

moderato esercizio fisico, come una camminata di 20-30 minuti di progressiva, ma moderata intensità (60-80 per cento della frequenza cardiaca massima), 5-6 volte la settimana. Nei pazienti in grado di sedere per 30 minuti senza dolore è utile il movimento ritmico e ripetitivo dei grandi gruppi muscolari 3 volte alla settimana. L'attività fisica è l'intervento corroborato dalle migliori prove di efficacia per la riduzione della fatica da cancro, per conservare le funzioni

dell'organismo e per migliorare la qualità della vita persino nei pazienti più anziani, come emerge da una recente revisione di 9 studi sperimentali e 10 osservazionali (Luctkar-Flude 2007). La prevenzione va attuata mantenendo più a lungo possibile un peso corporeo adeguato, l'idratazione e un corretto bilancio elettrolitico: va quindi impostato un supporto dietologico fin dalla diagnosi di cancro e vanno programmate da subito le attività fisiche adeguate ai diversi stadi della malattia. ◆

SECONDO PARERE

Aiutare l'organismo a non cedere al male

Simontta Pagliani

MEDICINA GENERALE
CASSINA DE PECCHI (MI)

E' possibile sostenere chi è affetto da tumore nella sua battaglia contro il decadimento dell'organismo prodotto dalla malattia e dalle cure, impostando una dieta e misure farmacologiche appropriate.

Amelia, la paziente del caso clinico raccontato in apertura a pagina 4, teme lo sguardo degli altri oltre che sulla sua calvizie, sul suo corpo smagrito: quando, nell'arco di 6 mesi, c'è una perdita involontaria di peso superiore al 5 per cento del valore pre-malattia, si può già parlare di cachessia. La sua entità varia a se-

albumina sierica	< 3,4 mg/dL
prealbumina	< 10 mg/dL
transferrina sierica	< 180 mg/dL
conta linfocitaria assoluta	< 900 linfociti/mm ³
proteina C reattiva	> 10 mg/L
fibrinogeno	> 400 mg/dL

conda della malattia: nelle forme poco aggressive di linfoma di Hodgkin, di leucemia acuta non linfocitica e di cancro della mammella, la frequenza di perdita di peso è del 30-40 per cento. Le forme più aggressive di linfoma non-Hodgkin, il carcinoma del colon e le neoplasie dell'esofago e del tratto testa-collo danno un'incidenza di calo ponderale del 50-60 per cento. I pazienti con tumore del pancreas o dello stomaco hanno la più alta incidenza alla diagnosi di perdita di peso (più dell'80 per cento). Si definisce cachessia non solo la perdita di peso, ma anche la combinazione di anoressia, distruzione tissutale e scadimento della cenestesi.

La proteolisi e la lipolisi si iperattivano precocemente durante la storia naturale del tumore, ben prima che si manifesti il calo ponderale e il percorso metabolico nel paziente oncologico passerebbe per questi stadi successivi: →

OCCHIO AL CONCETTO

Erosione tumorale

- ▶ Anoressia, deplezione delle scorte proteiche, apporto calorico insufficiente, ipoalbuminemia, linfocitosi.

Farmaci e nutrienti: prove e raccomandazioni*	TABELLA 2
progestinici ad alte dosi	I A
corticosteroidi	I B
ac. eicosapentaenoico (EPA)	II B
aminoacidi ramificati	II B
carnitina	III C (nel periodo perioperatorio e in radiochemioterapia I A)
antidepressivi	V C
procinetici	VI C
melatonina	II D
eritropoietine	III D
inibitori cox 2	III D
cannabinoidi	IV D
steroidi anabolizzanti	IV D
talidomide	IV D

*la legenda dei valori dei livelli di prova e della forza delle raccomandazioni si trova nella tabella 3

- ◆ aumentato fabbisogno glucidico, proteico e vitaminico;
- ◆ difficoltoso apporto alimentare dei substrati energetici per l'anoressia, la nausea e il vomito;
- ◆ ricorso alla gluconeogenesi con esaurimento delle riserve proteiche e lipidiche e perdita di peso;
- ◆ difficile utilizzazione del glucosio neofornato per ipoinsulinemia o resistenza periferica all'insulina;
- ◆ danno ossidativo indotto dai radicali liberi dell'ossigeno sul DNA, sulle lipoproteine di membrana e sui sistemi enzimatici.

Le citochine proinfiammatorie, prodotte come risposta al tumore dei macrofagi, alterano anche i segnali ipotalamici, inibendo l'effetto oressigeno del neuropeptide Y (anoressia). Per quantificare la cachessia si potrebbe analizzare la composizione corporea con la bioimpedenziometria o con la dual-energy X-ray absor-

ptiometry (DEXA), ma, nella pratica corrente, i comuni esami di laboratorio quali l'albuminemia e la transferrinemia danno indicazioni affidabili del contenuto proteico corporeo (vedi la tabella 1); la conta linfocitaria assoluta e gli indici infiammatori (proteina C reattiva e fibrinogeno) sono indici prognostici di cachessia. Il medico curante deve impostare fin dall'inizio il percorso nutrizionale del paziente oncologico, in parallelo a quello delle cure specifiche: lo scopo è di allungare il più possibile l'intervallo tra la diagnosi di neoplasia e la cachessia conclamata. L'apporto calorico dovrebbe essere una volta e mezzo il dispendio energetico a riposo: circa 30-35 kcal/kg/di. Se esso si riduce alla metà per più di una settimana è necessaria la nutrizione enterale o parenterale.

Sono in grado di rallentare la cachessia sia alcuni integratori nutrizionali, sia alcuni farmaci. Gli aminoacidi a catena ramificata leucina, isoleucina e valina migliorano l'anoressia (attraverso la riduzione della sintesi di serotonina) e la sintesi proteica muscolare. Inoltre, l'appetito può aumentare con un apporto extra di acidi grassi omega 3, in particolare l'acido eicosapentaenoico (EPA), che inibiscono la sintesi di citochine (Moses 2004).

Anche la somministrazione di 6 g il dì di L-carnitina per un mese riduce la fatigue e migliora l'appetito e la massa magra (Gramignano 2006). Per quanto riguarda il trattamento farmacologico, i procinetici, oltre all'effetto antiemetico, riducono l'anoressia e il senso di sazietà precoce. Circa i farmaci, attualmente gli unici con indicazione terapeutica ministeriale per la cachessia sono il medrossiprogesterone acetato (MPA) e il megesterol acetato (MA): essi agiscono positivamente, almeno per qualche settimana, sul peso corporeo, sull'appetito e sulla cenestesi e hanno un'azione di riduzione della sintesi e del rilascio di citochine pro-infiammatorie; sono dotati di attività antiemetica ed effetto euforizzante, riducono l'astenia e hanno un'azione positiva sul dolore. L'insorgenza di fenomeni tromboembolici è possibile, ma infrequente, e la terapia con progestinici di sintesi è controindicata solo in caso di diabete scompensato, epatopatia grave, stato di ipercoagulabilità o grave ipertensione, pur riservandone l'uso agli stadi avanzati di neoplasia, per brevi periodi di tempo, con finalità palliativa (Maltoni 2001).

Vi sono farmaci con qualche segnalazione di efficacia ma con forza di raccomandazione «D» (non raccomandati). Il **dronabinolo**, derivato della cannabis/marihuana, proposto per miglio-

Helping the body not to give in to sickness

Occhio Clinico 2008; 1: 7

Key words: Cachexia; Cancer

Summary

The general practitioner must establish from the very beginning the patient's nutritional regime, in parallel

with that of specific treatment. The purpose is to lengthen the interval between cancer diagnosis and clinically overt cachexia by as long as possible. As for drugs, currently the only ones available that have a ministerial therapeutic indication for cachexia are Medroxyprogesterone Acetate (MPA)

and Megestrol Acetate (MA). They have a positive effect for at least a few weeks on body weight, appetite and cenesthesia, and reduce the synthesis and release of pro-inflammatory cytokines. They have antiemetic and euphorizing properties, reduce asthenia and have a positive effect on pain.

Cenni metodologici (ISS 2004)

Livelli di prova

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

Forza delle raccomandazioni della procedura o farmaco

A	fortemente raccomandati da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II
B	non sempre raccomandati, ma attentamente considerati
C	sostanziale incertezza a favore o contro
D	non raccomandati
E	fortemente sconsigliati

rare appetito, peso corporeo e nausea, non è paragonabile al megestrolo acetato: la sonnolenza, e lo stato confusionale che induce influenzano lo stato cognitivo in pazienti già trattati con oppioidi. Per la **melatonina** è stato ipotizzato un effetto positivo contro anoressia e astenia. La **talidomide** inibisce la produzione di TNF e altre citochine proinfiammatorie e possiede un effetto antiangiogenetico. E' efficace nell'inibire la perdita di peso e di massa magra e il suo lieve effetto sedativo può essere vantaggioso, ma l'effetto negativo temibile è la neuropatia sensoriale assonale distale con dolori agli arti inferiori (Gordon 2005). Un trattamento con **anti cox-2** migliora il metabolismo energetico a riposo e l'appetito; il trattamento combinato di celecoxib (200 mg 2 il dì), MPA (500 mg 2 il dì) e supplementazione nutrizionale per 6 settimane ha indotto stabilità del peso corporeo e miglioramento significativo di nausea e fatigue (Lundholm 2004, Cerchiotti 2004). Vanno comunque tenuti in considerazione gli esiti dei recenti trial clinici sulla tossicità cardiaca. ◆

BIBLIOGRAFIA

- ◆ AIOM. Linee guida. Trattamento e prevenzione della cachessia neoplastica. 2006.
- ◆ Moses AWG 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.
- ◆ Gramignano G 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.
- ◆ Maltoni M 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.
- ◆ Gordon JN et al. Thalidomide in the treatment of cancer cachexia: a randomised placebo controlled trial. *Gut* 2005; 54: 540.
- ◆ Lundholm K 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.
- ◆ Cerchiotti LC 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.
- ◆ Istituto superiore di sanità, Agenzia per i servizi sanitari regionali: programma nazionale per le linee guida: manuale metodologico. 2004.

Recensione

PSICO ONCOLOGIA



Giovanni Marchioro
Dentro il dolore
 Milano: Franco Angeli, 2007
 134 pagine, 14 euro

Il ruolo dello psicologo nella malattia tumorale, specie in quella avanzata, non può essere confinato a una generica solidarietà umana, ma deve essere quello di promuovere la crescita della persona sofferente, nonostante (o proprio perché) essa intraveda più vicini gli orizzonti spaziali e temporali della sua vita.

Il libro di Giovanni Marchioro testimonia, in ag-

giunta, come il percorso con il paziente sia anche un percorso di crescita per il terapeuta, che aggiunge alla propria costruzione personale ogni singolo caso affrontato, ogni perdita subita, ogni parola data e ricevuta.

La malattia trasforma il corpo e, tramite esso, lo spirito: un volto denudato dall'alopecia, per esempio, ritrova quei connotati (gli occhi e la testa

sembrano più grandi) in grado di muovere l'individuo adulto alla compassione per il cucciolo. Eppure, la mutazione somatica che induce la pietas degli altri, induce l'orrore del paziente, che vi vede l'implosione della propria personalità e la rinuncia di ogni pretesa estetica che lo rendevano un individuo unico.

Questa separazione da sé porta alla terza delle

condizioni che il colloquio psicologico vuole sconfi-ggere: dopo la solitudine e il silenzio, la nostalgia della propria vita. Lo psico oncologo si prefigge di accompagnare il paziente oltre il limite, la soglia, il «temenos» della malattia, per aiutarlo a ritrovare se stesso e la propria, sacra, individualità.

S. P.