



SOCIETÀ ITALIANA
G.U.I.D.A.
PER LA GESTIONE UNIFICATA E INTERDISCIPLINARE
DEL DOLORE MUSCOLO-SCHELETRICO E DELL'ALGODISTROFIA



V CONGRESSO NAZIONALE
EVERYTHING
YOU NEED TO KNOW

BOLOGNA
ROYAL HOTEL CARLTON
27 Febbraio - 1 Marzo 2025

Cachessia: tassonomia e classificazione

Dott. Andrea De Giglio, Ricercatore Universitario
Oncologia Medica, IRCCS Azienda Ospedaliero Universitaria di Bologna
Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna

Cosa differenzia la cachessia dal calo ponderale?

Qual è l'approccio consigliato al malato oncologico a rischio di cachessia?

Quali sono le nuove prospettive in ambito di ricerca?

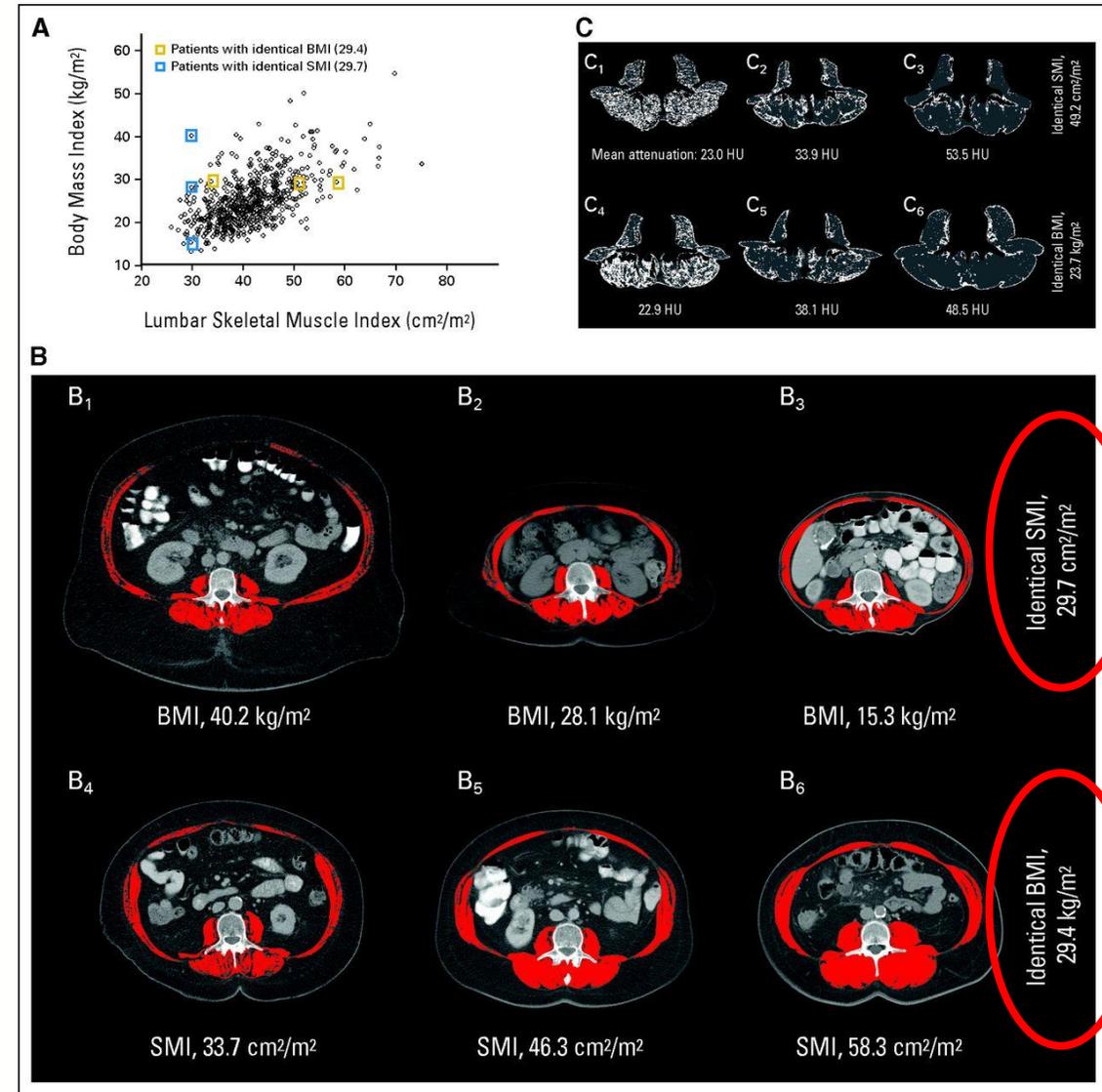
Perdita di peso nel malato oncologico

- ~ **50%** (30-80 %) dei pazienti con calo ponderale
- **Tumore e trattamenti** oncologici le cause principali
- Riduzione dosi o interruzione precoce di trattamento
- Aumento morbilità e conseguente aumento della ospedalizzazione
- Ridotta qualità di vita e sopravvivenza



Cachessia neoplastica: Definizione

- **Sindrome multifattoriale** caratterizzata da perdita involontaria di peso, riduzione della massa muscolare e alterazioni metaboliche.
- **Perdita di massa muscolare** ruolo più importante (ma magari **invisibile**)
- Non reversibile solo con il supporto nutrizionale.
- Impatto negativo su **qualità della vita**, **risposta** ai trattamenti oncologici e **sopravvivenza**.



Declino Funzionale e Autonomia

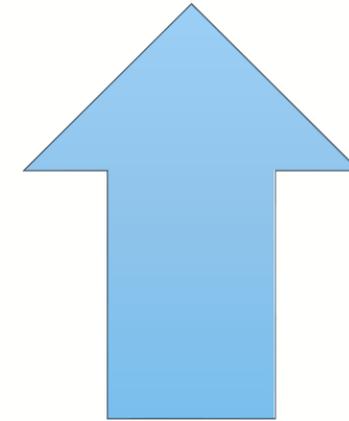
- Riduzione della forza muscolare e affaticamento cronico.
- Limitazione delle attività quotidiane e della mobilità.

Alterazioni Nutrizionali e Sintomi

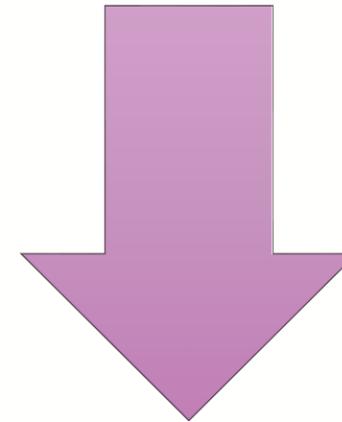
- **Anoressia e precoce sazietà**, con ridotto apporto calorico.
- Maggior rischio di **malnutrizione e complicanze metaboliche**.

Impatto Psicologico

- Aumento di **ansia e depressione**.
- Peggioramento della qualità della vita percepita.



Cachessia



Qualità di
vita

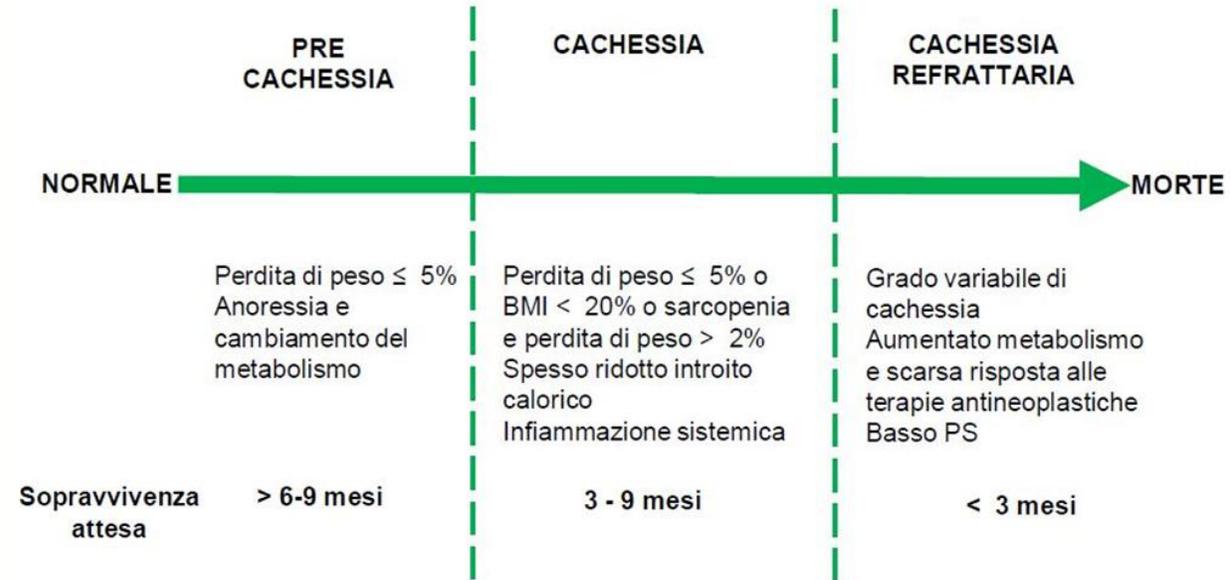
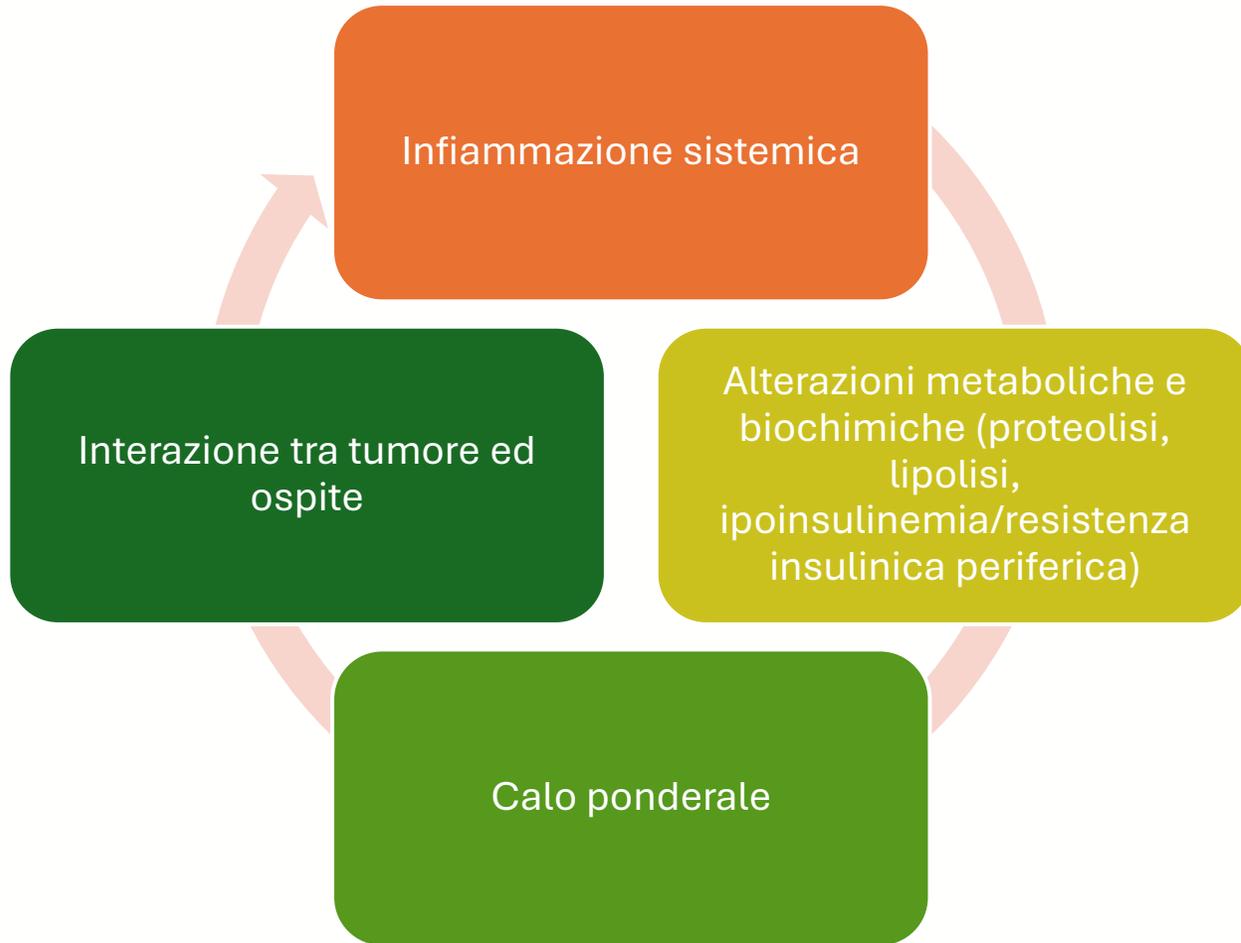
Da non confondere con:

Inanizione (malnutrizione/iponutrizione)

Sarcopenia età-correlata

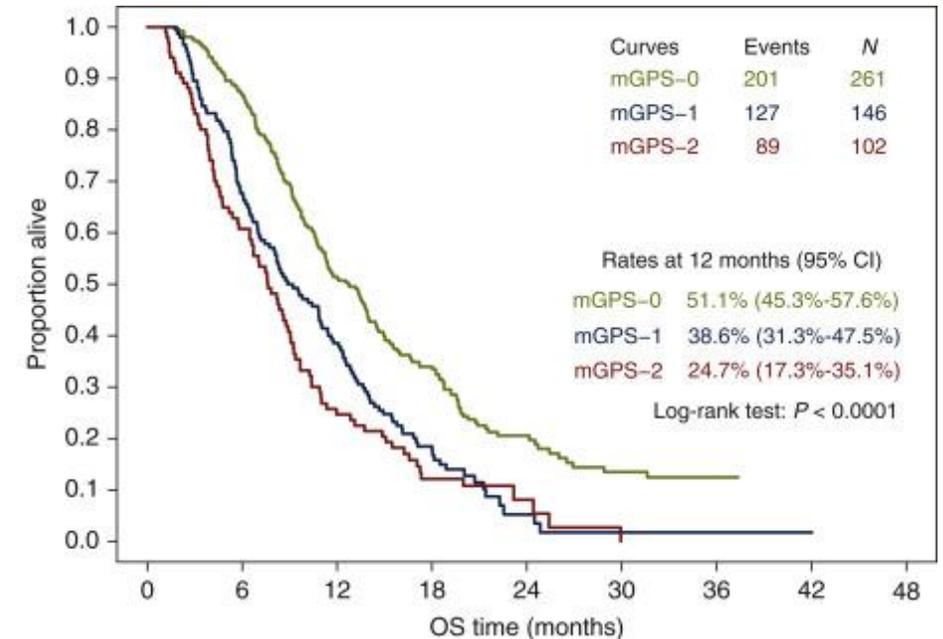
Malassorbimento (es. da ipertiroidismo/MICI)

Alterazioni dell'integrità/funzionamento del tratto gastro-enterico



Inflammation and prognosis

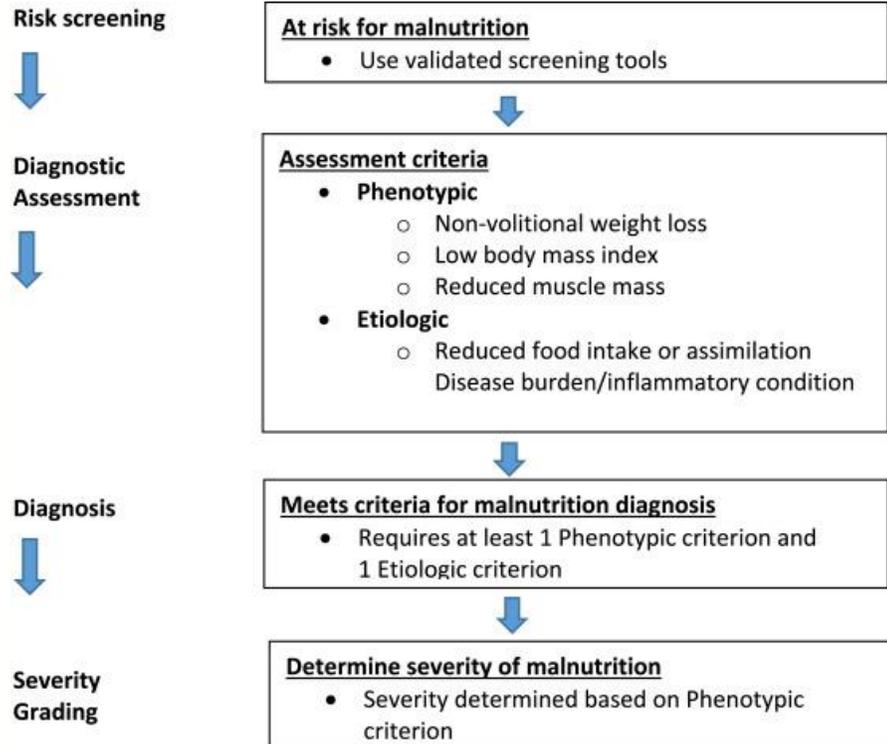
- La cachessia è associata a uno stato infiammatorio cronico.
- Coinvolgimento di IL-6, TNF- α e CRP nel catabolismo muscolare.
- Il **modified Glasgow Prognostic Score** (Alb + CRP) oltre alla prognosi predice anche la massa muscolare.
- Valutazione prognosi fondamentale per descrivere e programmare interventi futuri.



N at risk (N censored)

mGPS-0	261 (0)	223 (4)	129 (7)	69 (25)	24 (45)	14 (47)	3 (57)	0 (60)
mGPS-1	146 (0)	96 (4)	53 (6)	21 (11)	3 (18)	1 (18)	1 (18)	1 (18)
mGPS-2	102 (0)	58 (5)	23 (6)	10 (8)	3 (13)	0 (13)	0 (13)	0 (13)

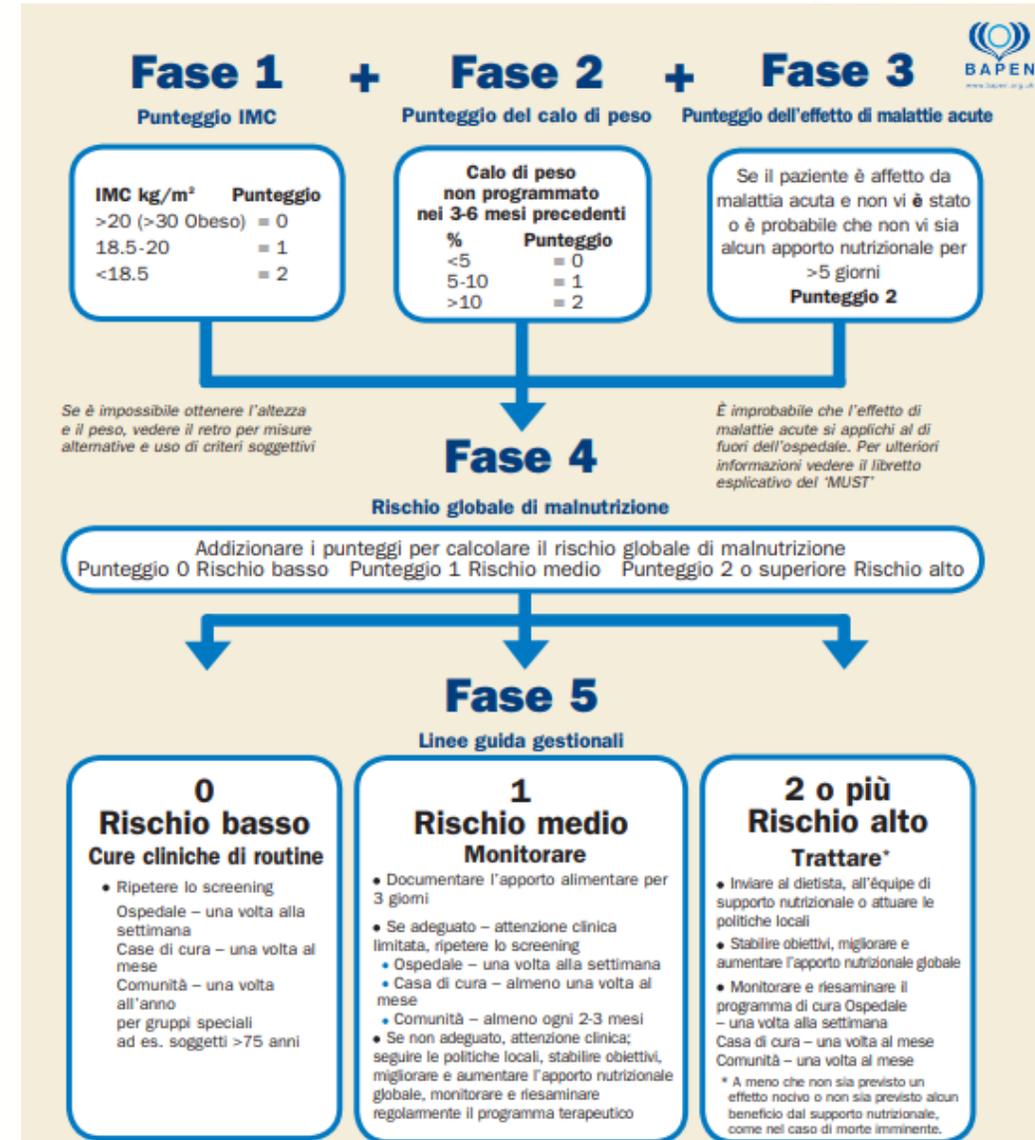
Global Leadership Initiative in Malnutrition (GLIM)



Malnutrition	Defined by three criteria: a positive malnutrition screening test combined with one phenotypical and one aetiological criterion: ⁸	
Mandatory screening	Malnutrition risk predicted by a validated screening test, e.g. NRS-2002, MUST, SNAQ, MST or other	
Phenotypical criteria	Loss of or low body mass as defined by at least one of the following: A1: weight loss >5% in 6 months A2: body mass index below 20 kg/m ² A3: low muscle mass	
Aetiological criteria	Reduced food availability (B1) and/or increased catabolism (B2) B1 (starvation type): reduction in food availability B1a: food intake <50% for >1 week B1b: any reduction in food intake for >2 weeks B1c: chronic malabsorption B2 (cachexia type): increased acute or chronic systemic inflammation	

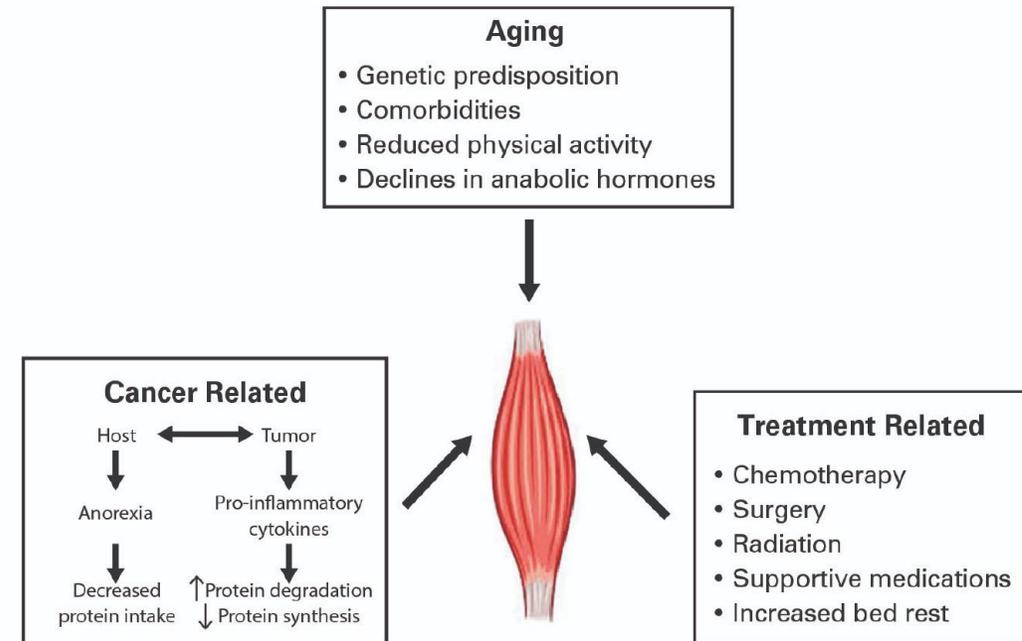
Screening tools un..MUST!

- Il **Malnutrition Universal Screening Tool (MUST)** è costituito da cinque fasi per identificare adulti malnutriti, a rischio di malnutrizione od obesi.
- Include anche **linee guida gestionali** che possono essere utilizzate per sviluppare un programma terapeutico.
- Applicazione validata anche in pazienti oncologici.
- Preferibile rispetto ad altri per **rapidità di esecuzione**.



Sarcopenia

- La **sarcopenia** è caratterizzata da perdita di massa e forza muscolare.
- Può precedere o coesistere con la cachessia.
- **Multifattorialità.**
- Implicazioni prognostiche significative per i pazienti oncologici.
- Non esiste una metodica standard (DEXA, bioimpedenziometria).



Dalla pratica clinica..

- **Misure Antropometriche** (Circonferenza del braccio, plica cutanea)
 - ✓ Economiche, rapide, facilmente ripetibili
 - ✗ Scarsa precisione, operatore-dipendente
- **Bioimpedenziometria (BIA)**
 - ✓ Analisi della composizione corporea in pochi minuti
 - ✓ Portatile, ripetibile, non invasiva
 - ✗ Sensibile allo stato di idratazione, meno accurata rispetto a TAC/DEXA

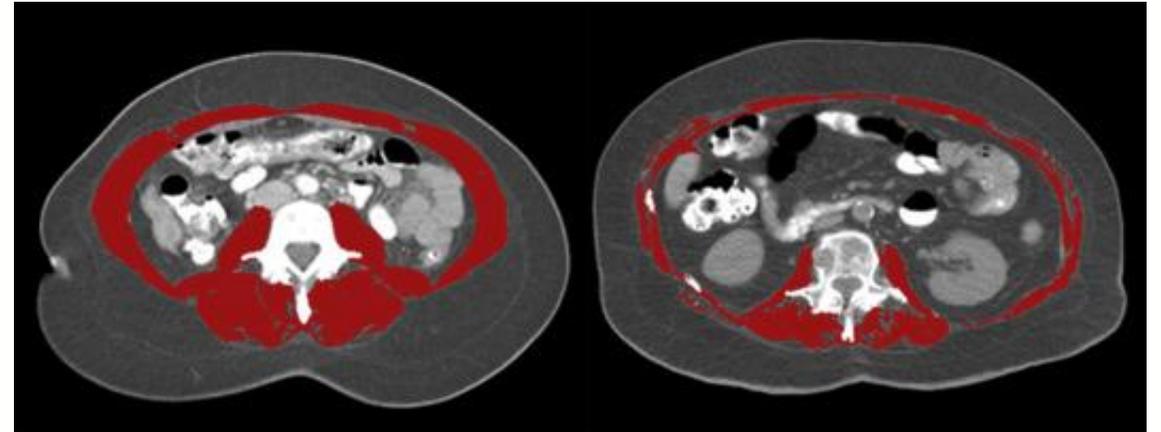
Quale scegliere?

- **Screening rapido** → **Misure antropometriche**
- **Ambulatorio di routine** → **BIA** per una stima più completa

Technique	Pros	Cons
Anthropometry	<ul style="list-style-type: none"> • Easily obtained • Inexpensive 	<ul style="list-style-type: none"> • Relatively insensitive • Significant interobserver variability
Bioelectric impedance analysis	<ul style="list-style-type: none"> • Portable • Safe • Relatively inexpensive 	<ul style="list-style-type: none"> • Relies on population-specific regression equations • Is less accurate in altered states of hydration
Dual-energy x-ray absorptiometry	<ul style="list-style-type: none"> • High precision and accuracy • Safe for repeated measures 	<ul style="list-style-type: none"> • Differences between manufacturers and software versions • Unable to quantify muscle density
CT	<ul style="list-style-type: none"> • Highly accurate (both quantitative and qualitative measurements) • Useful in clinical settings when used as part of standard medical care 	<ul style="list-style-type: none"> • Radiation exposure • Rarely used without other clinical indications • Requires specialized personnel
MRI	<ul style="list-style-type: none"> • Excellent resolution images • Accurate • Safe 	<ul style="list-style-type: none"> • Costly • Requires specialized personnel • Cannot accommodate very large patients
Deuterated creatine	<ul style="list-style-type: none"> • High precision and accuracy • Safe 	<ul style="list-style-type: none"> • Costly • Requires specialized assay not yet widely available

..alla ricerca (?): L3 Skeletal Muscle Index

- Analisi delle immagini **TC** a livello di **L3** è un metodo validato per la valutazione della massa muscolare scheletrica.
- Si analizza la **sezione trasversale del muscolo scheletrico** (psoas, paraspinali, addominali) tramite software di segmentazione.
- L'area muscolare totale (cm^2) viene normalizzata per l'altezza (cm^2/m^2) per ottenere lo **Skeletal Muscle Index (SMI)**.
- SMI ridotto è associato a maggior tossicità dei trattamenti, ridotti survival outcomes.



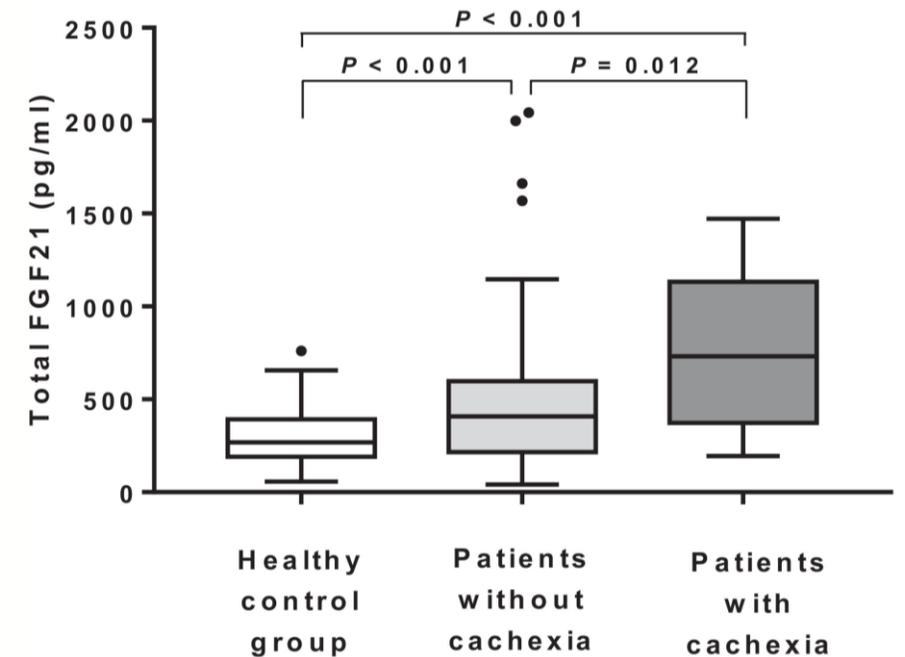
✓ **Valori di Riferimento per Sarcopenia:**

- Uomini: **SMI < 53 cm^2/m^2**
- Donne: **SMI < 41 cm^2/m^2**

(Cut-off definiti in studi di riferimento su pazienti oncologici)

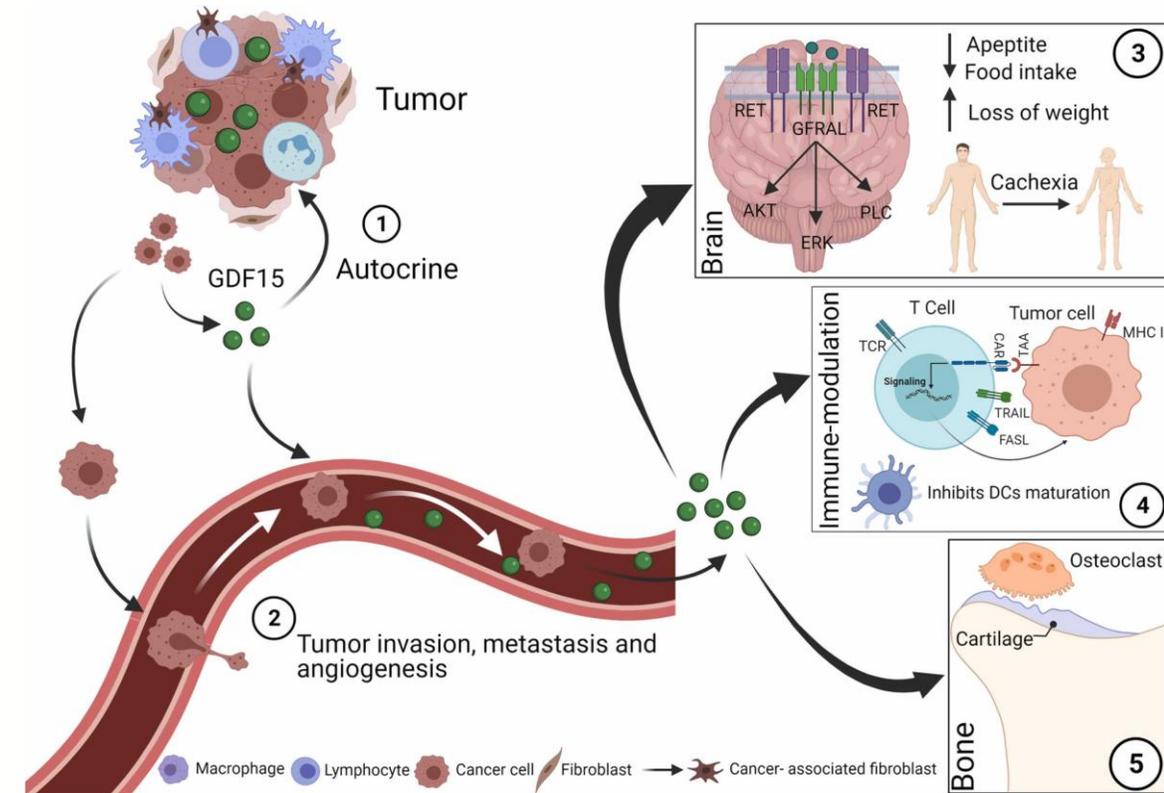
Nuove citochine e composizione corporea

- Alcune citochine emergenti, come GDF15, PLIN2 e FGF21, regolano il metabolismo muscolare e la composizione corporea.
- Livelli circolanti di queste citochine potrebbero predire la composizione corporea e sarcopenia nei pazienti oncologici.
- **Growth Differentiation Factor 15 (GDF15)**: è considerato uno dei principali biomarcatori dell'invecchiamento, malattie croniche ma anche sarcopenia.
- **Fibroblast Growth Factor 21 (FGF21)**: è una ormone reattivo allo stress noto per il suo ruolo nel contrastare i cambiamenti metabolici (età, obesità). Incrementato nei pazienti oncologici sarcopenici.
- **Cirulating Perilipin 2 (cPLIN2)**: associato alla quantità di tessuto adiposo e ad alcuni tipi di cancro.



Focus on GDF15

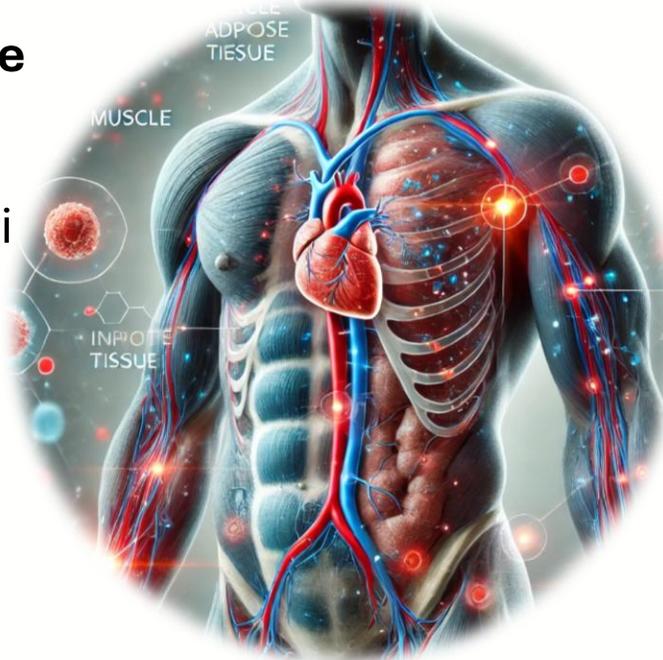
- **Growth differentiation factor 15 or macrophage inhibitory cytokine-1 (GDF15/MIC-1)** è un membro della superfamiglia dei TGF β e ha diversi ruoli fisiopatologici nei tumori, nei disturbi cardiometabolici e in altre malattie.
- **GDF15** è associata a cachessia e immunosoppressione, influenzando la risposta all'immunoterapia.
-  **Ponsegromab**  peso corporeo e massa muscolare in pazienti con cachessia tumorale.
-  **Visugromab + Nivolumab** per il trattamento di tumori solidi.



Prospettive future: studio SARCLUNG

◆ Obiettivo dello Studio

Analizzare il ruolo della **composizione corporea (massa muscolare e adiposa) e dell'infiammazione** in **40 pazienti con NSCLC avanzato** trattati con immunoterapia, per identificare biomarcatori prognostici e predittivi.



◆ Metodi

- **Prelievo di campioni biologici al baseline (T0) e a 3 mesi (T1)** per analisi di biomarcatori infiammatori e immunologici.
- **Analisi della composizione corporea** tramite **CT scan a T0 e T1**, valutando la massa muscolare e il tessuto adiposo.
- **Correlazione tra biomarcatori infiammatori, massa muscolare e risposta al trattamento.**

◆ Conclusioni e Implicazioni Cliniche

- **La sarcopenia e l'infiammazione sistemica** influenzano la risposta all'immunoterapia.
- **FGF21, PLIN2 e GDF15** sono **biomarcatori di alterata composizione corporea.**
- Possibile sviluppo di **strategie per preservare la massa muscolare, modulare l'infiammazione e il metabolismo proteico e lipidico** nei pazienti con NSCLC.

Conclusioni

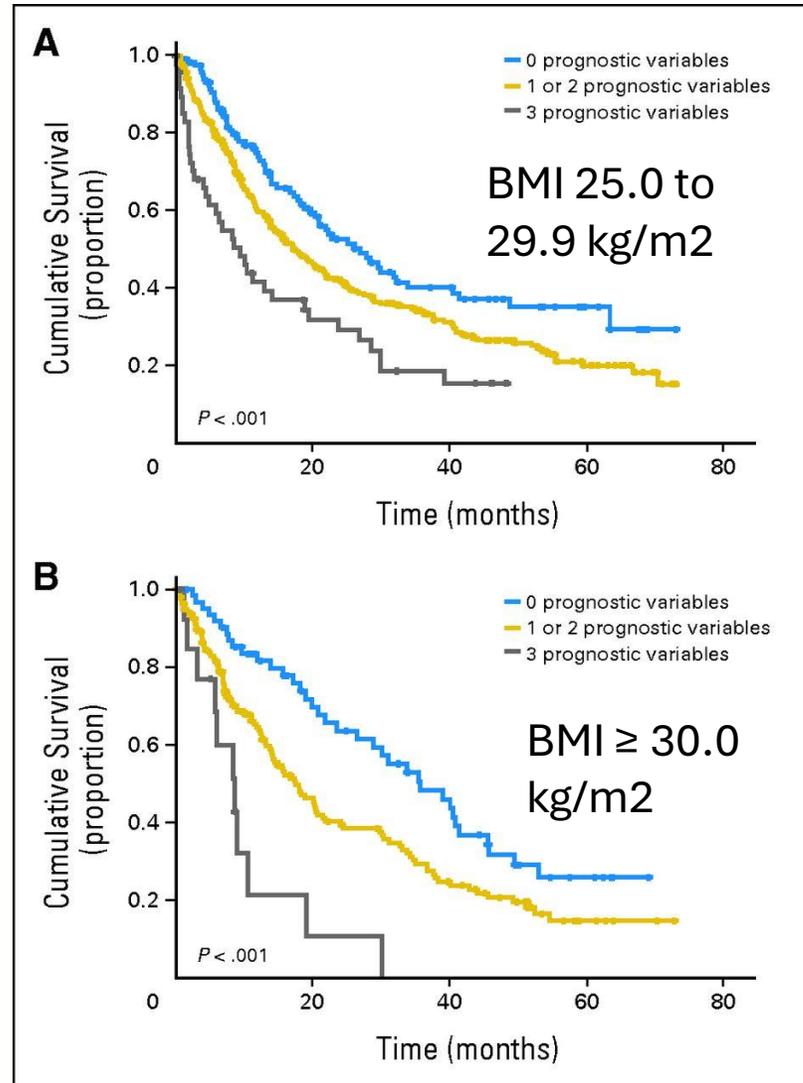
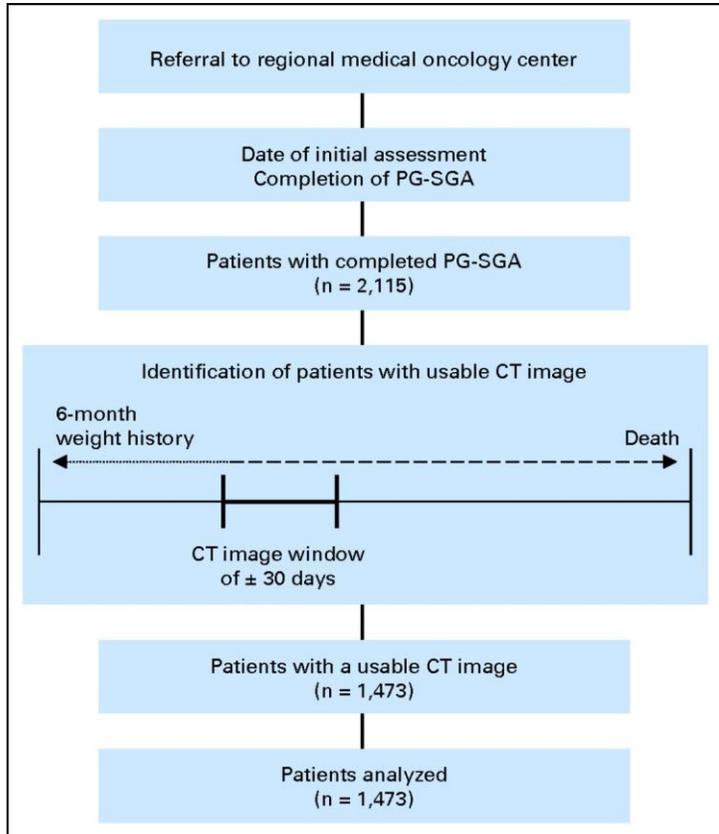
- **La cachessia è una sindrome multifattoriale**, diversa dalle altre cause di calo ponderale, con importanti implicazioni prognostiche.
- Necessaria diagnosi precoce per ottimizzare la gestione terapeutica, utile screening ambulatoriale **(MUST)** per individuare pazienti a rischio.
- La valutazione della **sarcopenia** è fondamentale, il BMI potrebbe trarre in inganno.
- I fenomeni metabolici ed infiammatori che sottendono la cachessia possono avere un impatto fondamentale nella **progressione neoplastica** e nella **risposta ai trattamenti**.
- **Approccio multidisciplinare** fondamentale per migliorare management, qualità di vita e prognosi.



SOCIETÀ ITALIANA
G.U.I.D.A.

PER LA GESTIONE UNIFICATA E INTERDISCIPLINARE
DEL DOLORE MUSCOLO-SCHELETRICO E DELL'ALGODISTROFIA

Back-up slides



Composizione corporea e prognosi

Variabili:

- Calo ponderale
- Sarcopenia
- Muscle Attenuation

L3SMI e prognosi

Patient characteristics (n=140)

Demographics

Sex – female, n (%)	61 (43.6)
Age (years), median (IQR)	66 (62–73)
Weight (kg), median (IQR)	70 (60.1–78.9)

Marital status, n (%)

Married	105 (75)
Single	5 (3.6)
Widowed	16 (11.4)
Divorced	14 (10)

Disease characteristics, n (%)

Stage at diagnosis, n (%)	
1	16 (11.45)
2	16 (11.45)
3	45 (32.1)
4	63 (45)

ECOG performance status, n (%)

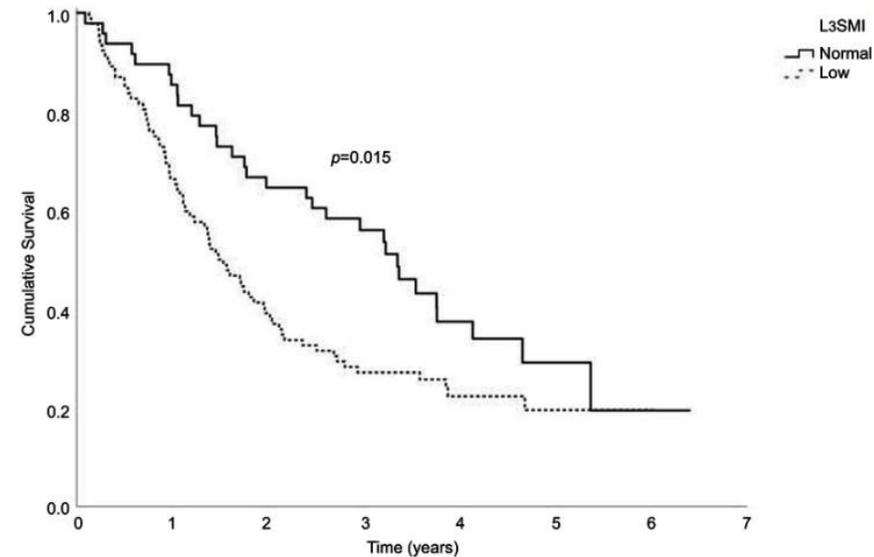
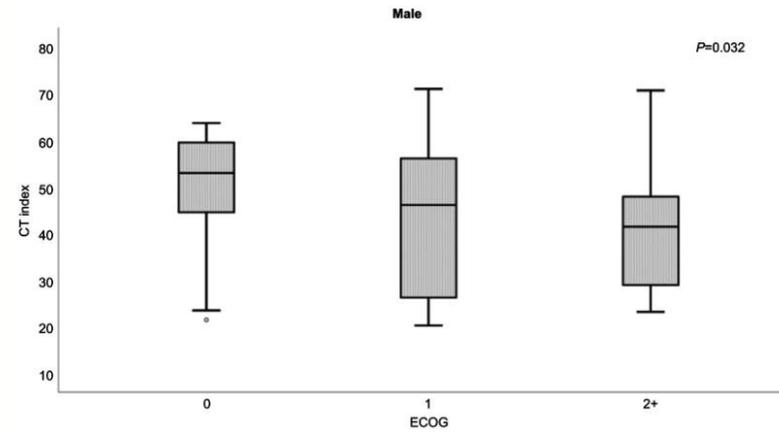
0	54 (38.6)
1	49 (35)
≥2	37 (26.4)

Low L3SMI (<41 cm²/m² for females and <53 cm²/m² for males), n (%)

L3SMI (cm²/m²) whole cohort, median (IQR) 39.88 (26.4–50.82)

L3SMI (cm²/m²) – males, median (IQR) 47.35 (28.76–56.16)

L3SMI (cm²/m²) – females, median (IQR) 37.05 (22.46–43.28)



No. at risk	Beginning	1 year	2 years	3 years	4 years	5 years	6 years
Normal L3SMI	48	41	31	23	11	5	1
Low L3SMI	92	61	36	23	12	6	1