, Windschitl HE, Loprinzi CL, et al. Dronabinol versus megestrol acetate versus combination therapy for cancer-associated anorexia: a North Central Cancer Treatment Group study *J Clin Oncol*. 2002;20:567-73.
11. Gordon JN, Trebble TM, Ellis RD, et al. Thalidomide in the treatment of cancer cachexia: a randomised placebo controlled trial. *Gut* 2005; 54:540-5.
12. Clark TE, Endom N, Larson J et al: Thalomid (Thalidomide) capsules: a review of the first 18 months of spontaneous post-marketing adverse event surveillance, including off-label prescribing. *Drug Saf*. 2001; 24:87-117
13. Lundholm K, Daneryd P, Korner U et al. Evidence that long-term COX-treatment improves energy homeostasis and body composition in cancer patients with progressive cachexia. *Int J Oncol* 2004; 24:505-12.
14. Mantovani G, Madeddu C. Cyclooxygenase-2 inhibitors and antioxidants in the treatment of cachexia. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care* 2008, 2:275-281
15. Cerchiatti LC, Navigante AH, Peluffo GD et al. Effects of celecoxib, medroxyprogesterone, and dietary intervention on systemic syndromes in patients with advanced lung adenocarcinoma: a pilot study. *J Pain Symptom Manage* 2004; 27:85-95.
16. Lundholm K, Ko U, Gunnebo L et al. Insulin Treatment in Cancer Cachexia: Effects on Survival, Metabolism, and Physical Functioning *Clin Cancer Res* 2007;13(9): 2699-2706



## 5. FARMACI INNOVATIVI

Numerosi farmaci sono attualmente oggetto di studio nell'ambito di studi clinici, per lo più di fase I-II (i cui risultati definitivi non sono ancora noti) e quindi vanno considerati esclusivamente investigazionali. In alcuni casi, le informazioni su tali farmaci sono desunte da "abstract" presentati nei convegni internazionali (in particolare ASCO). Nella tabella che segue vengono riepilogati alcuni dei dati relativi ai farmaci suddetti.

### TABELLA FARMACI INNOVATIVI

FARMACO [RIF]	MECCANISMO DI AZIONE	PROBLEMATICHE DI SAFETY	RISULTATI PRELIMINARI
Formoterolo [1]	$\beta$ -2 agonista (blocco della raddomolisi $Ca^{++}$ dipendente)	Difficoltà nel dosaggio (effetti cardiaci!).	Studi di fase I-II in progetto
Grelina [2]	Stimolo NPY ed aumento appetito	Possibile stimolo crescita neopl. attraverso GH e IGF-1	Studi di fase I-II in corso
Ostarina [3]	SARM (modulatore selettivo non-steroido del recettore androgeno)	Non segnalate	Studio di fase II nell'anziano in corso
Olanzapina [4,5]	Neurolettico ad azione oressizzante	Tossicità epatica	Studi di fase I-II in corso (anche in assoc. con MA)
Infliximab [6]	Anticorpo monoclonale anti TNF- $\alpha$	Non segnalati effetti aggiuntivi	Studio fase II random + gemcitabina nel ca. pancreas: inefficace
Atractylenolide I [7]	Antinfiammatorio, pro cinetico (estratto del rizoma di atractylodes)	Palatabilità dell'estratto vegetale	Studio fase II random vs EPA: miglioramento appetito, PS, peso

### RIFERIMENTI

1. Ryall JG, Lynch GS. The potential and the pitfalls of beta-adrenoceptor agonists for the management of skeletal muscle wasting. *Pharmacol Ther.* 2008;120(3):219-32.
2. DeBoer MD. Emergence of ghrelin as a treatment for cachexia syndromes. *Nutrition* 2008;24(9):806-14.
3. W. Evans, M. R. Smith, J. E. Morley et al. Ostarine increases lean body mass and improves physical performance in healthy elderly subjects: Implications for cancer cachexia patients. *J Clin Oncol* 2007, 25 (June 20 suppl; abstr 9119)
4. F. Braiteh, S. Dalal, A. Khuwaja, et al. Phase I pilot study of the safety and tolerability of olanzapine (OZA) for the treatment of cachexia in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 2008, 26 (May 20 suppl; abstr 20529)
5. R. M. Navari, M. C. Brenner. Treatment of cancer-related anorexia with olanzapine and megestrol acetate. *J Clin Oncol* 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 9576)
6. Wiedenmann B, Malfertheiner P, Friess H, et al. A multicenter, phase II study of infliximab plus gemcitabine in pancreatic cancer cachexia. *J Support Oncol.* 2008 Jan;6(1):18-25.
7. Liu Y, Jia Z, Dong L, et al. A Randomized Pilot Study of Atractylenolide I on Gastric Cancer Cachexia Patients. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2008 Sep;5(3):337-344.



## 6. ASPETTI PARTICOLARI NEL PAZIENTE ANZIANO

### 6.1 Fisiopatologia [1-10]

Con l'invecchiamento si verificano delle sostanziali modificazioni della composizione corporea: vi è una diminuzione della massa corporea magra, un aumento della massa grassa, una diminuzione dell'acqua corporea, perdita della massa muscolare, di azoto, calcio e di contenuto minerale osseo. Dopo i 75 anni si comincia ad evidenziare una perdita di peso. La perdita della massa muscolare definita come sarcopenia è una delle principali cause di fragilità nelle persone anziane e deve essere distinta dalla malnutrizione e dalla cachessia<sup>(47)</sup>. Alcuni autori hanno cercato di classificare come "fragili" quegli anziani che presentano tre o più delle seguenti caratteristiche: perdita del 10% del peso corporeo negli ultimi 12 mesi, difficoltà nell'iniziare un movimento, lentezza nell'eseguire un movimento, perdita della forza di prensione, basso livello di energia basale.

La malnutrizione è un problema che interessa circa il 30% della popolazione anziana in toto e circa il 75% di coloro che risiedono in residenze per anziani. Vi sono numerose cause di malnutrizione nel paziente geriatrico: lo stato cognitivo alterato, alterazioni dello stato di coscienza, disordini psichiatrici maggiori, possono determinare una modificazione nella qualità e nella quantità dell'apporto alimentare. Inoltre si possono verificare condizioni che influenzano negativamente l'introito alimentare e l'assorbimento intestinale: gastrite atrofica, rallentamento dello svuotamento gastrico (con precoce senso di ripienezza postprandiale), atrofia e fibrosi del pancreas con difficoltà nei processi digestivi, alterazioni dell'alvo intestinale (disfunzioni motorie del colon). Inoltre nel paziente anziano lo sviluppo di anoressia, determinato da alterazioni del gusto e dell'olfatto, dalla depressione o da altri disordini neurologici, dalle sopraccitate problematiche gastrointestinali o dalla tossicità dei trattamenti sistemici, è un'altra causa aggravante lo stato nutrizionale. Il termine sarcopenia viene oggi utilizzato ad indicare una condizione di perdita di massa e di funzione muscolare.

Per quanto riguarda la sarcopenia dell'anziano, ovvero la perdita della massa e della funzionalità muscolare che si accompagna al processo di invecchiamento, possono essere riconosciute diverse cause: la inattività fisica e lo stile di vita sedentario, ridotti livelli di ormoni o diminuita risposta ad essi (ormone della crescita, androgeni, IGF-1, Deidroepiandrosterone solfato, Estrogeni, Vitamina D), diminuzione della sintesi di proteine, processi neurodegenerativi, atrofia della massa muscolare, diminuita capacità funzionale, diminuzione del metabolismo basale, alterazioni nella espressione genica. Dal punto di vista fisiopatologico vi è una alterazione a livello delle fibre muscolari di tipo II (tipo anaerobio) compatibile con un processo di denervazione e reinnervazione secondario a un processo neuropatico cronico.

### 6.2 Prevenzione e terapia [11-18]

Nel paziente anziano lo sviluppo di cachessia neoplastica dipende in parte dallo stato nutrizionale prima della malattia, dal tipo e dalla sede di neoplasia, e dalla tossicità dei trattamenti locali e sistemici intrapresi contro di essa.

Una volta che si instaura il processo cachettico ogni intervento di tipo nutrizionale e farmacologico non sembra modificare in maniera significativa lo stato del paziente e la sua sopravvivenza. La possibilità di intervenire precocemente modificando eventuali deficit nutrizionali o rallentando il processo di sarcopenia potrebbe essere in grado di modificare la storia naturale della cachessia nel paziente anziano.

La valutazione dello stato nutrizionale può essere fatta con gli strumenti individuati per le linee guida generali. Per lo screening nutrizionale viene molto utilizzato nell'anziano il MNA (Mini Nutritional Assessment).

Per quanto riguarda gli interventi nutrizionali, in accordo con le linee guida ESPEN interessanti al paziente anziano, si condivide che in pazienti iponutriti o a rischio di iponutrizione o fragili l'uso di supplementi nutrizionali per os possa migliorare l'introito energetico, proteico e di micronutrienti o migliorare lo stato nutrizionale o la sopravvivenza.

Tuttavia non vi sono attualmente studi clinici randomizzati controllati diretti sulla popolazione anziana che dimostrino un aumento della massa magra o un beneficio sulla sopravvivenza. Gli interventi nutrizionali come la nutrizione enterale e la nutrizione parenterale trovano soprattutto impiego nei casi che non hanno una breve aspettativa di vita e la cui cachessia è secondaria a

cause di ostruzione od ostacolo nel tratto digestivo.

La terapia della cachessia neoplastica prevede l'utilizzo di farmaci già menzionati nella parte generale e naturalmente il trattamento primario della neoplasia. Attualmente sono molto poche le esperienze specificatamente dirette allo studio della popolazione anziana nel trattamento della cachessia geriatrica. Alcuni studi su pazienti anziani hanno mostrato l'efficacia dei progestinici (Megestrol Acetato) nel controllo del sintomo anoressia, con aumento di peso e miglioramento della qualità di vita, tuttavia è documentata la possibilità di aumento del rischio di mortalità in pazienti geriatrici istituzionalizzati sottoposti a terapia con progestinici per lunghi periodi.

Stessa cautela deve essere utilizzata per gli utilizzi di altri farmaci (es cortisonici) che somministrati per lunghi periodi potrebbero comportare una maggiore incidenza di effetti indesiderati nella popolazione di anziani "fragili".

Nella farmacoterapia del paziente anziano devono essere tenuti in considerazione: la eventuale presenza di comorbidità, le insufficienze di organi o apparati, il performance status e la prognosi, la polifarmacoterapia ovvero la presenza di medicinali simultanei che possono aumentare il rischio di interazioni fra farmaci e di conseguenti reazioni indesiderate (tossicità, mancanza di efficacia).

## RIFERIMENTI

1. Perissinotto E, Pisent C, Sergi G, Grigoletto F, et al., for the ILSA Working Group. Anthropometric measurements in the elderly: age and gender differences. *Br J Nutr* 2002;87:177-86.
2. Coin A, Sergi G, Inelmen EM et al Pathophysiology of body composition changes in elderly people. In: Cachexia and wasting: a modern approach. Mantovani G, Anker SD, Inui A, Morley JE, Rossi Fanelli F, Scevola D, Schuster MW, Yeh SS (Eds.). Springer-Verlag Italia, 2006, pp. 369-75
3. Bozzetti F. Nutritional Issues in the care of the elderly patient. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2003; 48:113-121
4. Argiles JM, Busquets S, Felipe A, Lopez-Soriano FJ. Molecular mechanism involved in muscle wasting in cancer and ageing: cachexia versus sarcopenia. *Int J Biochem Cell Biology* 2005; 37:1084-1104
5. Fried LP, Tangen CM, Waltson J et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol Med Sci* 2001; 49: 1691-1699
6. MacIntosh C, Morley JE, Chapman IM. The anorexia of aging. *Nutrition* 2000; 16: 983-995
7. Thomas DR. Loss of Skeletal muscle mass in aging: Examining the relationship of starvation, sarcopenia, and cachexia. *Clin Nutr* 2007; 26: 389-399
8. Ershler WB. Interleukin-6: acytokine for gerontologist. *J Am Geriatr Soc* 1993; 41:176-181
9. Morley JE, Anker SD, Evans WJ . Cachexia and aging: an update based on the Fourth International Cachexia Meeting. *J Nutr Health Aging*. 2009 Jan;13(1):47-55.
10. Weber MA, Krakowski-Roosen H, Schröder L, Kinscherf R, Krix M, Kopp-Schneider A, Essig M, Bachert P, Kauczor HU, Hildebrandt W. Morphology, metabolism, microcirculation, and strength of skeletal muscles in cancer-related cachexia. *Acta Oncol*. 2009;48(1):116-24
11. Yeh SS, Lovitt S, Schuster MW. Usage of megestrol acetate in the treatment of anorexia-cachexia syndrome in the elderly. *J Nutr Health Aging*. 2009 May;13(5):448-54.
12. Bross R, Javanbakht M, Bhasin S. Anabolic interventions for aging associated sarcopenia. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:3420-3430
13. Rolland Y, Kim MJ, Gammack JK et al. Office Management of Weight loss in Older Persons. *Am J Med* 2006; 119:1019-1026
14. Yeh SS, Lovitt S, Schuster MW. Pharmacological Treatment of Geriatric Cachexia. *J Am Med Dir Assoc* 2007;8:363-377
15. Volkert D, Benner YN, Berry E et al. ESPEN Guidelines on enteral nutrition:Geriatrics. *Clin. Nutr.* 2006; 25: 330-360
16. Yeh SS, Wu SY, Lee Tp et al. Improvement in quality of life measures and stimulation of weight gain after treatment with megestrol acetate oral suspension in geriatric cachexia: results of a double blind placebo controlled study. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48: 485-492
17. Simmons SF, Walker KA, Osterweil D et al. The effect of megestrol acetate on oral food and fluid intake in nursing home residents. A pilot study. *J Am Med Dir Assoc* 2005; 6 (suppl 6): S5-S11
18. Bodenner D, Spencer T, Triggs AT et al. A retrospective study of the association between megestrol acetate administration and mortality in nursing home residents with clinically significant weight loss. *Am J Geriatr Pharmacoter* 2007; 5 : 137-146

## 7. RACCOMANDAZIONI DEL PANEL

Per molto tempo l'attenzione ai problemi nutrizionali del paziente neoplastico è stata posta solo molto tardivamente, spesso addirittura quando la presenza di cachessia rendeva impossibile la prosecuzione dei trattamenti specifici a causa delle troppo scadute condizioni nutrizionali del paziente. Questo comportamento clinico è oggi da considerarsi obsoleto ed inappropriato, considerata l'evidenza che i meccanismi patogenetici che conducono al quadro clinico della cachessia neoplastica sono operanti molto precocemente durante la storia clinica della malattia neoplastica. Peraltro, la cachessia neoplastica, una volta instauratasi, risulta insensibile ai trattamenti nutrizionali attualmente disponibili.

### 7.1 Momento della valutazione

Un moderno approccio al paziente neoplastico deve basarsi su una efficace *prevenzione della perdita di peso, avente la finalità di allungare il più possibile l'intervallo di tempo che intercorre tra la diagnosi di neoplasia e l'insorgenza della cachessia conclamata. In altri termini, l'attenzione alle problematiche metabolico-nutrizionali del paziente neoplastico deve iniziare contestualmente alla diagnosi di neoplasia e non a quella di cachessia.*

### 7.2 Valutazione nutrizionale

Il panel raccomanda una *sistematica valutazione dello stato nutrizionale in tutti i pazienti neoplastici con sintomi di malnutrizione già presenti o nei pazienti a rischio di malnutrizione (in particolare pazienti affetti da tumori del tratto testa-collo, del tratto digerente: esofago, stomaco, pancreas, vie biliari).* La valutazione dello stato nutrizionale dovrebbe comprendere, oltre naturalmente al peso corporeo, la composizione corporea determinata almeno con la BIA, la valutazione dell'anoressia determinata con una scala a punteggio numerico dell'appetito e la valutazione dei parametri di laboratorio più significativi per la cachessia quali (CRP, citochine proinfiammatorie ed eventualmente indici di stress ossidativo). Per quanto riguarda la valutazione della qualità di vita raccomanda che questa venga determinata secondo l'esperienza di ciascun centro. Il panel raccomanda comunque la valutazione della "fatigue" tramite questionari appropriati (ad esempio il MFSI-SF).

### 7.3 Approccio nutrizionale

Il panel raccomanda che ai pazienti venga garantito inizialmente il *counseling nutrizionale*, e ove necessario venga considerato l'impiego degli *integratori alimentari*. La carnitina avrebbe dimostrato efficacia soprattutto in associazione ad altri agenti. L'uso della nutrizione artificiale con nutrizione parenterale totale è indicato solo in pazienti impossibilitati a nutrirsi per os con adeguato performance status e prognosi superiore ai due mesi, all'interno di un rapporto di cura che preveda una significativa relazione medico-paziente, mentre la nutrizione enterale dovrebbe essere effettuata in tutti i casi in cui l'apporto nutrizionale per via orale non possa essere sufficiente.

### 7.4 Trattamento farmacologico

Il panel ritiene indicato l'impiego dei progestinici megestrolo acetato alla dose di 320 mg/die e medrossiprogesterone alla dose di 500 mg/die per almeno 4 mesi, anche se la loro utilizzazione da soli non si è dimostrata veramente efficace in termini obiettivi. L'uso dei corticosteroidi deve essere riservato a trattamenti per brevi periodi (non più di 2-3 settimane) e va tenuto conto dei numerosi effetti collaterali negativi legati alla loro assunzione. Il ruolo degli inibitori della COX-2, anche se finora non studiato su casistica adeguata, è molto probabilmente significativo e studi di fase III sono attesi.

### 7.5 Indicazioni di ricerca

Numerosi sono gli agenti innovativi potenzialmente utilizzabili ma attualmente nessuno di questi ha avuto conferma da studi di fase III. Probabilmente, come del resto emerge da quanto sopra detto, un trattamento di combinazione con diversi agenti è da considerarsi il più efficace data la multifattorialità della cachessia neoplastica.

Il panel ritiene che vi sia assoluta necessità di una più approfondita caratterizzazione della cachessia neoplastica ed un tentativo di definirne uno staging anche a fini terapeutici, e di ulteriori

studi sulla integrazione farmaco-nutrizionale, sull'impiego di nuovi agenti/farmaci soprattutto di quelli con un bersaglio molecolare specifico.

Essendo tuttora la cachessia neoplastica, per quanto abbia suscitato un risveglio di interesse negli ultimi anni, una situazione clinica da ritenersi "orfana", il panel raccomanda vivamente la conduzione di studi clinici indipendenti multicentrici, visto lo scarso interesse delle Aziende Farmaceutiche per l'argomento e la possibilità che il disegno degli studi clinici possa risultare inadeguato (ad esempio per la scelta di una specifica sede di tumore).

### 7.6 Trattamento del paziente anziano

Tenuto conto della scarsità di dati sul trattamento della cachessia nel paziente anziano i membri del panel concordano nell'auspicare il disegno e la conduzione di studi specificatamente diretti a studiare la popolazione anziana con cachessia neoplastica.

#### TABELLA RIEPILOGATIVA RACCOMANDAZIONI – VALUTAZ. NUTRIZIONALE

PARAMETRO	METODO DI VALUTAZIONE	FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI
Perdita di peso	Bilancia di precisione	A
Anoressia	Scale NRS dell'appetito	A
Qualità di vita	Questionario QLQ-30	A
Parametri di laboratorio generici	Albumina, prealbumina, transferrina, conta linfoc. assol., prot. C reatt., fibrinogeno	A
Composizione corporea	DEXA, Bioimpedenziometria	A
Stato funzionale	Dinamometro manuale	A
Definizione e stadiazione	Criteri Cachexia Consensus Working Group	A
Consumo energetico	Calorimetria indiretta, valutazione attività fisica	B
Apporto nutrizionale (Kcal introdotte/die)	Diario dietetico, intervista dietetica	B
Altri parametri di laboratorio	IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , leptina, grelina, enzimi antiossidanti	B

#### TABELLA RIEPILOGATIVA RACCOMANDAZIONI – FARMACI

FARMACO	LIVELLO DI PROVA	FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI
Progestinici ad alte dosi	I	A
Corticosteroidi	I	B
Procinetici	III	C
Antidepressivi	III	C
Steroidi anabolizzanti	III	D
Cannabinoidi	IV	D
Talidomide	III	C
Inibitori COX-2	III	B
Insulina	II	D

**TABELLA RIEPILOGATIVA RACCOMANDAZIONI – NUTRIZIONE**

MODALITÀ NUTRIZIONALE	CONTESTO O DETTAGLIO	LIVELLO DI PROVA	FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI
Integratori nutrizionali	Ac. eicosapentanoico (EPA)	I	B
	AA Ramificati	II	C
	Carnitina	III	B
Nutrizione artificiale	Periodo perioperatorio	I	A
	RT-CT concomitante a dosi intense (con/senza supporto emopoietico)	I	A
	NPT domiciliare in pz. ipofagici in f. avanzata con occlus/ suboccl., con PS accettabile	I	A
	Insuff. intest. da occlus. Fistole enteriche ad elevata gittata	II	B

**8. NOTE METODOLOGICHE**

- Per la produzione delle presenti Linee Guida, sono state seguite le indicazioni riportate dal Manuale metodologico del Programma Nazionale delle Linee Guida dell' Istituto Superiore di Sanità\*. È stata scelta pertanto la metodologia della "consensus conference", vista la limitazione del tema da trattare, e la necessità di formulare, oltre a raccomandazioni per la pratica clinica, anche indirizzi per lo sviluppo della ricerca.
- Ai membri del panel sono state perciò fornite le revisioni sistematiche al momento disponibili sul trattamento della cachessia neoplastica, ed è stato loro richiesto di recuperare gli studi primari disponibili sulla fisiopatologia, la diagnostica, il trattamento nutrizionale e farmacologico, attraverso la bibliografia dei lavori da essi pubblicati, o attraverso ricerca "online".
- Il testo è stato prodotto sottoponendo le varie bozze per via telematica a tutti i membri del panel. Tutte le raccomandazioni prodotte sono state validate ulteriormente attraverso votazione da parte di tutti i componenti del panel. È stata utilizzata la definizione dei livelli di prova e della forza delle raccomandazioni riportata dal già citato Manuale, riportata di seguito. Per quanto riguarda le indagini diagnostiche dello stato nutrizionale, è ovviamente stata indicata solamente la forza delle raccomandazioni.
- La bozza avanzata di queste Linee Guida è stata infine inviata ad esperti esterni al panel e scelti dal gruppo stesso per competenza sull'argomento o su problematiche specifiche. La bozza è stata inviata anche alle società scientifiche di riferimento per un commento ed un avallo delle scelte fatte. È stato chiesto un commento motivato sui contenuti e sulla veste delle Linee Guida. Ricevuti i commenti degli esperti, il gruppo ha esaminato criticamente ognuno di essi ed ha deciso caso per caso se accettare o meno le osservazioni fatte.
- Per la parte diagnostica si è indicata solo la forza della raccomandazione, senza il livello di evidenza (anche nelle tabelle riassuntive).

\* Istituto Superiore di sanità, Agenzia per i Servizi Sanitari regionali: Programma nazionale per le Linee Guida: Manuale Metodologico. Appendice 1, pag. 86. Agg.: maggio 2004; <http://www.pnlg.it>

## LIVELLI DI PROVA E FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI

<b>Livelli di prova</b>	I: Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati.
	II: Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato.
	III: Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi.
	IV: Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi.
	V: Prove ottenute da studi di casistica («serie di casi») senza gruppo di controllo. VI: Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee guida o consensus conference, o basata su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste linee guida.
<b>Forza delle raccomandazioni</b>	A: L'esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II.
	B: Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba sempre essere raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata.
	C: Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento.
	D: L'esecuzione della procedura non è raccomandata.
	E: Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura.