



Università degli Studi di Cagliari
Facoltà di Medicina e Chirurgia
Laurea Specialistica in Medicina e Chirurgia
Dipartimento Scienze Mediche Internistiche
Cattedra di Oncologia Medica
Direttore: Prof. Bruno Massidda

*Studio clinico randomizzato di fase III con
5 bracci di trattamento della sindrome da
anoressia-cachessia neoplastica*

Relatore
Prof. Giovanni Mantovani

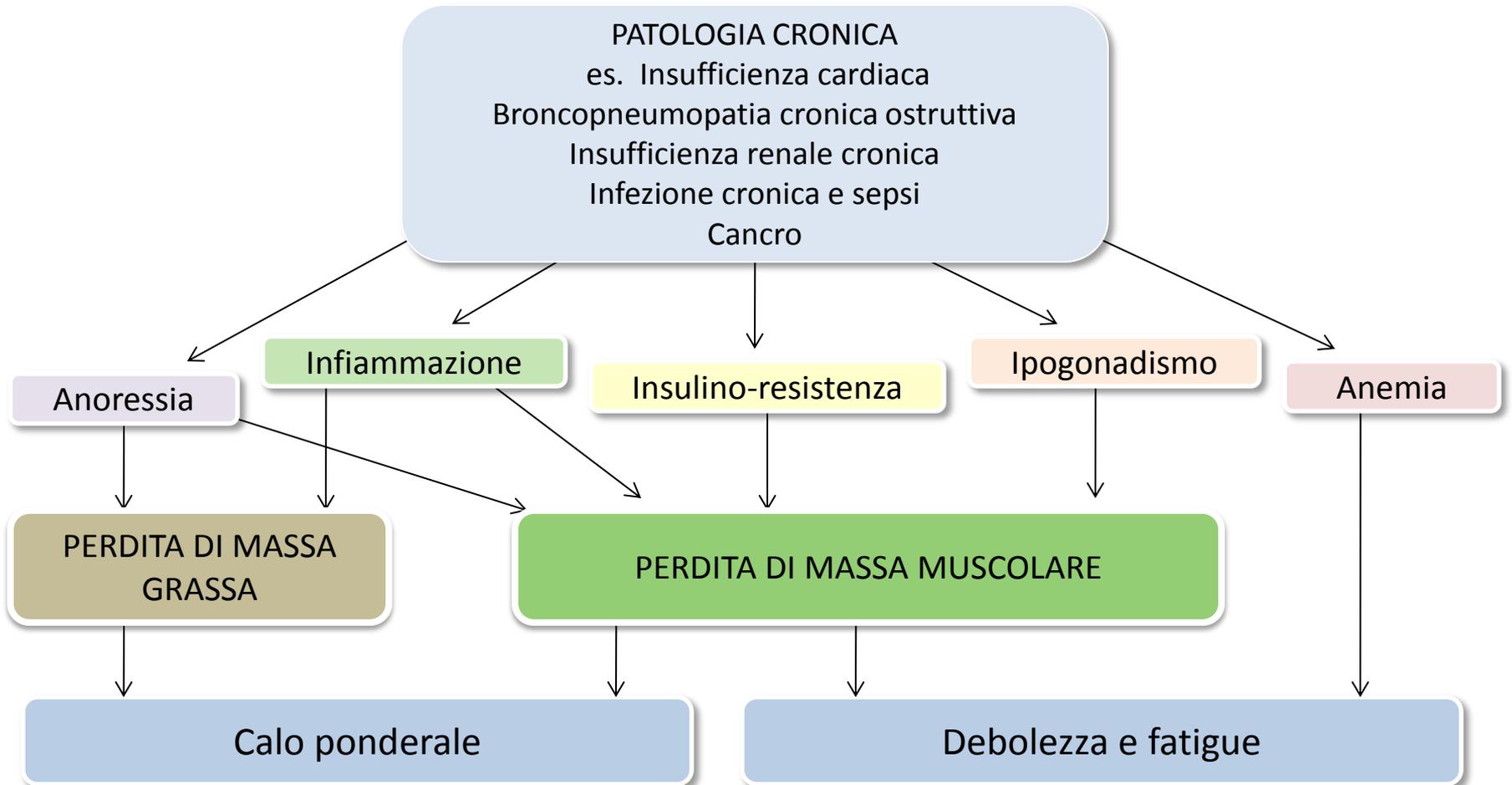
Tesi di Laurea di
Maria Chiara Cau

Definizione di cachessia

Complessa sindrome metabolica associata ad una patologia cronica sottostante e caratterizzata dalla perdita di massa muscolare con o senza perdita di massa grassa

È differente dall'inanizione e si esprime clinicamente con anoressia, infiammazione sistemica, insulino-resistenza ed aumento del catabolismo muscolare

È associata ad un aumento della morbidità e ad una diminuzione della sopravvivenza



DIAGNOSI DI CACHESSIA

Calo ponderale di
almeno il 5 % in 12 mesi
o meno (o BMI < 20)



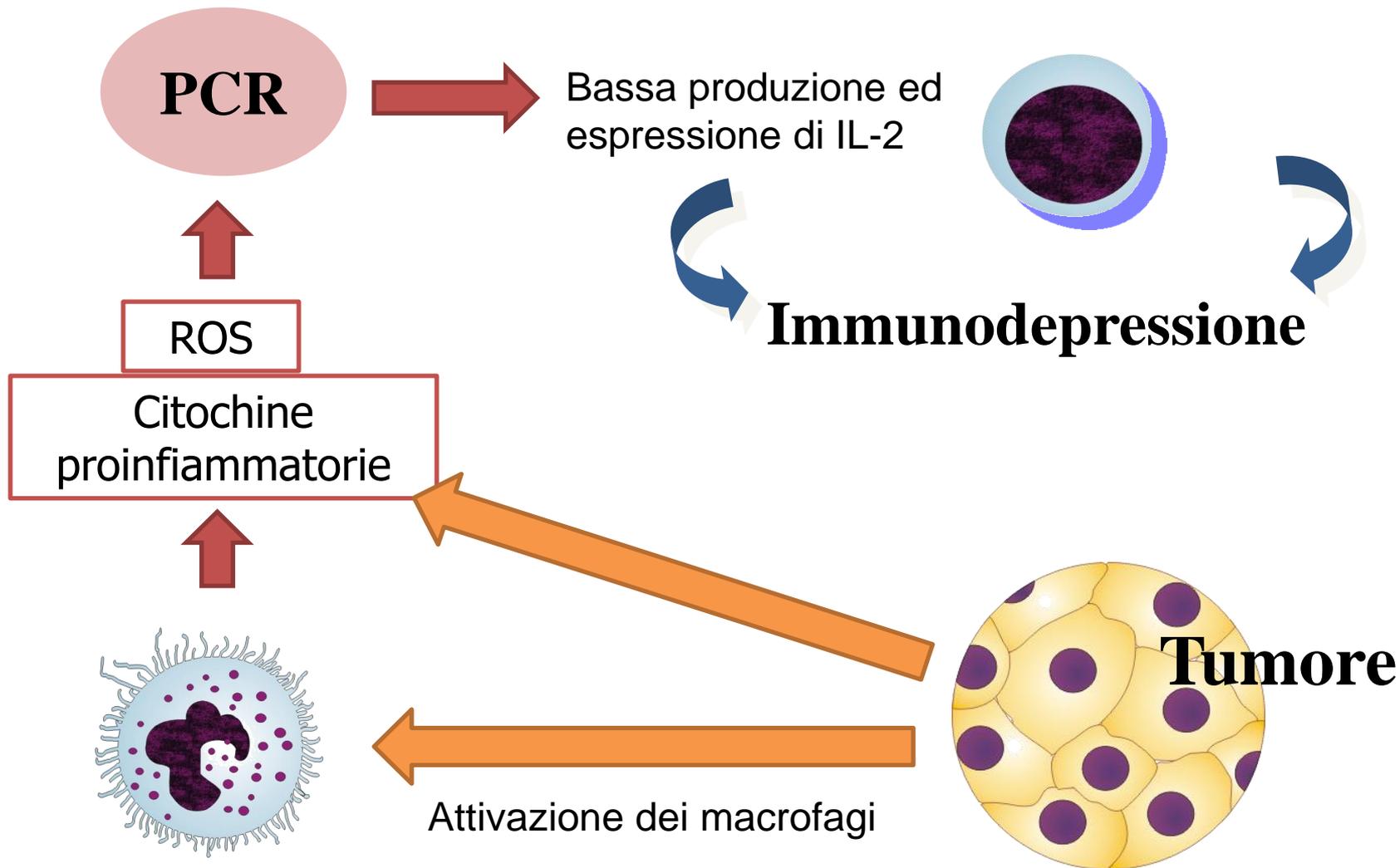
Diminuita forza muscolare
Fatigue
Anoressia
Basso indice di massa magra
Anomalie biochimiche

Sindrome da anoressia-cachessia neoplastica

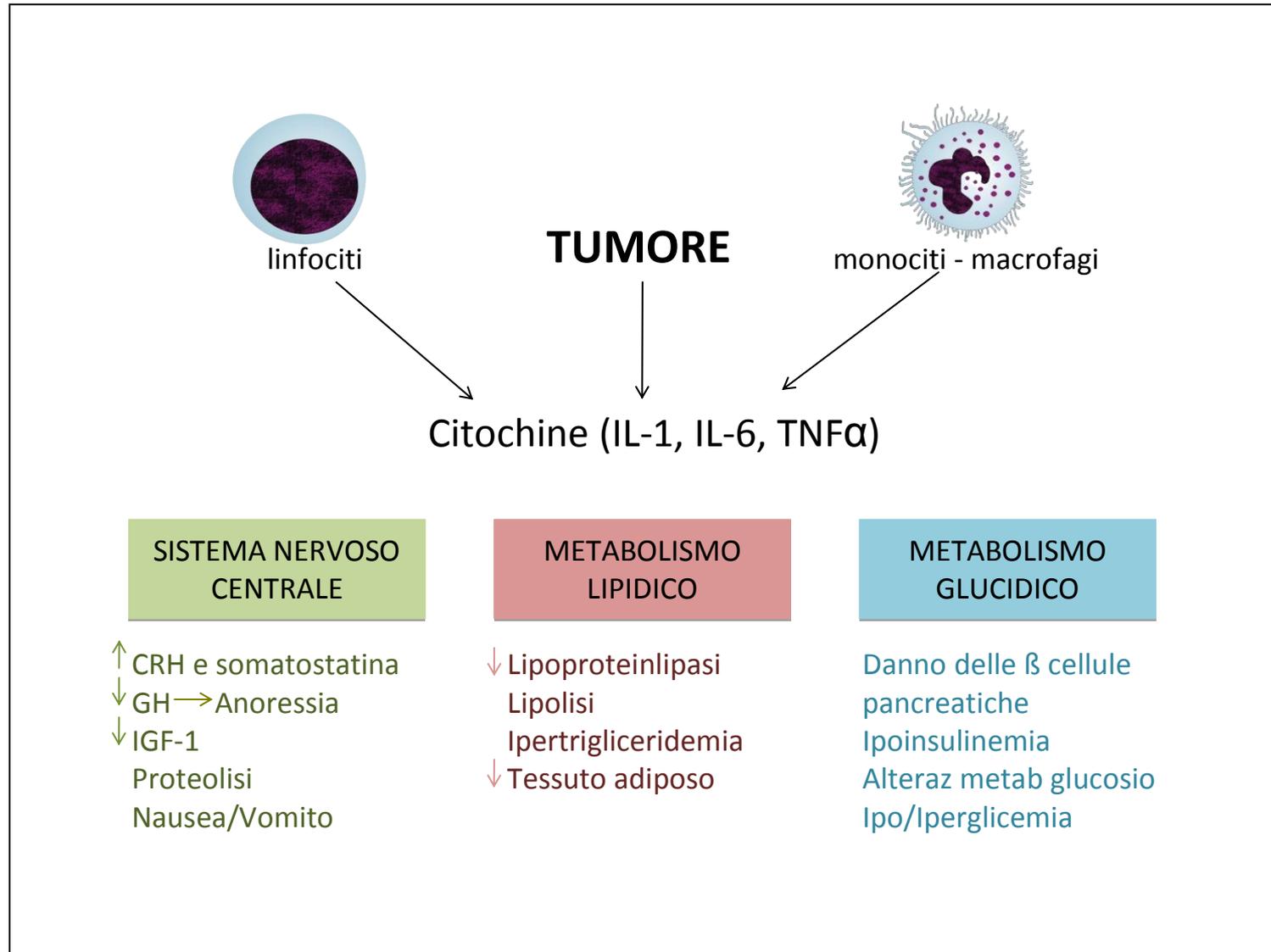
La sindrome da anoressia-cachessia neoplastica (CACNS) è presente nell'80% dei malati di cancro in fase pre-terminale di malattia, ma si ritrova spesso già alla diagnosi

Neoplasia maligna	Pazienti con cachessia (%)
Tumore dello stomaco	85
Tumore del pancreas	83
Tumore del polmone non a piccole cellule	61
Tumore del polmone a piccole cellule	57
Tumore della prostata	56
Tumore del colon	54
Linfoma non Hodgkin a prognosi non favorevole	48
Sarcoma	40
Leucemia acuta non linfocitica	39
Tumore della mammella	36
Linfoma di Hodgkin a prognosi favorevole	31

Patogenesi della CACS



Patogenesi della CACS



Scopo dello studio

**Sulla base delle evidenze patogenetiche,
confermate da numerosi studi clinici...**



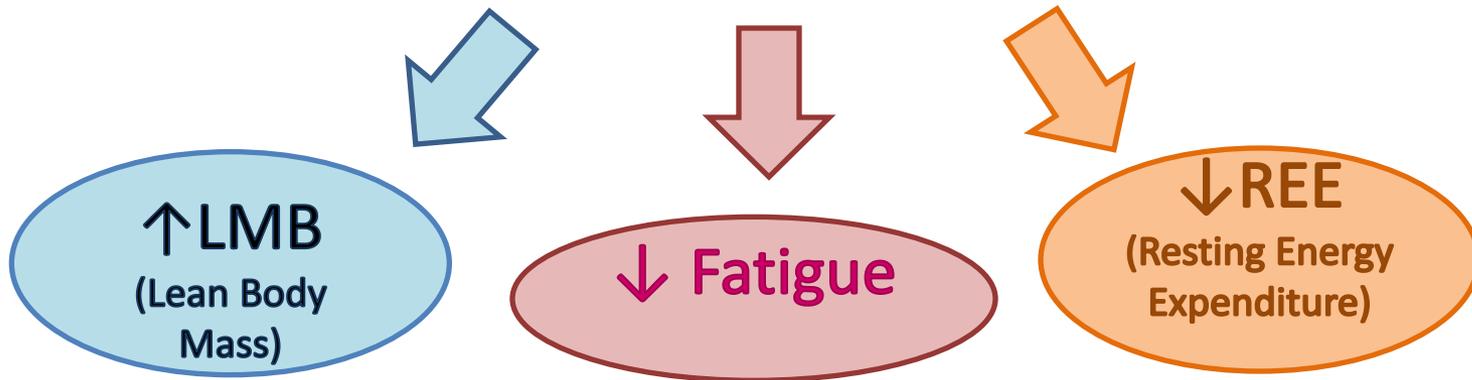
**... e di un nostro trial clinico di fase II che ha
dimostrato l'efficacia di un trattamento
combinato nella terapia della CACS**

**... abbiamo intrapreso uno studio clinico randomizzato controllato di
fase III che ha arruolato 332 pazienti con lo scopo di...**

Scopo dello studio

...stabilire quale sia il trattamento più efficace e sicuro in grado di indurre un miglioramento delle variabili chiave identificate nella CACS

(Endpoint Primari)



Endpoint secondari

Forza muscolare

Appetito

Livelli sierici di IL-6 e TNFalfa

EORTC-QLQ-C30

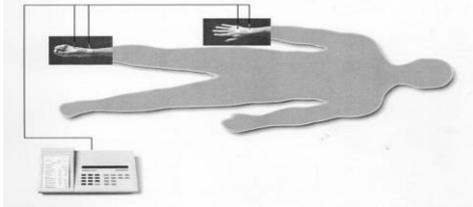
ECOG/PS

Glasgow Prognostic Score

... è stata valutata, inoltre, la TEE (Total Energy Expenditure)

Pazienti e Metodi

1) BIA (332 pz)



Misura la LBM in modo indiretto tramite l'analisi di reattanza e resistenza

REE

Calorimetria indiretta (276 pz)

LBM

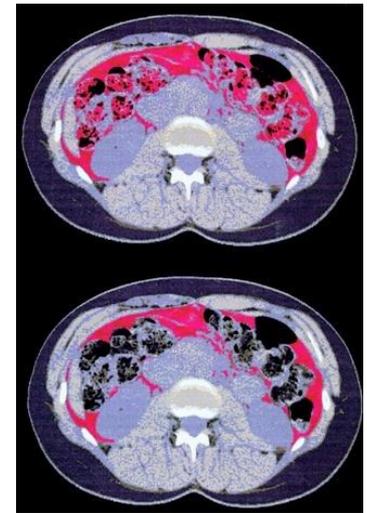
2) DEXA (Dual Energy X-ray Absorptiometry) (144 pz)



Stima diretta della composizione corporea

3) TC-L3 (25 pz)

SliceOmatic



Fatigue

MFSI-SF
(Multidimensional Fatigue Symptom Inventory-Short Form)
(332 pz)

Pazienti e Metodi

Disegno dello studio

Lo studio è un trial clinico randomizzato di fase III, attivato nel 2005 presso il Dipartimento di Oncologia Medica I dell'Azienda Ospedaliera Universitaria di Cagliari.

Il protocollo è stato approvato dal Comitato Etico dell'Azienda Ospedaliera Universitaria di Cagliari.

Tutti i pazienti hanno fornito il consenso informato e il lavoro è stato condotto secondo i principi della Buona Pratica Clinica e in accordo con la Dichiarazione di Helsinki.

Hanno partecipato allo studio:

Prof. Quirico Mela e Dott.ssa Lorenza Montaldo (Dipartimento di Medicina Interna, AOU Cagliari) per l'analisi DEXA

Prof Giorgio Mallarini e Dott. Marco Mura (Dipartimento di Diagnostica per Immagini, AOU Cagliari) per l'analisi TC-L3.

Criteri di eleggibilità

Pazienti di età ≥ 18 anni con tumore di qualsiasi distretto in stadio avanzato accertato istologicamente

Perdita di $> 5\%$ del peso corporeo ideale o pre-malattia nei precedenti 3 mesi

Valori patologici di citochine proinfiammatorie predittivi dell'insorgenza di cachessia clinica

Aspettativa di vita ≥ 4 mesi

I pazienti potevano essere sottoposti a concomitanti chemio od ormonoterapie antineoplastiche con intento palliativo o esclusivamente a trattamenti di supporto

Criteri di esclusione

Donne in età fertile

Ostruzione meccanica all'alimentazione

Trattamenti medici che potessero indurre un cambiamento significativo del metabolismo o del peso corporeo

Storia di tromboembolismo

Piano di trattamento

Trattamento di base

Polifenoli ottenuti dalla dieta o attraverso un supplemento
in compresse 300 mg/die + Acido lipoico 300mg/die +
Carbocisteina 2,7 g/die + Vitamina A 30000 UI/die +
Vitamina C 500 mg/die + Vitamina E 400 mg/die



Randomizzazione

1

**Medrossiprogesterone
acetato (MPA) 500
mg/die o
Megestrol acetato
(MA) 320 mg/die**

2

**Supporto
farmaco-
nutrizionale
con EPA 2-3
cartoni/die**

3

**L-carnitina
4 g/die**

4

**Talidomide
200 mg/die**

5

**Combinazione: MPA
o MA + Supporto
farmaco-nutrizionale
+ L-carnitina +
Talidomide**

Razionale per la scelta del trattamento

Progestinici

Inibiscono la produzione di citochine ed agiscono in modo positivo sul peso corporeo

(Mantovani G et al, Int J Clin Lab Ref Res 1995 25:135-141; Mantovani G et al, Eur J Cancer 1997 33:602-607)

EPA

Integrazione protido-energetica ed inibizione della produzione di citochine

(Wigmore SJ et al, Nutrition 12(1 Suppl):S27-30)

Polifenoli

Hanno un'elevata attività antiossidante

L-carnitina

È cruciale nel metabolismo energetico cellulare; in un recente studio si è dimostrata efficace nel migliorare la fatigue, l'appetito e la LBM

(Gramignano G et al, Nutrition. 2006 22:136-45)

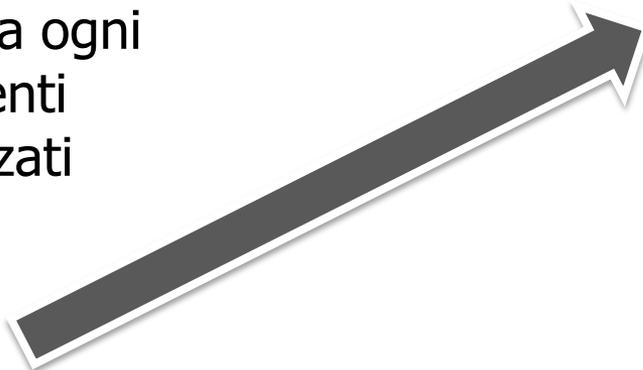
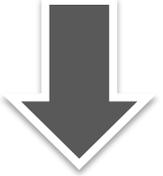
Talidomide

Ha multiple proprietà immunomodulatorie ed antinfiammatorie; il suo effetto di inibizione sulla produzione di TNF α e IL-6 potrebbe essere responsabile della sua attività anti-cachettica (Gordon

JN et al, Gut 54:540-545)

Analisi ad interim

Programmata ogni
100 pazienti
randomizzati



Per valutare l'efficacia
sugli endpoint primari e la
tossicità nei diversi bracci

“Early Stopping Rules”

- 1) Efficacia significativamente minore al t-test ($p < 0,05$) rispetto agli altri bracci
- 2) Tossicità di grado 3-4 significativamente superiore ($p < 0,05$) rispetto agli altri bracci

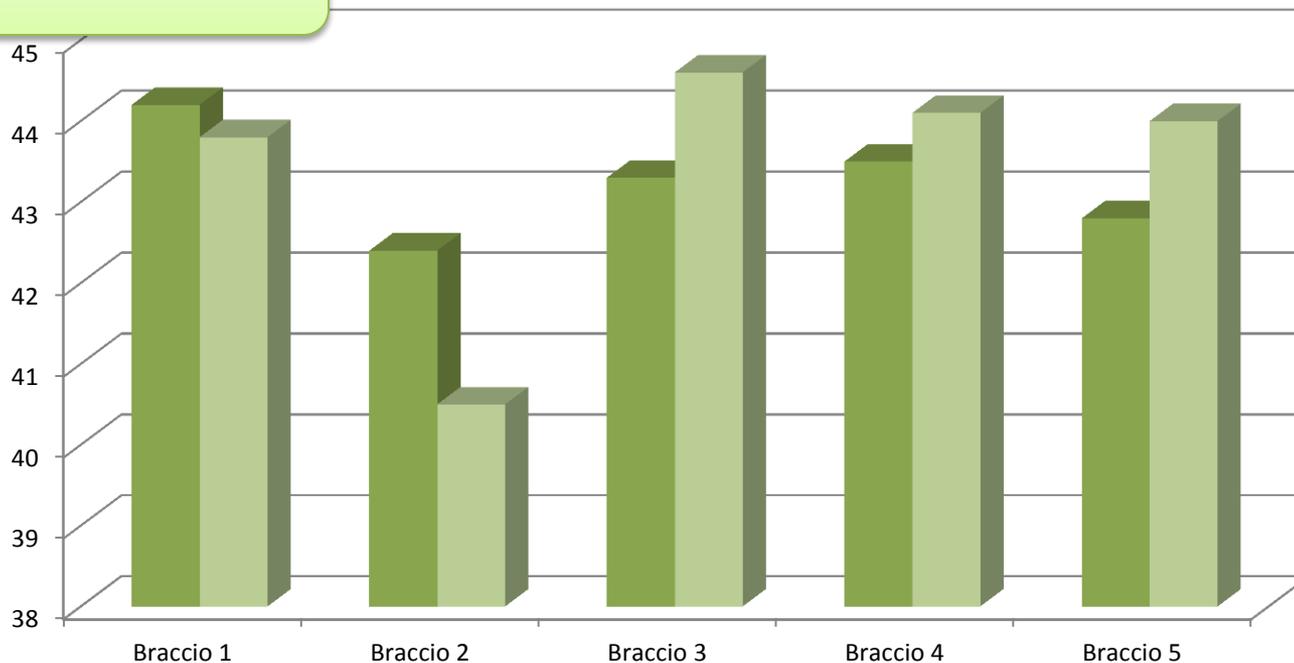
La prima analisi ad interim su 125 pz ha dimostrato un'inferiorità significativa del braccio 2 per gli endpoint primari LBM, REE e fatigue, perciò il braccio 2 è stato escluso dallo studio

La seconda analisi ad interim su 204 pz ha mostrato un'inferiorità significativa del braccio 1 per gli endpoint primari LBM, REE e fatigue, perciò anche il braccio 1 è stato eliminato

Risultati

Endpoint Primari

LBM (BIA)

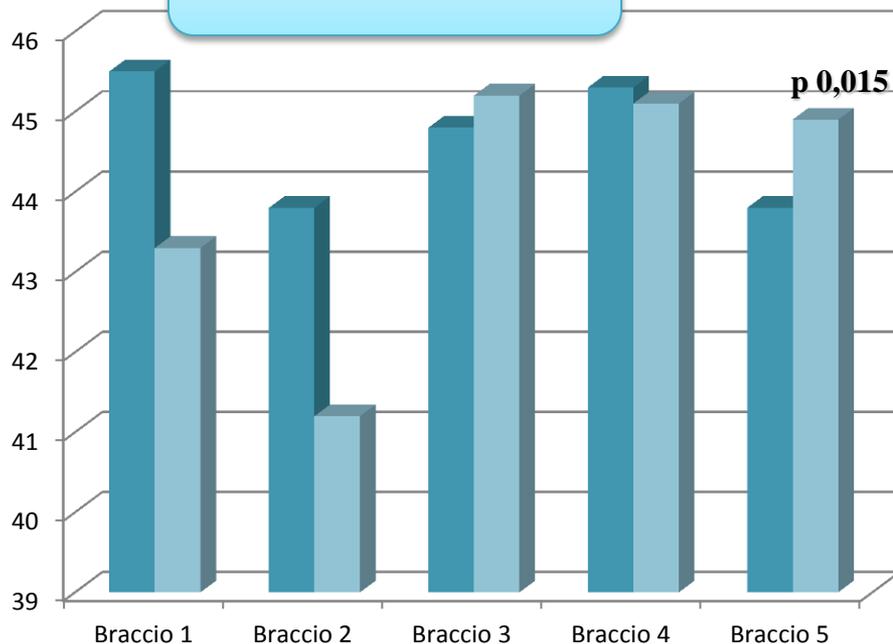


La LBM valutata tramite BIA non ha mostrato differenze statisticamente significative tra i diversi bracci

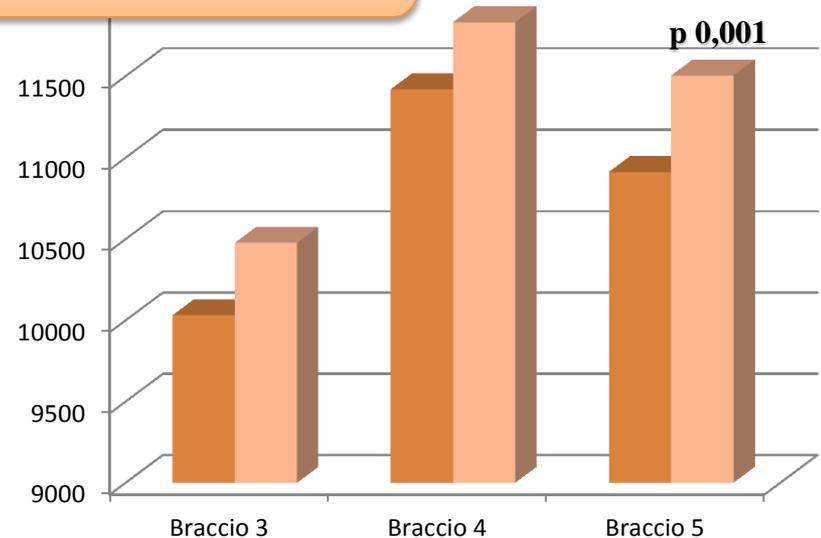
Risultati

Endpoint Primari

LBM (DEXA)



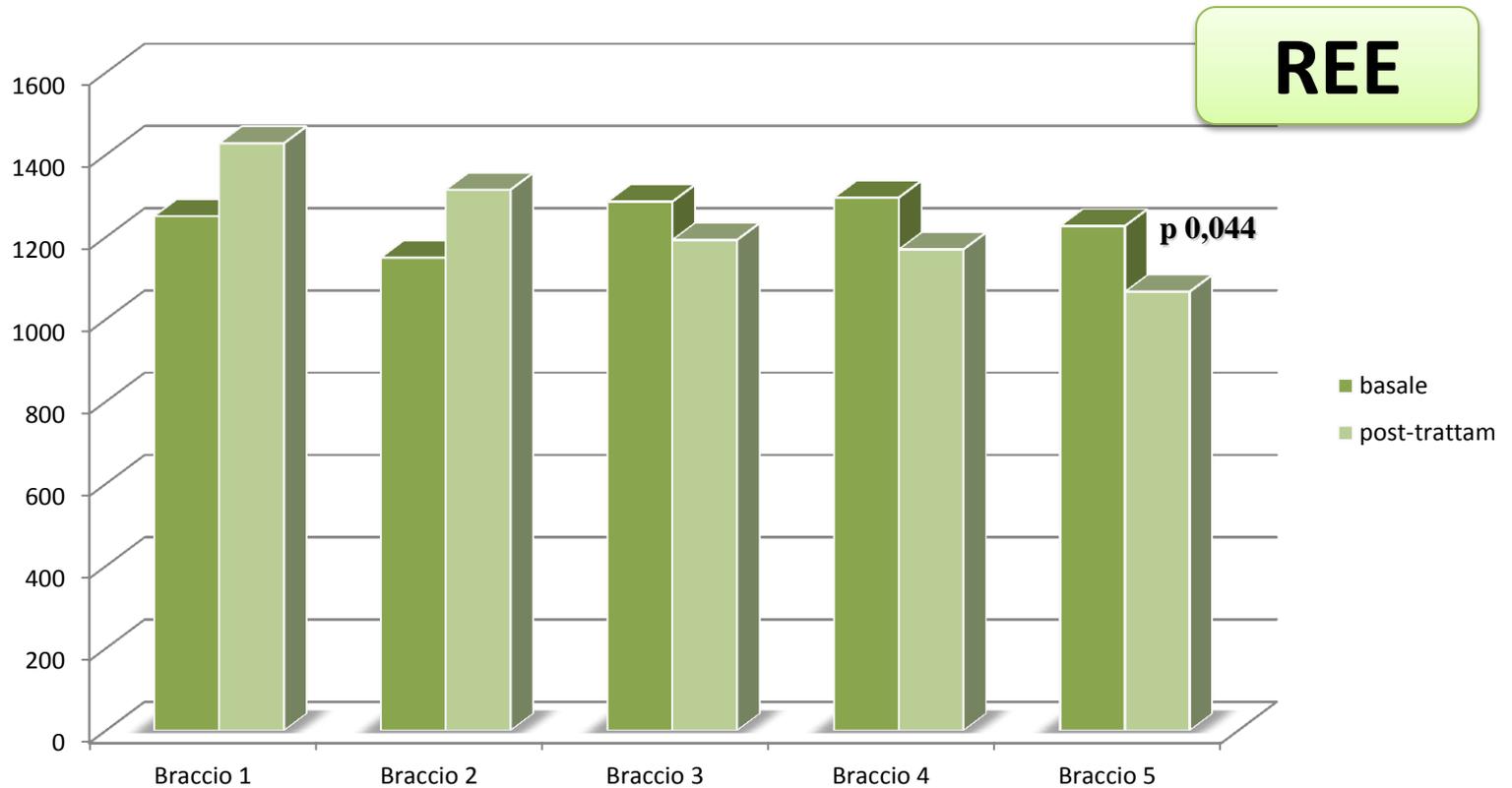
LBM (TC)



La LBM valutata sia tramite DEXA che tramite TC-L3 ha mostrato un aumento significativo nel braccio 5

Risultati

Endpoint Primari

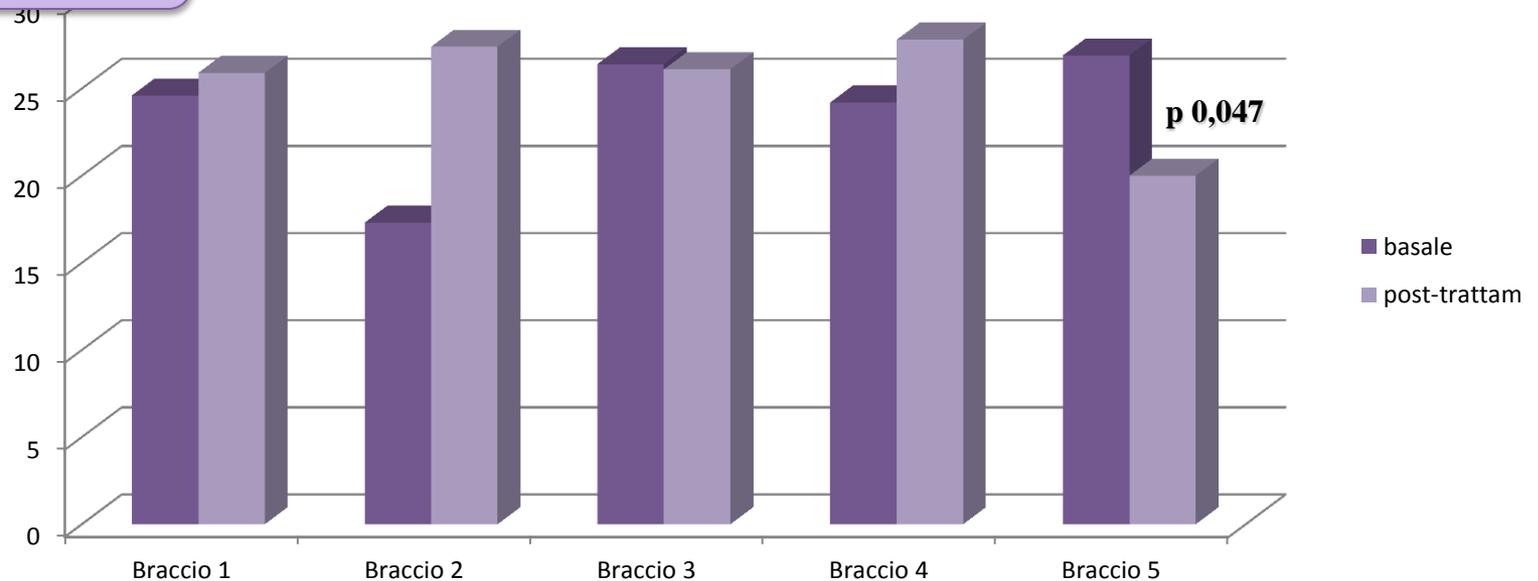


La REE è diminuita significativamente nel braccio 5

Risultati

Endpoint Primari

Fatigue



La fatigue è migliorata significativamente nel braccio 5

Risultati

Endpoint Primari

Confronto dei parametri primari col test ANOVA

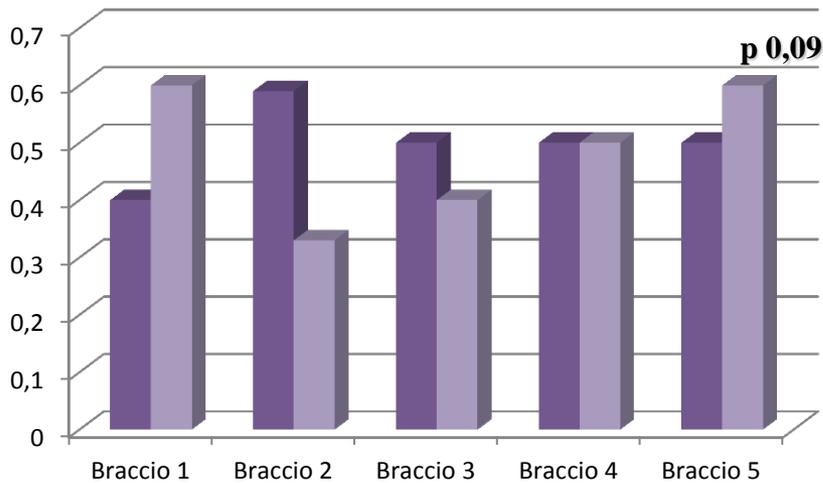
Parametri primari	Braccio 3	Braccio 4	Braccio 5	P*
LBM				
BIA	-0.52±3.14 (-1.2 to 0.18)	-0.02±3.34 (-0.8 to 0.8)	0.44±3.1 (-0.16 to 1.04)	0.144
DEXA	-0.7±2.2 (-1.2 to -0.2)	-0.8±2.6 (-1.5 to -0.2)	2.1±2.1 (1.6 to 2.7)	0.007
REE	12.08±246 (-47.9 to 72.08)	-21.8±241.9 (-90.6 to 46.9)	-133±259 (-200 to -65.4)	0.028
Fatigue	0.85±19.5 (-3.6 to 5.3)	-1.55±15.4 (-5.4 to 2.3)	-7.5±12.8 (-10.4 to -4.6)	0.035

Il test ANOVA ha mostrato una significativa differenza tra i bracci 3, 4 e 5, rimasti attivi in seguito alle analisi *ad interim*; l'analisi "post-hoc" ha dimostrato una superiorità del braccio 5 rispetto agli altri per quanto riguarda tutti gli endpoint primari

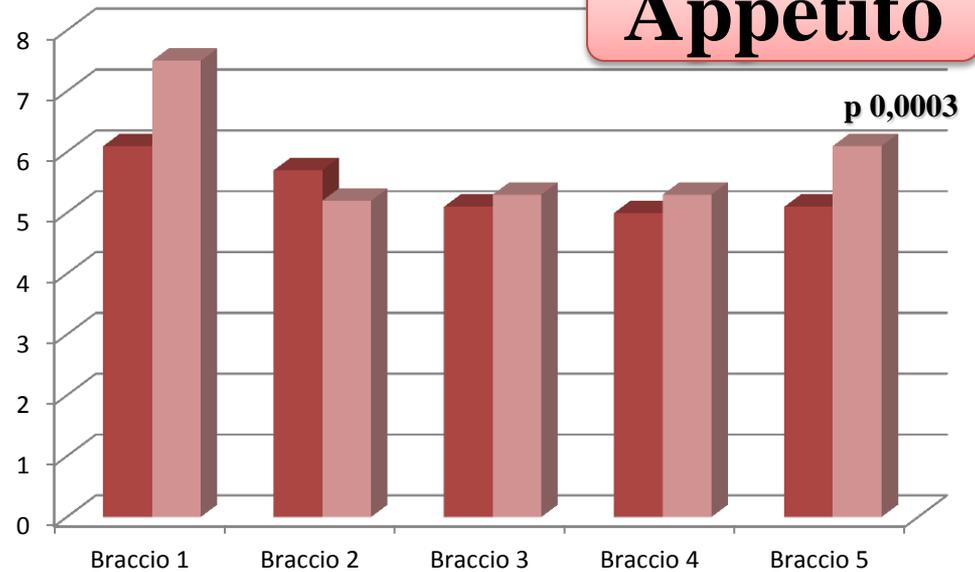
Risultati

Endpoint Secondari

EQ-5D



Appetito



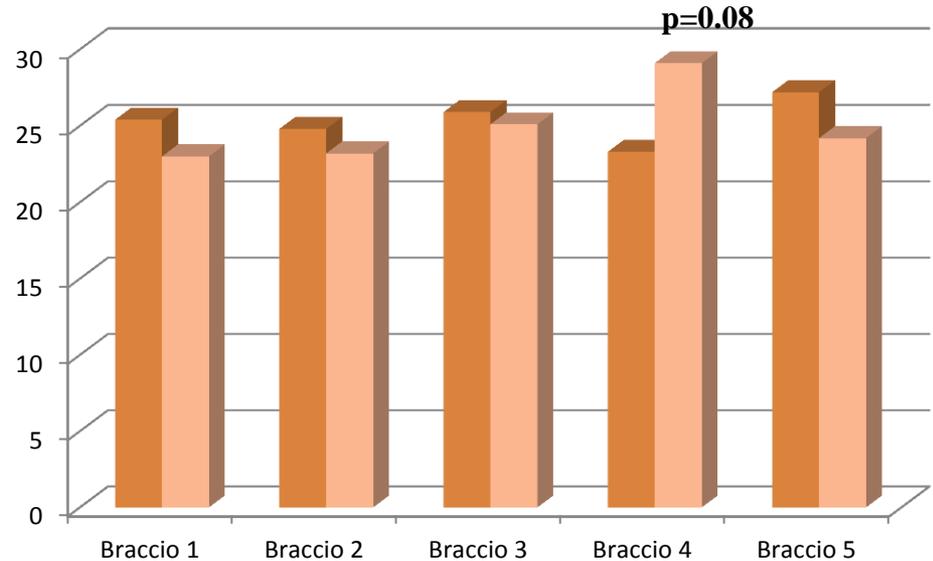
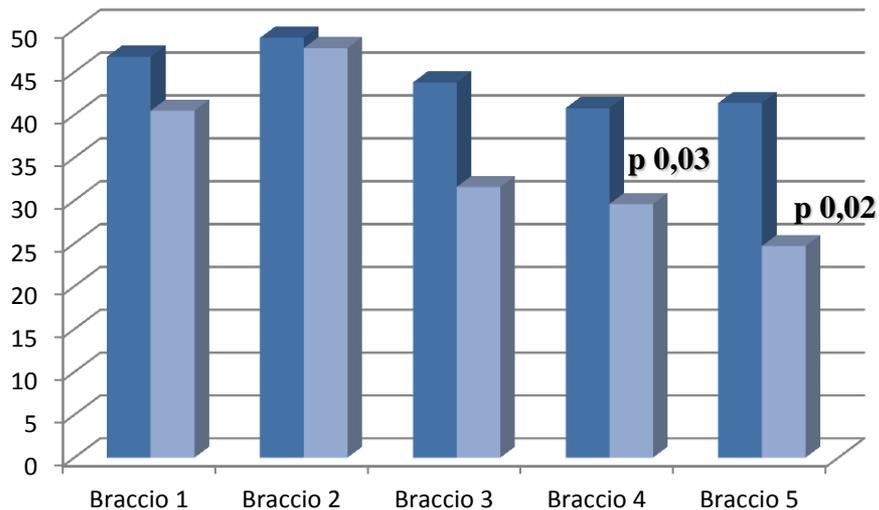
L'appetito è aumentato significativamente nel braccio 5, così come l'indice EQ-5D

Risultati

Endpoint Secondari

Forza muscolare

È stata osservata una tendenza all'incremento della forza muscolare valutata col dinamometro nel braccio 4



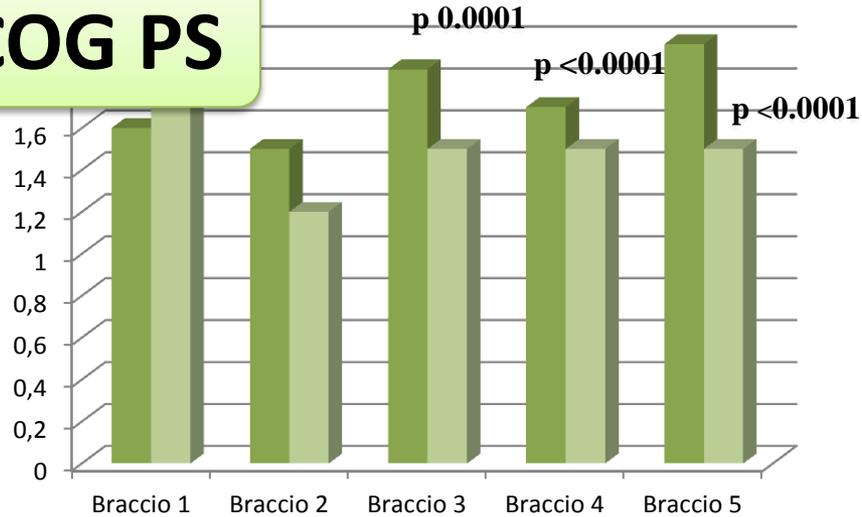
IL-6

I livelli di IL-6 sono calati in modo significativo nei bracci 5 e 4

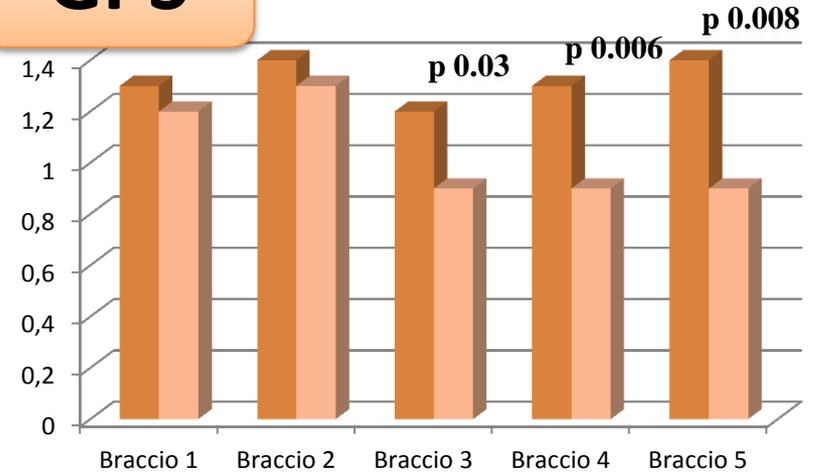
Risultati

Endpoint Secondari

ECOG PS

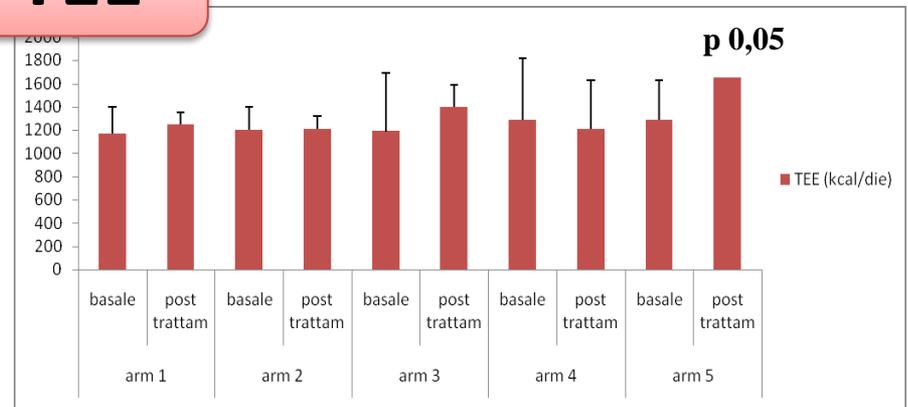


GPS



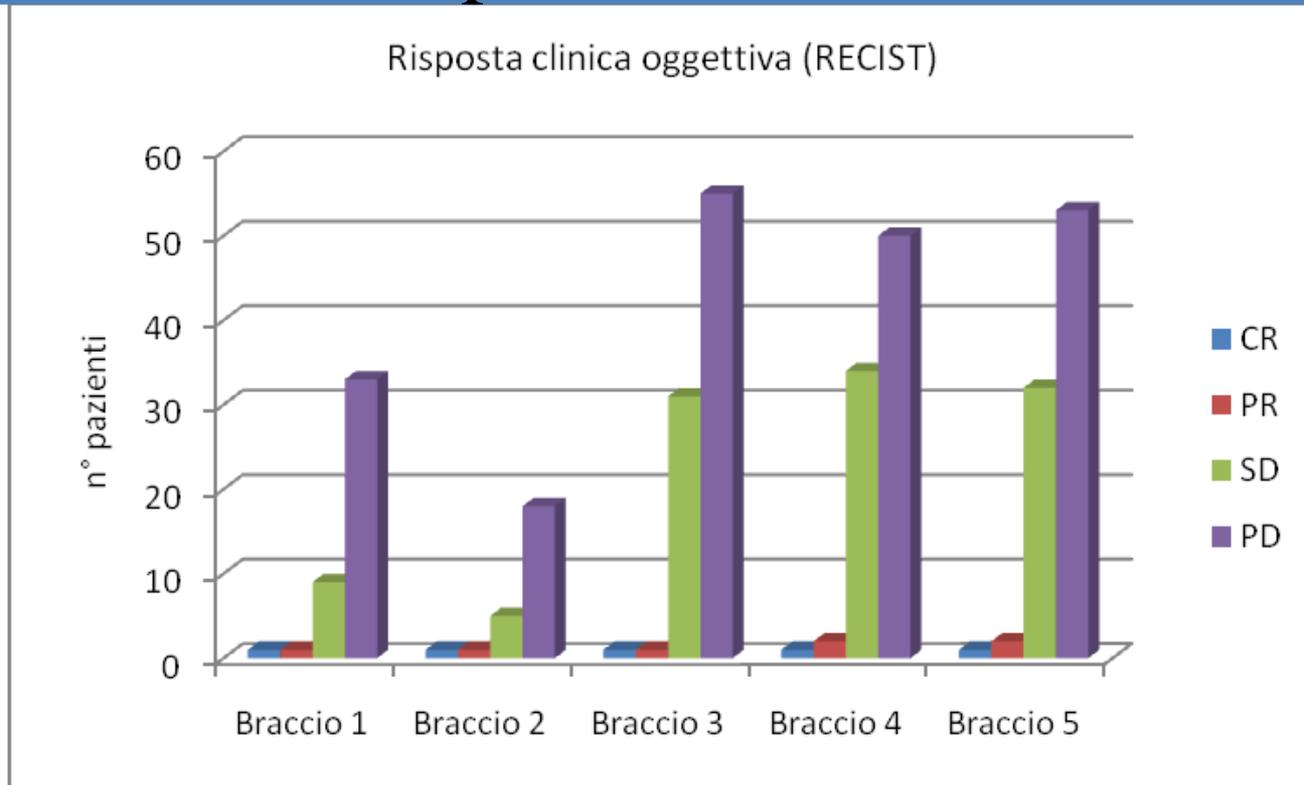
L'ECOG-PS ed il GPS sono significativamente diminuiti nei bracci 5, 4 e 3 e la TEE è aumentata notevolmente nel braccio 5

TEE



Risultati

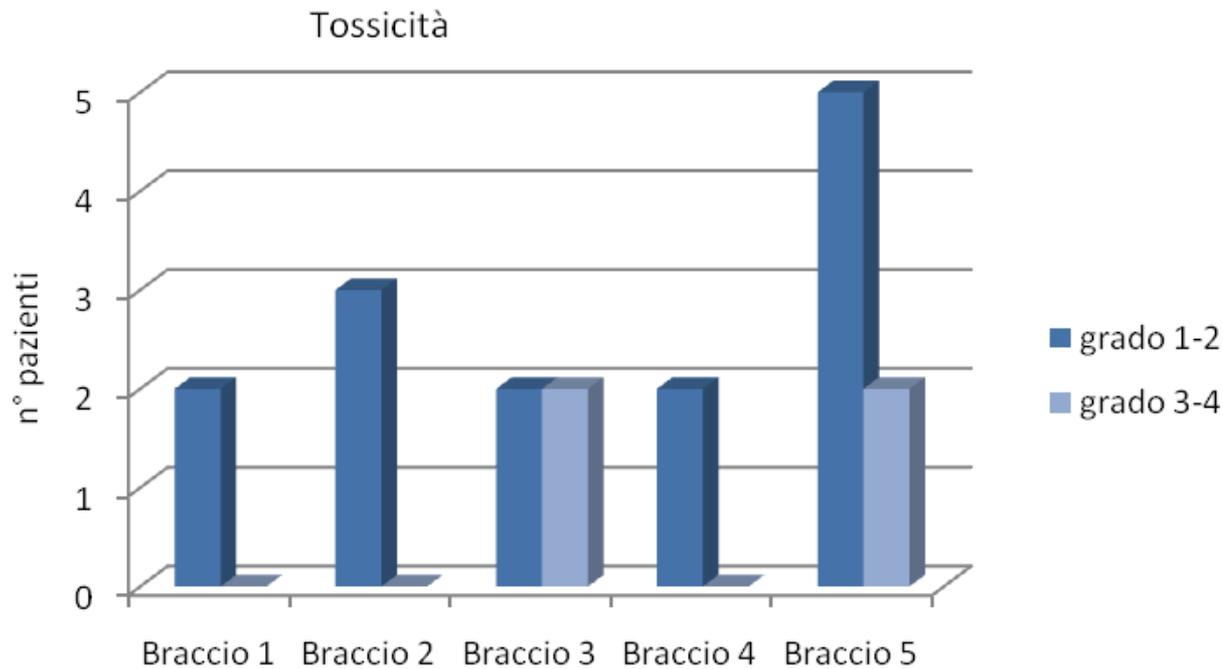
Endpoint Secondari



La risposta clinica oggettiva alla fine del trattamento non è risultata significativamente differente nei diversi bracci: ciò suggerisce che il singolo trattamento antineoplastico somministrato non ha avuto un diverso impatto sui bracci di trattamento.

Allo stesso modo la PFS mediana e la OS mediana non si sono dimostrate differenti tra i 5 bracci

Tossicità



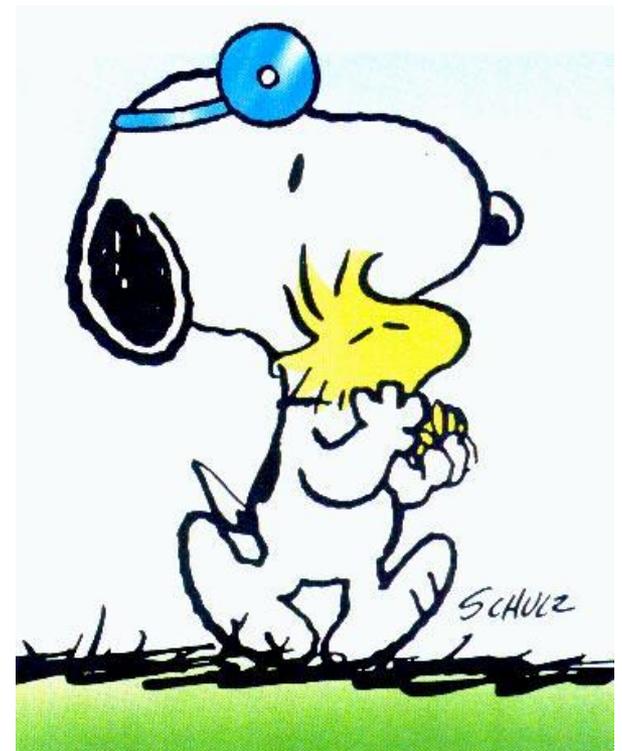
La tossicità è stata in linea di massima trascurabile e simile nei diversi bracci. Solo 2 pazienti nei bracci 3 e 5 hanno presentato diarrea di grado 3-4.

È da sottolineare, soprattutto, l'ottima compliance dei pazienti

Conclusioni

Il presente studio è il primo trial randomizzato sulla CACS con un numero così elevato di pazienti ed una così larga varietà di trattamenti

I suoi promettenti risultati suggeriscono la possibilità di un'ampia applicazione del trattamento combinato nella pratica clinica, nonostante le difficoltà derivanti dalla presenza, nei pazienti cachettici, di un già pesante carico farmacologico



Per far fronte a tali problemi è necessaria una corretta comunicazione con i pazienti ed una buona spinta motivazionale

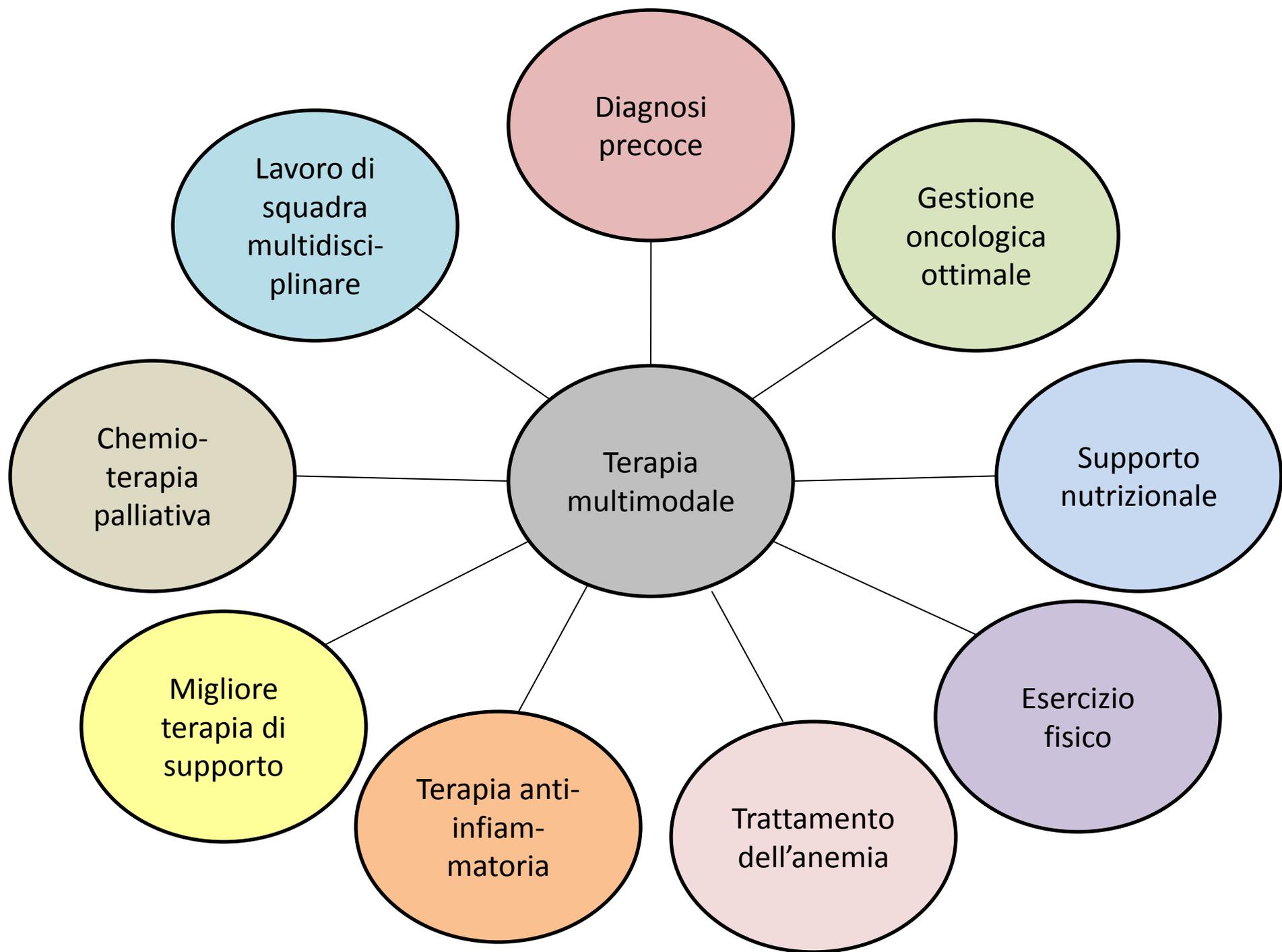
Conclusioni

Gli endpoint primari sono stati selezionati in modo appropriato: infatti il braccio di combinazione si è rivelato appropriato alla valutazione mirata sia di questi che di quelli secondari

L'efficacia del trattamento combinato sui sintomi dell'inflammazione (citochine, GPS) e sugli endpoint primari di efficacia aggiunge un'ulteriore prova del fatto che i sintomi chiave della cachessia sono indotti dall'inflammazione sistemica

Il trattamento combinato consiste principalmente in un supporto nutrizionale e farmacologico a basso costo; si ha così un favorevole rapporto costo-beneficio e, di conseguenza, anche una migliore compliance dei pazienti

Alla luce dei risultati del presente studio è previsto un ulteriore studio di fase III per valutare il più efficace braccio di combinazione da introdurre nella pratica clinica come trattamento standard della cachessia neoplastica



Grazie per
l'attenzione

