

## Linee guida SINPE per la Nutrizione Artificiale Ospedaliera 2002 - Parte Speciale

# Nutrizione Artificiale nel paziente oncologico

### Premessa

Il paziente neoplastico presenta frequentemente, fin dall'esordio della malattia, un calo ponderale con un'incidenza variabile a seconda della sede, del tipo e dallo stadio della malattia (1). L'incidenza più elevata di malnutrizione si riscontra nei pazienti affetti da tumore dello stomaco e del pancreas ed in pazienti affetti da neoplasia della testa e del collo. De Wys et al, riportano un calo ponderale maggiore del 10% in un terzo dei pazienti con diagnosi di neoplasia del pancreas o dello stomaco (2). In pazienti affetti da neoplasia dell'esofago è riportata un'incidenza di malnutrizione del 57% (3).

Con l'evoluzione della malattia, si ha un progressivo deterioramento dello stato nutrizionale per effetto diretto dell'accrescimento del tumore a danno dei tessuti dell'organismo, per i meccanismi metabolici che si innescano dall'interazione tumore/ospite o quale conseguenza dei trattamenti oncologici e delle loro sequele (4). La malnutrizione interferisce con il performance status, determina un aumento di morbilità ed è inversamente correlata alla prognosi (5, 6). In una discreta percentuale di casi, la causa prima di morte in pazienti neoplastici, sembra essere sostanzialmente dovuta a problemi metabolici/nutrizionali, senza un interessamento evidente di organi vitali (7). Pertanto, lo stato nutrizionale del paziente oncologico, particolarmente nelle forme oncologiche più a rischio di sviluppare un quadro di malnutrizione, deve essere valutato all'inizio dell'iter diagnostico-terapeutico e monitorizzato durante tutta la durata del trattamento, al fine di identificare precocemente i pazienti che necessitano di un supporto nutrizionale specifico.

### Razionale

I soggetti neoplastici rappresentano una categoria eterogenea di pazienti ed ai fini dell'indicazione al supporto nutrizionale devono essere distinti nei seguenti gruppi:

- Pazienti con malattia oncologica in atto, candidati a trattamento chirurgico, chemioterapico o radioterapico
- Pazienti con malattia oncologica in fase avanzata,

non più suscettibili di trattamento oncologico convenzionale

- Pazienti liberi da malattia oncologica, ma con esiti dei trattamenti (chirurgia, chemioterapia, radioterapia) subiti.

### Pazienti con malattia oncologica in atto candidati a chirurgia

a) Pazienti non malnutriti (con un calo ponderale < 10%). Il supporto nutrizionale standard è indicato solo se si prevede un periodo di digiuno o di importante ipoalimentazione per più di 10 giorni. Secondo alcuni autori, una nutrizione enterale arricchita con immunonutrienti (arginina, acidi grassi poli-insaturi n-3, RNA, glutamina) e somministrata sia pre- che postoperatoriamente potrebbe determinare una riduzione delle complicanze e della degenza (8)

b) Pazienti malnutriti candidati a chirurgia maggiore sull'apparato gastro-enterico, con un calo ponderale  $\geq 10\%$ , un indice di massa corporea < 18 e un'albuminemia < 30 g/L. È indicato un supporto nutrizionale perioperatorio che dovrà iniziare 8-10 giorni prima dell'intervento, se non esistono controindicazioni a dilazionare l'atto chirurgico, e proseguito per almeno una settimana dopo l'intervento oppure sino alla ripresa dell'alimentazione orale con raggiungimento di almeno il 60% del fabbisogno energetico-proteico (9-12).

Quando la sede del tumore ed il tipo di intervento lo consentono la nutrizione enterale (NE) può sostituire la nutrizione parenterale (NPT) in quanto è di almeno pari efficacia dal punto di vista nutrizionale e immunitario, ma sicuramente più economica e gravata da una minor frequenza di complicanze gravi (13). La somministrazione di immunostimolanti come l'arginina, gli acidi grassi poli-insaturi n-3, RNA, glutamina, dati per os o per NE potrebbe ridurre le complicanze e la degenza postoperatoria (14), anche se considerando il bilancio tra i costi e i possibili vantaggi, non può essere attualmente raccomandato come trattamento standard (15).

### Pazienti con malattia oncologica in atto candidati a chemioterapia

I pazienti con calo ponderale sviluppano generalmente una maggior tossicità al trattamento, rispetto

ai controlli non malnutriti, questo limita la quantità totale di chemioterapico somministrabile e di conseguenza la risposta oncologica e la sopravvivenza (16).

Diversi trials clinici randomizzati hanno valutato l'impatto della nutrizione artificiale, sia enterale che parenterale, durante chemioterapia, sulla tolleranza, la risposta oncologica e la sopravvivenza. I dati successivamente analizzati in due meta-analisi non evidenziano alcun beneficio, al contrario in alcuni studi nel gruppo trattato con nutrizione parenterale il rischio di complicanze infettive e metaboliche era significativamente maggiore (17).

Tuttavia i trials clinici citati hanno le seguenti limitazioni:

- Non hanno valutato l'impatto del supporto nutrizionale in pazienti con malnutrizione in atto o ipofagici
- Non hanno valutato l'impatto del supporto nutrizionale su altre variabili quali il performance status e la qualità di vita
- Si sono limitati a valutare l'impatto di trattamenti nutrizionali standard di breve durata, range 3-6 settimane.

Pertanto, alla luce di queste limitazioni, pur in assenza di studi clinici randomizzati, vi è consenso unanime nel ritenere indicato il trattamento nutrizionale in pazienti malnutriti o ipofagici candidati a chemioterapia (18, 19).

### **Pazienti con patologia oncologica in atto e candidati a radioterapia**

I danni da radioterapia (RT) a livello delle mucose dell'apparato digerente sono ben note e possono recare notevole disagio al paziente, creando, o peggiorando, difficoltà all'alimentazione spontanea.

Nei pazienti in trattamento con RT a livello addominale o pelvico, la NPT non previene gli effetti collaterali e non migliora la sopravvivenza (10), mentre la NE o la dieta elementare sembrano ridurre l'entità della diarrea (20).

Nei pazienti malnutriti o disfagici, trattati con RT per malattia a livello testa/collo, l'avvio precoce di un supporto nutrizionale per via enterale, previo posizionamento di gastrostomia per cutanea, previene il deterioramento dello stato nutrizionale e della qualità della vita (21). In uno studio clinico non randomizzato, effettuato in pazienti con neoplasia dell'esofago (22) la nutrizione enterale ha permesso di effettuare il trattamento oncologico pianificato in soggetti disfagici e di ottenere una risposta terapeutica simile a quella dei pazienti non disfagici.

### **Pazienti con malattia incurabile in atto**

Si tratta di pazienti spesso definiti "terminali", pazienti cioè che hanno esaurito tutte le possibili terapie oncologiche convenzionali e pertanto non sono più suscettibili di un trattamento oncologico, tuttavia la loro attesa di vita può variare da poche settimane a diversi mesi. Il supporto nutrizionale in questi pazienti è molto controverso (23) per motivi etici, economici, ma soprattutto per la mancanza di studi clinici randomizzati. Il supporto nutrizionale in questi pazienti è indicato nelle situazioni in cui il problema nutrizionale è prioritario, il paziente rischia di morire per malnutrizione e non per la patologia oncologica, e la nutrizione può essere proseguita al domicilio. La nutrizione artificiale deve avere come obiettivo il miglioramento della qualità della vita e della sopravvivenza.

Un miglioramento della qualità della vita in pazienti incurabili in nutrizione parenterale domiciliare è stato descritto in tre lavori (24-26); Cozzaglio et al. suggeriscono che tale miglioramento si verifica solo nei pazienti con un performance status superiore a 50 secondo Karnofsky. La Consensus conference sponsorizzata dall'Associazione Europea di Cure Palliative (EAPC) (27) ha identificato 8 punti fondamentali da valutare prima di iniziare una nutrizione artificiale nel paziente oncologico terminale: stadio oncologico, presenza di sintomi, prognosi di sopravvivenza, stato nutrizionale, alimentazione per bocca, funzionalità dell'apparato gastroenterico, attitudini psicologica e disponibilità di assistenza domiciliare.

In soggetti con aspettativa di vita inferiore ai due-tre mesi per la diffusione del tumore e con performance status minore di 50% secondo Karnofsky, la nutrizione artificiale non è indicata (28), poiché l'esito è condizionato dalla progressione neoplastica e non dal deterioramento nutrizionale.

### **Pazienti con esiti di trattamenti oncologici e liberi da malattia neoplastica**

Rientrano in questo gruppo i pazienti che hanno effettuato terapie oncologiche con successo, ma con effetti collaterali o conseguenze tali da limitare l'autonomia nutrizionale.

In particolare sono pazienti che hanno subito trattamenti chirurgici e/o radioterapici a livello delle prime vie digestive, con successiva comparsa di disfagia, o pazienti sottoposti a radioterapia addominale/pelvica complicata da enterite attinica sub-acuta o cronica, con fistole, occlusioni o malassorbimento. In questo gruppo di pazienti il supporto nutrizionale deve essere generalmente protratto per periodi medio-lunghi e pertanto deve essere avviata una nutrizione artificiale domiciliare. In presenza di disfagia è indicata una nutrizione enterale.

le, in presenza di enterite attinica è indicato un supporto nutrizionale parenterale (29).

### Vie di somministrazione, regimi nutrizionali e supplementi speciali

Vi sono pochi studi metabolici che confrontino gli effetti della nutrizione artificiale somministrata per via parenterale o per via enterale, e la scelta tra le due vie si basa più sulla accessibilità ad un tratto di intestino funzionante e alla "compliance" del paziente che su un diverso impatto metabolico delle due vie di nutrizione. Non vi è un consenso definitivo sul regime calorico e proteico ideale per il paziente oncologico, tuttavia è corretto impostare un apporto giornaliero di 20-35 Kcal/kg peso corporeo e 0.2-0.35 g Azoto/kg peso corporeo, sia per via enterale che per via parenterale, con un rapporto equilibrato glucidi/lipidi e con un adeguato apporto di elettroliti, oligoelementi e vitamine (30).

Non sono stati dimostrati significativi vantaggi clinici nell'utilizzo di particolari substrati quali: amino acidi ramificati, glutammina ed arginina, somministrati sia per os, che per via enterale o parenterale. Vi è una evidenza iniziale che l'impiego di farmaci antiinfiammatori (31) o di nutraceutici (acido eicosapentaenoico + vitamina E) (32) sono in grado di prolungare la sopravvivenza in confronto al trattamento con placebo, nell'ambito di studi randomizzati.

Limitatamente agli effetti nutrizionali e sulla qualità di vita, risultati promettenti sono stati ottenuti in studi prospettici con l'impiego di acido eicosapentaenoico (33-35) e in studi randomizzati con l'impiego di ATP (36) o di una miscela di glutamina-arginina-β-idrossi-β-metilbutirrato (37) per os.

### Indicatori di efficacia

Il supporto nutrizionale ha un'efficacia variabile nel paziente con malattia oncologica in atto: i risultati migliori si verificano in condizioni di ipofagia o di insufficienza intestinale, mentre nei casi di cachessia franca, senza importante coinvolgimento dell'apparato digerente i risultati sono molto limitati. Un risultato realistico che ci si può aspettare dal trattamento con nutrizione artificiale è la prevenzione di un ulteriore deterioramento dello stato nutrizionale ed un lento e parziale recupero di alcuni indici nutrizionali, la cui entità è condizionata dalla durata del supporto, dall'aggressività biologica del tumore e dalla disponibilità di un trattamento oncologico efficace.

Gli indicatori di efficacia del trattamento devono essere considerati separatamente secondo l'indicazione al trattamento ed in particolare:

- Nel paziente malnutrito con malattia in atto candidato a chirurgia maggiore sull'apparato gastroenterico, il trattamento nutrizionale deve essere considerato efficace se permette l'espletamento dell'intervento con un tasso di morbilità e mortalità paragonabile a quello del paziente non malnutrito
- Trattamento nutrizionale in pazienti malnutriti e/o ipofagici candidati a chemioterapia o a radioterapia, deve essere considerato efficace se previene un ulteriore deterioramento e permette di effettuare lo schema terapeutico programmato
- Nei pazienti con malattia incurabile, afagici o con occlusione neoplastica, il supporto nutrizionale deve essere considerato efficace se vi è una sopravvivenza superiore a tre mesi, con una qualità di vita accettabile.

### Raccomandazioni pratiche

- 1) Lo stato nutrizionale del paziente oncologico deve essere valutato all'esordio della malattia e regolarmente monitorizzato durante l'iter terapeutico, per identificare i pazienti malnutriti o a rischio di malnutrizione, che necessitano di un supporto nutrizionale (B).
- 2) Il supporto nutrizionale NON deve essere effettuato di routine in pazienti candidati a chirurgia addominale, a chemioterapia o a radioterapia (A).
- 3) Il supporto nutrizionale deve essere effettuato:
  - a) In pazienti con calo ponderale  $\geq 10\%$  negli ultimi 6 mesi, candidati a chirurgia addominale maggiore (A).
  - b) In pazienti candidati a trattamento chemio/radioterapico, in cui uno stato di malnutrizione o ipofagia precludono l'esecuzione di un trattamento oncologico corretto (B).
  - c) In pazienti afagici o con subocclusione intestinale che, pur avendo esaurito ogni possibilità terapeutica oncologica, abbiano un Karnofsky performance status superiore a 50% ed una prognosi di sopravvivenza maggiore di due mesi (C).
  - d) In pazienti liberi da malattia, ma con esiti dei trattamenti chirurgici o chemioterapici a livello delle prime vie digestive o del tratto gastroenterico, tali da limitare l'autonomia nutrizionale (B).
- 4) I regimi nutrizionali e le vie di somministrazione rispondono ai tradizionali criteri (B):
  - a) Calorie non proteiche: 20-30 Kcal/kg peso corporeo.
  - b) Ripartizione glucosio:lipidi (%) = 70:30 o 60:40.
  - c) 0.2-0.35 g Azoto/kg peso corporeo.
  - d) Privilegiare la via enterale.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Bozzetti F, Migliavacca S, Scotti A, et al. Impact of cancer type, site and treatment on the nutritional status of patients. *Ann Surg* 1982; 196:170-9.
2. De Wys WE, Bogg C, Lavin PP, et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. *Am J Med* 1980; 69: 491-7.
3. Lee J. Incidence of weight loss in head and neck cancer patients on commencing radiotherapy treatment at a regional oncology centre. *Eur J Cancer Care* 1999; 8 (3): 133-6.
4. Laviano A, Meguid MM. Nutritional issues in cancer management. *Nutrition* 1996; 12 (5): 358-71.
5. De Wys WE, Daly JM, Dudrick SJ, Copeland EM. Evaluation of nutritional indices as prognostic indicators in the cancer patients. *Cancer* 1979; 43: 925-31.
6. Von Meyenfeldt MF, Fredrix EW, Haagh WA, et al. The aetiology and management of weight loss and malnutrition in cancer patients. *Bailliers Clinical Gastroenterology* 1988, 2 (4): 869-85.
7. Inagaki J, Rodriguez V, Bodey GP. Cause of death in cancer patients. *Cancer* 1974; 33: 568-73.
8. Moore FA. Effects of immune-enhancing diets on infectious morbidity and multiple organ failure. *Proceedings from Summit on immune-enhancing enteral therapy. JPEN* 2001; 25: 36-45.
9. Anonymous. Conference de Consensus. Nutrition artificielle périopératoire en chirurgie programmée de l'adulte. *Nutr Clin* 1995; 9: 1-148.
10. Klein S, Kinney J, Jeejeebhoy K, et al. Nutrition support in clinical practice: review of published data and recommendations for future research directions. *Am J Clin Nutr* 1997; 66: 683-706.
11. Meguid MM, Curtas MS, Meguid V, Campos AC. Effects of pre-operative TPN on surgical risk-preliminary status report. *Br J Clin Parct* 1998; 42 (Suppl 63): 53-8.
12. Bozzetti F, Gavazzi C, Miceli R, et al. Perioperative total parenteral nutrition in malnourished, gastrointestinal cancer patients: a randomized clinical trial. *JPEN* 2000; 24: 7-14.
13. Gianotti L, Braga M, Nespoli L, et al. A randomized controlled trial on preoperative immunonutrition in patients with gastrointestinal cancer. *Gastroenterology* 2002; 122: 1763-70.
14. Braga M, Gianotti L, Nespoli L, Radaelli G, Di Carlo V. Nutritional approach in malnourished surgical patients: a prospective randomized study. *Arch Surg* 2002; 137: 174-80.
15. Heys SD, Walker LG, Smith I, Eremin O. Enteral nutritional supplementation with key nutrients in patients with critical illness and cancer: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Ann. Surg* 1999; 229: 467-77.
16. Andreyev HJN, Norman AR, Oates J, Cunningham D. Why do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancy? *Eur J Cancer* 1998; 34 (4): 503-9.
17. Koretz RL, Lipman TO, Klein S. AGA technical review on parenteral nutrition. *Gastroenterology* 2001; 121: 970-1001.
18. Schneider S, Blac-Vincent MP, Nitenberg G, et al. Standard, Options and Recommendations for home parenteral or enteral nutrition in adult cancer patients. *Bull Cancer* 2001; 88 (6): 605-18.
19. ASPEN Board. Guidelines for the use of Parenteral and Enteral Nutrition in Adult and Pediatric patients. *JPEN* 2002; 26: 82SA-83SA.
20. Craighead PS, Young S. Phase II study assessing the feasibility of using elemental supplements to reduce acute enteritis in patients receiving radical pelvic radiotherapy. *Am J Clin Oncol* 1998; 21 (6): 573-8.
21. Senft M, Fietkau R, Iro H, et al. The influence of supportive nutritional therapy via percutaneous endoscopically guided gastrostomy on the quality of life of cancer patients. *Support Care Cancer* 1993; 1 (5): 272-5.
22. Bozzetti F, Cozzaglio L, Gavazzi C, et al. Nutritional support in patients with cancer of the esophagus: impact on nutritional status, patients compliance to therapy, and survival. *Tumori* 1998; 84 (6): 681-6.
23. Barber MD, Fearon KCH, Delmore G, Loprinzi CL. Current controversies in cancer: Should cancer patients with incurable disease receive parenteral or enteral nutritional support? *Eur J Cancer* 1998; 34:279-85.
24. King LA, Carson LF, Konstantinides RN, Houses RN, et al. Outcome Assessment of Home parenteral nutrition in patients with gynaecologic malignancies: what have we learned in a decade of experience? *Gynecol Oncol* 1993; 51: 377-82.
25. Cozzaglio L, Balzola F, Cosentino F, et al. Outcome of cancer patients receiving home parenteral nutrition. *JPEN* 1997; 21: 339-42.
26. Bozzetti F, Cozzaglio L, Biganzoli E, et al. Quality of life and length of survival in advanced cancer patients on home parenteral nutrition. *Clin Nutr* 2002; 21: 281-8.
27. Bozzetti F, Amadori D, Bruera E, et al. Guidelines on artificial nutrition versus hydration in terminal cancer patients. *Nutrition* 1996; 12:163-7.
28. Bachmann P, Marti-Massoud C, Blanc-Vincent MP, et al. Standards, options and recommendations: nutritional support in palliative or terminal care of adult patients with progressive cancer *Bull Cancer* 2001; 88 (10): 985-1006.
29. Scolapio JS, Ukleja A, Burnes JU, Kelly DG. Outcome of patients with radiation enteritis treated with home parenteral nutrition. *Am J Gastroenterol* 2002; 97 (3): 662-6.
30. Nitenberg G, Raynard B. Nutritional support of the cancer patient: issues and dilemmas. *Crit Rev Oncol Hematol* 2000; 34 (3): 137-68.
31. Lundholm K, Gelin J, Hylltander A, et al. Antiinflammatory treatment may prolong survival in undernourished

- patients with metastatic solid tumors. *Cancer Res* 1994; 54: 5602-06.
32. Gogos CA, Ginopoulos P, Salsa B, Apostolidou E, Zoumbos NC, Kalfarentzos F. Dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids plus vitamin E restore immunodeficiency and prolong survival for severely ill patients with generalized malignancy: a randomized control trial. *Cancer* 1998 15; 82 (2): 395-402.
  33. Wigmore SJ, Fearon KC, Maingay JP, Ross JA. Down-regulation of the acute-phase response in patients with pancreatic cancer cachexia receiving oral eicosapentaenoic acid is mediated via suppression of interleukin-6. *Clin Sci* 1997; 92 (2): 215-21.
  34. Wigmore SJ, Barber MD, Ross JA, Tisdale MJ, Fearon KC. Effect of oral eicosapentaenoic acid on weight loss in patients with pancreatic cancer. *Nutr Cancer* 2000; 36 (2): 177-84.
  35. Barber MD, Ross JA, Voss AC, Tisdale MJ, Fearon KC. The effect of an oral nutritional supplement enriched with fish oil on weight-loss in patients with pancreatic cancer. *Br J Cancer* 1999; 81 (1): 80-6.
  36. Agteresch HJ, Dagnelie PC, van der Gaast A, Stijnen T, Wilson JHP. Randomized clinical trial of adenosine 5' - triphosphate in patients with advanced non-small - cell lung cancer. *J Natl Conner Inst* 2000; 92: 321-8.
  37. May PE, Barber A, D'Olimpio JT, Hourihane A, Abumrad NN. Reversal of cancer-related wasting using oral supplementation with a combination of B-idroxy-B-methylbutyrate, anginine, and glutamine. *Am J Surg* 2002; 183: 471-9.