

Sarcopenia e toxicidade mediada pela quimioterapia

Sarcopenia and chemotherapy-mediated toxicity

Maria Cecília Monteiro Dela Vega¹, Alessandro Laviano², Gustavo Duarte Pimentel³

RESUMO

Esta revisão narrativa descreve o papel da sarcopenia e a toxicidade mediada pela quimioterapia em pacientes com câncer. Diversas evidências consistentes mostram que a sarcopenia em pacientes com câncer induz à menor sobrevida global, por influenciar na interrupção do tratamento e na redução da dose. Portanto, a sarcopenia pode ser considerada um importante fator de prognóstico de desfecho negativo, além de um determinante de maiores custos em saúde.

Descritores: Sarcopenia/quimioterapia; Músculos/patologia; Neoplasias; Inflamação

ABSTRACT

This narrative review focuses on the role of sarcopenia and chemotherapy-induced toxicity in cancer patients. Consistent evidence shows that sarcopenia in cancer patients leads to decreased overall survival by influencing treatment discontinuation and dose reduction. Therefore, sarcopenia should be considered a robust prognostic factor of negative outcome as well as a determinant of increased healthcare costs.

Keywords: Sarcopenia/drug therapy; Muscles/pathology; Neoplasms; Inflammation

INTRODUÇÃO

A sarcopenia é a principal característica da caquexia do câncer e está associada à redução da qualidade de vida e sobrevida.^(1,2) É definida como baixa massa musculoesquelética, força de prensão e velocidade de marcha.⁽³⁾ Há diversas razões para perda de massa muscular em

pacientes com câncer, como gasto energético exacerbado, anorexia, inflamação e metabolismo do câncer desequilibrado.^(1,4,5) Algumas evidências sugerem que a massa tumoral seja responsável por: (1) produção de citocinas inflamatórias (por exemplo: fator de necrose tumoral e interleucina-1), que leva à liberação de diversas proteínas miofibrilares relacionadas à sarcopenia, já que, por exemplo, a ativina A age em seu receptor, ativando as SMADs 2/3, inibindo a sinalização de AKT/mTOR e levando à atrofia muscular; ao mesmo tempo, ocorre a ativação da (MuRF-1-muscle RING finger-containing protein 1) e da proteína MAFbx (atrogina), potencializando perda do músculo esquelético e da velocidade da marcha, e, conseqüentemente, aumento da fragilidade; (2) moléculas inflamatórias que reduzem o apetite; e (3) mediadores lipolíticos que induzem a lipólise do tecido adiposo, por meio da ativação de vias adrenérgicas como a estimulação da proteína quinase A, lipase hormônio-sensível (HSL) e lipase de triglicerídeos de tecido adiposo (ATGL), liberando ácidos graxos livres.⁽⁵⁻⁹⁾ Além disso, esses fatores etiológicos da sarcopenia no câncer também aparecem em tratamentos oncológicos, como cirurgia, quimioterapia e radioterapia, que levam a náusea, vômito, perda de paladar, fadiga e dor. Quando administradas ao mesmo tempo, a combinação de fatores deletérios na composição corporal com tratamentos para o câncer conecta o eixo de tecidos adiposo, muscular e hipotalâmico, potencializando a sarcopenia e a desnutrição em pacientes oncológicos. A figura 1 ilustra esses achados.

¹ Centro Brasileiro de Radioterapia, Oncologia e Mastologia, Goiânia, GO, Brasil.

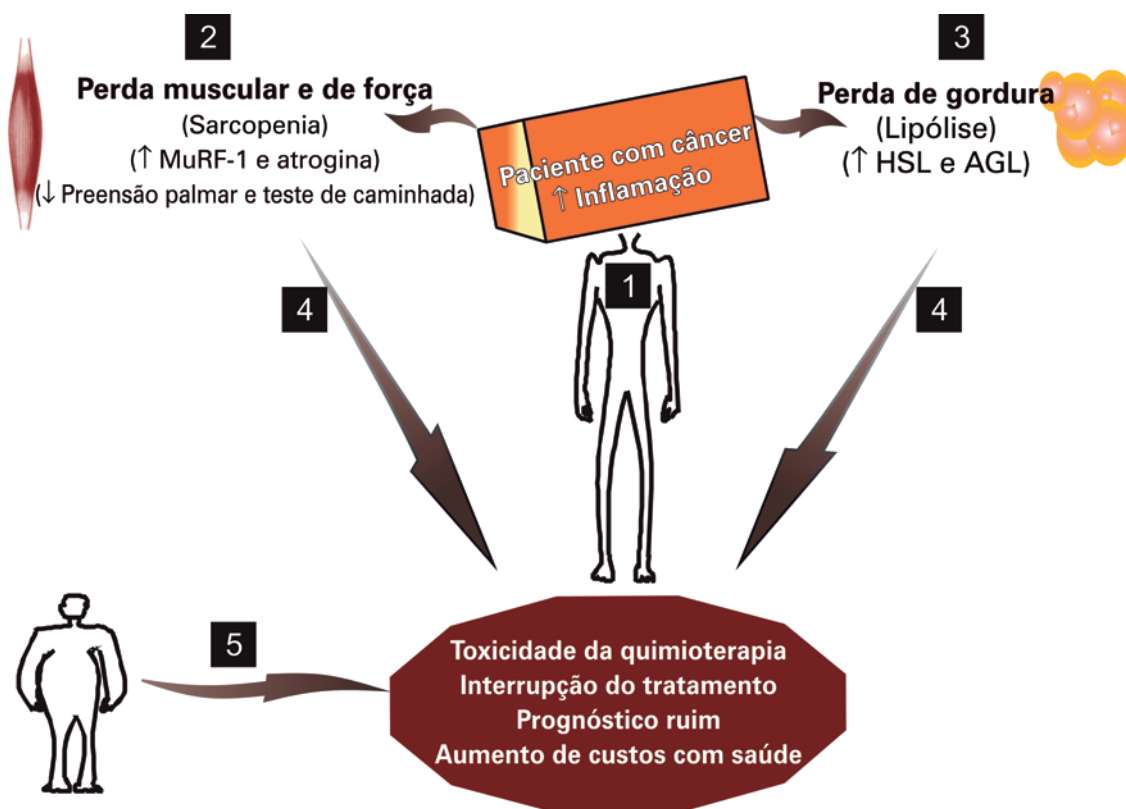
² Departamento de Clínica Médica, Sapienza University, Roma, Itália.

³ Laboratório de Investigação em Nutrição Clínica e Esportiva, Faculdade de Nutrição, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, GO, Brasil.

Autor correspondente: Gustavo Duarte Pimentel – Faculdade de Nutrição – Gabinete 10 – Rua 227, quadra 68, s/nº – Setor Leste Universitário – CEP: 74605-080 – Goiânia, GO, Brasil – Tel.: (62) 3209-6270
E-mail: gupimentel@yahoo.com.br

Data de submissão: 14/5/2016 – Data de aceite: 18/8/2016

DOI: 10.1590/S1679-45082016MD3740



HSL: lipase hormônio-sensível; AGL: ácidos graxos livres.

Figura 1. Paciente sarcopênico com câncer e mecanismos subjacentes à toxicidade mediada por quimioterapia. Os indivíduos com câncer são afetados por inflamação de alto grau, derivada de tumores, que leva à perda de gordura e massa muscular (1). Os mecanismos associados à sarcopenia envolvem a superexpressão da MuRF-1 (*muscle RING finger-containing protein 1*) e atrogina no músculo esquelético (2), e a explicação da lipólise ocorre pela ativação da secreção de lipase hormônio-sensível e ácidos graxos livres (3). Com essa combinação, os indivíduos com câncer e sarcopênicos, e com atrofia do tecido adiposo têm maior toxicidade na quimioterapia, ciclos reduzidos de tratamento ou tratamento interrompido e prognóstico ruim (4). Além disso, a sarcopenia induz à toxicidade mediada pela quimioterapia em pacientes caquéticos, bem como em pacientes sarcopênicos obesos. Porém, os mecanismos fisiológicos e moleculares ainda não estão claros (5). MAFbx/atrogina: *muscle atrophy F box protein*

Na caquexia do câncer e nos indivíduos obesos, a sarcopenia pode ser definida por um índice de tecidos moles magros apendiculares quando quantificados por absorciometria de raios X de dupla energia (DEXA) abaixo de 7,26kg/m² para homens e 5,45kg/m² para mulheres.^(1,3) Embora os desfechos da sarcopenia envolvam diferenças entre os sexos, e sua caracterização esteja relacionada principalmente a medida pelo DEXA, os pacientes com câncer são muitas vezes diagnosticados e monitorados por meio da tomografia computadorizada (TC), após a quimioterapia.⁽¹⁰⁻¹³⁾ A TC em pacientes sarcopênicos com câncer pode ser usada, levando-se em conta não apenas as mudanças na massa muscular, adiposa e tumoral, mas também de acordo com idade, etnia, local do tumor e estado do câncer. Dessa forma, a escolha de apenas um método para avaliar e tratar nossos pacientes pode proporcionar informações resumidas e pontuais sobre medidas antropométricas e relacionadas ao tumor. Embora os critérios para a classificação da sarcopenia em pacientes com câncer não

estejam ainda totalmente claros,⁽¹⁾ usa-se a TC para medir a massa muscular lombar no nível da L3, e o ponto de corte de $\leq 38,5\text{cm}^2/\text{m}^2$ para mulheres e $\leq 52,4\text{cm}^2/\text{m}^2$ para homens tem sido adotado para a definição de sarcopenia.⁽¹²⁾

Sabemos que pacientes sarcopênicos com câncer têm sobrevida global reduzida.⁽¹⁴⁾ Por exemplo, indivíduos com câncer apresentam alta prevalência de sarcopenia, com variação entre 21 a 71% para homens e mulheres.⁽¹³⁻¹⁹⁾ Além disso, a quimioterapia neoadjuvante em pacientes oncológicos pode aumentar a prevalência de sarcopenia em 17% até o fim do tratamento.⁽²⁰⁾ A sarcopenia causa toxicidade de alto grau em pacientes com câncer renal metastático, o que pode levar a uma toxicidade limitadora de dose de tratamento já no primeiro ciclo em aproximadamente 30% dos pacientes.⁽²¹⁾ Com base na alta prevalência e nas despesas de saúde com o tratamento para sarcopenia, procuramos revisar os aspectos etiológicos e fisiopatológicos, a prevalência e os custos da sarcopenia em indivíduos com câncer.

Para alcançar nosso objetivo, adotamos uma revisão narrativa da literatura, e incluímos os estudos clínicos publicados em inglês no banco de dados PubMed MEDLINE®. As palavras-chave para busca foram “sarcopenia”, “câncer”, “inflamação”, “força” e “lipólise”.

As despesas de saúde com a sarcopenia em comunidades americanas mais idosas representam cerca de 1,5% do total de despesas com saúde por ano, com gastos estimados em 10,8 bilhões de dólares para homens, e 7,7 bilhões de dólares para mulheres, em 2000.⁽²²⁾ Esses custos e as consequências da depleção da massa muscular esquelética, como aumento da deficiência física e funcional, estão estimados, mundialmente, para a população idosa e as pessoas com doenças inflamatórias.

Observaram-se recentemente concentrações aumentadas de proteína C-reativa (PCR) e perda acelerada de massa muscular durante ciclos de quimioterapia em pacientes com câncer avançado, como colorretal, vias biliares e do trato gastrointestinal superior. Da mesma forma, a prevalência de níveis elevados de PCR aumenta em aproximadamente 10%, do primeiro ao último ciclo de quimioterapia.⁽²³⁾ Além disso, a quimioterapia paliativa para pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células, em regimes de quimioterapia com carboplatina, vinorelbina e gencitabina, também é fator de risco para sarcopenia. Existe relato de redução de massa muscular de 1,4kg após 9 semanas de quimioterapia.⁽¹⁸⁾

Estudo transversal feito com portadores de câncer de cólon de intestino em estágio III que receberam quimioterapia adjuvante (oxaliplatina, 5-fluorouracil e leucovorina) revelou que a baixa massa muscular no início do estudo estava associada ao aumento da ocorrência (67%) de todas as toxicidades induzidas pela quimioterapia de graus 3-4. O mesmo resultado aparecia após ajuste por idade, sexo, concentrações de hemoglobina e taxa de filtração glomerular.⁽²⁴⁾ Apesar do diagnóstico de sarcopenia em pacientes com câncer no cólon, pulmão, gastresofágico e outros tipos de neoplasia^(18,24-27) não ter demonstrado baixa sobrevida global, mesmo com quimioterapia, houve aumento de mortalidade, pior prognóstico e menor sobrevida sem progressão da doença.^(27,28)

Quando comparado pacientes com câncer obesos àqueles com câncer esofágico, desnutridos e submetidos à quimioterapia neoadjuvante (cisplatina e 5-fluorouracil), verificou-se que indivíduos sarcopênicos eutróficos ou obesos tinham uma razão de chances de 2,4 e 5,5 maior, respectivamente, para toxicidade limitadora de dose do que os indivíduos não sarcopênicos. Isso indica que a medida da massa muscular pode representar um fator determinante na dosagem da quimioterapia, principalmente em indivíduos com adiposidade aumen-

tada e massa muscular diminuída.⁽¹⁷⁾ Da mesma forma, em indivíduos com câncer gastresofágico tratados com cisplatina, 5-fluorouracil, epirrubina e capecitabina, observou-se que a sarcopenia elevou o risco de toxicidade relacionado à dose em três vezes.⁽²⁵⁾ Ademais, a sarcopenia está associada a um aumento do risco de anormalidades pós-operatórias em carcinomatose peritoneal colorretal durante a quimioterapia intraperitoneal.⁽¹³⁾

Com base na toxicidade limitadora de dose, pacientes sarcopênicos com câncer de mama, tratados com capecitabina, apresentam maior grau de toxicidade do que aqueles não sarcopênicos.⁽²⁹⁾

Em indivíduos com câncer de pulmão avançado de não pequenas células, foram observadas anorexia grave induzida por quimioterapia e uma associação entre a perda de massa muscular esquelética e fatores prognósticos de tratamento.⁽³⁰⁾ Em pacientes com câncer colorretal metastático, apenas a sarcopenia está ligada à toxicidade, correspondendo cerca de 38% dos indivíduos.⁽¹⁹⁾

Embora os estudos mostram que a anorexia e a caquexia contribuem de modo significativo para os efeitos adversos da quimioterapia, esta revisão observou que, nos últimos anos, foram encontradas diversas evidências de que a sarcopenia potencializa a toxicidade induzida pela quimioterapia e reduz a sobrevida global de pacientes com câncer submetidos a tratamento oncológico. Além disso, é interessante considerar que a sarcopenia não é exclusiva a pacientes em tratamento quimioterápico, uma vez que também ocorre naqueles em radioterapia, causando perda de peso.⁽³¹⁾

A dose da maioria das quimioterapias baseia-se na área de superfície corporal.⁽³²⁾ Porém, há cada vez mais evidências sugerindo que essa técnica e seus riscos associados a toxicidade não têm sucesso em indivíduos sarcopênicos com câncer, independente de seu índice de massa corporal.^(13,18,24,32-34) Embora tenha sido sugerido em 2013 que a dose de quimioterapia em pacientes obesos com câncer deveria ser calculada pela área de superfície corporal, levando-se em conta o peso do paciente,⁽³⁵⁾ é importante que a quantificação da massa muscular esquelética pelo índice de tecido mole magro apendicular via DEXA ou TC seja utilizada em conjunto com o exame de diagnóstico, para calcular uma dose tolerável de quimioterapia.

Da mesma forma, há evidências que indicam que a depleção da massa muscular esteja associada à interrupção da quimioterapia e à redução da dose.^(21,36,37) Por outro lado, sabe-se que uma diminuição de 10% na prevalência da sarcopenia economizaria aproximadamente 1,1 bilhão de dólares por ano em custos econômicos relacionados à saúde, nos Estados Unidos.⁽²²⁾

Além da massa muscular, a força de preensão manual é reconhecida, na prática clínica, por avaliar a fragilidade e a função muscular, monitorar a composição corporal, e ajudar no prognóstico do câncer.⁽³⁸⁾ Portanto, novos estudos podem adotar essa estratégia como uma ferramenta simples para acompanhar as características de pacientes sarcopênicos com câncer.

Portanto, podem ser tiradas as seguintes conclusões desses dados: (1) pacientes com caquexia do câncer estão suscetíveis à perda muscular antes e depois do tratamento quimioterápico; (2) a perda da massa muscular esquelética ocorre durante os ciclos da quimioterapia, o que piora o prognóstico da doença; (3) a sarcopenia é reconhecida como anormalidade metabólica com elevados custos de saúde; (4) a sarcopenia piora a toxicidade mediada pela quimioterapia em indivíduos sarcopênicos obesos, eutróficos e desnutridos; (5) a atenuação da massa muscular pode implicar na redução da dosagem e dos ciclos de quimioterapia, o que dificulta desfechos positivos; (6) na ausência de uma ferramenta para identificar a sarcopenia, deve-se pelo menos em parte, avaliar a força de preensão manual para controlar fatores prognósticos dos portadores de câncer, uma vez que essa abordagem é mais rápida e mais barata do que outros métodos antropométricos. A figura 1 resume os possíveis achados sobre a sarcopenia como fator de risco para a toxicidade mediada pela quimioterapia.

A perda da massa muscular esquelética é um fator de risco para anormalidades mediadas pela quimioterapia, principalmente em relação à toxicidade e à baixa eficácia a tratamentos nutricionais e oncológicos.

REFERÊNCIAS

1. 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.* 2011;12(5):489-95. Review.
2. Tisdale MJ. Cancer cachexia. *Curr Opin Gastroenterol.* 2010;26(2):146-51. Review.
3. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, Martin FC, Michel JP, Rolland Y, Schneider SM, Topinková E, Vandewoude M, Zamboni M; European Working Group on Sarcopenia in Older People. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing.* 2010;39(4):412-23.
4. Fearon KC, Arends J, Baracos V. Understanding the mechanisms and treatment options in cancer cachexia. *Nat Rev Clin Oncol.* 2013;10(2):90-9. Review.
5. Mendes MC, Pimentel GD, Costa FO, Carnevali JB. Molecular and neuroendocrine mechanisms of cancer cachexia. *J Endocrinol.* 2015;226:R29-43. Review.
6. Fearon KC, Glass DJ, Guttridge DC. Cancer cachexia: mediators, signaling, and metabolic pathways. *Cell Metab.* 2012;16(2):153-66. Review.
7. Glass DJ. Signaling pathways perturbing muscle mass. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2010;13(3):225-9. Review.
8. Molfino A, Gioia G, Rossi Fanelli F, Laviano A. Contribution of Neuroinflammation to the Pathogenesis of Cancer Cachexia. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:801685. Review.
9. Laviano A, Inui A, Marks DL, Meguid MM, Pichard C, Rossi Fanelli F, et al. Neural control of the anorexia-cachexia syndrome. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008;295(5):E1000-8. Review.
10. Prado CM, Birdsell LA, Baracos VE. The emerging role of computerized tomography in assessing cancer cachexia. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2009;3(4):269-75. Review.
11. Masters GA, Krilov L, Bailey HH, Brose MS, Burstein H, Diller LR, et al. Clinical cancer advances 2015: Annual report on progress against cancer from the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol.* 2015;33(7):786-809. Review.
12. 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.* 2008;9(7):629-35.
13. van Vugt JL, Braam HJ, van Oudheusden TR, Vestering A, Bollen TL, Wiezer MJ, et al. Erratum to: Skeletal Muscle Depletion is Associated with Severe Postoperative Complications in Patients Undergoing Cytoreductive Surgery with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Peritoneal Carcinomatosis of Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2015;22 Suppl 3:S1610.
14. Choi Y, Oh DY, Kim TY, Lee KH, Han SW, Im SA, et al. Skeletal Muscle Depletion Predicts the Prognosis of Patients with Advanced Pancreatic Cancer Undergoing Palliative Chemotherapy, Independent of Body Mass Index. *PLoS One.* 2015;10(10):e0139749.
15. Broughman JR, Williams GR, Deal AM, Yu H, Nyrop KA, Alston SM, et al. Prevalence of sarcopenia in older patients with colorectal cancer. *J Geriatr Oncol.* 2015;6(6):442-5.
16. Prado CM, Lieffers JR, Bowthorpe L, Baracos VE, Mourtzakis M, McCargar LJ, et al. Sarcopenia and physical function in overweight patients with advanced cancer. *Can J Diet Pract Res.* 2013;74(2):69-74.
17. Anandavadivelan P, Brismar TB, Nilsson M, Johar AM, Martin L. Sarcopenic obesity: A probable risk factor for dose limiting toxicity during neo-adjuvant chemotherapy in oesophageal cancer patients. *Clin Nutr.* 2016;35(3):724-30.
18. Stene GB, Helbostad JL, Amundsen T, Sørhaug S, Hjelde H, Kaasa S, et al. Changes in skeletal muscle mass during palliative chemotherapy in patients with advanced lung cancer. *Acta Oncol.* 2015;54(3):340-8.
19. Barret M, Antoun S, Dalban C, Malka D, Mansourbakht T, Zaanani A, et al. Sarcopenia is linked to treatment toxicity in patients with metastatic colorectal cancer. *Nutr Cancer.* 2014;66(4):583-9.
20. Yip C, Goh V, Davies A, Gossage J, Mitchell-Hay R, Hynes O, et al. Assessment of sarcopenia and changes in body composition after neoadjuvant chemotherapy and associations with clinical outcomes in oesophageal cancer. *Eur Radiol.* 2014;24(5):998-1005.
21. 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.* 2013;108(5):1034-41.
22. Janssen I, Shepard DS, Katzmarzyk PT, Roubenoff R. The healthcare costs of sarcopenia in the United States. *J Am Geriatr Soc.* 2004;52(1):80-5.
23. Wallengren O, Iresjö BM, Lundholm K, Bosaeus I. Loss of muscle mass in the end of life in patients with advanced cancer. *Support Care Cancer.* 2015;23(1):79-86.
24. Jung HW, Kim JW, Kim JY, Kim SW, Yang HK, Lee JW, et al. Effect of muscle mass on toxicity and survival in patients with colon cancer undergoing adjuvant chemotherapy. *Support Care Cancer.* 2015;23(3):687-94.
25. Tan BH, Brammer K, Randhawa N, Welch NT, Parsons SL, James EJ, et al. Sarcopenia is associated with toxicity in patients undergoing neo-adjuvant chemotherapy for oesophago-gastric cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2015;41(3):333-8.
26. Bozzetti F. Why the oncologist should consider the nutritional status of the elderly cancer patient. *Nutrition.* 2015;31(4):590-3.
27. 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):e0129742.

28. Parsons HA, Baracos VE, Dhillon N, Hong DS, Kurzrock R. Body composition, symptoms, and survival in advanced cancer patients referred to a phase I service. *PLoS One*. 2012;7(1):e29330.
29. Prado CM, 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.
30. Kimura M, Naito T, Kenmotsu H, Taira T, Wakuda K, Oyakawa T, et al. Prognostic impact of cancer cachexia in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Support Care Cancer*. 2015;26(6):1699-708.
31. Cacicedo J, Casquero F, Martinez-Indart L, del Hoyo O, Gomez de Iturriaga A, Navarro A, et al. A prospective analysis of factors that influence weight loss in patients undergoing radiotherapy. *Chin J Cancer*. 2014;33(4):204-10.
32. 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 312-3.
33. Hendifar A, Yang D, Lenz F, Lurje G, Pohl A, Lenz C, et al. Gender disparities in metastatic colorectal cancer survival. *Clin Cancer Res*. 2009;15(20):6391-7.
34. Baker SD, Verweij J, Rowinsky EK, Donehower RC, Schellens JH, 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.
35. Lyman GH, Sparreboom A. Chemotherapy dosing in overweight and obese patients with cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2013;10(8):451-9. Review.
36. 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):e37563.
37. Massicotte MH, Borget I, Broutin S, Baracos VE, Leboulleux S, Baudin E, et al. Body composition variation and impact of low skeletal muscle mass in patients with advanced medullary thyroid carcinoma treated with vandetanib: results from a placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(6):2401-8.
38. Kilgour RD, Vigano A, Trutschnigg B, Lucar E, Borod M, Morais JA, et al. Handgrip strength predicts survival and is associated with markers of clinical and functional outcomes in advanced cancer patients. *Support Care Cancer*. 2013;21(1):3261-70.