

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
FEDERICO II DI NAPOLI**



**DOTTORATO DI RICERCA IN TERAPIE AVANZATE
BIOMEDICHE E CHIRURGICHE – XXXV CICLO**

Coordinatore: Prof. Fabrizio Pane

Tesi di Dottorato:

**Il ruolo prognostico del tessuto muscolare
scheletrico nei pazienti affetti da tumore
metastatico del colon-retto**

**Tutor:
Prof.ssa Chiara Carlomagno**

**Dottoranda:
Dott.ssa Chiara Maddalena
Matricola: DR994378**

**Alla mia mamma e al mio papà,
fonti inesauribili di Amore e Forza,
senza di loro nulla sarebbe stato possibile.**

**Alle mie figlie,
siate sempre forti e coraggiose,
nessuno potrà dirvi che non sarete in grado di raggiungere i vostri obiettivi.**

**Al mio compagno di squadra, mio marito,
che ha avuto fiducia in me,
più di quanta ne abbia avuta io.**

SOMMARIO

INTRODUZIONE	4
Definizione di Sarcopenia.....	4
Eziologia.....	5
Prevalenza	7
Diagnosi	8
OBIETTIVI DEL PROGETTO DI DOTTORATO	15
Obiettivi dello studio di prima linea	15
Obiettivi dello studio di terza linea	15
MATERIALI E METODI	17
Popolazione dello studio di prima linea.....	17
Popolazione dello studio di terza linea	17
Misurazioni della massa muscolare scheletrica	18
Valutazione degli outcome.....	19
Stratificazione dei pazienti	19
Analisi statistica	20
RISULTATI	21
Risultati dello studio di prima linea	21
Risultati dello studio di terza linea	24
DISCUSSIONE	39
CONCLUSIONI	50
ELENCO TABELLE	51
ELENCO FIGURE	52

BIBLIOGRAFIA 53

INTRODUZIONE

La sarcopenia è un disturbo progressivo e generalizzato del tessuto muscolare scheletrico, caratterizzato dalla perdita di forza muscolare, di qualità e quantità della massa muscolare e dal peggioramento delle prestazioni muscolari (1). Sebbene non vi siano criteri diagnostici unanimi, la sarcopenia è associata ad una prognosi peggiore nei pazienti oncologici, indipendentemente dall'istologia e dallo stadio della malattia, oltre che ad un aumentato rischio di sviluppare tossicità durante i trattamenti oncologici (2-4). La prevalenza della sarcopenia è approssimativamente del 20-60% nei pazienti affetti da tumore del colon-retto (5), che rappresenta la terza neoplasia più frequente nel mondo con 1,1 milioni di nuovi casi ogni anno e la seconda causa di morte per cancro (6).

Definizione di Sarcopenia

Una neoplasia è spesso associata al deterioramento della massa muscolare, che può essere dovuto alla sarcopenia e/o alla cachessia (7). La sarcopenia e la cachessia sono frequentemente confuse tra loro e con la malnutrizione, che è dovuta ad un inadeguato apporto energetico, ad un aumentato fabbisogno o ad alterazioni nell'assorbimento dei nutrienti (7,8).

Nel 1989 Rosenberg definì la sarcopenia, dal greco *sarx* (carne) e *penia* (povertà), come la perdita di massa muscolare legata all'età, dopo aver confrontato la sezione della coscia di una donna sedentaria di 64 anni con quella di una donna atletica di 20 anni (9,10). Sebbene la sarcopenia sia solitamente associata all'invecchiamento fisiologico del corpo ed all'età avanzata, questa condizione può instaurarsi a partire dai 30-40 anni (1,7,11).

Non esiste una definizione unanimemente approvata di sarcopenia, ma la più utilizzata è quella proposta dall'European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2) (1), secondo cui si definisce sarcopenia la presenza di bassi valori di tre parametri: forza muscolare, quantità/qualità muscolare e prestazione fisica, quest'ultimo come indicatore di gravità. La sarcopenia è un disturbo progressivo e generalizzato del tessuto muscolare scheletrico, che determina un elevato rischio di cadute e fratture, una riduzione della capacità di svolgere le comuni attività quotidiane, un deterioramento della

qualità della vita ed un peggioramento dello stato di salute (1). Inoltre, la sarcopenia comporta costi elevati per i sistemi sanitari, perché provoca un aumento dei ricoveri e delle cure domiciliari (1). La sarcopenia è primaria quando non è riconoscibile alcuna causa evidente eccetto l'invecchiamento, mentre è definita secondaria quando sono evidenti una o più altre cause (12). Se la sarcopenia si è instaurata da meno di 6 mesi, è considerata una condizione acuta, solitamente correlata ad un disturbo acuto; mentre la sarcopenia che dura da più di 6 mesi è considerata una condizione cronica, spesso associata ad una malattia progressiva e ad un aumentato rischio di mortalità (1).

Al contrario, la cachessia è una manifestazione comune di diverse malattie gravi, come una neoplasia avanzata (13-15). Deriva dal greco *kakos* (cattivo) e *hexus* (stato d'essere/condizione) (1,11) ed è una sindrome multifattoriale caratterizzata da una continua perdita di massa muscolare scheletrica, con o senza perdita di massa grassa, che non può essere completamente invertita dal supporto nutrizionale convenzionale, con progressivo deterioramento funzionale (16). La cachessia neoplastica viene diagnosticata quando i pazienti con tumore avanzato hanno una progressiva perdita di peso corporeo superiore al 5% negli ultimi 6 mesi, o un indice di massa corporea (BMI) inferiore a 20 kg/m² ed una contestuale perdita di peso superiore al 2%, oppure presentano sarcopenia e perdita di peso continua superiore al 2%, in un contesto di scarsa assunzione di cibo e infiammazione sistemica (14). La fisiopatologia della cachessia è rappresentata da un bilancio proteico ed energetico negativo, un catabolismo attivo, anoressia, ridotta assunzione di cibo e da infiammazione sistemica cronica con elevata attività citochinica (7,16).

Mentre la perdita di peso involontaria e l'anoressia sono essenziali per riconoscere la cachessia, il principale criterio diagnostico per identificare la sarcopenia è la presenza di scarsa quantità e qualità della massa muscolare. La sarcopenia può essere presente anche in pazienti con BMI >30kg/m², identificando una condizione di obesità sarcopenica (SO) (4).

Eziologia

Negli adulti sani, i muscoli rappresentano il 60% delle riserve proteiche del corpo (14). Tra i 20 e gli 80 anni c'è una riduzione di circa il 30-50% del numero totale di fibre muscolari e questa perdita è più rapida dopo i 60 anni (17-19).

Il tessuto muscolare è costituito da tre diversi tipi di fibre muscolari. Le fibre di tipo I sono fibre resistenti alla fatica, a contrazione lenta, con maggiore capacità ossidativa, contenuto mitocondriale più elevato e maggiore densità capillare rispetto alle fibre di tipo II, che sono fibre a contrazione rapida e con un'elevata capacità glicolitica. Le fibre di tipo II sono a loro volta suddivise in tipo IIa, che hanno una capacità ossidativa e glicolitica intermedia e sono più resistenti alla fatica rispetto al tipo IIb in cui predomina l'attività glicolitica (17).

Studi istologici sull'uomo hanno mostrato una maggiore perdita correlata all'età di fibre di tipo II a contrazione rapida rispetto alle fibre di tipo I a contrazione lenta, con conseguente diminuzione della potenza muscolare e della forza (17,18). Oltre alla riduzione delle dimensioni e del numero delle fibre muscolari di tipo II, la sarcopenia è caratterizzata da: infiltrazione di tessuto adiposo e connettivo nel muscolo; diminuzione anche delle fibre di tipo I; diminuzione delle cellule satellite; accumulo di nuclei interni, fibre anulari e fibre sfilacciate; disordine dei miofilamenti e delle linee Z; proliferazione del reticolo sarcoplasmatico e del sistema tubolare a T; accumulo di lipofusina e di strutture nemaliniche; diminuzione del numero di unità motorie (14).

L'eziologia della sarcopenia è complessa e coinvolge molti meccanismi interni ed esterni (14,15). I processi interni sono rappresentati dalla riduzione degli ormoni anabolici, come l'ormone della crescita, il testosterone, gli estrogeni ed il fattore di crescita simile all'insulina 1 (IGF1), dall'aumento delle attività apoptotiche nelle miofibre e delle citochine pro-infiammatorie (es. TNF- α , IL -6, IL-1), dallo stress ossidativo dovuto all'accumulo di radicali liberi, dalle alterazioni della funzione mitocondriale all'interno delle cellule muscolari e dalla diminuzione del numero di unità motorie causato da un processo di neurodegenerazione (7,14,15,20). Tra i fattori esterni, la perdita della massa e della funzione muscolare può essere causata dal disuso (es. allettamento, sedentarietà), dal carente apporto di energia, vitamine (come la vitamina D) e proteine, e da malattie acute e croniche (7,14,15,19). Inoltre, nei pazienti oncologici, i prodotti delle cellule tumorali causano un'intensa cascata di citochine, che, a loro volta, innescano una condizione di anoressia progressiva ed inibiscono la sintesi proteica, esacerbando l'atrofia muscolare (15). Okugawa et al. (21) hanno mostrato che un'elevata concentrazione sierica del micro-RNA miR-203 potrebbe rappresentare un fattore di rischio indipendente per la sarcopenia (diagnosticata con un basso indice muscolare del muscolo psoas valutato mediante tomografia computerizzata) nei pazienti affetti da tumore del colon-retto (odds ratio: 5,16, 95% CI: 1,8-

14,8, $p=0,002$) (21). Un'elevata espressione di miR-203 circolante potrebbe essere coinvolta nella sarcopenia inducendo l'apoptosi delle cellule muscolari scheletriche attraverso l'inibizione di BIRC5 (survivina) nei pazienti con tumore del colon-retto (21). Inoltre, nei pazienti oncologici, la perdita di massa muscolare potrebbe anche essere collegata all'inattività muscolare derivante dalla tossicità della chemioterapia e dall'astenia neoplastica (5).

Prevalenza

Nel 1998, in uno dei primi studi sulla sarcopenia, Baumgartner et al. (22) individuarono una prevalenza della sarcopenia tra il 13 ed il 24% nelle persone di età inferiore ai 70 anni, fino a più del 50% negli individui di età superiore agli 80 anni, in una popolazione di 883 individui adulti del New Mexico. Uno studio successivo, condotto su questa stessa popolazione, ha rilevato una prevalenza del 12% nelle persone di età compresa tra 60 e 70 anni e quasi del 30% nelle persone di età superiore agli 80 anni, mediante valutazioni più dirette della massa muscolare rispetto a quelle impiegate nel sondaggio precedente (23).

Più recentemente, uno studio francese su 1445 volontari sani ha identificato una prevalenza della sarcopenia che va dal 9%, nei soggetti di 45 anni, al 64,3% nei soggetti di età superiore agli 85 anni (24). Una meta-analisi ha stimato che la prevalenza della sarcopenia variava sostanzialmente tra i singoli studi, dallo 0,2% all'86,5%, a seconda della classificazione e dei cut-off utilizzati (11). Al contrario, la prevalenza complessiva della sarcopenia variava tra il 10% e il 27% (dall'8% al 36% negli individui <60 anni e dal 10% al 27% negli individui ≥60 anni) (11).

Per quanto riguarda i pazienti oncologici, alcune analisi riportano che il 15-50% è sarcopenico ed il 25-80% è cachettico (7). A seconda dell'istologia e dello stadio della neoplasia, la prevalenza della sarcopenia varia notevolmente; ad esempio, la sarcopenia è stata diagnosticata nel 30%-65% dei pazienti con tumore del pancreas (25,26); nel 15,9%-66,9% delle donne con carcinoma mammario (27,28); nel 32,7%-89% dei pazienti con tumore gastrico (29-31); nel 27,5% dei pazienti con epatocarcinoma avanzato (32); nel 52,5%-54,5% dei pazienti con carcinoma a cellule renali metastatico (33,34); nel 20-60% dei pazienti con neoplasia del colon-retto (5,35,36).

Questa estrema variabilità tra i diversi studi dipende dall'assenza di omogeneità nella valutazione del tessuto muscolare per identificare una condizione di sarcopenia.

Diagnosi

Sebbene la sarcopenia sia una condizione clinica sempre più studiata, non esistono ancora criteri unanimi per la sua diagnosi.

Diversi gruppi di esperti, tra cui l'European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2) (1), l'International Working Group on Sarcopenia (19,37), la Society on Sarcopenia, Cachexia, and Wasting Disorders (38), l'ESPEN (European Society of Parenteral and Enteral Nutrition) Special Interest Group (14), la Foundation for the National Institutes of Health (FNIH) (39), e l'Asian Working Group for Sarcopenia (AWGS) (40), hanno proposto criteri diagnostici [Tabella 1].

Tabella 1: Cut-off per la diagnosi di sarcopenia proposti dai gruppi di esperti

Gruppo di Lavoro	Misure diagnostiche		Cut off
EWGSOP2 (1) (2019)	Scarsa forza	Grip Strength	< 27 kg maschi; < 16 kg femmine
		Chair stand	> 15 s per cinque alzate
	Scarsa massa muscolare	ASM con DEXA	< 20 kg maschi; < 15 kg femmine
		ASM/altezza ² con DEXA	< 7 kg/m ² maschi; < 5.5 kg/m ² femmine
		Gait speed	≤ 0.8 m/s
		SPPB	≤ 8 punti

	Scarsa performance muscolare	TUG	≥ 20 s
		Test del cammino di 400 m	Mancato completamento o $\geq$ 6 minuti per il completamento
International Working Group on Sarcopenia (19) (2011)	Gait speed		< 1 m/s
	ASM/ altezza ² con DEXA		< 7.23 kg/m ² maschi; < 5.67 kg/m ² femmine
Society on Sarcopenia, Cachexia and Wasting (38) (2011)	Gait speed		< 1 m/s
	6-minute walk test		< 400 m
	ASM/ altezza ² con DEXA		> 2 deviazioni standard al di sotto dei valori degli individui sani di età compresa tra 20 e 30 anni dello stesso gruppo etnico.
ESPEN Special Interest Group (14) (2010)	Gait speed		< 0.8 m/s
	Indice di Massa Muscolare Scheletrica con la BIA		≥ 2 deviazioni standard al di sotto della media misurata in giovani adulti dello stesso sesso ed etnia (62)
Foundation for the National Institutes of Health (39) (2014)	Grip Strength		< 26 kg maschi; < 16 kg femmine
	ASM/ altezza ² con DEXA corretto per il BMI		< 0.789 maschi; < 0.512 femmine

Asian Working Group for Sarcopenia (40) (2014)	Grip Strength	< 26 kg maschi; < 18 kg femmine
	Gait speed	< 0.8 m/s
	ASM/ altezza ² con DEXA	< 7.0 kg/m ² maschi; < 5.4 kg/m ² femmine
	ASM/ altezza ² con BIA	< 7.0 kg/m ² maschi; < 5.7 kg/m ² femmine

Grip strength: forza di stretta di mano; Chair stand test: test di alzata dalla sedia; ASM: Appendicular Skeletal Mass; Gait speed: test di velocità di camminata; SPPB: Short Physical Performance Battery; TUG: Timed-Up and Go; DEXA: Dual-Energy X-ray Absorptiometry; BIA: Body Impedance Assessment

Attualmente i criteri diagnostici più comunemente utilizzati sono quelli proposti dall'EWGSOP2 (1). La sarcopenia viene sospettata quando è documentata una scarsa forza muscolare, ma la diagnosi è confermata da una scarsa quantità o qualità muscolare. La sarcopenia è considerata grave quando si osserva una inadeguata prestazione muscolare. EWGSOP2 raccomanda l'uso del questionario SARC-F a 5 voci per valutare i segni auto-riferiti del paziente che sono caratteristici della sarcopenia (1). Il SARC-F indaga la percezione della forza, la capacità di deambulazione, l'alzarsi da una sedia, il salire le scale e le esperienze di cadute del paziente ed è utile per individuare le persone a rischio di esiti avversi della sarcopenia (punteggio SARC-F ≥ 4) (41,42). Sebbene questo questionario identifichi principalmente casi gravi, poiché ha un'elevata specificità, ma una sensibilità da bassa a moderata di prevedere una scarsa forza muscolare (43,44), l'EWGSOP2 considera il SARC-F un metodo economico e conveniente per identificare individui con probabile sarcopenia (1).

La forza muscolare può essere valutata misurando la forza di presa della mano ("grip strength") con un dinamometro portatile calibrato. La forza di presa della mano correla moderatamente con la forza in altri compartimenti corporei ed è un potente predittore degli outcome del paziente (45-47). Si tratta di un test semplice ed economico, consigliato per l'uso di routine nella pratica ospedaliera (1).

Altre tecniche validate sono il “chair stand test”, che valuta la forza muscolare delle gambe misurando il tempo necessario ad un paziente per alzarsi cinque volte da una posizione seduta senza usare le braccia (1), ed il “30-second chair stand test”, che consiste nel contare manualmente il numero totale di cicli “sit-stand-sit” (passaggio di posizione seduta-eretta-seduta) completati durante i 30 secondi del test (48).

La performance fisica è correlata alla deambulazione e rappresenta la funzionalità dell'intero corpo, coinvolgendo sia i muscoli, che il sistema nervoso centrale e periferico (1). Questo parametro può essere valutato mediante il test della velocità dell'andatura (“gait speed test”, ovvero il test della velocità di camminata abituale di 4 m), il test “Timed-Up and Go” (ai pazienti viene chiesto di alzarsi da una sedia di altezza standard, camminare fino a un segnale a 3 m di distanza, girarsi, camminare indietro e sedersi di nuovo), la “Short Physical Performance Battery” (la SPPB è un test composito che include la valutazione della velocità dell'andatura, un test di equilibrio ed il chair stand test) e il test del cammino di 400 m (ai partecipanti viene chiesto di completare 20 giri da 20 m, ogni giro il più velocemente possibile, e sono consentite fino a due soste durante la prova) (1,5,48).

La massa muscolare, che è il parametro più importante per la diagnosi della sarcopenia, può essere studiata utilizzando la Bioimpedenziometria (BIA - Body Impedance Assessment), una tecnica a basso costo e non invasiva, che applica una corrente elettrica attraverso il corpo. La BIA si basa sulla diversa conduttività elettrica dei tessuti adiposo e muscolare, dato che il tessuto muscolare è più ricco di acqua rispetto al tessuto adiposo e, quindi, permette più facilmente il passaggio della corrente elettrica (49). Norman et al. (50) hanno dimostrato che i parametri di impedenza (la resistenza, che è la diminuzione della tensione che dipende dalla tendenza di un corpo ad opporsi al passaggio di una corrente elettrica, e la reattanza, che è il ritardo nel flusso di corrente misurato come sfasamento, che riflette le proprietà dielettriche), normalizzati per l'altezza del paziente, sono correlati alla forza della presa della mano e alla funzione muscolare. Con la tecnica BIA si possono osservare errori di misurazione dovuti ad alterazioni dello stato di idratazione, di esercizio muscolare, di assunzione di cibo, oppure in presenza di edema dei tessuti molli (49) e possono esserci discrepanze tra le diverse popolazioni a causa dell'età e dell'etnia (1). Mourtzakis et al. (51) hanno scoperto che la BIA può sovra- o sottostimare la massa magra rispetto alla Dual-Energy X-ray Absorptiometry (DEXA); infatti, in 21 su 50 pazienti oncologici, cambiamenti

significativi della massa magra, rilevati nel tempo con la metodica DEXA, erano al di sotto dei limiti di rilevamento della BIA.

I test non di imaging non sono sempre accurati e i risultati possono essere anomali per ragioni non correlate alla sarcopenia, come disturbi ortopedici, condizioni neurologiche (ad esempio depressione o stato mentale alterato), disfunzione d'organo e assunzione di diversi farmaci, che possono contribuire a risultati errati (49).

Tra gli esami di imaging, la DEXA è una tecnica di proiezione 2D, che può stimare la massa scheletrica appendicolare (ASM - Appendicular Skeletal Mass) utilizzando software disponibili in commercio (49). La definizione operativa iniziale di sarcopenia proposta da Baumgartner et al (22) era basata sull'ASM misurata mediante DEXA. La sarcopenia è stata definita come un rapporto $ASM (kg) / altezza^2 (m^2)$ inferiore a due deviazioni standard al di sotto della media di un gruppo di riferimento giovane (22). La capacità della DEXA di misurare in modo accurato e preciso la composizione magra, grassa e minerale in vari compartimenti corporei è stata ampiamente validata, ma la tomografia computerizzata (TC) e la risonanza magnetica (RM) offrono misurazioni più dettagliate di regioni o tessuti specifici, come ad esempio il tessuto adiposo viscerale o l'infiltrazione di grasso nei tessuti (52). Sebbene la DEXA possa avere risultati distorti a causa della bassa differenziazione tra acqua e tessuto magro privo di ossa, può essere scelta come tecnica d'esame della composizione corporea, poiché l'esposizione alle radiazioni è bassa e la DEXA è più accessibile ed economica rispetto alla TC o alla RM (37,52).

Anche l'ecografia è stata utilizzata in diversi studi per valutare la quantità e la qualità del muscolo, ma questa procedura presenta molte limitazioni che coinvolgono la tecnica (p.e. la riproducibilità del posizionamento del trasduttore o della compressione del muscolo), il paziente (p.e. l'habitus corporeo) e il muscolo stesso (p.e. riposo vs contrazione) (49).

Nonostante un costo più elevato rispetto a BIA, DEXA ed ecografia, la TC e la RM sono considerati gli esami più accurati per valutare la composizione corporea (1,37,49,53). Infatti, la TC e la RM misurano con precisione l'area e il volume della sezione trasversale muscolare, il tessuto adiposo sottocutaneo e la densità muscolare, che è un parametro correlato ai depositi lipidici intramuscolari (54). Mentre la TC determina una maggiore esposizione alle radiazioni rispetto alla DEXA, la RM non comporta esposizione alle radiazioni, ma presenta una complessità tecnica e dei costi maggiori e non è applicabile a soggetti con dispositivi metallici impiantati, come protesi metalliche e pacemaker (37).

La TC e la RM possono valutare la quantità e la qualità del muscolo attraverso diversi metodi, tra cui l'analisi di immagini in sezione trasversale a livello addominale (51,55), a metà della coscia (56,57) e del muscolo psoas (58).

I dati forniti dall'analisi di un singolo muscolo sentinella non sono proposti da nessun panel di esperti. Gli studi sui singoli muscoli rappresentano una minoranza (~6%) degli studi quantitativi sulla massa muscolare e la stragrande maggioranza dei lavori accademici sulla sarcopenia non contiene alcun suggerimento che un singolo muscolo possa fungere da sentinella per rappresentare la massa muscolare dell'intero corpo (58). Ad esempio, la scelta dello psoas come indicatore della massa muscolare totale del corpo non è stata validata in letteratura, ma è unicamente semplice e conveniente. Inoltre, questo muscolo non ha una forma simmetrica e la sua valutazione sembrerebbe poco attendibile (58,59).

La maggior parte dei ricercatori ha preferito indagare mediante TC l'area trasversale totale dei muscoli lombari per diagnosticare la sarcopenia nei pazienti oncologici. La TC, oltre a fornire misurazioni pratiche e precise della composizione corporea, è diventata uno strumento diagnostico di routine per la diagnosi, la stadiazione e la rivalutazione in corso di trattamento della malattia neoplastica (1,5,49). Per di più le scansioni TC sono più accessibili rispetto ad altre tecniche; infatti, nel 2020 i tipi di tecnologia medica più comuni nell'UE erano gli scanner TC (circa 10.400 rispetto a 7.500 unità RM) ed il maggior numero di esami strumentali è stato rappresentato dalle TC (https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Healthcare_resource_statistics_-_technical_resources_and_medical_technology#Availability_of_medical_technology).

La valutazione del tessuto adiposo e della massa magra a livello della terza vertebra lombare (L3) risulta essere fortemente predittiva della massa grassa e magra dell'intero corpo (51,55). Il metodo standard per misurare la massa muscolare è l'indice di massa muscolare scheletrica (SMI - Skeletal Muscle Index), che è il rapporto tra l'area in cm² della sezione trasversale di tutti i muscoli scheletrici a livello di L3 (muscoli psoas, erector spinae, quadrato dei lombi, trasverso dell'addome, obliqui interni ed esterni, retto dell'addome) ed il quadrato dell'altezza in m² (2,4).

Tutti i muscoli scheletrici nella scansione sono identificati anatomicamente con Unità Hounsfield (HU) predefinite da -29 a +150 HU, mentre i tessuti adiposi sottocutanei e viscerali sono identificati anatomicamente da -190 a -30 HU e da -150 a -50 HU, rispettivamente (60,61).

La maggior parte degli studi hanno utilizzato i cut-off dell'indice SMI proposti da Prado (4), stimati mediante scansioni TC su pazienti oncologici obesi ($<52,4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ per i maschi e $<38,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ per le femmine) ed i cut-off presentati da Martin (2) ($< 43 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ per gli uomini con BMI $<25 \text{ kg}/\text{m}^2$, $<53 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ per gli uomini con BMI $\geq 25 \text{ kg}/\text{m}^2$ e $<41 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ per le donne indipendentemente dal BMI), che sono più recenti dei parametri di Prado e sono basati sul sesso e sul BMI, quindi possono essere utilizzati anche in pazienti sottopeso, normopeso o sovrappeso, a differenza dei valori Prado, che sono specifici per i pazienti obesi. Martin ha anche proposto dei cut-off di HU per determinare una bassa attenuazione del muscolo scheletrico (MA), che è un parametro di infiltrazione di grasso nel tessuto muscolare ($<41 \text{ HU}$ con BMI $<25 \text{ kg}/\text{m}^2$ e $<33 \text{ HU}$ con BMI $\geq 25 \text{ kg}/\text{m}^2$, indipendentemente dal sesso) (2).

OBIETTIVI DEL PROGETTO DI DOTTORATO

L'obiettivo del nostro progetto era quello di valutare nei pazienti affetti da tumore del colon-retto metastatico l'impatto delle caratteristiche del tessuto muscolare sulla sopravvivenza, il tasso di risposta e le tossicità. Abbiamo condotto due differenti studi retrospettivi su pazienti in trattamento chemioterapico standard di prima linea e su pazienti in trattamento di terza linea con Trifluridina/Tipiracil (TAS102) o Regorafenib.

Obiettivi dello studio di prima linea

L'obiettivo primario di questo primo studio era l'associazione tra sarcopenia basale, stimata prima di iniziare la chemioterapia standard di prima linea, e la sopravvivenza globale (OS - Overall Survival) nei pazienti affetti da tumore del colon-retto avanzato. Obiettivi secondari dello studio erano la correlazione tra sarcopenia basale ed il tasso di risposte obiettive (ORR - Objective Response Rate) e lo sviluppo di effetti collaterali al trattamento antineoplastico nei primi quattro cicli di terapia. Un ulteriore obiettivo era l'associazione tra la perdita di massa muscolare scheletrica (SML - Skeletal Muscle Loss) alla prima rivalutazione strumentale di malattia e l'OS. Abbiamo esaminato, inoltre, la relazione tra sarcopenia ed età, BMI, stadio di malattia al momento della diagnosi ed il rapporto tra neutrofili e linfociti (NLR - Neutrophils/Lymphocytes Ratio) come indice di infiammazione.

Obiettivi dello studio di terza linea

L'obiettivo di questo secondo studio era di valutare l'impatto della sarcopenia basale e dell'attenuazione muscolare (MA) basale, valutate prima di iniziare la terapia di terza linea, su OS, sopravvivenza libera da progressione (PFS - Progression Free Survival), ORR e tossicità (ritardo del ciclo, riduzione della dose e tossicità moderate/gravi) in pazienti con tumore del colon-retto metastatico in terapia di terza linea con Regorafenib o TAS-102. Abbiamo esplorato, inoltre, la relazione tra le caratteristiche muscolari ed età, sesso, BMI ed indici infiammatori emotochimici. Altri obiettivi di questo studio erano l'associazione tra il

tipo di terapia di terza linea e la SML > 5% alla prima valutazione TC, il potenziale effetto della SML su OS e ORR e la correlazione tra perdita di peso $\geq 8\%$ alla prima rivalutazione con OS, ORR e tipo di terza linea.

MATERIALI E METODI

Popolazione dello studio di prima linea

L'analisi includeva 56 pazienti con tumore del colon-retto avanzato, che hanno ricevuto chemioterapia standard di prima linea a base di fluoropirimidine, oxaliplatino o irinotecano, anti-EGFR (anti-Epidermal Growth Factor Receptor) se RAS wild type o Bevacizumab, tra il 2014 ed il 2017 presso l'Unità Operativa Complessa di Oncologia Medica dell'Azienda Ospedaliera Federico II di Napoli e le cui scansioni TC, eseguite prima dell'inizio della prima linea e poi alla prima rivalutazione della malattia, erano disponibili nel nostro archivio. Tutti i pazienti avevano firmato in calce alla cartella clinica il consenso informato all'uso dei dati personali a fini scientifici ai sensi del D.Lgs. n.196/2003 relativo alla privacy. Questo studio retrospettivo è stato approvato da un comitato di revisione dell'Università Federico II di Napoli ed è stato condotto in accordo con la Dichiarazione di Helsinki del 2013.

Popolazione dello studio di terza linea

Abbiamo esaminato retrospettivamente 22 pazienti consecutivi con tumore del colon-retto avanzato, che avevano ricevuto terapia di terza linea con Regorafenib o Trifluridina/Tipiracil (TAS-102) dal 2016 al 2021 presso l'Unità di Oncologia Medica dell'Azienda Ospedaliera Federico II di Napoli e le cui scansioni TC, eseguite prima dell'inizio della terza linea e poi alla prima rivalutazione della malattia, erano disponibili nel nostro archivio. Il Regorafenib (un inibitore orale delle protein-chinasi coinvolte nell'angiogenesi tumorale, nell'oncogenesi e nel microambiente tumorale) era stato prescritto alla dose di 160 mg una volta al giorno nei giorni 1-21 di ciascun ciclo di 28 giorni (63) o alla dose iniziale di 80 mg al giorno con aumento settimanale della dose fino a una dose target di 160 mg (64). Il TAS-102 (una combinazione di Trifluridina, un analogo dell'acido nucleico a base di timidina, e Tipiracil cloridrato, un inibitore della timidina

fosforilasi) è stato somministrato per via orale due volte al giorno alla dose di 35 mg/m², 5 giorni a settimana, con 2 giorni di riposo, per 2 settimane, seguiti da un riposo di 14 giorni e ripetuto ogni 4 settimane (65). Tutti i pazienti avevano avuto una precedente progressione della malattia durante il trattamento con fluoropirimidine, oxaliplatino o irinotecano, anti-VEGF (anti-Vascular Endothelial Growth Factor) e/o anti-EGFR in caso di RAS wild-type. Lo studio è stato condotto in conformità con la Dichiarazione di Helsinki del 2013 ed è stato approvato con decisione n. 446/21 dal Comitato Etico dell'Università Federico II di Napoli il 12 gennaio 2022.

Misurazioni della massa muscolare scheletrica

Le scansioni TC sono state eseguite al basale prima di iniziare la terapia di prima o di terza linea ed alla prima rivalutazione di malattia. Le immagini sono state analizzate da un radiologo specializzato in ambito addominale. I muscoli (psoas, erector spinae, quadrato dei lombi, trasverso dell'addome, obliqui interni ed esterni, retto dell'addome) sono stati quantificati entro un intervallo di unità Hounsfield (HU) compreso tra -29 e 150 HU e valutati su immagini TC assiali pre-contrasto a livello della terza vertebra lombare, con uno spessore della sezione di 5 mm, utilizzando il software open source Horos (versione 3.3.6) (51,55). La sarcopenia è stata valutata con l'indice di massa scheletrica [SMI = area della sezione trasversale di tutti i muscoli scheletrici a livello di L3 in cm²/(altezza in m)²] (2,4,5,51). Abbiamo utilizzato i cut-off proposti da Martin (2) per le misurazioni della massa muscolare scheletrica. La sarcopenia è stata diagnosticata con SMI <43 cm²/m² per gli uomini con BMI <25 kg/m², <53 cm²/m² per gli uomini con BMI ≥25 kg/m² e <41 cm²/m² per le donne indipendentemente dal BMI (2). Nello studio di terza linea, in cui abbiamo misurato anche l'attenuazione muscolare, un basso valore di questo parametro, causato dall'infiltrazione di grasso nel tessuto muscolare, è stato definito da valori <41 HU con BMI <25 kg/m² e <33 HU con BMI ≥25 kg/m², indipendentemente dal sesso (2). Una perdita di massa muscolare scheletrica, rilevata tra la TC basale e quella di prima rivalutazione, ≥5% e >5%, per lo studio di prima e terza linea rispettivamente, è stata considerata indicativa di un deterioramento della condizione muscolare (66,67). Abbiamo indicato un calo ponderale

≥ 8% alla prima rivalutazione di malattia come possibile fattore di rischio per una prognosi peggiore (2).

Valutazione degli outcome

Per valutare l'impatto della sarcopenia e della bassa MA, l'OS è stata calcolata dall'inizio della terapia di prima o terza linea fino alla morte o fino all'ultima visita ambulatoriale del paziente; mentre la PFS è stata misurata dall'inizio della terapia di terza linea fino alla progressione della malattia o al decesso. Al contrario, per valutare l'impatto della SML e della perdita di peso rilevati al momento della prima rivalutazione di malattia, l'OS è stata calcolata dalla data della TC alla prima rivalutazione della malattia fino alla morte o fino all'ultima visita ambulatoriale.

Lo stato della malattia è stato determinato utilizzando i criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi (RECIST) versione 1.1. Le tossicità sono state analizzate durante i primi quattro cicli di terapia, per quanto riguarda lo studio di prima linea, e durante i primi due o tre cicli di terapia, per quanto riguarda lo studio di terza linea, cioè tra la TC basale e quella di rivalutazione. Le tossicità sono state classificate secondo i Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) versione 4.0.

Stratificazione dei pazienti

I pazienti sono stati classificati come segue: sesso (maschi vs femmine); età (<70 vs ≥70 anni nello studio di prima linea e <75 vs ≥75 anni nello studio di terza linea) e BMI (sottopeso <18,5 kg/m²; peso normale ≥18,5 e < 25 kg/m²; sovrappeso 25-30 kg/m² e obeso > 30 kg/m²). Abbiamo analizzato i seguenti esami del sangue come marcatori infiammatori: emoglobina (<12 g/dl vs ≥12 g/dl); globuli bianchi (<10.000/mm³ vs ≥10.000/mm³); linfociti (<1200/mm³ vs ≥1200/mm³); rapporto neutrofili/linfociti (NLR, <3 vs ≥3); lattato deidrogenasi (LDH, <400 mU/ml vs ≥400 mU/ml); albumina (<3 g/dl vs ≥3 g/dl) (68).

Analisi statistica

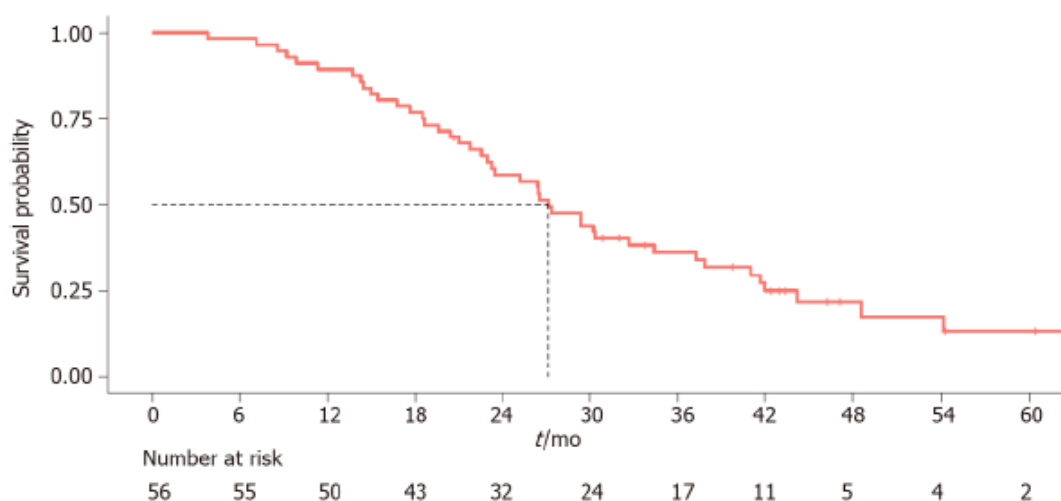
Tutte le analisi statistiche sono state eseguite da uno statistico biomedico utilizzando la piattaforma statistica R (ver. 4.1.2). Le caratteristiche demografiche e cliniche delle coorti sono state descritte utilizzando statistiche descrittive standard: media $\pm$ deviazione standard (SD) con intervallo o mediana [25°; 75° percentile] con intervallo in caso di variabili numeriche e frequenze assolute con percentuali in caso di fattori categoriali. Le differenze tra i gruppi sono state, di conseguenza, valutate utilizzando il test t per campioni indipendenti, il test U di Mann-Whitney o il test esatto di Fisher. Gli outcome di tempo all'evento (OS e PFS) sono stati descritti utilizzando le curve di sopravvivenza stimate utilizzando il metodo Kaplan-Meier ed il log-rank test è stato utilizzato per quantificare l'evidenza delle differenze tra i gruppi. Sono stati utilizzati modelli di regressione di Cox univariata per stimare gli Hazard Ratio (HR) con i corrispondenti intervalli di confidenza al 95% (IC al 95%).

RISULTATI

Risultati dello studio di prima linea

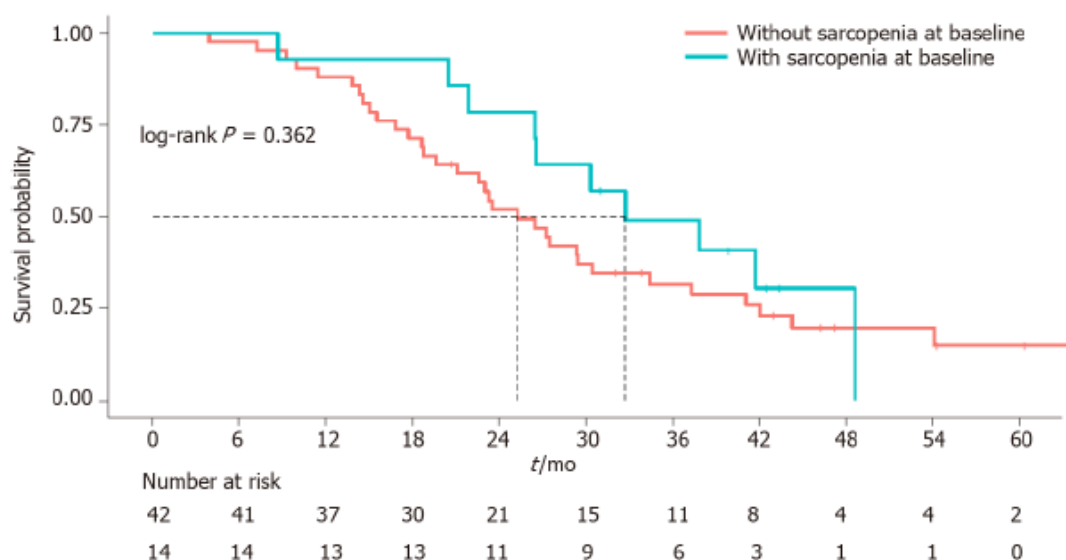
Nello studio di prima linea abbiamo esaminato 56 pazienti affetti da tumore del colon-retto avanzato, trattati secondo le linee guida internazionali previste per la prima linea chemioterapica. 14 pazienti (25%) sono risultati sarcopenici alla TC basale (7/33 maschi; 7/23 femmine). Il follow up medio è stato di 26.8 mesi (3.8-66.8) e la sopravvivenza globale media è stata di 27.2 mesi (95% CI 23.3-37.3) [Figura 1].

Figura 1: Sopravvivenza globale nello studio di prima linea



La sarcopenia non è risultata correlata con l'OS [Figura 2] (HR 0.72 95% CI 0.35-1.47, $p=0.362$), tuttavia, la sopravvivenza mediana è stata di 32.7 mesi nel gruppo di pazienti con sarcopenia, mentre di 25.2 mesi nel gruppo senza sarcopenia al basale.

Figura 2: Correlazione tra sarcopenia e sopravvivenza globale nello studio di prima linea



L'età media dei pazienti era 67 anni (37-85); 20 su 56 pazienti (35.7%) avevano almeno 70 anni e, di questi, 5 erano sarcopenici al basale (5/14). I pazienti risultavano distribuiti nelle categorie di BMI come di seguito: 0% sottopeso, 37.5% normopeso, 39.3% sovrappeso e 23.2% obesi. Alla TC basale è stata riscontrata una condizione di sarcopenia in 6 pazienti su 21 normopeso (28.6%), 6 su 22 sovrappeso (27.3%) e 2 su 13 obesi (15.4%).

Al momento della diagnosi, 23 pazienti (41.1%) presentavano uno stadio II o III di malattia secondo la classificazione pTNM e solo successivamente hanno sviluppato metastasi a distanza; al contrario, 33 pazienti (58.9%) avevano ricevuto diagnosi nella fase metastatica fin dall'inizio.

18 pazienti (32.1%) avevano un NLR ≥ 3 .

Nessuna correlazione statistica è stata riscontrata tra sarcopenia basale ed età ($p=1$), BMI ($p=0.728$), stadio alla diagnosi ($p=0.355$) e rapporto neutrofili/linfociti ($p=0.751$) [Tabella 2].

Tabella 2: Correlazione tra sarcopenia, età, BMI, stadio alla diagnosi, NLR, tossicità e risposta al trattamento nello studio di prima linea

	Sarcopenia			p value
	Totale	No	Sì	
Età				1
≥ 70 anni	20 (35.7)	15 (35.7)	5 (35.7)	
BMI (kg/m²)				0,728
18.5-24.9	21 (37.5)	15 (35.7)	6 (42.9)	

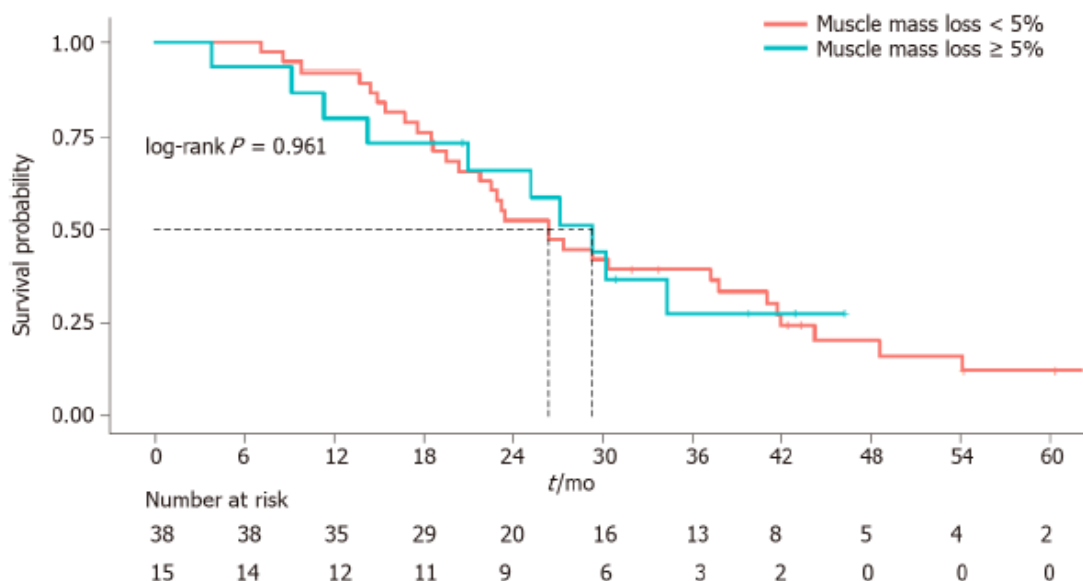
25-30	22 (39.3)	16 (38.1)	6 (42.9)	
>30	13 (23.2)	11 (26.2)	2 (14.3)	
Stadio alla diagnosi				0,355
TNM 2/3	23 (41.1)	19 (45.2)	4 (28.6)	
TNM 4	33 (58.9)	23 (54.8)	10 (71.4)	
Rapporto Neutrofili/Linfociti (NLR)				0,751
≥3	18 (32.1)	13 (31)	5 (35.7)	
Tossicità durante i primi quattro cicli di chemioterapia				
≥ Una riduzione di dose	17 (30.4)	13 (31)	4 (28.6)	1
Diarrea G≥2	10 (17.9)	8 (19)	2 (14.3)	1
Neutropenia G≥3/4	11 (19.6)	8 (19)	3 (21.4)	1
Risposta al trattamento				0,221
Risposta parziale/completa	27 (48.2)	18 (42.9)	9 (64.3)	

4 su 14 (28.6%) pazienti sarcopenici e 13 su 42 (31%) pazienti non sarcopenici hanno avuto almeno una riduzione del dosaggio dei chemioterapici durante i primi quattro cicli di terapia; differenza statisticamente non significativa ($p=1$) [Tabella 2].

27 pazienti (48.2%) hanno ottenuto risposta parziale o completa, 24 pazienti (42.8%) hanno presentato stabilità di malattia e 5 pazienti (8.9%) hanno riportato progressione di malattia come migliore risposta al trattamento di prima linea. Non è stata evidenziata nessuna correlazione tra il tasso di risposta e la sarcopenia basale ($p=0.221$) [Tabella 2].

Alla prima rivalutazione strumentale di malattia, una perdita di massa muscolare scheletrica ≥5% è stata riscontrata in 17 pazienti (30.3%); 3 di questi erano già sarcopenici alla TC basale, mentre 7 lo sono diventati. Non è emersa alcuna associazione significativa tra perdita di massa muscolare e OS ($p= 0.961$) [Figura 3].

Figura 3: Correlazione tra perdita di massa muscolare scheletrica e sopravvivenza globale nello studio di prima linea



Risultati dello studio di terza linea

L'età media $\pm$ DS (Deviazione Standard) era $67,7 \pm 9,8$ (49,7-84,9); 5/22 (22,73%) pazienti avevano un'età ≥ 75 anni. 12/22 (54,5%) pazienti hanno ricevuto Regorafenib, mentre 10/22 (45,5%) TAS102. La durata mediana della terza linea è stata di 2,9 mesi (1,33-25,7) per Regorafenib rispetto a 4,8 mesi (2,0-17,4) per TAS-102. Le caratteristiche dei pazienti sono riportate nella **Tabella 3**.

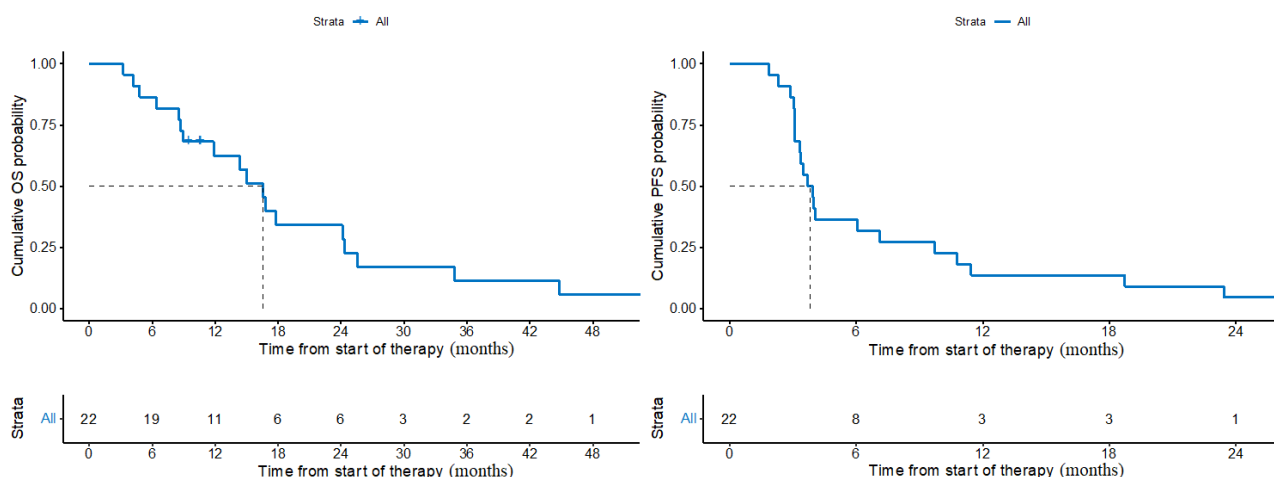
Tabella 3: Caratteristiche dei pazienti nello studio di terza linea

	Totale (n=22; 100%)	Regorafenib (n=12; 54.5%)	TAS-102 (n=10; 45.5%)
Età all'inizio della terza linea	67.7 $\pm$ 9.8 (49.7 to 84.9)	68.1 $\pm$ 10.6 (49.7 to 84.6)	67.1 $\pm$ 9.3 (55.0 to 84.9)
Sesso			
Femmine	11 (50)	6 (50)	5 (50)
Maschi	11 (50)	6 (50)	5 (50)
Sede tumore primitivo			

Colon destro+flessura epatica	7 (31.8)	3 (25)	4 (40)
Colon sinistro+flessura splenica	4 (18.2)	3 (25)	1 (10)
Sigma	7 (31.8)	3 (25)	4 (40)
Retto	4 (18.2)	3 (25)	1 (10)
Stadio alla prima diagnosi			
Limitato	13 (59.1)	7 (58.3)	6 (60)
Metastatico	9 (40.9)	5 (41.7)	4 (40)
Stato di KRAS			
Mutato	14 (63.6)	8 (66.7)	6 (60)
Wild Type	8 (36.4)	4 (33.3)	4 (40)
Durata della terza linea (mesi)			
	3 [2.5; 8]	2.9 [2.5; 5.7]	4.8 [2.5; 12.1]
	(1.3 to 25.7)	(1.33 to 25.7)	(2.0 to 17.4)
Numero di cicli dall'inizio della terza linea alla prima rivalutazione di malattia			
3 cycles	20 (90.9)	10 (83.3)	10 (100)
2 cycles	2 (9.1)	2 (16.7)	0 (0)
Tempo dall'inizio della prima linea all'inizio della terza linea (mesi)			
	20.4	18.9	24.1
	[15.8; 33.3]	[15.6; 32.3]	[16; 36.2]
	(8.9 to 45.7)	(13.1 to 45.7)	(8.9 to 38.0)

L'OS mediana è stata di 16,5 mesi (IC al 95%: da 11,9 a 25,5 mesi), mentre la PFS mediana è stata di 3,8 mesi (IC al 95%: da 3,3 a 9,7 mesi) [Figura 4].

Figure 4: OS e PFS nello studio di terza linea



9/22 (40,9%; 6 M, 3 F) pazienti erano sarcopenici e 6/20 (30%; 2 M, 4 F) pazienti avevano una bassa MA alla TC basale [Tabella 4]. Non è stato possibile calcolare la MA per due pazienti a causa della scarsa qualità delle immagini TC. Le misurazioni della composizione corporea sono mostrate nella Tabella 4.

Tabella 4: Misurazioni della composizione corporea nello studio di terza linea

	Totale (n=22; 100%)	Regorafenib (n=12; 54.5%)	TAS-102 (n=10; 45.5%)
Sarcopenia basale	9/22 (40.9)	4/12 (33.3)	5/10 (50)
Sarcopenia alla 1^a rivalutazione	11/22 (50)	6/12 (50)	5/10 (50)
Bassa MA al basale *	6/20 (30)	5/12 (41.7)	1/8 (12.5)
Bassa MA alla 1^a rivalutazione *	8/20 (40)	6/12 (50)	2/8 (25)
Perdita di peso ≥8%	4/22 (18.2)	4/12 (33.3)	0/10 (0)
BMI basale <25kg/m²	1/22 (4.5)	0/12 (0)	1/10 (10)
BMI alla 1^a rivalutazione <25kg/m²	3/22 (13.6)	2/12 (16.7)	1/10 (10)

SML >5%

8/22 (36.4)

6/12 (50)

2/10 (20)

MA: Muscle Attenuation; BMI: Body Mass Index; SML: Skeletal muscle loss.

* Non è stato possibile calcolare la MA per due pazienti a causa della scarsa qualità delle immagini TC.

La sarcopenia basale non è risultata associata alla OS (11,9 vs 16,8 mesi, sarcopenici vs non sarcopenici, rispettivamente; HR: 1,78 IC 95% da 0,69 a 4,59; $p=0,231$) [Figura 5], alla PFS (3,37 vs 3,93 mesi, sarcopenici vs non sarcopenici rispettivamente; HR: 1,31 IC 95% da 0,54 a 3,18; $p=0,541$) [Figura 5] ed alla risposta al trattamento ($p=0,644$) [Tabella 5].

Figura 5: Correlazione tra sarcopenia basale, OS e PFS nello studio di terza linea

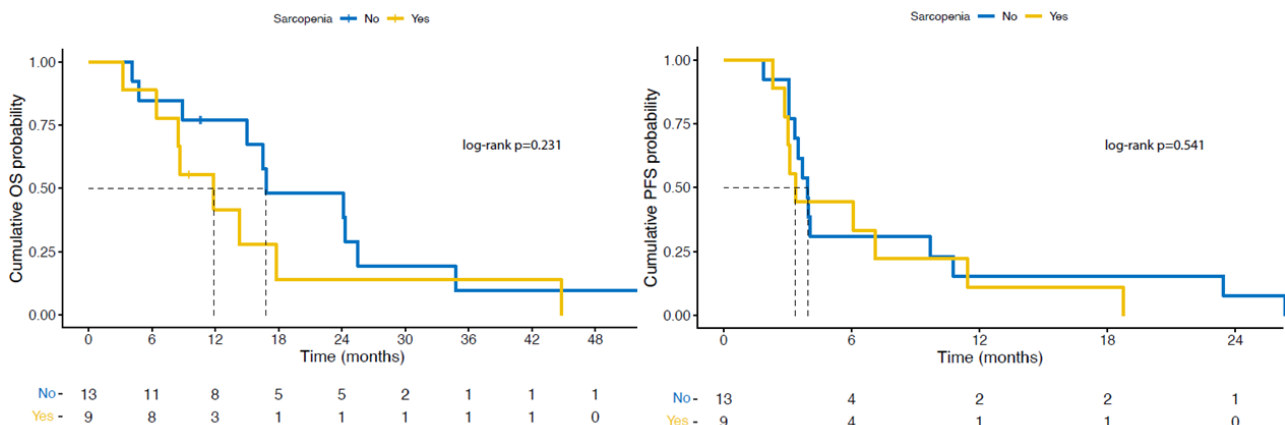


Tabella 5: Correlazione tra la sarcopenia basale e la risposta al trattamento nello studio di terza linea

Sarcopenia (n=22; 100%)			
ORR	No (n=13; 59.1%)	Sì (=9; 40.9%)	pvalue
			0.644
PR	1 (7.7)	0 (0)	
SD	3 (23.1)	4 (44.4)	
PD	9 (69.2)	5 (55.6)	

ORR: objective response rate; PR: partial response; SD: stable disease; PD: progressive disease.

Anche per una bassa MA non è emersa un'associazione con la OS (16,8 vs 11,9 mesi, bassa vs normale MA, rispettivamente; $p=0,172$) (Figura 3), la PFS (3,3 vs 3,8 mesi, bassa vs

normale MA, rispettivamente; $p=0,6$) (Figura 3) e la risposta al trattamento ($p=1$) [Tabella 6].

Figura 6: Correlazione tra bassa MA basale, OS e PFS nello studio di terza linea

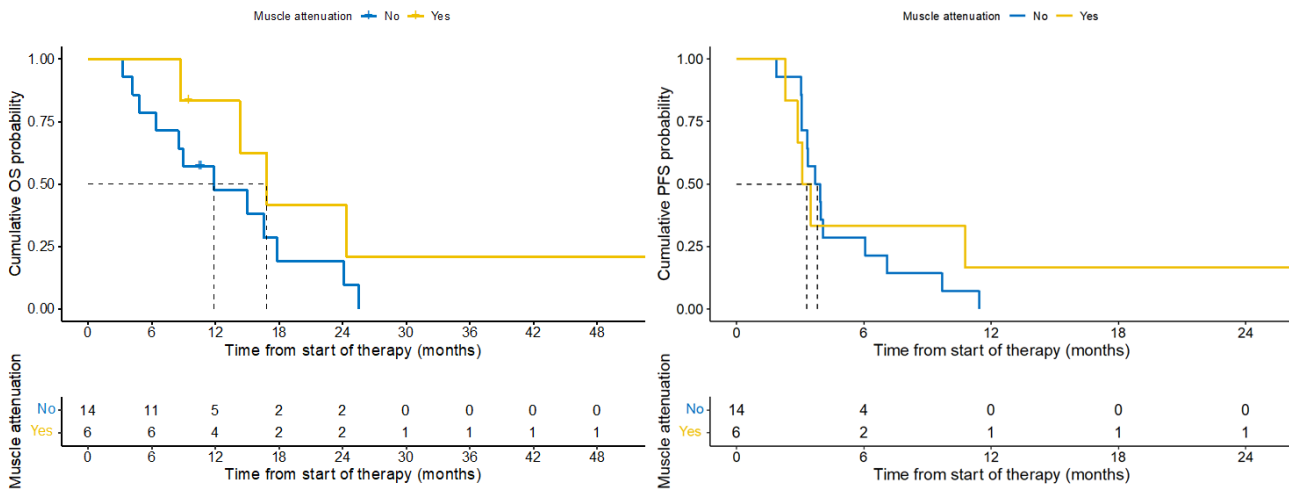


Tabella 6: Correlazione tra una bassa MA basale e la risposta al trattamento nello studio di terza linea

Bassa Attenuazione Muscolare (n=20; 100%)			
ORR	No (n=14; 70%)	Sì (n=6; 30%)	pvalue
			1
PR	0 (0)	0 (0)	
SD	4 (28.6)	2 (33.3)	
PD	10 (71.4)	4 (66.7)	

ORR: objective response rate; PR: partial response; SD: stable disease; PD: progressive disease.

Né la sarcopenia né una scarsa attenuazione muscolare al basale hanno mostrato un'associazione con le tossicità riportate nei primi 2-3 cicli di terapia di terza linea (rispettivamente Tabella 7 e Tabella 8).

Tabella 7: Correlazione tra sarcopenia basale e tossicità nello studio di terza linea

Tossicità	Sarcopenia		pvalue
Primo ciclo	Totale (n=22)	No (n=13;59.1%) Sì (n=9;40.9%)	

Anemia	0 (0)	0 (0)	0 (0)	na
Neutropenia	2 (9.1)	1 (7.7)	1 (11.1)	1
Trombocitopenia	0 (0)	0 (0)	0 (0)	na
Astenia	10 (45.5)	7 (53.8)	3 (33.3)	0,415
Ipertransaminasemia	0 (0)	0 (0)	0 (0)	na
Nausea	1 (4.5)	0 (0)	1 (11.1)	0,409
Diarrea	0 (0)	0 (0)	0 (0)	na
Sindrome mano-piede	6 (27.3)	5 (38.5)	1 (11.1)	0,333
Secondo ciclo	Totale (n=22)	No (n=13;59.1%)	Sì (n=9;40.9%)	
Riduzione di dose	8 (36.4)	4 (30.8)	4 (44.4)	0,662
Ritardo del ciclo	8 (36.4)	5 (38.5)	3 (33.3)	1
Anemia	0 (0)	0 (0)	0 (0)	na
Neutropenia	5 (22.7)	1 (7.7)	4 (44.4)	0,116
Trombocitopenia	0 (0)	0 (0)	0 (0)	na
Astenia	11 (50)	6 (46.2)	5 (55.6)	1
Ipertransaminasemia	1 (4.5)	1 (7.7)	0 (0)	1
Nausea	3 (13.6)	2 (15.4)	1 (11.1)	1
Diarrea	1 (4.5)	1 (7.7)	0 (0)	1
Sindrome mano-piede	9 (40.9)	6 (46.2)	3 (33.3)	0,674
Terzo ciclo	Totale (n=20)*	No (n=12;60%)	Sì (n=8;40%)	
Riduzione di dose	6 (30)	2 (16.7)	4 (50)	0,161
Ritardo del ciclo	11 (55)	5 (41.7)	6 (75)	0,197
Anemia	0 (0)	0 (0)	0 (0)	na
Neutropenia	6 (30)	5 (41.7)	1 (12.5)	0,325
Trombocitopenia	0 (0)	0 (0)	0 (0)	na
Astenia	7 (35)	3 (25)	4 (50)	0,356

Ipertransaminasemia	0 (0)	0 (0)	0 (0)	na
Nausea	2 (10)	1 (8.3)	1 (12.5)	1
Diarrea	0 (0)	0 (0)	0 (0)	na
Sindrome mano-piede	9 (45)	6 (50)	3 (37.5)	0,671

Abbiamo considerato le tossicità di grado moderato/severo secondo i Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE).

*Due pazienti (uno con sarcopenia e uno senza sarcopenia) hanno interrotto la terapia dopo il secondo ciclo.

Tabella 8: Correlazione tra scarsa MA basale e tossicità nello studio di terza linea

Tossicità	Bassa Attenuazione Muscolare			pvalue
Primo ciclo	Totale (n=20)	No (n=14; 70%)	Sì (n=6; 30%)	
Anemia	0 (0)	0 (0)	0 (0)	na
Neutropenia	2 (10)	2 (14.3)	0 (0)	1
Trombocitopenia	0 (0)	0 (0)	0 (0)	na
Astenia	9 (45)	5 (35.7)	4 (66.7)	0,336
Ipertransaminasemia	0 (0)	0 (0)	0 (0)	na
Nausea	1 (5)	1 (7.1)	0 (0)	1
Diarrea	0 (0)	0 (0)	0 (0)	na
Sindrome mano-piede	6 (30)	5 (35.7)	1 (16.7)	0,613
Secondo ciclo	Totale (n=20)	No (n=14; 70%)	Sì (n=6; 30%)	
Riduzione di dose	8 (40)	5 (35.7)	3 (50)	0,642
Ritardo del ciclo	8 (40)	6 (42.9)	2 (33.3)	1
Anemia	0 (0)	0 (0)	0 (0)	na
Neutropenia	4 (20)	4 (28.6)	0 (0)	0,267
Trombocitopenia	0 (0)	0 (0)	0 (0)	na
Astenia	11 (55)	6 (42.9)	5 (83.3)	0,157

Ipertransaminasemia	1 (5)	1 (7.1)	0 (0)	1
Nausea	3 (15)	3 (21.4)	0 (0)	0,521
Diarrea	1 (5)	0 (0)	1 (16.7)	0,3
Sindrome mano-piede	9 (45)	5 (35.7)	4 (66.7)	0,336
Terzo ciclo	Totale (n=18)*	No (n=13; 72.2%)	Sì (n=5; 27.8%)	
Riduzione di dose	5 (27.8)	5 (38.5)	0 (0)	0,249
Ritardo del ciclo	10 (55.6)	8 (61.5)	2 (40)	0,608
Anemia	0 (0)	0 (0)	0 (0)	na
Neutropenia	4 (22.2)	3 (23.1)	1 (20)	1
Trombocitopenia	0 (0)	0 (0)	0 (0)	na
Astenia	7 (38.9)	3 (23.1)	4 (80)	0,047
Ipertransaminasemia	0 (0)	0 (0)	0 (0)	na
Nausea	2 (11.1)	2 (15.4)	0 (0)	1
Diarrea	0 (0)	0 (0)	0 (0)	na
Sindrome mano-piede	9 (50)	5 (38.5)	4 (80)	0,294

Abbiamo considerato le tossicità di grado moderato/severo secondo i Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE).

*Due pazienti (uno con bassa MA e uno con normale MA) hanno interrotto la terapia dopo il secondo ciclo.

Due pazienti trattati con Regorafenib hanno interrotto la terapia dopo il secondo ciclo: un paziente per tossicità (astenia, ipertransaminasemia e sindrome mano-piede) ed un paziente per progressione di malattia. Le tossicità moderate/gravi sono state diverse nei due gruppi di terapia: i pazienti del gruppo Regorafenib hanno riportato principalmente astenia e sindrome mano-piede, mentre i pazienti del gruppo TAS-102 hanno riportato soprattutto neutropenia [Tabella 9]. 5/12 (41,7%) pazienti in trattamento con Regorafenib hanno iniziato la terapia con una dose ridotta fin dal primo ciclo. 7/12 (58,3%) pazienti trattati con Regorafenib hanno avuto una riduzione della dose del farmaco prima di iniziare il secondo ciclo di terapia a causa delle tossicità e solo uno di questi sette pazienti aveva già avuto una

dose ridotta ab initio. Al contrario, solo un paziente su 10 aveva iniziato il TAS-102 ad un dosaggio ridotto ab initio e 1 paziente su 10 (10%) ha avuto una riduzione della dose del farmaco per tossicità prima di iniziare il secondo ciclo di terapia con TAS-102 ($p=0,031$).

Tabella 9: Tossicità in base al tipo di terapia di terza linea

Tossicità	Totale (n=22)	Terapia		pvalue
		Regorafenib (n=12; 54.5%)	TAS-102 (n=10; 45.5%)	
Primo ciclo				
Anemia	0 (0)	0 (0)	0 (0)	na
Neutropenia	2 (9.1)	0 (0)	2 (20)	0,195
Trombocitopenia	0 (0)	0 (0)	0 (0)	na
Astenia	10 (45.5)	7 (58.3)	3 (30)	0,231
Ipertransaminasemia	0 (0)	0 (0)	0 (0)	na
Nausea	1 (4.5)	1 (8.3)	0 (0)	1
Diarrea	0 (0)	0 (0)	0 (0)	na
Sindrome mano-piede	6 (27.3)	6 (50)	0 (0)	0,015
Secondo ciclo				
Riduzione di dose	8 (36.4)	7 (58.3)	1 (10)	0,031
Ritardo di ciclo	8 (36.4)	6 (50)	2 (20)	0,204
Anemia	0 (0)	0 (0)	0 (0)	na
Neutropenia	5 (22.7)	0 (0)	5 (50)	0,01
Trombocitopenia	0 (0)	0 (0)	0 (0)	na
Astenia	11 (50)	10 (83.3)	1 (10)	0,002
Ipertransaminasemia	1 (4.5)	1 (8.3)	0 (0)	1
Nausea	3 (13.6)	2 (16.7)	1 (10)	1

Diarrea	1 (4.5)	1 (8.3)	0 (0)	1
Sindrome mano-piede	9 (40.9)	9 (75)	0 (0)	<0.001
Terzo ciclo*				
Riduzione di dose	6 (30)	3 (30)	3 (30)	1
Ritardo di ciclo	11 (55)	6 (60)	5 (50)	1
Anemia	0 (0)	0 (0)	0 (0)	na
Neutropenia	6 (30)	0 (0)	6 (60)	0,011
Trombocitopenia	0 (0)	0 (0)	0 (0)	na
Astenia	7 (35)	6 (60)	1 (10)	0,057
Ipertransaminasemia	0 (0)	0 (0)	0 (0)	na
Nausea	2 (10)	1 (10)	1 (10)	1
Diarrea	0 (0)	0 (0)	0 (0)	na
Sindrome mano-piede	9 (45)	8 (80)	1 (10)	0,005

Abbiamo considerato le tossicità di grado moderato/severo secondo i Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE).

*Due pazienti in trattamento con Regorafenib hanno interrotto la terapia dopo il secondo ciclo.

Non è stata trovata alcuna relazione con l'età (2/9 pazienti sarcopenici vs 3/13 pazienti non sarcopenici avevano un'età ≥ 75 anni, $p=1$; 2/6 pazienti con scarsa MA vs 2/14 pazienti con normale MA avevano un'età ≥ 75 anni, $p=0,549$) e sesso (6/9 pazienti sarcopenici vs 5/13 pazienti non sarcopenici erano maschi, $p=0,387$; 2/6 pazienti con bassa MA vs 9/14 pazienti con normale MA erano maschi, $p=0,336$) [Tabella 10 e Tabella 11].

Tabella 10: Relazione tra sarcopenia basale ed età, sesso e BMI nello studio di terza linea

	Sarcopenia			pvalue
	Totale (n=22)	No (n=13; 59.1%)	Sì (n=9; 40.9%)	
Età	67.7 $\pm$ 9.8 (49.7 to 84.9)	68.3 $\pm$ 10.5 (49.7 to 84.9)	66.7 $\pm$ 9.1 (54.5 to 78.2)	0,71

Età ≥75 anni	5 (22.7)	3 (23.1)	2 (22.2)	1
Genere Maschile	11 (50)	5 (38.5)	6 (66.7)	0,387
BMI	29.9±4.7 (19.5 to 39.7)	31.7±4.5 (25.1 to 39.7)	27.2±3.5 (19.5 to 32.7)	0,016

Tabella 11: Relazione tra attenuazione muscolare basale ed età, sesso e BMI nello studio di terza linea

Bassa Attenuazione Muscolare				
	Totale (n=20)	No (n=14; 70%)	Sì (n=6; 30%)	pvalue
Età	67.7±9.8 (49.7 to 84.9)	65.9±9.8 (49.7 to 84.6)	69.1±9 (53.5 to 78.2)	0,491
Età ≥75 anni	4 (20)	2 (14.3)	2 (33.3)	0,549
Genere Maschile	11 (55)	9 (64.3)	2 (33.3)	0,336
BMI	29.9±4.7 (19.5 to 39.7)	28.1±3.7 (19.5 to 34.1)	34.1±4.9 (28.4 to 39.7)	0,029

La distribuzione del BMI era 0% sottopeso, 1/22 (4,5%) normopeso, 13/22 (59,1%) sovrappeso e 8/22 (36,4%) obesità [Tabella 12]. Il BMI basale medio ± DS era 29,1 ± 2,6 (da 26,0 a 33,6) nei pazienti di sesso maschile e 30,6 ± 6,1 (da 19,5 a 39,7) nelle pazienti di sesso femminile. Solo un paziente aveva un BMI basale <25 kg/m² e alla TC basale presentava anche sarcopenia, ma non una bassa MA.

Tabella 12: Correlazione tra sarcopenia e bassa attenuazione muscolare e BMI al basale nello studio di terza linea

BMI basale (kg/m²)	Coorte totale (n=22; 100%)	Sarcopenia basale (n=9/22)	Bassa MA basale (n=6/20)	Sarcopenia e bassa MA concomitanti
<18.5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0
≥18.5 e <25	1 (4.5)	1 (11.1)	0 (0)	0

25-30	13 (59)	7 (77.8)	2 (33.3)	2
>30	8 (36.4)	1 (11.1)	4 (66.7)	1

La sarcopenia ed una bassa MA basali erano significativamente associate al BMI basale: i pazienti sarcopenici avevano un BMI più basso ($27,2 \pm 3,5$ vs $31,7 \pm 4,5$ kg/m²; p=0,016), mentre i pazienti con una bassa MA, che indica un'elevata infiltrazione di tessuto adiposo nel muscolo, avevano un BMI più elevato ($34,1 \pm 4,9$ vs $28,1 \pm 3,7$ kg/m²; p=0,02) rispetto ai pazienti con quantità e qualità muscolare normali [Tabella 10 e Tabella 11]. Solo tre pazienti presentavano concomitante sarcopenia e bassa MA: due di loro erano in sovrappeso, mentre uno era obeso.

La sarcopenia basale non era associata agli esami del sangue infiammatori [Tabella 13].

Tabella 13: Esami ematochimici e sarcopenia nello studio di terza linea

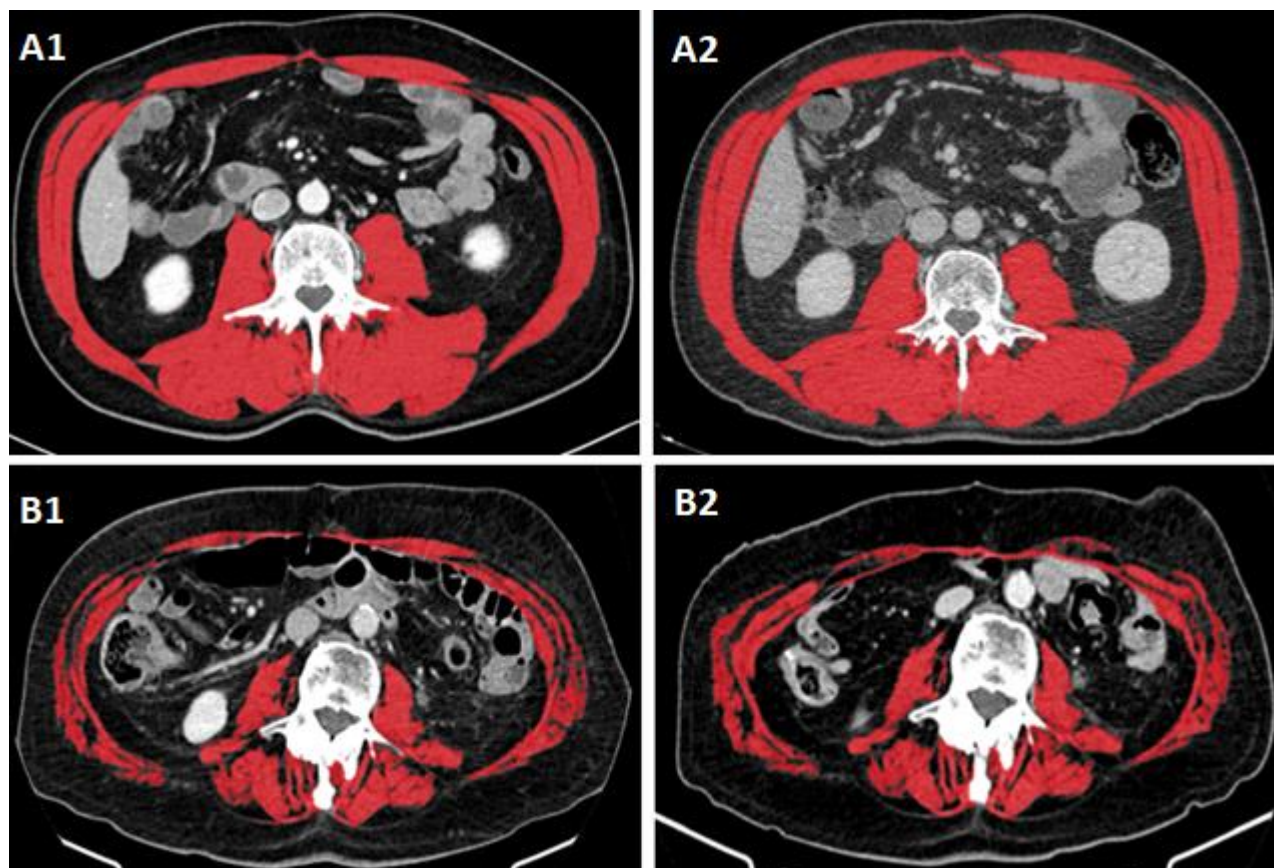
	Sarcopenia		pvalue
	No (n=13; 59.1%)	Sì (n=9; 40.9%)	
Hg <12 mg/dl	6 (46.2)	4 (44.4)	1
GB >10.000/mm³	0 (0)	0 (0)	NA
Linfociti < 1.200/mm³	5 (38.5)	3 (33.3)	1
Neu/Linf >=3	3 (23.1)	2 (22.2)	1
LDH >400 mU/ml	5 (45.5)	0 (0)	0,101
Albumina <3 g/dl	1 (8.3)	0 (0)	1

Hg: emoglobina; GB: Globuli Bianchi; Neu/Linf: Neutrofili/Linfociti; LDH: Lattato Deidrogenasi.

Alla prima rivalutazione di malattia, dopo 2-3 cicli di terapia di terza linea, 11/22 pazienti erano sarcopenici, di cui 8/11 pazienti si presentavano sarcopenici già al basale, mentre 3/11 pazienti sono diventati sarcopenici e tutti e tre questi pazienti hanno mostrato una SML >5%. 8/22 pazienti (36,4%) hanno riportato una SML >5%: 6/12 (50%) pazienti nel gruppo Regorafenib, mentre solo 2/10 (20%) pazienti nel gruppo TAS-102 (p=0,204) [Tabella 4]. Sebbene la maggior parte dei pazienti (15/22; 68,2%) abbia manifestato alla prima rivalutazione di malattia un decremento della massa muscolare di qualsiasi entità (-

3,2% $\pm$ 5,9; intervallo da -14,13 a 10,7), un paziente trattato con TAS-102 ha riscontrato un aumento del 10,7% della massa muscolare [Figura 7]. Al contrario, un paziente che ha ricevuto Regorafenib ha manifestato una perdita del 14,13% della massa muscolare ed è stato lo stesso paziente che ha interrotto Regorafenib dopo soli due cicli di terapia a causa delle tossicità al trattamento [Figura 7].

Figura 7: Massa muscolare di due pazienti in terapia con Regorafenib e TAS-102



A: Esempio rappresentativo di un paziente di 63 anni prima (A1) e 3 mesi dopo il trattamento con TAS-102 (A2), che mostra un aumento del 10,7% della massa muscolare scheletrica.

B: Esempio rappresentativo di un paziente di 68 anni prima (B1) e 3 mesi dopo il trattamento con Regorafenib (B2), che mostra una perdita di massa muscolare scheletrica del 14,13%.

Una SML >5% non era correlata alla OS (11,4 vs 10,9 mesi con SML >5% vs SML $\leq$ 5%, rispettivamente; HR: 0,56 IC al 95%: da 0,18 a 1,73; $p=0,307$) [Figura 8], né alla risposta al trattamento ($p= 0,781$) [Tabella 14].

Figura 8: Relazione tra perdita di massa scheletrica >5% e di peso ≥8% e sopravvivenza globale (OS) nello studio di terza linea

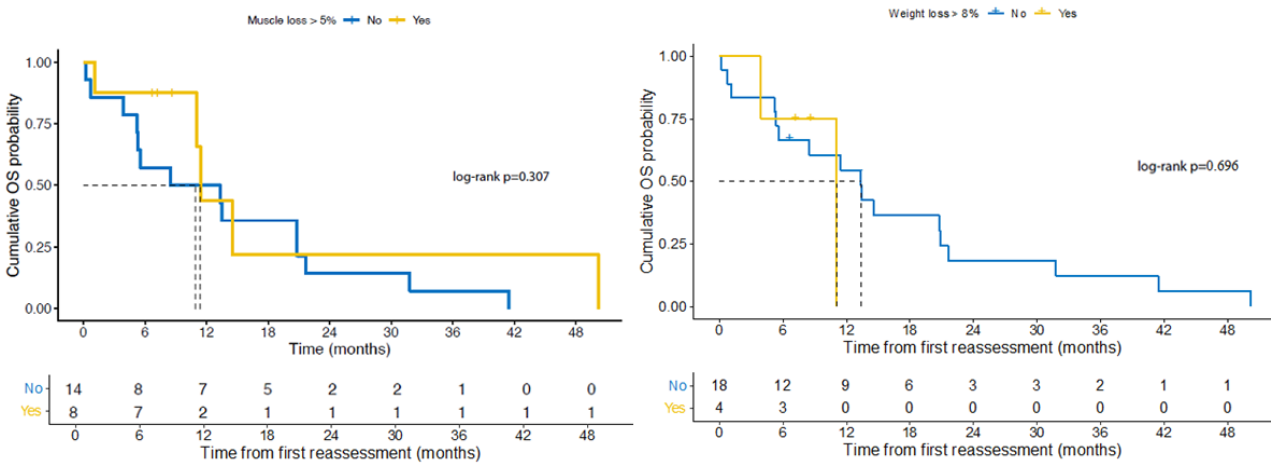


Tabella 14: Correlazione tra la perdita di massa muscolare >5% e la risposta al trattamento nello studio di terza linea

Perdita di Massa Muscolare (SML) > 5% (n=22; 100%)			
ORR	No (n=14; 63.6%)	Sì (n=8; 36.4%)	pvalue
			0,781
PR	1 (7.1)	0 (0)	
SD	5 (35.7)	2 (25)	
PD	8 (57.1)	6 (75)	

ORR: objective response rate; PR: partial response; SD: stable disease; PD: progression disease.

Anche la perdita di peso ≥8% non era associata alla OS (11,1 vs 13,4 mesi con perdita di peso ≥8% vs <8%, rispettivamente; p=0,696) [Figura 8] ed alla risposta al trattamento (p=1) [Tabella 15]. Solo 4/22 (18,2%) pazienti hanno avuto una perdita di peso ≥8% e tutti e quattro questi pazienti avevano ricevuto Regorafenib come terapia di terza linea (p=0,096).

Tabella 15: Correlazione tra perdita di peso ≥8% e la risposta al trattamento nello studio di terza linea

Perdita di Peso ≥ 8% (n=22; 100%)			
ORR	No (n=18; 81.8%)	Sì (n=4; 18.2%)	p value

PR	1 (5.6)	0 (0)
SD	6 (33.3)	1 (25)
PD	11 (61.1)	3 (75)

ORR: objective response rate; PR: partial response; SD: stable disease; PD: progression disease.

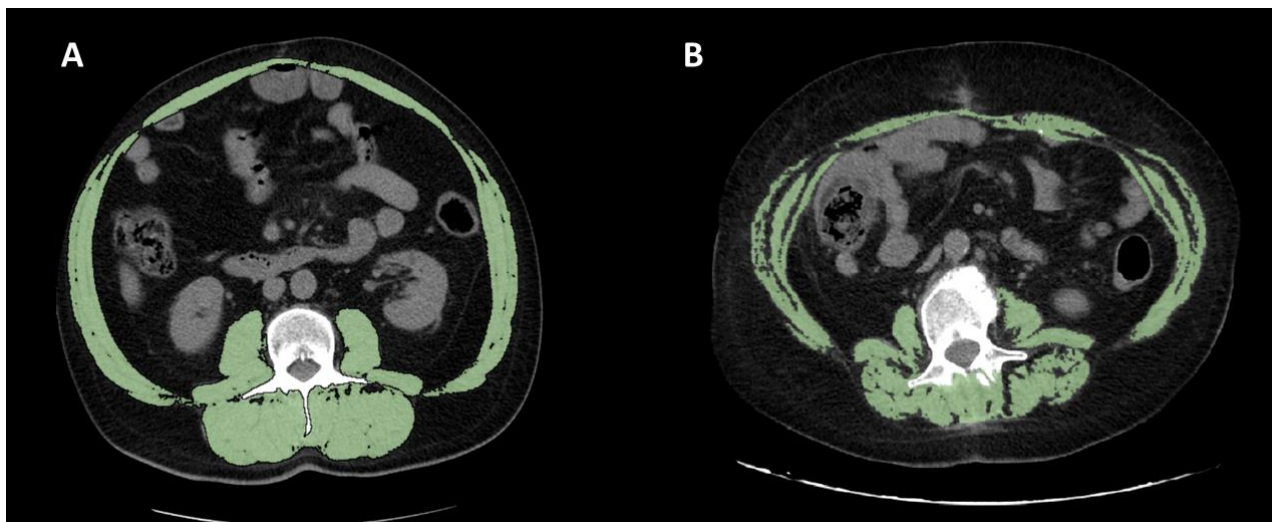
DISCUSSIONE

Una revisione su pazienti affetti da tumore del colon-retto ha riportato una prevalenza della sarcopenia di circa il 20-60% (5). Nelle nostre analisi, condotte su pazienti con tumore del colon-retto in stadio avanzato, abbiamo riscontrato una condizione di sarcopenia nel 25%(14/56) dei pazienti in trattamento di prima linea e nel 40,9% (9/22) dei pazienti in trattamento di terza linea metastatica, indipendentemente dal sesso e dall'età.

Sebbene la stratificazione dei pazienti fosse diversa nei due studi per quanto riguarda l'età (< o $\geq$ 70 anni nello studio di prima linea e < o $\geq$ 75 anni nello studio di terza linea), in entrambe le analisi i pazienti con sarcopenia erano più giovani rispetto ai pazienti non sarcopenici, sebbene non vi fosse un'associazione significativa tra scarsa massa muscolare ed età. Nei pazienti oncologici la sarcopenia può manifestarsi prima rispetto alla popolazione generale, a causa della combinazione di fattori fisiologici, come il normale invecchiamento dell'organismo, e fattori patologici, come la produzione di citochine infiammatorie (5,15,69). Per di più Miyamoto et al. (70) hanno riscontrato che, in pazienti sarcopenici con tumore del colon-retto resecato, una scarsa massa muscolare aveva un valore prognostico negativo nei pazienti di età inferiore a 65 anni, mentre la significatività veniva persa nei pazienti $\geq$ 65 anni. Pertanto è molto importante studiare la massa muscolare in tutti i pazienti oncologici, fin dalla prima diagnosi di tumore, indipendentemente dall'età, così da definire meglio la prognosi di ciascun paziente, personalizzare il trattamento antitumorale e cercare di correggere la sarcopenia. Sono state indagate, infatti, varie strategie per migliorare la massa e la forza muscolare, come ad esempio l'esercizio fisico (71,72), l'integrazione alimentare di proteine (73) e l'assunzione a lungo termine di acidi grassi omega-3, che hanno attività antinfiammatorie e anaboliche (74).

Nelle due popolazioni che abbiamo esaminato, la maggior parte dei pazienti aveva un BMI >25 kg/m²: 39.3% (22/56) sovrappeso e 23.2%(13/56) con obesità nello studio di prima linea; 59,1% (13/22) sovrappeso e 36,4% (8/22) con obesità nello studio di terza linea. I pazienti sarcopenici erano in sovrappeso o con obesità per il 57,1% (8/14) e l'88,9% (8/9) negli studi di prima e terza linea, rispettivamente [Figura 9].

Figura 9: Esempi rappresentativi di due pazienti obesi con diversi valori di SMI (Indice di Massa Scheletrica) nello studio di prima linea



Il paziente descritto in A è un uomo di 56 anni con BMI = 32,91 kg/m² e un valore di SMI normale (62,70 cm²/m²). La paziente in B è una donna di 61 anni che mostra un BMI = 32,54 kg/m² e un valore di SMI ridotto (39,45 cm²/m²).

Nello studio di terza linea, nonostante 7 pazienti sarcopenici su 9 (77,8%) fossero sovrappeso e 1 paziente su 9 (11,1%) fosse obeso, i pazienti sarcopenici avevano un BMI inferiore, rispetto ai pazienti senza sarcopenia ($27,2 \pm 3,5$ vs $31,7 \pm 4,5$ kg/m²; $p=0,016$). I pazienti con MA bassa, indice di un'elevata infiltrazione di tessuto adiposo nel muscolo, avevano un BMI più elevato rispetto ai pazienti con normale MA ($34,1 \pm 4,9$ vs $28,1 \pm 3,7$ kg/m²; $p=0,02$). Solo tre pazienti presentavano sarcopenia e bassa MA concomitanti al basale: due di loro erano in sovrappeso, mentre un paziente era obeso.

Crescenti evidenze in letteratura mostrano che la sarcopenia è frequente nei pazienti obesi, determinando una condizione chiamata "obesità sarcopenica" (SO - Sarcopenic Obesity) (4). Baracos et al. (75) hanno riscontrato una prevalenza della SO di circa il 9% (intervallo 2,3%–14,6%) nei pazienti con tumori solidi avanzati ed un paziente su quattro (24,7%, intervallo 5,9%–39,2%) con BMI >30 kg/m² era sarcopenico.

Prado et al. (4) hanno riscontrato che 38/250 (15%) pazienti obesi con tumore del tratto respiratorio o gastrointestinale presentavano sarcopenia. La SO era più frequente nei pazienti di sesso maschile rispetto a quelli di sesso femminile ($p=0,013$), in coloro che avevano una neoplasia del colon-retto rispetto ad altre sedi ($p=0,019$) e nei pazienti di età ≥ 65 anni ($p=0,008$). L'attenuazione muscolare era inferiore nei pazienti obesi con sarcopenia

rispetto a quelli senza sarcopenia ($p < 0,0001$). La SO era associata a uno stato funzionale peggiore rispetto ai pazienti obesi che non presentavano sarcopenia ($p=0,009$) e rappresentava un fattore prognostico negativo indipendente di sopravvivenza (HR 4,2; IC 95% 2,4-7,2; $p < 0,0001$).

Martin et al. (2) hanno riportato che la perdita di peso $\geq 8\%$, un basso SMI ed una bassa MA erano fattori prognostici negativi indipendenti in 1473 pazienti con tumore del polmone o del tratto gastrointestinale. I pazienti con tutte e tre queste variabili prognostiche sfavorevoli presentavano una OS di 8,4 mesi indipendentemente dal BMI, a differenza dei pazienti con nessuna di queste caratteristiche, che avevano una sopravvivenza di 28,4 mesi (IC 95%: 24,2-32,6; $p < 0,001$). Al contrario, il BMI era predittivo della sopravvivenza, con i pazienti con un più alto BMI che mostravano una sopravvivenza più lunga. Tuttavia, i pazienti obesi senza fattori di rischio avevano una OS di 35,6 mesi (il doppio della sopravvivenza mediana complessiva di 16,7 mesi), in contrasto con i pazienti obesi con tutte e tre le variabili prognostiche sfavorevoli, che avevano una OS solo di 8,5 mesi ($p < 0,001$), analogamente ai pazienti con BMI $< 20,0 \text{ kg/m}^2$ e le tre variabili prognostiche sfavorevoli, che riportavano una OS di 8,3 mesi.

Tan et al. (26) hanno riscontrato che 62/111 (55,9%) pazienti con tumore del pancreas erano sarcopenici, 44/111 (39,6%) erano in sovrappeso o obesi (BMI $\geq 25 \text{ Kg/m}^2$) e 18/111 (16,2%) erano entrambi. All'analisi multivariata, la sarcopenia con concomitante BMI $\geq 25 \text{ Kg/m}^2$ è stata identificata come fattore prognostico negativo di sopravvivenza (HR=2,07; IC 95%: 1,23-3,50; $p=0,006$).

Nel 2022 il rapporto dell'OMS sull'Europa (76) ha mostrato che quasi il 60% degli adulti europei e 1 bambino su 3 (29% maschi e 27% femmine) erano in sovrappeso o obesi. Dal momento che la prevalenza dell'obesità è in aumento, diventa molto importante indagare la qualità e la quantità del tessuto muscolare in tutti i pazienti, indipendentemente dal BMI. Per di più, la SO rappresenta lo scenario peggiore nei pazienti oncologici, perché combina i rischi per la salute dovuti alla neoplasia, all'obesità ed alla perdita di massa magra (4). Inoltre, per i pazienti che ricevono farmaci chemioterapici, che si distribuiscono principalmente nella massa magra corporea, la SO determinerebbe un volume di distribuzione del farmaco sproporzionatamente piccolo rispetto al peso ed alla superficie corporea (BSA), che sono i parametri in base ai quali vengono calcolate le dosi dei farmaci (4).

A questo riguardo, diversi studi hanno dimostrato che la SO era associata non solo a una prognosi sfavorevole, ma anche ad un aumentato rischio di riportare tossicità durante il trattamento (2,4,5,75). Ciò potrebbe essere spiegato perché una bassa massa magra potrebbe determinare, come appena detto, un basso volume di distribuzione dei farmaci chemioterapici citotossici, con un aumento delle concentrazioni plasmatiche di questi farmaci e, quindi, una maggiore incidenza di tossicità complessive (61).

Indipendentemente dalla presenza o meno di obesità, i pazienti con peso corporeo, BSA o BMI simili o identici possono avere un diverso rapporto tra tessuto magro e grasso (75), che sono i principali siti di distribuzione dei farmaci idrofili e lipofili, rispettivamente (4,61,75,77,78). Pertanto, la massa magra corporea, rappresentata principalmente dalla massa muscolare, potrebbe essere un parametro migliore rispetto alla BSA per normalizzare la dose per la terapia (61,79).

La BSA è stata introdotta nell'oncologia medica al fine di ricavare una dose iniziale sicura per gli studi di fase I sui farmaci antitumorali a partire dai dati preclinici di tossicologia animale (80). Non è chiaro il motivo per cui il dosaggio basato sulla BSA sia stato esteso al calcolo di routine della dose degli agenti antineoplastici, considerando la mancanza di prove evidenti che la variazione farmacocinetica inter-paziente fosse correlata alla BSA (77,80). Baker et al. (81) hanno studiato le proprietà farmacocinetiche di 33 agenti antineoplastici testati in studi clinici di fase I e hanno scoperto che il dosaggio basato sulla BSA riduceva la variabilità farmacocinetica inter-paziente solo per 5 (15%) farmaci. In effetti, la BSA non riduce la variazione interindividuale nell'esposizione al farmaco, che dipende non solo dai fattori genetici del paziente, dalle interazioni farmacologiche e dalle condizioni cliniche del paziente, ma anche dalle relative quantità corporee di tessuto magro e adiposo (77). Esistono diverse formule per stimare la BSA (82). La formula proposta da Du Bois e Du Bois ($BSA = 0.007184 \times \text{peso}^{0.425} \times \text{altezza}^{0.725}$) (83), utilizzata abitualmente nei pazienti oncologici adulti, è stata estrapolata nel 1916 ed è basata su dati di soli nove pazienti.

Nel nostro studio di prima linea, la sarcopenia non è risultata correlata ad un aumentato rischio di tossicità di grado 3 e 4 durante i primi quattro cicli di terapia, ma il 30,4% di tutti i pazienti aveva avuto almeno una riduzione del dosaggio del farmaco a causa della tossicità. Allo stesso modo, nello studio di terza linea, né la sarcopenia né una bassa attenuazione muscolare sono risultate correlate alle tossicità del trattamento, ma il 36,4% dei pazienti ha sperimentato una riduzione di dose del farmaco prima di iniziare il secondo

ciclo di terapia, in particolare il 58,3% dei pazienti trattati con Regorafenib ed il 10% dei pazienti trattati con TAS-102. Questi dati evidenziano che, avendo riportato tossicità dose-limitanti, almeno un terzo dei nostri pazienti potrebbe non aver ricevuto un dosaggio adeguato del farmaco, calcolato in base alla BSA per quanto riguarda i chemioterapici di prima linea ed il TAS-102 o con dose flat per quanto riguarda il Regorafenib (160 mg).

Prado e al. (61) hanno analizzato 62 pazienti con carcinoma del colon-retto in stadio II/III, in trattamento adiuvante con 5-fluorouracile (sei cicli di 5-FU 425 mg/m² e leucovorin 20 mg/m² in bolo e.v. per 5 giorni ogni 28 giorni). I pazienti presentavano dosi di 5FU normalizzate per chilogrammo di massa magra corporea significativamente diverse: la dose di 5-FU per chilogrammo di massa magra corporea variava da 12,8 a 23 mg/kg nelle donne e da 12 a 20,1 mg/kg negli uomini. Il valore medio di 5-FU/kg di massa magra corporea era 17,9 mg/kg e 16,3 mg/kg nei pazienti con o senza tossicità dose-limitanti, rispettivamente (p=0,036). Al contrario, i valori medi di 5-FU/BSA e 5-FU/peso corporeo non erano differenti tra i pazienti con o senza tossicità (p=0,384 e p=0,132, rispettivamente). Livelli maggiori o uguali a 20 mg di 5FU/kg di massa magra corporea erano associati ad un aumentato rischio di sviluppare tossicità dose-limitanti al primo ciclo di terapia (qualsiasi tossicità di grado 3-4, ritardo o riduzione della dose al ciclo successivo). Il 43% delle donne e solo il 3% degli uomini avevano ricevuto >20 mg di 5-FU/kg di massa magra corporea, probabilmente perché le donne avevano una proporzione inferiore di massa magra corporea rispetto alla BSA, rispetto agli uomini (61).

Ali et al. (77) hanno esaminato i dati di due studi su pazienti affetti da carcinoma del colon-retto, trattati con regimi comprendenti 5FU combinato con oxaliplatino, irinotecan e/o cetuximab. I valori di oxaliplatino/kg di massa magra corporea erano molto variabili, da 2,55 a 6,6 mg/kg. Un valore limite di 3,09 mg di oxaliplatino/kg di massa magra corporea era un fattore indipendente di tossicità e neuropatia. Al di sotto di questo valore, 0/17 (0,0%) pazienti hanno manifestato tossicità dose-limitanti; al contrario, al di sopra di questo valore, 18/41 (44,0%) pazienti hanno riportato tossicità che hanno richiesto una riduzione della dose o l'interruzione della terapia e per 9/41 la tossicità era rappresentata da neuropatia sensoriale.

Gusella et al. (78) hanno indicato che la massa magra e l'acqua totale corporea, valutate mediante BIA, erano predittori migliori della farmacocinetica del 5-FU (clearance e volume

di distribuzione) rispetto alla BSA o al peso corporeo totale, in 34 pazienti con tumore del colon-retto.

Prove crescenti mostrano che la sarcopenia non solo determina un aumentato rischio di tossicità al trattamento, ma è anche correlata al peggioramento della sopravvivenza nei pazienti oncologici, indipendentemente dall'istologia del tumore. Una meta-analisi di 38 studi, che ha coinvolto un totale di 7843 pazienti, ha mostrato che i soggetti con uno SMI ridotto avevano un peggioramento della OS (HR=1.44, 95% CI: 1.32-1.56, $p<0.001$), della sopravvivenza cancro-specifica (HR=1.93, 95% CI: 1.38-2.70, $p<0.001$) e della sopravvivenza libera da malattia (HR=1.16, 95% CI: 1.00-1.30, $p=0.014$), ma non della PFS (HR=1.54, 95% CI: 0.90-2.64, $p=0.117$), rispetto ai pazienti con SMI normale (3). Tuttavia, questa metanalisi ha incluso studi su diversi tipi di tumore, stadi di malattia, strategie terapeutiche, tecniche di imaging e cut-off diagnostici della sarcopenia (3).

Nel nostro studio basato su pazienti con tumore del colon-retto avanzato in trattamento chemioterapico standard di prima linea, la sarcopenia non risultava correlata né alla sopravvivenza né al tasso di risposta. Non abbiamo rilevato alcuna associazione tra una perdita di muscolo durante la prima linea chemioterapica e la sopravvivenza, ma è interessante notare come un decremento del tessuto muscolare $\geq 5\%$ sia stato evidenziato in 17 pazienti (30.3%), dei quali solo 3 risultavano sarcopenici già alla TC basale, mentre 7 lo sono diventati. La chemioterapia induce probabilmente un maggiore danno muscolare sia direttamente, con un meccanismo citotossico, sia indirettamente, determinando una maggiore inattività a causa dello sviluppo di tossicità e di astenia.

Secondo la letteratura, una scarsa massa muscolare è associata ad una prognosi peggiore sia nel carcinoma coloretale resecabile (70)(84), che in quello avanzato(85)(86)(87). Tuttavia, precedenti studi condotti su pazienti in stadio avanzato includevano popolazioni differenti rispetto alla nostra. Ad esempio, nella ricerca di Vashi e al. (86) erano stati inclusi pazienti più giovani, pretrattati, con diversi stadi di malattia ed erano stati utilizzati cut-off che non prendevano in considerazione il sesso e il BMI per la definizione di sarcopenia. Le valutazioni di Kurk et al. (87) e Charette et al. (85), invece, erano basate su dati ricavati da studi clinici disegnati con altre finalità, che comprendevano pazienti o in trattamento chemioterapico di mantenimento dopo una prima linea terapeutica (87) o pluritrattati (85), i quali, quindi, avevano una prognosi rispettivamente migliore o peggiore in confronto ai nostri pazienti.

Miyamoto e al. (67) hanno analizzato 182 pazienti asiatici con tumore del colon-retto non resecabile. Il sesso femminile ($p<0,001$) e un BMI $<25\text{kg/m}^2$ ($p<0,001$) erano significativamente associati ad un indice muscolare scheletrico inferiore. Non si evinceva nessuna associazione significativa tra la massa muscolare scheletrica basale, la PFS e la OS. Tuttavia, 22 pazienti SML $>5\%$ durante la prima linea chemioterapica presentavano PFS e OS significativamente più brevi rispetto a quelle dei pazienti che non riportavano una riduzione della muscolatura scheletrica (PFS, log-rank $p=0.029$; OS, log-rank $p=0.009$) (67). Blauwhoff-Buskermolen e al. (88) hanno osservato che l'area muscolare di 67 pazienti con tumore del colon-retto avanzato (78% in prima linea e 22% in seconda linea di terapia) diminuiva significativamente del 6,1 % durante i primi 3 mesi di trattamento (95% CI, 28.4-23.8; $p<0.001$). Cambiamenti dell'area muscolare non erano associati a modifiche del trattamento, ma i pazienti con perdita muscolare $\geq 9\%$ avevano tassi di sopravvivenza significativamente più bassi (a 6 mesi, 33% vs 69% pazienti vivi; a 1 anno, 17% vs 49% pazienti vivi; log-rank $p=0.001$) (88). Sasaki et al. (89) hanno riscontrato una condizione di sarcopenia in 135 su 219 pazienti asiatici con tumore del colon-retto avanzato (per lo più maschi, anziani, con BMI più basso e contenuto di grasso viscerale e sottocutaneo inferiore). La sarcopenia basale non era associata alla prognosi, ma una riduzione di muscolo scheletrico $\geq 9\%$, evidenziata dopo 3 mesi dall'inizio della terapia, era correlata ad un incremento dell'incidenza degli eventi avversi ($p=0.01$), ad un basso tasso di risposte obiettive ($p<0.01$) e ad una breve PFS ($p=0.03$) (89).

Per quanto riguarda il nostro studio su pazienti affetti da tumore del colon-retto in trattamento di terza linea con Regorafenib o TAS-102, non abbiamo trovato alcuna associazione tra quantità (sarcopenia), qualità (bassa MA) e perdita (SML durante la terapia) di tessuto muscolare e OS, PFS e ORR. Una SML $>5\%$ si è verificata nel 50% dei pazienti trattati con Regorafenib e solo nel 20% dei pazienti trattati con TAS-102. L'unico paziente che ha interrotto Regorafenib dopo soli due cicli di terapia a causa delle tossicità del trattamento, ha manifestato una perdita di massa muscolare del 14,13%. Al contrario, un paziente che ha ricevuto TAS-102 ha riscontrato un aumento del 10,7% della massa muscolare. Solo 4 pazienti hanno riportato una perdita di peso $\geq 8\%$ e tutti hanno ricevuto Regorafenib. I pazienti trattati con Regorafenib hanno probabilmente sperimentato una maggiore perdita muscolare e di peso rispetto a quelli trattati con TAS-102, a causa del profilo di tossicità del farmaco, che ha provocato inattività fisica e inappetenza. TAS-102,

infatti, causava più frequentemente tossicità ematologiche, soprattutto neutropenia, rispetto a Regorafenib, che viceversa causava più astenia e sindrome mano-piede.

In letteratura, ci sono solo cinque studi, con risultati diversi, che hanno valutato il ruolo della massa muscolare in pazienti con tumore del colon-retto avanzato pretrattati, in terapia con Regorafenib o TAS-102. Solo due di questi cinque studi hanno analizzato i cambiamenti dello SMI, confrontando le due tipologie di terapia.

In uno studio turco, Gokyer et al. (90) hanno riscontrato che il 92% dei pazienti che hanno riportato tossicità dose-limitanti durante Regorafenib, definite come tossicità che richiedevano una riduzione della dose o la sospensione del farmaco, presentavano sarcopenia basale ($p=0,005$). I pazienti che hanno manifestato tossicità dose-limitanti avevano un'età media di 65 anni (range 61-71 anni), mentre i pazienti che non hanno manifestato tossicità dose-limitanti avevano un'età media di 60 anni (range 52-62 anni) ($p=0,07$). La sarcopenia è stata riscontrata nel 63,9% dei pazienti. Non è stata evidenziata alcuna differenza significativa in termini di PFS e OS tra pazienti sarcopenici e non sarcopenici. In questo studio i pazienti non erano stratificati in base al numero di linee terapeutiche ricevute prima di iniziare il Regorafenib e la sarcopenia era diagnosticata utilizzando valori di SMI basati su un precedente studio di popolazione coreano ($\leq 31 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ per le femmine e $\leq 49 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ per i maschi) (91).

Murachi et al. (92) non hanno trovato alcuna relazione tra sarcopenia e tossicità di alto grado, ma la sarcopenia basale (44,1% dei pazienti) era associata ad una minore OS nei pazienti con tumore del colon-retto avanzato trattati con Regorafenib (3,2 vs 5,3 mesi, $p<0,031$). 4 pazienti su 34 avevano ricevuto <3 linee di trattamento precedenti, mentre 30/34 avevano ricevuto ≥ 3 linee di trattamento prima di Regorafenib. L'età media era di 66 anni nel gruppo senza sarcopenia e di 62 anni nel gruppo con sarcopenia. La sarcopenia è stata identificata da valori di PMI (Indice Muscolare degli Psoas = area della sezione trasversale di entrambi i muscoli psoas (cm^2) / (altezza in m)²) definiti per gli adulti asiatici ($6,36 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ per i maschi e $3,92 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ per le femmine).

Malik et al. (66) hanno esaminato la massa muscolare utilizzando i valori di SMI proposti da Prado a livello di L3, in 78 pazienti con tumore del colon-retto avanzato, pretrattati e che ricevevano TAS-102. Il 44% e il 47% dei pazienti erano sarcopenici prima di iniziare il trattamento e alla TAC di prima rivalutazione, rispettivamente. Il 31% dei pazienti ha riportato una SML $>5\%$ durante la terapia con TAS-102. Né la sarcopenia basale né la SML

hanno avuto un effetto significativo sulla PFS, mentre è stata riscontrata una riduzione della OS nei pazienti con SML >5% (HR: 2,03 (1,11-3,72), $p = 0,0039$). I pazienti non sono stati stratificati in base alle linee di trattamento precedenti e hanno completato almeno un ciclo di terapia con TAS-102, ma la durata media della terapia dalla TC basale alla TC della prima rivalutazione non è chiara.

Lo studio di Huemer et al. (93) è stato l'unico a valutare i pazienti trattati con Regorafenib o TAS-102 solo in terza linea. Dei 32 pazienti, 22 (69%) e 10 (31%) hanno ricevuto rispettivamente Regorafenib e TAS-102. Si è osservata una tendenza verso un performance status migliore (96% vs 70%) e un'età più giovane (59 vs 72 anni) nei pazienti trattati con Regorafenib nella terapia di terza linea rispetto a TAS-102. Alla prima diagnosi di malattia metastatica, il 24% dei pazienti era già sarcopenico, mentre, alla TC eseguita prima di iniziare la terza linea, il 54% dei pazienti presentava sarcopenia. Il tasso di sopravvivenza globale a un anno dall'inizio della terza linea è stato del 61%, 29% e 16%, a seconda che i pazienti presentassero massa muscolare normale, sarcopenia stabile o nuova insorgenza di sarcopenia prima di iniziare la terapia di terza linea, rispetto alla TC eseguita alla prima diagnosi di malattia metastatica. Al contrario, la SML durante la terapia di terza linea non era significativamente correlata alla OS, indipendentemente dal farmaco somministrato. Durante il trattamento con Regorafenib è stata osservata una SML statisticamente significativa (variazione mediana di SMI: $-2,75 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ [-6,3%]; $p < 0,0001$), a differenza di quanto accaduto con il TAS-102 ($-1,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ [-3,5%]; $p = 0,575$). 13/32 (41%) hanno ricevuto entrambi gli agenti in sequenza: 12 pazienti hanno assunto TAS-102 come quarta linea dopo Regorafenib come terza linea. In 11/12 (92%) pazienti lo SMI è diminuito durante la terza linea con Regorafenib (variazione mediana dell'SMI: $-1,3 \text{ cm}^2/\text{m}^2$; range da $-0,2$ a $-6,9 \text{ cm}^2/\text{m}^2$), mentre in 9/12 (75%) lo SMI è aumentato durante il successivo trattamento di quarta linea con TAS-102 (variazione mediana dell'SMI: $+1,9 \text{ cm}^2/\text{m}^2$; intervallo da $+0,2$ a $6,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$).

Hacioglu et al. (94) hanno esaminato 36 pazienti affetti da carcinoma del colon-retto avanzato trattati con Regorafenib o TAS-102 a partire dalla terza linea. L'area, il volume e la massa del muscolo scheletrico (SMA, SMV e SMM, rispettivamente) sono stati calcolati a livello di L3 negli studi TC al basale ed alle rivalutazioni. Sebbene al basale SMA, SMV e SMM fossero simili tra i due gruppi di pazienti, una tendenza verso una riduzione di questi parametri muscolari è stata mostrata alla TC di progressione nei pazienti trattati con

Regorafenib rispetto a quelli trattati con TAS-102 ($p=0,06$). I cambiamenti della SMM sono stati calcolati su due scansioni TC consecutive disponibili, in contrasto con la maggior parte degli studi in letteratura, in cui i cambiamenti muscolari venivano valutati tra la TC basale e la TC alla prima rivalutazione. La SML, considerata significativa se $\geq 2\%$, è stata maggiore con Regorafenib rispetto al TAS-102 ($p=0,001$). Regorafenib era un predittore indipendente di deterioramento muscolare (HR 10,0, IC 95% 1,46-68,5, $p=0,01$); mentre la SML era un fattore prognostico negativo per la OS (HR 2,87; IC 95% 1,07-7,42, $p=0,03$). Sebbene i pazienti che hanno ricevuto Regorafenib avessero una maggiore SML rispetto a quelli che hanno ricevuto TAS-102, non è stata riscontrata alcuna differenza in termini di OS tra questi due gruppi di farmaci.

In tutti gli studi su pazienti trattati con Regorafenib o TAS-102, i pazienti che hanno ricevuto Regorafenib hanno manifestato una maggiore perdita di massa muscolare rispetto ai pazienti trattati con TAS-102. Pertanto, si potrebbero scegliere diverse strategie: evitare di prescrivere Regorafenib a pazienti con sarcopenia grave; integrare il trattamento con una terapia di supporto che aumenti il tessuto muscolare oppure scegliere TAS-102 come terza linea ed in seguito Regorafenib come quarta linea, per ritardare la perdita di massa muscolare. Sono necessari studi prospettici con l'obiettivo di definire la giusta sequenza terapeutica, tenendo conto che attualmente non esiste alcuna raccomandazione riguardante una preferenza tra Regorafenib e TAS-102 e nessuno studio di fase III ha confrontato questi due farmaci in pazienti con tumore metastatico del colon-retto pretrattati. Nella pratica clinica la scelta del farmaco da somministrare è condizionata dal profilo di tossicità del farmaco e dal performance status del paziente. Nello studio retrospettivo REGOTAS (95) non è stata riscontrata alcuna differenza di efficacia tra Regorafenib e TAS-102 in pazienti con tumore metastatico del colon-retto, refrattari alla chemioterapia standard. Il tempo al fallimento del trattamento, tuttavia, è stato più lungo nel gruppo TAS-102 rispetto al gruppo Regorafenib (HR, 0,81; IC al 95%, 0,68-0,97; $p=0,025$). Il profilo di tossicità era diverso, poiché TAS-102 causava più frequentemente tossicità ematologiche, in particolare neutropenia, rispetto a Regorafenib, che, invece, causava principalmente sindrome mano-piede e astenia. Attualmente, la maggior parte degli studi sul tessuto muscolare, indipendentemente dalla terapia somministrata, sono retrospettivi o progettati per altri studi clinici con diversi obiettivi. Per di più, queste analisi presentano risultati contrastanti, forse a causa dei diversi metodi utilizzati per la valutazione della massa muscolare e della diversa stratificazione dei

pazienti. Pertanto sono necessari studi prospettici su popolazioni più omogenee in termini di età, sesso, istologia del tumore, stadio della malattia, setting di trattamento e regimi mono- o polichemioterapici. È indispensabile omologare la diagnosi di sarcopenia, bassa attenuazione muscolare e perdita di muscolo scheletrico, al fine di rendere omogenei i criteri diagnostici. Maggiori sforzi sarebbero necessari per rendere una buona pratica clinica la valutazione della composizione corporea dei pazienti oncologici prima di iniziare la chemioterapia, al fine di selezionare il farmaco (ad esempio lipofilo, idrofilo, immunoterapico o biologico) con il regime più breve (ad esempio, accorciando la terapia di induzione a favore di una terapia depotenziata in pazienti sarcopenici), il dosaggio più adeguato e le strategie di supporto ancillari (es. esercizio fisico, integratori alimentari specifici, farmaci, ecc.).

CONCLUSIONI

Nei nostri studi, la sarcopenia, una bassa attenuazione muscolare ed una perdita di massa muscolare durante il trattamento non hanno influenzato la sopravvivenza, le tossicità e i tassi di risposta ai trattamenti nei pazienti affetti da tumore del colon-retto metastatico. Nell'analisi dei pazienti in trattamento di terza linea con Regorafenib o TAS-102, la sarcopenia e una bassa attenuazione muscolare al basale erano associate rispettivamente a un BMI inferiore e superiore rispetto ai pazienti con massa muscolare normale. La perdita di massa muscolare scheletrica e la perdita di peso sono comparsi più frequentemente nei pazienti trattati con Regorafenib rispetto a quelli trattati con TAS-102, sebbene ciò non fosse statisticamente significativo. Questi risultati devono essere interpretati con cautela in considerazione della dimensione limitata del campione.

Attualmente non esiste ancora una definizione univoca e criteri diagnostici unanimi per la sarcopenia. In passato era considerata una condizione clinica che colpiva i soggetti anziani, ma evidenze crescenti mostrano che la sarcopenia è una condizione clinica frequente anche nei pazienti giovani, soprattutto in presenza di una malattia neoplastica. La TC a livello della terza vertebra lombare è la tecnica diagnostica più utilizzata per indagare la massa muscolare, ma devono essere compiuti maggiori sforzi per standardizzare i cut-off per riconoscere la sarcopenia. Tutti i pazienti dovrebbero essere sottoposti a screening per la sarcopenia alla prima diagnosi di cancro, indipendentemente dall'età e dal BMI, e la massa muscolare dovrebbe essere riesaminata ad ogni rivalutazione della malattia. È chiaro, infatti, che la sarcopenia determina un aumento del rischio di tossicità durante i trattamenti e peggiora la sopravvivenza nei pazienti oncologici, come i pazienti con tumore del colon-retto localizzato o avanzato. I parametri di composizione corporea potrebbero essere migliori della BSA per definire il dosaggio del farmaco, perché la BSA non limita la variabilità farmacocinetica interpaziente. In un panorama di medicina personalizzata, è necessario impiegare maggiori energie per migliorare la gestione dei pazienti sarcopenici.

ELENCO TABELLE

Tabella 1: Cut-off per la diagnosi di sarcopenia proposti dai gruppi di esperti

Tabella 2: Correlazione tra sarcopenia, età, BMI, stadio alla diagnosi, NLR, tossicità e risposta al trattamento nello studio di prima linea

Tabella 3: Caratteristiche dei pazienti nello studio di terza linea

Tabella 4: Misurazioni della composizione corporea

Tabella 5: Correlazione tra la sarcopenia basale e la risposta al trattamento nello studio di terza linea

Tabella 6: Correlazione tra una bassa MA basale e la risposta al trattamento nello studio di terza linea

Tabella 7: Correlazione tra sarcopenia basale e tossicità nello studio di terza linea

Tabella 8: Correlazione tra scarsa MA basale e tossicità nello studio di terza linea

Tabella 9: Tossicità in base al tipo di terapia di terza linea

Tabella 10: Relazione tra sarcopenia basale ed età, sesso e BMI nello studio di terza linea

Tabella 11: Relazione tra attenuazione muscolare basale ed età, sesso e BMI nello studio di terza linea

Tabella 12: Correlazione tra sarcopenia e bassa attenuazione muscolare e BMI al basale nello studio di terza linea

Tabella 13: Esami ematochimici e sarcopenia nello studio di terza linea

Tabella 14: Correlazione tra la perdita di massa muscolare $>5\%$ e la risposta al trattamento nello studio di terza linea

Tabella 15: Correlazione tra perdita di peso $\geq 8\%$ e la risposta al trattamento nello studio di terza linea

ELENCO FIGURE

Figura 1: Sopravvivenza globale nello studio di prima linea

Figura 2: Correlazione tra sarcopenia e sopravvivenza globale nello studio di prima linea

Figura 3: Correlazione tra perdita di massa muscolare scheletrica e sopravvivenza globale nello studio di prima linea

Figure 4: OS e PFS nello studio di terza linea

Figura 5: Correlazione tra sarcopenia basale, OS e PFS nello studio di terza linea

Figura 6: Correlazione tra bassa MA basale, OS e PFS nello studio di terza linea

Figura 7: Massa muscolare di due pazienti in terapia con Regorafenib e TAS-102

Figura 8: Relazione tra perdita di massa scheletrica $>5\%$ e di peso $\geq 8\%$ e sopravvivenza globale (OS) nello studio di terza linea

Figura 9: Esempi rappresentativi di due pazienti obesi con diversi valori di SMI (Indice di Massa Scheletrica) nello studio di prima linea

BIBLIOGRAFIA

Si precisa che la presente Tesi di Dottorato si articola sulla base dei seguenti lavori scientifici redatti durante il Corso di Dottorato:

- **“Prognostic role of sarcopenia in metastatic colorectal cancer patients during first line chemotherapy: A retrospective study”**. Maddalena C, Ponsiglione A, Camera L, Santarpia L, Pasanisi F, Bruzzese D, Panico C, Fiore G, Camardella S, Caramia T, Farinaro A, De Placido S, Carlomagno C. *World J Clin Oncol* 2021; 12(5): 355-366;
- **“Muscle quantity, quality and dynamics in metastatic colorectal cancer patients during third-line therapy with Regorafenib or TAS102”** Maddalena C., Ponsiglione A., Camera L., De Placido S., Carlomagno C.; manoscritto sottomesso e tuttora in fase di revisione;
- **“Sarcopenia: definition, diagnosis, relationship with drug dosage and impact on colorectal cancer patients. A narrative review.”** Maddalena C., Ponsiglione A., Camera L., De Placido S., Carlomagno C.; review in fase di editing per la sottomissione.
- **P272 - “Sarcopenia in metastatic colorectal cancer patients during first-line chemotherapy”**; abstract pubblicato in *Annals of Oncology 2020* (Volume 31, Issue suppl_3, July 2020 31:S178 <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.04.354>) e poster presentato al World Congress on Gastrointestinal Cancer del 2020;
- **P119 - “Muscle quantity and quality in metastatic colorectal cancer patients during third-line therapy with regorafenib or TAS102”**; abstract pubblicato in *Annals of Oncology 2022* (Volume33, Issue S4, 33:S292 doi.org/10.1016/j.annonc.2022.04.209) e poster presentato al World Congress on Gastrointestinal Cancer del 2022

1. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16–31.
2. Martin L, Birdsall L, MacDonald N, Reiman T, Clandinin MT, McCargar LJ, et al. Cancer cachexia in the age of obesity: Skeletal muscle depletion is a powerful prognostic factor, independent of body mass index. *J Clin Oncol*. 2013;31(12):1539–47.
3. Shachar SS, Williams GR, Muss HB, Nishijima TF. Prognostic value of sarcopenia in adults with solid tumours: A meta-analysis and systematic review [Internet]. Vol. 57, *European Journal of Cancer*. Elsevier Ltd; 2016. p. 58–67. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2015.12.030>
4. Prado CM, Lieffers JR, McCargar LJ, Reiman T, Sawyer MB, Martin L, et al. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2008 Jul [cited 2013 Dec 13];9(7):629–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18539529>
5. Vergara-Fernandez O, Trejo-Avila M, Salgado-Nesme N. Sarcopenia in patients with colorectal cancer: A comprehensive review. *World J Clin Cases*. 2020;8(7):1188–202.
6. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209–49.

7. Peterson SJ, Mozer M. Differentiating Sarcopenia and Cachexia among Patients with Cancer. *Nutr Clin Pract*. 2017;32(1):30–9.
8. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, Ballmer P, Biolo G, Bischoff SC, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr*. 2017;36(1):49–64.
9. Rosenberg IH. Summary comments. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 1989 Nov;50(5):1231–3. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002916523436945>
10. Rosenberg I. Sarcopenia : Diagnosis and Mechanisms Sarcopenia : Origins and Clinical Relevance. *Clin Geriatr Med*. 2011;27(3):337–9.
11. Petermann-Rocha F, Balntzi V, Gray SR, Lara J, Ho FK, Pell JP, et al. Global prevalence of sarcopenia and severe sarcopenia: a systematic review and meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2022;13(1):86–99.
12. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* [Internet]. 2010 Jul [cited 2013 Dec 12];39(4):412–23. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2886201&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
13. Meza-Valderrama D, Marco E, Dávalos-Yerovi V, Muns MD, Tejero-Sánchez M, Duarte E, et al. Sarcopenia, Malnutrition, and Cachexia: Adapting Definitions and Terminology of Nutritional Disorders in Older People with Cancer. *Nutrients* [Internet]. 2021 Feb 26;13(3):761. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/3/761>
14. Muscaritoli M, Anker SD, Argilés J, Aversa Z, Bauer JM, Biolo G, et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: Joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) “cachexia-anorexia in chronic wasting diseases” and “nutrition in geriatrics.” *Clin Nutr*. 2010;29(2):154–9.
15. Argilés JM, Busquets S, Felipe A, López-Soriano FJ. Molecular mechanisms involved in muscle wasting in cancer and ageing: Cachexia versus sarcopenia [Internet]. Vol. 37, *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. 2005 [cited 2013 Dec 17]. p. 1084–104. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15743680>
16. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol* [Internet]. 2011 May [cited 2013 Dec 16];12(5):489–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21296615>
17. Drey M. Sarcopenia - pathophysiology and clinical relevance. *Wien Med Wochenschr* [Internet]. 2011 Sep [cited 2014 Jan 3];161(17–18):402–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21792531>
18. Verdijk LB, Snijders T, Beelen M, Savelberg HHCM, Meijer K, Kuipers H, et al. Characteristics of muscle fiber type are predictive of skeletal muscle mass and strength in elderly men. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58(11):2069–75.
19. Fielding R, Vellas B, Evans W. Sarcopenia : an undiagnosed condition in older adults. Consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. *J Am Med Dir Assoc* [Internet]. 2011;12(4):249–56. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3377163/pdf/nihms379523.pdf>
20. Jeejeebhoy KN. Malnutrition, fatigue, frailty, vulnerability, sarcopenia and cachexia: overlap of clinical features. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* [Internet]. 2012 May [cited 2013 Dec 11];15(3):213–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22450775>
21. Okugawa Y, Toiyama Y, Hur K, Yamamoto A, Yin C, Ide S, et al. Circulating miR-203 derived from metastatic tissues promotes myopenia in colorectal cancer patients. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2019;10(3):536–48.
22. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, et al. Epidemiology of Sarcopenia among the Elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol* [Internet]. 1998 Apr 15;147(8):755–63. Available from: <https://academic.oup.com/aje/article-lookup/doi/10.1093/oxfordjournals.aje.a009520>
23. Morley JE, Baumgartner RN, Roubenoff R, Mayer J, Nair KS. Sarcopenia. *J Lab Clin Med*. 2001;137(4):231–43.
24. Cherin P, Voronska E, Fraoucene N, De Jaeger C. Prevalence of sarcopenia among healthy ambulatory subjects:

The sarcopenia begins from 45 years. *Aging Clin Exp Res.* 2014;26(2):137–46.

25. Chan MY, Chok KSH. Sarcopenia in pancreatic cancer - effects on surgical outcomes and chemotherapy. *World J Gastrointest Oncol.* 2019;11(7):527–37.
26. Tan BHL, Birdsell LA, Martin L, Baracos VE, Fearon KCH. Sarcopenia in an overweight or obese patient is an adverse prognostic factor in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res.* 2009;15(22):6973–9.
27. Zhang XM, Dou QL, Zeng Y, Yang Y, Cheng ASK, Zhang WW. Sarcopenia as a predictor of mortality in women with breast cancer: A meta-analysis and systematic review. *BMC Cancer.* 2020;20(1):1–11.
28. Prado CMM, Baracos VE, McCargar LJ, Reiman T, Mourtzakis M, Tonkin K, et al. Sarcopenia as a determinant of chemotherapy toxicity and time to tumor progression in metastatic breast cancer patients receiving capecitabine treatment. *Clin Cancer Res.* 2009;15(8):2920–6.
29. Rinninella E, Cintoni M, Raoul P, Pozzo C, Strippoli A, Bria E, et al. Muscle mass, assessed at diagnosis by L3-CT scan as a prognostic marker of clinical outcomes in patients with gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr [Internet].* 2019;(November). Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.10.021>
30. Kim YS, Kim EY, Ahn HK, Park I, Lee S-C, Hwang IG, et al. Prognostic significance of CT-determined sarcopenia in patients with advanced gastric cancer treated with chemotherapy. *Ann Oncol [Internet].* 2018 Nov;29:ix52. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753419431323>
31. SUGIYAMA K, NARITA Y, MITANI S, HONDA K, MASUISHI T, TANIGUCHI H, et al. Baseline Sarcopenia and Skeletal Muscle Loss During Chemotherapy Affect Survival Outcomes in Metastatic Gastric Cancer. *Anticancer Res [Internet].* 2018 Oct 1;38(10):5859–66. Available from: <http://ar.iijournals.org/content/38/10/5859.abstract>
32. Mir O, Coriat R, Blanchet B, Durand JP, Boudou-Rouquette P, Michels J, et al. Sarcopenia predicts early dose-limiting toxicities and pharmacokinetics of sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma. *PLoS One.* 2012;7(5):1–7.
33. Huillard O, Mir O, Peyromaure M, Tlemsani C, Giroux J, Boudou-Rouquette P, et al. Sarcopenia and body mass index predict sunitinib-induced early dose-limiting toxicities in renal cancer patients. *Br J Cancer [Internet].* 2013;108(5):1034–41. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/bjc.2013.58>
34. Antoun S, Baracos VE, Birdsell L, Escudier B, Sawyer MB. Low body mass index and sarcopenia associated with dose-limiting toxicity of sorafenib in patients with renal cell carcinoma. *Ann Oncol [Internet].* 2010 Aug [cited 2013 Dec 28];21(8):1594–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20089558>
35. Van Vledder MG, Levolger S, Ayez N, Verhoef C, Tran TCK, Ijzermans JNM. Body composition and outcome in patients undergoing resection of colorectal liver metastases. *Br J Surg.* 2012;99(4):550–7.
36. Thoresen L, Frykholm G, Lydersen S, Ulveland H, Baracos V, Prado CMM, et al. Nutritional status, cachexia and survival in patients with advanced colorectal carcinoma. Different assessment criteria for nutritional status provide unequal results. *Clin Nutr [Internet].* 2012 Feb [cited 2013 Dec 18];32(1):65–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22695408>
37. Cesari M, Fielding R a, Pahor M, Goodpaster B, Hellerstein M, van Kan G a, et al. Biomarkers of sarcopenia in clinical trials-recommendations from the International Working Group on Sarcopenia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle [Internet].* 2012 Sep [cited 2013 Dec 12];3(3):181–90. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3424187&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
38. Michael P. Kilgard and Seth Hays ECMBRSJPDGESRLR. Sarcopenia With Limited Mobility: An International Consensus. *J Am Med Dir Assoc [Internet].* 2011 Jul;12(6):403–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1525861011001423>
39. Studenski SA, Peters KW, Alley DE, Cawthon PM, McLean RR, Harris TB, et al. The FNIH sarcopenia project: Rationale, study description, conference recommendations, and final estimates. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci.* 2014;69 A(5):547–58.
40. Chen LK, Liu LK, Woo J, Assantachai P, Auyeung TW, Bahyah KS, et al. Sarcopenia in Asia: Consensus report of the Asian working group for sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc [Internet].* 2014;15(2):95–101. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jamda.2013.11.025>

41. Malmstrom TK, Miller DK, Simonsick EM, Ferrucci L, Morley JE. SARC-F: A symptom score to predict persons with sarcopenia at risk for poor functional outcomes. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2016;7(1):28–36.
42. Cao L, Chen S, Zou C, Ding X, Gao L, Liao Z, et al. A pilot study of the SARC-F scale on screening sarcopenia and physical disability in the Chinese older people. *J Nutr Heal Aging*. 2014;18(3):277–83.
43. Bahat G, Yilmaz O, Kiliç C, Oren MM, Karan MA. Performance of SARC-F in Regard to Sarcopenia Definitions, Muscle Mass and Functional Measures. *J Nutr Heal Aging*. 2018;22(8):898–903.
44. Woo J, Leung J, Morley JE. Defining sarcopenia in terms of incident adverse outcomes. *J Am Med Dir Assoc* [Internet]. 2015;16(3):247–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jamda.2014.11.013>
45. Leong DP, Teo KK, Rangarajan S, Lopez-Jaramillo P, Avezum A, Orlandini A, et al. Prognostic value of grip strength: Findings from the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study. *Lancet* [Internet]. 2015;386(9990):266–73. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62000-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62000-6)
46. Alley DE, Shardell MD, Peters KW, McLean RR, Dam TTL, Kenny AM, et al. Grip strength cutpoints for the identification of clinically relevant weakness. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci*. 2014;69 A(5):559–66.
47. Norman K, Stobäus N, Gonzalez MC, Schulzke J-D, Pirlich M. Hand grip strength: Outcome predictor and marker of nutritional status. *Clin Nutr* [Internet]. 2011 Apr;30(2):135–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2010.09.010>
48. Beaudart C, Rolland Y, Cruz-Jentoft AJ, Bauer JM, Sieber C, Cooper C, et al. Assessment of Muscle Function and Physical Performance in Daily Clinical Practice: A position paper endorsed by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Calcif Tissue Int* [Internet]. 2019;105(1):1–14. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00223-019-00545-w>
49. Boutin RD, Yao L, Canter RJ, Lenchik L. Sarcopenia: Current concepts and imaging implications. *Am J Roentgenol*. 2015;205(3):W255–66.
50. Norman K, Pirlich M, Sorensen J, Christensen P, Kemps M, Schütz T, et al. Bioimpedance vector analysis as a measure of muscle function. *Clin Nutr* [Internet]. 2009 Feb;28(1):78–82. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0261561408002203>
51. Mourtzakis M, Prado CMM, Lieffers JR, Reiman T, McCargar LJ, Baracos VE. A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care. *Appl Physiol Nutr Metab* [Internet]. 2008 Oct [cited 2013 Dec 28];33(5):997–1006. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18923576>
52. Kendler DL, Borges JLC, Fielding RA, Itabashi A, Krueger D, Mulligan K, et al. The Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry: Indications of Use and Reporting of DXA for Body Composition. *J Clin Densitom* [Internet]. 2013;16(4):496–507. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jocd.2013.08.020>
53. Tosato M, Marzetti E, Cesari M, Savera G, Miller RR, Bernabei R, et al. Measurement of muscle mass in sarcopenia: from imaging to biochemical markers. *Aging Clin Exp Res*. 2017;29(1):19–27.
54. Mitsiopoulos N, Baumgartner RN, Heymsfield SB, Lyons W, Gallagher D, Ross R. Cadaver validation of skeletal muscle measurement by magnetic resonance imaging and computerized tomography. *J Appl Physiol*. 1998;85(1):115–22.
55. Shen W, Punyanitya M, Wang Z, Gallagher D, St M, Albu J, et al. Total body skeletal muscle and adipose tissue volumes : estimation from a single abdominal cross-sectional image. *J Appl Physiol*. 2004;10025:2333–8.
56. Ohkawa S, Odamaki M, Yoneyama T, Hibi I, Miyaji K, Kumagai H. Standardized thigh muscle area measured by computed axial tomography as an alternate muscle mass index for nutritional. *Am J Clin Nutr*. 2000;(6).
57. Oba H, Matsui Y, Arai H, Watanabe T, Iida H, Mizuno T, et al. Evaluation of muscle quality and quantity for the assessment of sarcopenia using mid-thigh computed tomography: a cohort study. *BMC Geriatr*. 2021;21(1):1–8.
58. Baracos VE. Psoas as a sentinel muscle for sarcopenia: a flawed premise. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*

[Internet]. 2017 Aug;8(4):527–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcsm.12221>

59. Rutten IJG, Ubachs J, Kruitwagen RFPM, Beets-Tan RGH, Olde Damink SWM, Van Gorp T. Psoas muscle area is not representative of total skeletal muscle area in the assessment of sarcopenia in ovarian cancer. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017;8(4):630–8.
60. Hopkins JJ, Sawyer MB. A review of body composition and pharmacokinetics in oncology. *Expert Rev Clin Pharmacol* [Internet]. 2017 Sep 2;10(9):947–56. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/17512433.2017.1347503>
61. Prado CMM, Baracos VE, McCargar LJ, Mourtzakis M, Mulder KE, Reiman T, et al. Body composition as an independent determinant of 5-fluorouracil-based chemotherapy toxicity. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2007 Jun 1 [cited 2013 Dec 26];13(11):3264–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17545532>
62. Janssen I, Heymsfield SB, Ross R. Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50(5):889–96.
63. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): An international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* [Internet]. 2013;381(9863):303–12. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61900-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61900-X)
64. Daniel E Shumer NJNNPS, Hoorn EJ, Nishijima David L; Wisner, David H; Holmes, James F DKS, Noll L. Campbell, PharmDa, Fred Unverzagt, PhDe, Michael A. LaMantia, MD, MPHb, Babar A. Khan, MD, MSb and Malaz A. Boustani, MD MPH, Das C, Lucia MS HK and TJ. Regorafenib dose-optimisation in patients with refractory metastatic colorectal cancer (ReDOS): a randomised, multicentre, open-label, phase 2 study. *Physiol Behav* [Internet]. 2016;176(4):139–48. Available from: <http://internal-pdf//Nishijima, Daniel K. Simel, David L Wisner, David H Holmes - 2016 - 乳鼠心肌提取 HHS Public Access.pdf%0Ahttps://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0031938416312148?via%3Dihub>
65. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, Yoshino T, Garcia-Carbonero R, Mizunuma N, et al. Randomized Trial of TAS-102 for Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(20):1909–19.
66. Malik M, Michalak M, Radecka B, Gefej M, Jackowska A, Filipczyk-Cisarż E, et al. Prognostic value of sarcopenia in metastatic colorectal cancer patients treated with trifluridine/tipiracil. *J Clin Med*. 2021;10(21):1–13.
67. Miyamoto Y, Baba Y, Sakamoto Y, Ohuchi M, Tokunaga R, Kurashige J, et al. Negative impact of skeletal muscle loss after systemic chemotherapy in patients with unresectable colorectal cancer. *PLoS One*. 2015;10(6):1–12.
68. Cespedes Feliciano EM, Kroenke CH, Meyerhardt JA, Prado CM, Bradshaw PT, Kwan ML, et al. Association of Systemic Inflammation and Sarcopenia With Survival in Nonmetastatic Colorectal Cancer. *JAMA Oncol* [Internet]. 2017 Dec 14;3(12):e172319. Available from: <http://oncology.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamaoncol.2017.2319>
69. Muscaritoli M, Lucia S, Molfino A, Cederholm T, Rossi Fanelli F. Muscle atrophy in aging and chronic diseases: is it sarcopenia or cachexia? *Intern Emerg Med* [Internet]. 2013 Oct [cited 2014 Jan 3];8(7):553–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22773188>
70. Miyamoto Y, Baba Y, Sakamoto Y, Ohuchi M, Tokunaga R, Kurashige J, et al. Sarcopenia is a Negative Prognostic Factor After Curative Resection of Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(8):2663–8.
71. Maddocks M, Murton AJ, Wilcock A. Improving muscle mass and function in cachexia: Non-drug approaches. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2011;5(4):361–4.
72. Lenk K, Schuler G, Adams V. Skeletal muscle wasting in cachexia and sarcopenia: Molecular pathophysiology and impact of exercise training. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2010;1(1):9–21.
73. Cruz-Jentoft AJ, Dawson Hughes B, Scott D, Sanders KM, Rizzoli R. Nutritional strategies for maintaining muscle mass and strength from middle age to later life: A narrative review. *Maturitas* [Internet]. 2020;132:57–64. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2019.11.007>
74. Di Girolamo FG, Situlin R, Mazzucco S, Valentini R, Toigo G, Biolo G. Omega-3 fatty acids and protein metabolism: Enhancement of anabolic interventions for sarcopenia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*.

2014;17(2):145–50.

75. Baracos VE, Arribas L. Sarcopenic obesity: Hidden muscle wasting and its impact for survival and complications of cancer therapy. *Ann Oncol* [Internet]. 2018;29(Supplement 2):ii1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdx810>
76. WHO Regional office for Europe. WHO European Regional Obesity Report 2022. 2022. 1–220 p.
77. Ali R, Baracos VE, Sawyer MB, Bianchi L, Roberts S, Assenat E, et al. Lean body mass as an independent determinant of dose-limiting toxicity and neuropathy in patients with colon cancer treated with FOLFOX regimens. *Cancer Med* [Internet]. 2016 Apr 27;5(4):607–16. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/cam4.621>
78. Gusella M, Toso S, Ferrazzi E, Ferrari M, Padrini R. Relationships between body composition parameters and fluorouracil pharmacokinetics. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2002 Aug;54(2):131–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1874401&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
79. Prado CMM, Lima ISF, Baracos VE, Bies RR, McCargar LJ, Reiman T, et al. An exploratory study of body composition as a determinant of epirubicin pharmacokinetics and toxicity. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011;67(1):93–101.
80. Sawyer M, Ratain MJ. Body surface area as a determinant of pharmacokinetics and drug dosing. *Invest New Drugs*. 2001;19(2):171–7.
81. Baker SD, Verweij J, Rowinsky EK, Donehower RC, Schellens JHM, Grochow LB, et al. Role of body surface area in dosing of investigational anticancer agents in adults, 1991–2001. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(24):1883–8.
82. Mathijssen RHJ, de Jong FA, Loos WJ, van der Bol JM, Verweij J, Sparreboom A. Flat-Fixed Dosing Versus Body Surface Area–Based Dosing of Anticancer Drugs in Adults: Does It Make a Difference? *Oncologist*. 2007;12(8):913–23.
83. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition*. 1989;5(5):303–11; discussion 312.
84. van Vugt JLA, Coebergh van den Braak RRJ, Lalmahomed ZS, Vrijland WW, Dekker JWT, Zimmerman DDE, et al. Impact of low skeletal muscle mass and density on short and long-term outcome after resection of stage I–III colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol* [Internet]. 2018;44(9):1354–60. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.05.029>
85. Charette N, Vandeputte C, Ameye L, Bogaert C Van, Krygier J, Guiot T, et al. Prognostic value of adipose tissue and muscle mass in advanced colorectal cancer: a post hoc analysis of two non-randomized phase II trials. *BMC Cancer* [Internet]. 2019 Dec 12;19(1):134. Available from: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-019-5319-8>
86. Vashi PG, Gorsuch K, Wan L, Hill D, Block C, Gupta D. Sarcopenia supersedes subjective global assessment as a predictor of survival in colorectal cancer. *PLoS One*. 2019;14(6):1–14.
87. Kurk SA, Peeters PHM, Dorresteijn B, de Jong PA, Jourdan M, Creemers GJM, et al. Loss of skeletal muscle index and survival in patients with metastatic colorectal cancer: Secondary analysis of the phase 3 CAIRO3 trial. *Cancer Med*. 2020;9(3):1033–43.
88. Blauwhoff-Buskermolen S, Versteeg KS, De Van Der Schueren MAE, Den Braver NR, Berkhof J, Langius JAE, et al. Loss of muscle mass during chemotherapy is predictive for poor survival of patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34(12):1339–44.
89. Sasaki S, Oki E, Saeki H, Shimose T, Sakamoto S, Hu Q, et al. Skeletal muscle loss during systemic chemotherapy for colorectal cancer indicates treatment response: a pooled analysis of a multicenter clinical trial (KSCC 1605-A). *Int J Clin Oncol*. 2019;24(10):1204–13.
90. Gökyer A, Küçükarda A, Köstek O, Hacıoğlu MB, Sunal BS, Demircan NC, et al. Relation between sarcopenia and dose-limiting toxicity in patients with metastatic colorectal cancer who received regorafenib. *Clin Transl Oncol*. 2019;21(11):1518–23.
91. Yoon JK, Jang JY, An YS, Lee SJ. Skeletal muscle mass at C3 may not be a strong predictor for skeletal muscle

mass at L3 in sarcopenic patients with head and neck cancer. PLoS One [Internet]. 2021;16(7 July):1–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0254844>

92. Murachi Y, Sakai D, Koseki J, Inagaki C, Nishida N, Yamaguchi T, et al. Impact of sarcopenia in patients with advanced or recurrent colorectal cancer treated with regorafenib. *Int J Clin Oncol* [Internet]. 2021;26(2):409–16. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10147-020-01805-8>
93. Huemer F, Schlintl V, Hecht S, Hackl H, Melchardt T, Rinnerthaler G, et al. Regorafenib Is Associated With Increased Skeletal Muscle Loss Compared to TAS-102 in Metastatic Colorectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer* [Internet]. 2019;18(2):159-166.e3. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2019.04.003>
94. Hacioglu MB, Kostek O, Kurt N, Kucukarda A, Gokyer A, Ustabasioglu FE, et al. Comparison of skeletal muscle mass loss in patients with metastatic colorectal cancer treated with regorafenib or TAS-102. *J BUON*. 2019;24(5):2198–204.
95. Moriwaki T, Fukuoka S, Taniguchi H, Takashima A, Kumekawa Y, Kajiware T, et al. Propensity Score Analysis of Regorafenib Versus Trifluridine/Tipiracil in Patients with Metastatic Colorectal Cancer Refractory to Standard Chemotherapy (REGOTAS): A Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum Multicenter Observational Study. *Oncologist*. 2018;23(1):7–15.