



Linee guida

TRATTAMENTO E PREVENZIONE DELLA CACHESSIA NEOPLASTICA

Edizione 2018




Coordinatore	Giampiero Porzio	Oncologia Medica - Ospedale S. Salvatore - L'Aquila - Università degli Studi di L'Aquila
Segretario	Lucilla Verna	Oncologia Medica - Dipartimento di Scienze cliniche e biotecnologiche - Università degli Studi di L'Aquila
Estensori	Clelia Madeddu	Cattedra e Div. Oncologia Medica - Policlinico Universitario - Monserrato (CA)
	Grazia Armento	Oncologia Medica - Policlinico Universitario Campus-Biomedico - Roma
	Silvia Chiorrini	Oncologia Medica - Ospedale E. Profili - Fabriano (AN)
	Laura Fabbri	Oncologia - Ospedale Civile di Forlino - USL Romagna Forlì
	Raffaele Giusti	Oncologia - Ospedale S. Andrea - Roma I'809
	Roberto Magarotto	Oncologia - Ospedale Sacro Cuore - Negrar (VR)
	Cataldo Mastromauro	Oncologia - Azienda ULSS 12 - Venezia
Revisori	Francesca Bordin	SICP Unità di Cure Palliative - Hospice INI - Grottaferrata (RM)
	Giorgio Lelli	AIOM Azienda Ospedaliero Universitaria S. Anna - Ferrara
	Giovanni Mantovani	AIOM Cattedra e Div. di Oncologia Medica - Policlinico Universitario - Monserrato (CA)

Come leggere le raccomandazioni *

Le raccomandazioni cliniche fondamentali vengono presentate in tabelle e vengono corredate dalla qualità delle evidenze a supporto e dalla forza della raccomandazione

Nel caso in cui la qualità delle evidenze sia stata valutata con metodologia SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) la riga d'intestazione della tabella è **verde**, mentre è in **arancione** nel caso di applicazione del metodo GRADE (v. capitolo specifico).

Qualità dell'evidenza SIGN (1)	Raccomandazione clinica (3)	Forza della raccomandazione clinica (2)
B 	Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore di diversa etiologia, la somministrazione di FANS e paracetamolo dovrebbe essere effettuata per periodi limitati e con attenzione ai possibili effetti collaterali.	Positiva debole

(1) Qualità dell'evidenza SIGN: PRECEDE LA RACCOMANDAZIONE

Nell'approccio SIGN, la qualità delle evidenze a sostegno della raccomandazione veniva valutata tenendo conto sia del disegno dello studio sia di come esso era stato condotto: il *Livello di Evidenza* veniva riportato nel testo a lato della descrizione dei soli studi ritenuti rilevanti a sostegno o contro uno specifico intervento.

Livelli di Evidenza SIGN

1	Revisioni sistematiche e meta-analisi di RCT o singoli RCT
1 ++	Rischio di bias molto basso.
1 +	Rischio di bias basso.
1 -	Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili.
2	Revisioni sistematiche e meta-analisi di studi epidemiologici di caso/controllo o di coorte o singoli studi di caso/controllo o di coorte.
2 ++	Rischio di bias molto basso, probabilità molto bassa di fattori confondenti, elevata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.
2 +	Rischio di bias basso, bassa probabilità presenza fattori di confondimento, moderata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.
2 -	Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili, esiste un elevato rischio che la relazione intervento/effetto non sia causale.
3	Disegni di studio non analitici come report di casi e serie di casi.
4	Expert opinion.

La *Qualità Globale delle Evidenze SIGN* veniva quindi riportata con lettere (A, B, C, D) che sintetizzavano il disegno dei singoli studi, unitamente all'indicazione sulla diretta applicabilità delle evidenze e alla eventuale estrapolazione delle stesse dalla casistica globale.

Ogni lettera indicava la "**fiducia**" nell'intero corpo delle evidenze valutate a sostegno della raccomandazione; **NON** riflettevano l'importanza clinica della stessa e **NON** erano sinonimo della forza della raccomandazione clinica.

Qualità Globale delle Evidenze SIGN

A	Almeno una meta-analisi o revisione sistematica o RCT valutato 1++ e direttamente applicabile alla popolazione target <i>oppure</i>
	Il corpo delle evidenze disponibili consiste principalmente in studi valutati 1+ direttamente applicabili alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto
B	Il corpo delle evidenze include studi valutati 2++ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Evidenze estrapolate da studi valutati 1++ o 1+
C	Il corpo delle evidenze include studi valutati 2+ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2++
D	Evidenze di livello 3 o 4
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2+

Dal 2016 le LG AIOM hanno abbandonato il metodo di valutazione delle evidenze secondo SIGN in quanto quest'ultimo ha deciso di integrare il GRADE che suddivide la valutazione della qualità delle evidenze in quattro livelli: MOLTO BASSA, BASSA, MODERATA, ALTA.

Per raccomandazioni prodotte dal 2016, infatti, la tabella delle raccomandazioni subisce delle leggere modifiche e si avvicina a quella derivante da tutto il processo formale GRADE.

Qualità Globale delle evidenze	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
ALTA	I pazienti con tumore pN+ oppure sottoposti a intervento resettivo senza adeguata linfadenectomia (<D2) o anche R1 devono essere sottoposti a radiochemioterapia adiuvante (68,73)	Positiva forte

(2) LA FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE CLINICA

La forza della raccomandazione clinica viene graduata in base all'importanza clinica, su 4 livelli:

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Positiva Forte	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	L'intervento in esame dovrebbe essere considerato come prima opzione terapeutica (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni)
Positiva Debole	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy”	L'intervento in esame può essere considerato come opzione di prima intenzione, consapevoli dell'esistenza di alternative ugualmente proponibili (incertezza riguardo alla prevalenza dei benefici sui danni)

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Negativa Debole	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l’intervento xxx non dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy”	L’intervento in esame non dovrebbe essere considerato come opzione di prima intenzione; esso potrebbe comunque essere suscettibile di impiego in casi altamente selezionati e previa completa condivisione con il paziente (incertezza riguardo alla prevalenza dei danni sui benefici)
Negativa Forte	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l’intervento xxx non deve essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	L’intervento in esame non deve essere in alcun caso preso in considerazione (evidenza che i danni sono prevalenti sui benefici)

(3) LA RACCOMANDAZIONE CLINICA

Deve esprimere l’importanza clinica di un intervento/procedura. Dovrebbe essere formulata sulla base del P.I.C.O.* del quesito (popolazione, intervento, confronto, outcome). In alcuni casi può contenere delle specifiche per i sottogruppi, indicate con il simbolo √.

* La descrizione complete delle metodologie applicate alle LG AIOM e la modalità di di formulazione del quesito clinico sono reperibili sul sito www.aiom.it

SIGN= Scottish Intercollegiate Guidelines Network

GRADE= Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

Le informazioni complete relative al processo GRADE e le appendici con il flow della selezione dei lavori pertinenti sono riportate alla fine del documento.

Indice

1. Figure	7
2. Introduzione	10
3. Definizione e fisiopatologia della cachessia neoplastica.....	10
3.1 Calo ponderale.....	10
3.2 Alterazioni biochimico-metaboliche.....	11
3.3 Ruolo delle citochine	11
4. Valutazione della cachessia neoplastica	12
4.1 Diagnosi.....	12
4.2 Valutazione.....	13
4.3 Definizione prognostica	16
5. Approccio terapeutico della cachessia neoplastica.....	16
5.1 Supporto nutrizionale	17
5.1.1 Supporto artificiale enterale o parenterale.....	17
5.1.2 Integratori nutrizionali o “nutraceutici”	19
5.2 Approccio Farmacologico	21
5.2.1 Progestinici	21
5.2.2 Corticosteroidi	21
5.2.3 Farmaci in fase di studio	22
5.2.4 Farmaci adiuvanti	25
5.2.3 Farmaci emergenti.....	26
5.2.4 Trattamento di combinazione	27
5.3 Approccio non farmacologico	27
5.3.1 Counseling nutrizionale.....	27
5.3.2 Intervento psicosociale	28
5.3.3 Attività fisica	28
6. Conclusioni	29
7. Bibliografia.....	29

1. Figure

FIGURA 1: DIAGNOSI

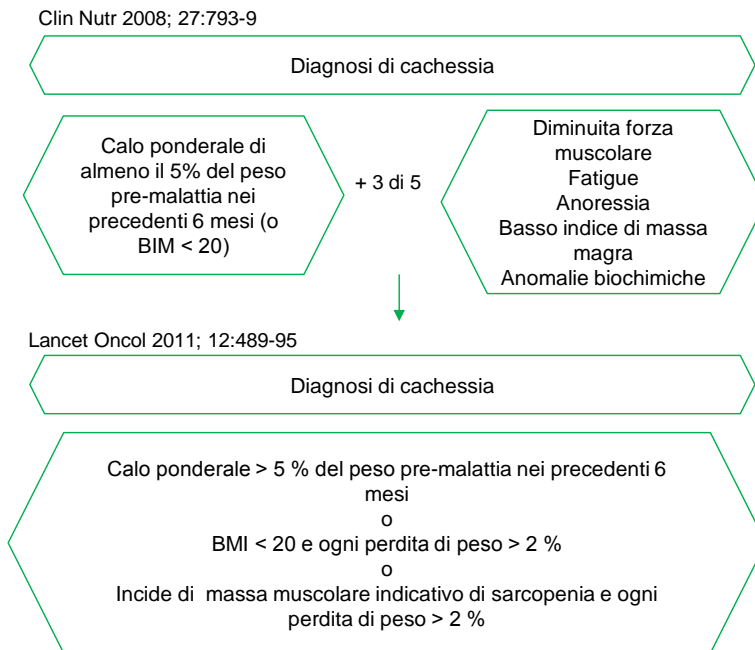


FIGURA 2: STADI DI CACHESSIA

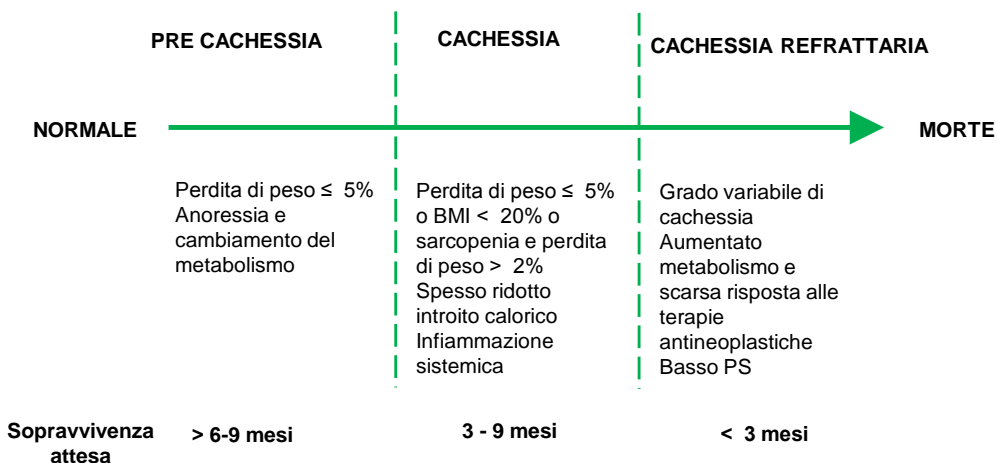


FIGURA 3: ALGORITMO DI VALUTAZIONE

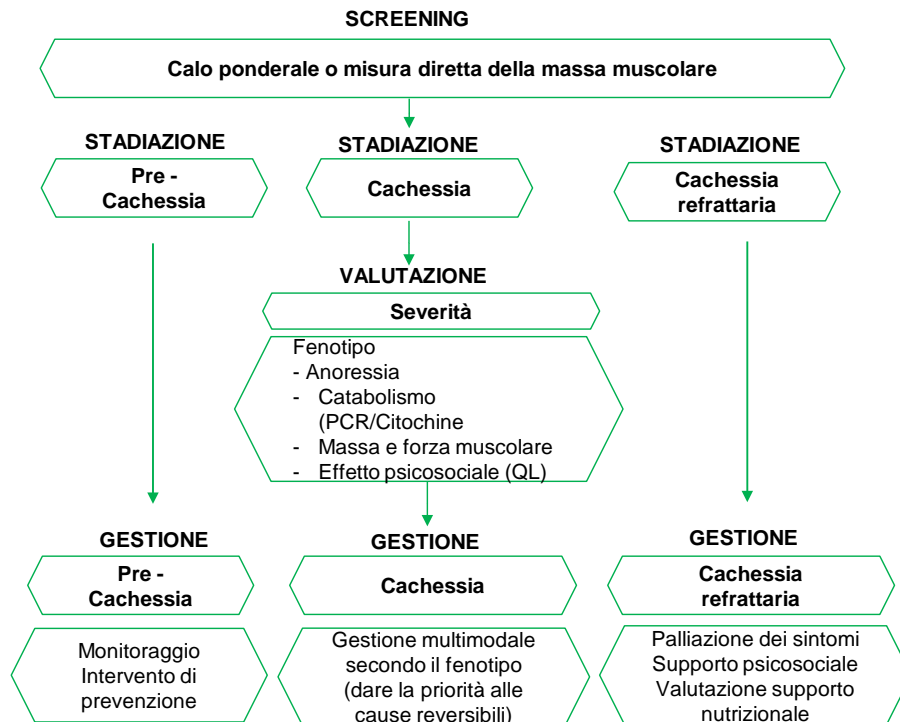


FIGURA 4: SCALE DI VALUTAZIONE

GLASGOW PROGNOSTIC SCORE (GPS)	Prognostic inflammatory and Nutritional Index (PINI)
<p>Un punteggio basato sugli indici di infiammazione</p> <p>Proteina C reattiva ≤ 10 mg/ml e albumina ≥ 35 g/l 0</p> <p>Proteina C reattiva ≤ 10 mg/ml e albumina < 35 g/l 1</p> <p>Proteina C reattiva > 10 mg/ml e albumina ≥ 35 g/l 1</p> <p>Proteina C reattiva > 10 mg/ml e albumina < 35 g/l 2</p> <p>Il Glasgow Prognostic Score è considerato prognostico e predittivo della progressione di malattia e della sopravvivenza in particolare in pazienti neoplastici affetti da cachessia. Il GPS è calcolato nel modo seguente: ai pazienti con valori elevati di CRP (>10 mg/L) e ipoalbuminemia (<35 g/L) viene attribuito un punteggio pari a 2; ai pazienti in cui uno solo di questi due parametri è alterato viene attribuito un punteggio pari a 1; ai pazienti non nessuna alterazione un punteggio 0. La maggior parte dei pazienti neoplastici in stadio avanzato di malattia ha un punteggio pari a 1 risultante da elevati livelli di CRP a sottolineare il ruolo prognostico dell'infiammazione cronica.</p> <p><i>Referenza: Forrest LM, et al. Br J Cancer 2005;92:1834-1836</i></p>	<p>$\frac{\text{Glicoproteina acida } \alpha 1 \text{ (g/L)} \times \text{Poteina C Reattiva (mg/L)}}{\text{Albumina (g/L)} \times \text{Transtiretina (g/L)}}$</p> <p>Un punteggio <1 riflette uno stato normale, laddove un punteggio ≥ 1 indica uno stato patologico di malnutrizione/infiammazione.</p> <p>Punteggio > 30 rischio di morte</p> <p>Punteggio 21–30 alto rischio</p> <p>Punteggio 11–20 rischio intermedio</p> <p>Punteggio 1–10 basso rischio</p> <p>Punteggio pari a 1 rischio minimo</p> <p><i>Referenza: Nelson KA, et al. J Pain Symptom Manage 2002;24:424-428</i></p>

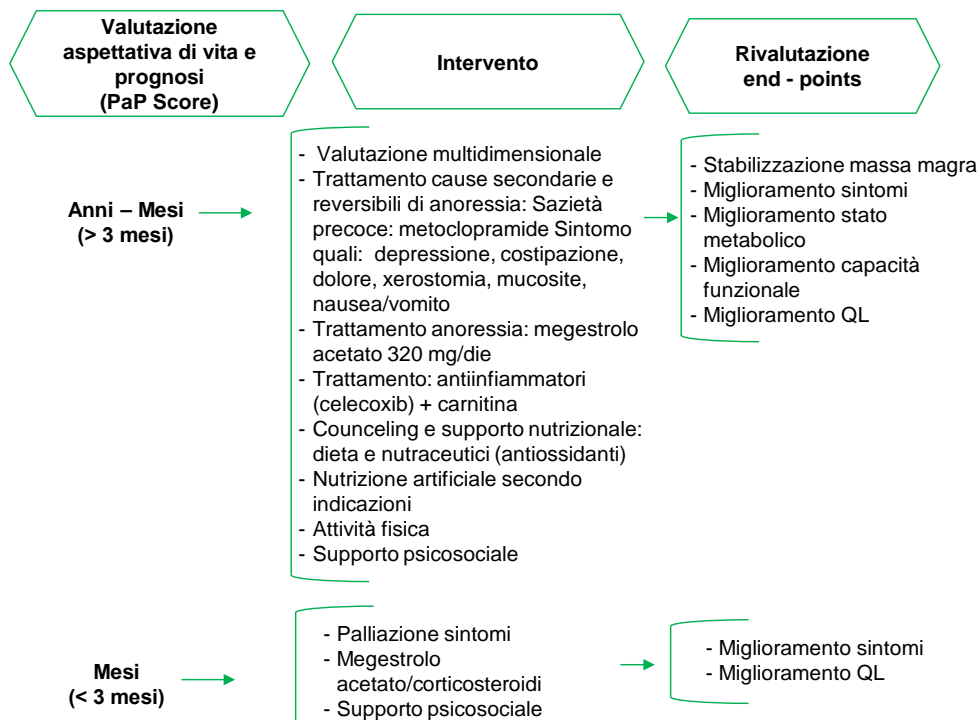
FIGURA 5: PALLIATIVE PROGNOSTIC SCORE

Caratteristiche	Punteggio	Caratteristiche	Punteggio
Dispnea		Karnofsky Performance Status	
No	0	≥ 50	0
Si	1	30-40	0
		10-20	2.5
Anoressia		Linfociti totali (cell mm³)	
No	0	4800 - 8500	0
Si	1	8501-11000	0.5
Clinical prediction of survival (wks)		> 11000	1.5
> 12	0	Percentuale linfociti	
11-12	2.0	Normale (20.0% - 40.0%)	0
9-10	2.5	Bassa (12.0% - 19.9%)	1,0
7-8	2.5	Molto bassa (0% - 11.9%)	2.5
5-6	4.5		
3-4	6.0		
1-2	8.5		

PaP Score: probabilità di sopravvivenza a 30 giorni

Gruppi a rischio	Sopravvivenza a 30 giorni (%)	PaP Score
A prognosi migliore	> 70%	0.0 – 5.5
B Prognosi intermedia	30% - 70%	5.6 – 11.0
C Prognosi peggiore	< 30%	11.1 – 17.5

FIGURA 6: ALGORITMO TERAPEUTICO DELLA CACHESSIA NEOPLASTICA



2. Introduzione

La cachessia è una sindrome frequentemente riscontrata nei pazienti con cancro in stadio avanzato, con un impatto rilevante sulla prognosi (1).

Infatti, essa è associata a diminuzione della capacità fisica, ridotta tolleranza ai trattamenti e ridotta sopravvivenza (2). Oltre il 70% dei pazienti affetti da neoplasia, soprattutto nelle fasi avanzate, sviluppa i segni ed i sintomi della cachessia e circa il 20% muore per le conseguenze di questa sindrome. Nonostante la sua rilevanza clinica, la cachessia non è diagnosticata e trattata in modo efficace e rappresenta, pertanto, una problematica clinica ancora irrisolta (3).

3. Definizione e fisiopatologia della cachessia neoplastica

La definizione di cachessia, inizialmente e per lungo tempo, è stata focalizzata solo sulla perdita di peso e di appetito; recenti definizioni hanno cercato di integrare il concetto di cachessia come una sindrome metabolica complessa, nettamente distinto dalla malnutrizione.

In accordo con la letteratura e le linee guida internazionali (4,6), possiamo definire la cachessia neoplastica come una sindrome multifattoriale, caratterizzata dalla perdita progressiva di massa muscolare (con o senza perdita di massa grassa), che non può essere completamente corretta con un supporto nutrizionale convenzionale e che porta ad un progressivo danno funzionale. Dal punto di vista fisiopatologico, è caratterizzata da un bilancio proteico ed energetico negativo, causato principalmente da alterazioni metaboliche conseguenza di un sottostante processo infiammatorio cronico cui spesso si associa un ridotto introito calorico.

La cachessia è da considerarsi diversa dall'inanizione, dalla perdita di tessuto muscolare età-correlata (sarcopenia), dai deficit nutrizionali associati alla depressione primaria e alla sindrome da malassorbimento e dall'ipertiroidismo (7). Inoltre, cause secondarie quali un'alterata integrità e funzionalità del tratto gastroenterico, dovuta ad ostruzione meccanica, malassorbimento intestinale da sindromi post-chirurgiche, tossicità dei trattamenti chemio-radioterapici, dolore e depressione incontrollati, possono contribuire allo scadimento dello stato nutrizionale (cachessia secondaria).

Gli aspetti caratterizzanti della cachessia neoplastica sono comunemente la perdita di peso (soprattutto di massa muscolare) e l'infiammazione. Ad essi sono ascrivibili i principali sintomi del paziente cachettico quali anoressia, anemia, fatigue che contribuiscono al quadro clinico complesso e alla compromissione della qualità di vita del paziente (8).

3.1 Calo ponderale

Il peso corporeo così come l'indice di massa corporea (BMI) sono estremamente variabili nei pazienti neoplastici; in ogni caso, indipendentemente dalla categoria di BMI del paziente, è dimostrata una correlazione tra l'entità della perdita di peso, ed in particolare della massa muscolare, e la sopravvivenza. (5) Non sempre, però, la perdita di peso è associata all'anoressia e non può essere spiegata dalla sola diminuzione dell'apporto di cibo.

L'incidenza di perdita di peso, al momento della diagnosi, varia significativamente, secondo la sede del tumore. Nei pazienti affetti da forme poco aggressive di linfoma non Hodgkin, leucemia acuta non linfocitica e tumore della mammella la frequenza di perdita di peso è del 30-40%. Le forme più aggressive di linfoma non Hodgkin, il carcinoma del colon ed altre neoplasie, in particolare neoplasie dell'esofago e del distretto cervico-facciale, sono associate ad un'incidenza di perdita di peso del 50-60%. I pazienti con tumore del pancreas o dello stomaco hanno la più alta incidenza di calo ponderale alla diagnosi (più dell'80%) (9).

3.2 Alterazioni biochimico-metaboliche

Le alterazioni metaboliche che caratterizzano la cachessia neoplastica includono **(10)**:

1. Aumentato consumo energetico a riposo;
2. Perdita di massa muscolare, risultante dall'aumentata proteolisi e ridotta sintesi proteica;
3. Perdita di massa grassa per aumentata lipolisi, conseguente sia a specifici mediatori prodotti dal tumore che all'aumentata gluconeogenesi;
4. Ridotto introito di substrati energetici con la dieta, in conseguenza di sintomi come anoressia, nausea e vomito;
5. Difficile utilizzazione del glucosio neformato per ipoinsulinemia e/o resistenza periferica all'insulina;
6. Stress ossidativo, con conseguente danno a carico del DNA, delle lipoproteine di membrana e degli enzimi e coenzimi centrali nel regolare le principali vie metaboliche cellulari.

Le alterazioni metaboliche in dettaglio sono riportate nella figura 1.

E' difficile stabilire l'esatto momento in cui tali alterazioni metaboliche iniziano, ma è stato ipotizzato che esse siano il risultato dell'interazione tra il tumore e l'ospite. L'ipotesi più accreditata è che la presenza del tumore e la sua continua progressiva crescita siano responsabili dell'aumentato dispendio energetico e della progressiva perdita di peso del paziente neoplastico. Infatti, la neoplasia in continua crescita da sola contribuisce in maniera significativa all'aumentato dispendio energetico del paziente neoplastico; inoltre ad essa si accompagna l'aumentato consumo energetico dovuto all'attivazione del sistema immunitario, attività estremamente dispendiosa dal punto di vista energetico (circa il 25-30% del metabolismo basale) **(11)**.

3.3 Ruolo delle citochine

Gli effetti sistemici della cachessia neoplastica sono il risultato dell'azione di fattori circolanti, in parte prodotti dal tumore, quali il fattore inducente proteolisi (PIF) ed in parte dalle cellule dell'ospite, principalmente i macrofagi.

Un ruolo centrale è svolto dalle citochine pro-infiammatorie (IL-1, IL-6 e TNF- α), prodotte sia dal tumore che dal sistema immunitario attivato **(8)**. L'azione cronica di tali citochine nel paziente neoplastico in stadio avanzato di malattia conduce ad effetti deleteri sul metabolismo energetico, la composizione corporea, lo stato nutrizionale e la funzione immunitaria **(12)**. Inoltre tali citochine attivano la risposta di fase acuta con ridotta sintesi di proteine nobili (albumina, prealbumina e transferrina) ed aumentata sintesi di proteina C-reattiva (CRP), aptoglobina e ceruloplasmina, contribuendo così ad esacerbare lo stato di infiammazione cronica. Le citochine infiammatorie promuovono l'attivazione di una serie di fattori di trascrizione e mediatori coinvolti direttamente nella perdita di massa muscolare e di tessuto adiposo **(8)**.

I mediatori dell'infiammazione sono inoltre responsabili della modificazione dei meccanismi centrali che regolano l'introito di cibo (appetito, senso di sazietà, gusto). Le citochine infiammatorie infatti determinano a livello ipotalamico:

- L'inibizione dell'effetto oressigeno del neuropeptide Y;
- L'aumento del corticotropin-releasing factor (CRF) e della melanocortina;
- L'alterazione della secrezione della grelina e della colecistochinina in seguito all'azione di mediatori sistemici e locali **(13)**.

Una componente chiave del circuito omeostatico della regolazione del peso corporeo è la leptina, ormone secreto dal tessuto adiposo, mediatore centrale nel controllo del metabolismo energetico e che svolge un ruolo importante nello stimolare la risposta adattativa allo stato di cachessia. La perdita di peso, infatti, causa una riduzione dei livelli di leptina proporzionali alla perdita di grasso corporeo ed alle alterazioni del metabolismo energetico **(14)**. Inoltre i livelli di leptina sono inversamente correlati con l'entità dell'infiammazione cronica associata alla cachessia.

Un altro ormone di origine gastroenterica coinvolto nella regolazione dell'appetito è la grelina che viene prodotta principalmente dallo stomaco e ha fisiologicamente un'azione oressizzante. Nei pazienti neoplastici i livelli di grelina sono risultati elevati e ciò sembrerebbe rappresentare un meccanismo compensatorio per contrastare l'anoressia associata alla crescita tumorale. Inoltre recentemente è stato dimostrato che la grelina ha anche un'azione diretta sul muscolo inibendo la proteolisi promossa dalle citochine proinfiammatorie (15).

4. Valutazione della cachessia neoplastica

4.1 Diagnosi

Quesito 1: La misurazione del peso corporeo e dell'entità della sua perdita nel tempo è fortemente raccomandata nel paziente oncologico alla diagnosi e durante il decorso della malattia?

Figura 3

Descrizione delle evidenze

La perdita di peso involontaria è il primo criterio diagnostico della cachessia neoplastica (4). (Livello di evidenza 4).

Secondo un consensus paper (4) la cachessia neoplastica deve essere sospettata se viene osservata:

1. Una perdita involontaria di peso superiore al 5% del peso nell'arco di 6 mesi o
2. Una perdita di peso >2% in caso di un paziente con BMI<20 o con una diagnosi di sarcopenia.

Alla luce della necessità di valutare le modificazioni precise del peso corporeo per poter identificare precocemente la cachessia e valutarne la gravità, Martin et al., hanno condotto uno studio osservazionale prospettico su 8160 pazienti con neoplasie di differenti sedi al fine di proporre un sistema rigoroso di classificazione della perdita di peso, in relazione anche al valore di BMI basale del paziente, e testare il suo significato in termini prognostici. L'endpoint primario era valutare la sopravvivenza globale in relazione alla categoria di classificazione sulla base della perdita di peso e del BMI. I risultati dello studio hanno dimostrato che i pazienti con peso stabile e BMI ≥ 25 kg/m² avevano la sopravvivenza più lunga (20,9 mesi; 95% CI, 17,9-23,9 mesi) e che le percentuali di perdita di peso associate con le più basse categorie di BMI erano correlate con la più breve sopravvivenza (p<0.001): grado 1, 14,6 mesi (96% CI, 12,9-16,2 mesi); grado 2, 10,8 mesi (95% CI, 9,7-11,9 mesi); grado 3, 7,6 mesi (95% CI, 7,0-8,2 mesi); e grado 4, 4,3 mesi (95% CI, 4,1-4,6 mesi). Gli autori, inoltre, hanno dimostrato che il sistema di grading della severità della perdita di peso aggiustata per BMI, da loro proposto, in analisi multivariata è predittivo della sopravvivenza indipendentemente dalla sede primitiva del tumore, stadio, Performance Status (5).

Alla luce di tali evidenze la valutazione del peso corporeo e delle sue modificazioni nel tempo è raccomandata nel paziente oncologico al momento della diagnosi e periodicamente durante il decorso della malattia al fine anche di effettuare una diagnosi tempestiva di cachessia neoplastica (livello di evidenza 2++).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione
B	La valutazione del peso corporeo e della sua variazione nel tempo dovrebbe essere eseguita al momento della diagnosi, ed essere ripetuta periodicamente nel tempo	Positiva debole

La diagnosi di cachessia deve necessariamente includere altri criteri oltre alla pura perdita di peso, quali la presenza di perdita di massa muscolare, anoressia e infiammazione. La valutazione di questi parametri consente di classificare anche il grado di severità della cachessia. Infatti, la cachessia neoplastica evolve attraverso vari stadi: dalla pre-cachessia alla cachessia conclamata fino alla cachessia refrattaria (4).

Nella pre-cachessia, le alterazioni clinico-metaboliche (come anoressia e ridotta tolleranza al glucosio) possono precedere il calo ponderale ($\leq 5\%$). Il rischio di progressione è variabile e si correla ad alcuni fattori come l'istologia e lo stadio del tumore, l'infiammazione sistemica, lo scarso introito nutrizionale e la ridotta risposta alla terapia antineoplastica, potenzialmente efficace.

Nello stadio di cachessia i pazienti presentano una perdita di peso involontaria $>5\%$ nei 6 mesi precedenti, o un BMI <20 con una concomitante perdita di peso di più del 2%, o sarcopenia con una concomitante perdita di peso di più del 2%.

La cachessia refrattaria è legata ad una malattia avanzata o rapidamente progressiva non più suscettibile di una terapia antineoplastica. Questo stadio è associato ad un compromesso performance status (ECOG 3 o 4), un'aspettativa di vita minore di 3 mesi ed un elevato ipercatabolismo non reversibile. In questo stadio, i rischi correlati ad un supporto nutrizionale artificiale possono essere superiori ai potenziali benefici. Gli interventi terapeutici sono sintomatici e volti ad alleviare le conseguenze e le complicanze della cachessia (stimolare l'appetito, controllare la nausea e i problemi legati all'alimentazione) (4).

L'impossibilità di sottoporre il paziente a terapie "disease-oriented" condiziona l'evoluzione verso la cachessia refrattaria.

4.2 Valutazione

Quesito 2: Nei pazienti con cachessia è raccomandata una valutazione multidimensionale che includa i parametri di composizione corporea, qualità di vita, e parametri di laboratorio (in particolare mediatori dell'infiammazione e del catabolismo)?

Figura 3

Descrizione delle evidenze

L'inquadramento della cachessia neoplastica al fine di instaurare un corretto ed efficace approccio "multitargeted" richiede lo studio delle molteplici "dimensioni" che la costituiscono (4). **(Livello di evidenza 4)**.

Una precoce valutazione clinica globale del paziente è alla base della realizzazione di un intervento metabolico-nutrizionale tempestivo ed appropriato. Purtroppo dopo valutazione metodologica della letteratura al momento non esistono studi che prendono in considerazione il confronto tra valutazione dello stato nutrizionale e la non valutazione al momento della diagnosi di neoplasia. Pertanto è altamente auspicabile una maggiore ricerca con studi controllati e randomizzati che valutino l'impatto della valutazione precoce della cachessia e dello stato nutrizionale in termini di outcome.

I principali parametri da valutare alla luce di quanto indicato dalle direttive dei Panel di Esperti (4) sono:

1. La composizione corporea, in particolare della massa magra;
2. I mediatori catabolici ed infiammatori;
3. Le variazioni dell'appetito e dell'apporto nutrizionale;
4. La valutazione della capacità funzionale (forza muscolare);
5. La valutazione della qualità della vita.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione
B	La valutazione multidimensionale della cachessia neoplastica consente una migliore e più precoce identificazione dalla cachessia, nonché una migliore definizione dell'efficacia del suo trattamento.	Positiva debole

In accordo con quanto detto anche nel precedente paragrafo, la fase preliminare (screening) utile a diagnosticare una eventuale condizione di cachessia deve includere la valutazione di:

- Peso e sue variazioni nel tempo;
- Body Mass Index;

Una volta identificata la perdita di peso e definita la sua entità, vanno valutati i sintomi aggiuntivi che inquadrano la sindrome cachettica.

Indagini di 1° livello essenziali per la caratterizzazione del paziente cachettico (“basic evaluation”)

- Determinazione della massa magra: pur essendo tale valutazione ritenuta essenziale per la definizione della cachessia, non esiste un chiaro consenso sulla metodologia da usare. Infatti, l'analisi BIA, che è la più semplice ed economica, è ritenuta poco precisa specialmente per il malato neoplastico. Secondo quanto indicato recentemente da un “consensus” di esperti internazionali, essa può essere utile per rivalutare nel tempo i pazienti, come ad esempio per confrontare la composizione corporea prima e dopo un trattamento (4).

Attualmente il metodo più accurato per la valutazione della composizione corporea è la “dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA)”. Studi di coorte hanno dimostrato la validità di tale metodo nello stimare la variazione di massa magra nella popolazione neoplastica e specificamente nei pazienti cachettici (16) (**Livello di evidenza 3**): tale metodica è però a tutt'oggi ancora abbastanza costosa e non eseguibile su larga scala.

Recentemente, è stata introdotta una metodica molto precisa di valutazione della massa muscolare attraverso la misurazione del tessuto muscolare presente a livello di L3. E' necessario eseguire una TC a questo livello e, con un software dedicato, misurare la massa magra (17). Negli ultimi 5 anni studi clinici osservazionali prospettici condotti su pazienti neoplastici con tumori di differenti sedi hanno dimostrato la capacità dell'analisi TC di individuare le modificazioni della massa muscolare e il suo contributo alla sindrome cachettica (17,18). (**Livello di evidenza 3**).

Far coincidere questa valutazione TC con la rivalutazione di malattia già programmata, consente un risparmio di risorse ed un minore stress per il paziente. La valutazione della composizione corporea dovrebbe essere effettuata al momento della diagnosi e ogni 3-6 mesi. Tale valutazione potrebbe essere eseguita con uno dei seguenti metodi: a) plicometria a livello brachiale; b) DEXA; c) immagini TC; d) bioimpedenziometria (19) (**Livello di evidenza 4**).

- Determinazione del grado di infiammazione sistemica: il parametro più accettato e validato è la determinazione della Proteina C reattiva. In un recente studio “cross sectional” su una popolazione di 95 pazienti neoplastici e 45 controlli, i livelli circolanti di PCR sono risultati significativamente correlati con la perdita di massa magra, i sintomi associati (fatigue), nonché con il performance status del paziente cachettico (20) (**Livello di evidenza 2++**).

La valutazione dell'infiammazione sistemica può essere fatta anche attraverso l'utilizzo di score quali il Glasgow Prognostic Score (21) o il Prognostic Inflammatory Nutritional Index (PINI) (Figura 4).

Alterazioni del PINI sono predittive di una ridotta sopravvivenza e, nei pazienti in trattamento chemioterapico, anche ad un aumentato rischio di tossicità ematologica (27).

La valutazione delle citochine, della leptina e dello stress ossidativo è stata effettuata in numerosi studi prospettici su pazienti con tumore in stadio avanzato e cachessia (**14,15, 28,29**) (livello di evidenza 3); tuttavia la variabilità di risultati, la variabilità di metodi di valutazione e di range di riferimento rende la loro determinazione consigliabile esclusivamente nell'ambito di protocolli di ricerca (**30**) (**Livello di evidenza 4**).

1. Valutazione dell'appetito: al momento lo strumento più semplice per valutare il grado di anoressia dei pazienti è la scala a punteggio numerico (NRS); essa ha dimostrato, in uno studio osservazionale prospettico condotto in una popolazione di pazienti con carcinoma gastrico, di essere affidabile, di identificare i pazienti a rischio di malnutrizione, di correlare con stadio di malattia e qualità di vita (**31**) (**Livello di evidenza 3**).

2. Valutazione della forza muscolare: tramite il dinamometro manuale si può determinare l'entità della forza muscolare che il paziente può esprimere: l'entità di tale parametro correla con l'entità della perdita di peso in uno studio prospettico "cross-sectional" condotti su un'ampia popolazione di 1500 pazienti ospedalizzati affetti da malattie infiammatorie croniche (**32**). (**Livello di evidenza 2++**).

Indagini di 2° livello per la caratterizzazione del paziente cachettico

➤ Valutazione dell'apporto nutrizionale: la valutazione dell'introito calorico può essere effettuata tramite la tecnica della registrazione in appositi diari dietetici, compilati dal paziente per un periodo di alcuni giorni (3-7 giorni), dei cibi assunti, pesati (o stimati su porzioni standard). La valutazione ed il successivo approccio nutrizionale dovrebbero essere eseguiti da un team multidisciplinare, come per tutti gli aspetti delle cure palliative. La valutazione nutrizionale del paziente neoplastico deve essere effettuata il più precocemente possibile, utilizzando protocolli di screening adeguati e validati in oncologia, quali il "Mini Nutritional Assessment" (**33**) e il "Subjective Global Assessment" (**34**). Entrambi gli strumenti si sono dimostrati efficaci per stabilire il grado di malnutrizione. In particolare il "Subjective Global Assessment" si è dimostrato valido per la valutazione dello stato nutrizionale del paziente con cachessia neoplastica in studi osservazionali (**35,36**). (**Livello di evidenza 3**); il Mini Nutritional Assessment sembra meno specifico (**37**) e gli studi che lo utilizzano nella valutazione della cachessia neoplastica sono limitati a pazienti con tumore polmonare (**38,39**) (**Livello di evidenza 3**).

3. Valutazione della qualità di vita: allo scopo di valutare la qualità di vita, la capacità funzionale e gli aspetti psicosociali del paziente possono essere utilizzati questionari comunemente impiegati in oncologia, quali l'EORTC-QLQ-C30 e l'EQ-5D index, oppure strumenti più specifici come il FACT-F, il MFSI-SF. La valutazione dello stato funzionale e della qualità di vita devono essere effettuate periodicamente, specialmente se il paziente è sottoposto a trattamento anticachettico.

➤ Misurazione del dispendio energetico a riposo e dell'attività fisica: il dispendio energetico a riposo (REE) può essere valutato con la calorimetria indiretta (**40**). La valutazione routinaria dell'attività fisica è raccomandata per analizzare l'effetto della cachessia e di eventuali trattamenti anticachettici sulla capacità funzionale del paziente (**4**). L'attività fisica può essere valutata in maniera oggettiva, mediante l'utilizzo di opportuni strumenti elettronici portatili, facilmente indossabili dal paziente (activPAL o Armband) (**41**) o soggettiva, ovvero riportata dal paziente per mezzo di questionari validati. Gli strumenti elettronici sono in grado di registrare le attività quotidiane ed il dispendio energetico correlato all'attività fisica. La misurazione dell'attività fisica riveste particolare importanza per valutare l'efficacia dei trattamenti anticachettici; il suo incremento, inoltre, si correla con un miglioramento della qualità di vita (**42,43**) (**Livello di evidenza 3**).

4.3 Definizione prognostica

Quesito 3: L'utilizzo di strumenti di valutazione prognostica può essere raccomandato nell'approccio al paziente con cachessia neoplastica?

Descrizione delle evidenze

Strumenti di valutazione già validati possono essere utili per il clinico per l'inquadramento diagnostico e prognostico del paziente con cachessia neoplastica. Tale valutazione è preliminare alla scelta dell'approccio (interventistico attivo” potenzialmente curativo” o esclusivamente sintomatico) al paziente cachettico, poiché permette di stabilire l'aspettativa di vita, evitando inutili sovra trattamenti.

Tra gli strumenti che possono essere utilizzati raccomandiamo:

- Glasgow Prognostic Score (Figura 4) (44)
- PAP score (Figura 5) (45)

Il Glasgow Prognostic Score è stato utilizzato come indicatore prognostico in pazienti con neoplasia di diverse sedi in stadio avanzato sia in studi di coorte osservazionali (22,23) (Livello di evidenza 2++) che in studi clinici randomizzati di trattamento anticachettico (24,25) (Livello di evidenza 1++).

Tale parametro ha dimostrato sia il suo ruolo prognostico che la capacità di riflettere le modificazioni corporee associate alla cachessia e indotte da un eventuale trattamento anticachettico. Recenti risultati di uno studio di coorte condotto su una vasta popolazione di pazienti neoplastici ha dimostrato che l'aggiunta di parametri quali la conta dei neutrofili e delle piastrine, aumenta il valore prognostico di questo punteggio (26). (Livello di evidenza 3). Sulla base di questi risultati il Glasgow Prognostic Score può essere considerato un indice semplice e affidabile e il suo uso può essere raccomandato nella pratica clinica.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione
D	Il Glasgow Prognostic Score può essere considerato un indice semplice e affidabile e il suo uso può essere raccomandato a fini prognostici nella valutazione del paziente cachettico nella pratica clinica.	Positiva debole

FIGURA 1: Diagnosi della cachessia neoplastica

FIGURA 2: Stadi della cachessia neoplastica

FIGURA 3: Figura di valutazione della cachessia neoplastica

FIGURA 4: Scale di valutazione

FIGURA 5: PAP score

5. Approccio terapeutico della cachessia neoplastica

Il trattamento della cachessia deve tenere in considerazione la prognosi del paziente e la presenza di sintomi non controllati (nausea, vomito, stipsi, dolore ecc.). Il tipo di approccio e gli obiettivi variano a seconda del grado di severità della cachessia.

Pre-cachessia: le possibilità di terapia della cachessia in fase avanzata rimangono scarse. Pertanto, è fondamentale instaurare un trattamento quanto più precocemente possibile.

La terapia della pre-cachessia si basa su:

- Counseling alimentare;
- Controllo dei sintomi concomitanti;
- Eventuale somministrazione di integratori nutrizionali;
- Eventuale somministrazione di Megestrol acetato (MA) o Medrossiprogesterone acetato (MPA).

Cachessia: il trattamento dovrebbe essere finalizzato a recuperare il peso corporeo e la massa muscolare o, in via subordinata, ad evitare ulteriori peggioramenti.

Questi obiettivi possono essere raggiunti con un approccio multimodale, stabilito sulla base di un'approfondita valutazione e periodico monitoraggio dei parametri diagnostici.

La terapia della cachessia si basa su:

- Supporto nutrizionale/dietetico;
- Somministrazione di MA/MPA;
- Somministrazione di anti-infiammatori;
- Terapia dei sintomi concomitanti;
- Trattamento disease-oriented, allo scopo di ridurre l'ipermetabolismo associato alla neoplasia.

Cachessia refrattaria: l'obiettivo del trattamento non è il recupero della perdita di peso, ma il controllo dei sintomi ed il miglioramento della qualità della vita del paziente.

I pazienti con cachessia refrattaria hanno una ridotta aspettativa di vita, che non consente di mettere in atto un efficace trattamento anticachettico.

In questo stadio, il costo ed i rischi della nutrizione artificiale superano i benefici.

La terapia deve essere finalizzata ad alleviare le conseguenze e le complicanze della cachessia e controllare i sintomi concomitanti.

5.1 Supporto nutrizionale

Nei confronti dei pazienti neoplastici possono essere impiegati tutti i tipi di supporto nutrizionale, a partire dalla prescrizione di una adeguata dieta alimentare, alla integrazione con prodotti specifici per via orale, alla nutrizione enterale o parenterale in ospedale o a domicilio.

La scelta dipende dallo stato di nutrizione del paziente, dalla funzionalità del tratto digerente, dal programma terapeutico e dalla prognosi (**livello di evidenza 4**) (**46**).

5.1.1 Supporto artificiale enterale o parenterale

Quesito 4: Nei pazienti con cachessia neoplastica l'utilizzo della nutrizione artificiale da sola può contrastare la perdita di peso e favorire l'incremento della massa magra?

Descrizione delle evidenze

La nutrizione artificiale è un intervento mirato a migliorare lo stato di malnutrizione ma non capace di modificare il quadro della cachessia. Le linee guida ESPEN indicano che essa è raccomandata quando l'introito calorico per via naturale è inadeguato per un periodo di tempo prolungato (ad esempio nessun introito per una settimana o meno del 60% rispetto al fabbisogno energeticostimato per più di 1-2 settimane) (**47,48,49**), in caso di fallimento delle misure di counseling nutrizionale e di supplementazione orale ed in caso di impossibilità di efficace integrazione orale per la presenza di:

- Anoressia severa
- Ostacolo meccanico e/o disfagia;
 - Interventi di chirurgia maggiore (nutrizione perioperatoria);
 - Radio-chemioterapia concomitante a dosi intense;
 - Mucosite oro-esofagea ed intestinale.

In presenza di infiammazione sistemica, come nel caso della cachessia, la nutrizione artificiale da sola non è in grado di ripristinare la perdita di massa magra (**50**). Viceversa, la sua combinazione con farmaci anti-infiammatori potrebbe avere un effetto positivo sulla qualità di vita e la sopravvivenza.

In relazione all'estrema eterogeneità del paziente neoplastico, non è possibile individuare degli indicatori di efficacia del trattamento nutrizionale che siano adeguati per tutte le possibili variabili cliniche.

In generale, il trattamento nutrizionale artificiale dovrebbe garantire al paziente malnutrito, o a rischio di malnutrizione, la possibilità di effettuare la migliore terapia "disease-oriented", mantenendo quanto più possibile l'intensità di dose ottimale.

Il monitoraggio del peso corporeo, e possibilmente della massa magra, è certamente di fondamentale importanza. Nei pazienti incurabili, non sottoposti a trattamento oncologico l'obiettivo della nutrizione artificiale è di minimizzare la perdita di peso finché il paziente acconsente e non si trova nella fase terminale di malattia (51).

I dati di letteratura sulla nutrizione artificiale nei pazienti oncologici non supportano una significativa efficacia in senso anticachettico e ne limitano l'utilizzo in situazioni specifiche di malnutrizione. Una revisione della letteratura sull'uso della nutrizione parenterale nei pazienti trattati con radioterapia, chirurgia o chemioterapia non ha dimostrato incremento della sopravvivenza, miglioramento della composizione corporea e benefici nutrizionali. Inoltre tale revisione sistematica ha dimostrato che la nutrizione parenterale è associata ad un più alto tasso di infezioni e complicanze.

Gli studi inclusi nella metanalisi sono stati però condotti con regimi nutrizionali datati non ottimali, e in pazienti non selezionati ossia non malnutriti o ipofagici (52). **(Livello di evidenza 1+)**.

Sulla base di dati di revisioni della letteratura la nutrizione artificiale può essere utile nei casi di occlusione intestinale o per altri motivi di intolleranza alimentare se la prognosi è superiore a 3 mesi o il Karnofsky Performance Status è maggiore di 50; in ogni caso devono essere sempre valutati i rischi associati al trattamento (48). Infatti, la nutrizione artificiale comporta delle significative tossicità: la complicanza più frequente è la sepsi con una incidenza stimata di circa 0.34 episodi per catetere per anno; complicanze meno frequenti sono l'occlusione del catetere e la trombosi con un'incidenza media di 0.071 e 0.027 episodi per catetere per anno (53). Alcuni studi osservazionali (54-56) dimostrano un beneficio della nutrizione artificiale in termini di sopravvivenza in pazienti con neoplasie in stadio avanzato e severa malnutrizione condizionante la prognosi **(Livello di evidenza 3)**.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione
B	<p>La nutrizione artificiale potrebbe essere utilizzata in alcune categorie di pazienti, ossia con malnutrizione severa o ipofagia, quando l'introito calorico per via naturale è significativamente ridotto e rimane inadeguato per un periodo prolungato di tempo, .</p> <p>In pazienti che hanno una funzionalità del tratto digerente preservata dovrebbe essere utilizzata la nutrizione enterale (48).</p> <p>La nutrizione artificiale potrebbe essere indicata esclusivamente nei pazienti la cui malnutrizione, e non la progressione di malattia, rischi di condizionare significativamente la prognosi.</p>	Positiva debole

Indicazione Nutrizione enterale/parenterale:

- * Efficacia non dimostrata
- * Indicata solo se:
 1. Attesa di vita è primariamente condizionata dalla malnutrizione più che dalla malattia;
 2. Attesa di vita >3 mesi;
 3. La malnutrizione determina le condizioni cliniche senza significativa sintomatologia associata, oppure questa è ben controllata;
 4. Il KPS > 50

Quesito 5: In pazienti in fase terminale, con malattia non più suscettibile di terapie disease-oriented, la nutrizione artificiale può influenzare il loro stato nutrizionale e la loro qualità di vita?

Descrizione delle evidenze

Non esistono trial clinici randomizzati che dimostrano l'efficacia della nutrizione artificiale in pazienti in fase terminale con malattia incurabile e limitata aspettativa di vita. Alcuni studi retrospettivi osservazionali hanno dimostrato un impatto positivo sulla qualità di vita limitato ai pazienti con aspettativa di vita superiore ai 3 mesi e in trattamento antineoplastico a scopo palliativo (**Livello di evidenza 3**). In dettaglio uno studio retrospettivo condotto su una popolazione di 61 pazienti affette da neoplasie ginecologiche, in maggioranza in trattamento antineoplastico a scopo palliativo, che hanno ricevuto nutrizione parenterale tra il 1981 ed il 1990, ha dimostrato un miglioramento dei parametri nutrizionali e di qualità della vita durante il trattamento nutrizionale (**57**). Un altro studio retrospettivo su 75 pazienti neoplastici in fase metastatica sottoposti a nutrizione parenterale domiciliare ha dimostrato che la nutrizione parenterale era capace di preservare lo stato nutrizionale e di migliorare la qualità di vita ma solo nel gruppo di pazienti con una sopravvivenza superiore a 3 mesi (**58**).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione
D	Nei pazienti in fase avanzata di malattia non suscettibili di trattamento disease-oriented la nutrizione artificiale non dovrebbe essere effettuata (52).	Negativa debole

5.1.2 Integratori nutrizionali o “nutraceutici”

Il termine integratori nutrizionali non è univocamente definito nella letteratura ed è utilizzato per indicare integratori di minerali, vitamine, antiossidanti, ma anche acidi grassi omega 3 e aminoacidi.

L'attività antiinfiammatoria e antiossidante dei principi attivi, in essi contenuti, contrastano le alterazioni metaboliche che caratterizzano la cachessia e la perdita di peso associata (**59**). (**Livello di evidenza 4**).

5.1.2.1 Aminoacidi a catena ramificata

Gli aminoacidi a catena ramificata (leucina, isoleucina e valina) hanno dimostrato, in studi su modelli animali di cachessia, la capacità di contrastare la proteolisi e l'atrofia muscolare (**60**). In alcuni studi di fase II, la loro somministrazione per os, ad un dosaggio di circa 10-20 g/die, si è rivelata efficace nel migliorare l'anoressia (attraverso la loro capacità di ridurre l'ingresso di triptofano nel cervello, e dunque la sintesi di serotonina) e nel contempo favorire la sintesi proteica muscolare, riducendo processi di degradazione (**61**).

In uno studio clinico di fase III randomizzato, doppio cieco versus placebo, la somministrazione di beta-idrossil-beta-metil butirato, glutamina e arginina per il trattamento della cachessia neoplastica (studio RTOG 0122) non ha dimostrato efficacia nell'incrementare la massa magra e nel migliorare la qualità di vita. Solo il 37% dei pazienti ha completato lo studio come da protocollo e il 45% dei pz è stato perso al follow up. (**62**) (**Livello di evidenza 1-**). Pertanto, non vi sono dati sufficienti e consistenti per raccomandare l'uso di tali agenti nel trattamento della cachessia neoplastica.

5.1.2.2 Acido eicosapentaenoico (EPA)

Quesito 6: La supplementazione orale con EPA è indicata nel trattamento della cachessia neoplastica?

Descrizione delle evidenze

Gli acidi grassi omega-3, in particolare l'EPA, sono dotati di un effetto anti-infiammatorio e di inibizione della sintesi di alcune citochine e sono in grado di attenuare la degradazione proteica ubiquitina-dipendente, in maniera diretta o attraverso una modulazione dell'azione delle citochine pro-infiammatorie e del PIF.

Uno studio clinico randomizzato di fase III condotto su circa 200 pazienti con carcinoma del pancreas cachettici ha dimostrato che alla dose media assunta nello studio la supplementazione con EPA non ha portato ad un beneficio terapeutico in termini di arresto della perdita di peso. L'analisi post-hoc di correlazione dose-risposta terapeutica ha dimostrato che la supplementazione con EPA determinava un incremento significativo del peso corporeo, della massa magra, dell'attività funzionale e della qualità di vita in pazienti con neoplasia del pancreas, a condizione che l'assunzione giornaliera di EPA non fosse inferiore ai 2g (63) (**Livello di evidenza 1+**). Una meta-analisi condotta su 5 trials clinici controllati ha dimostrato che non esistono dati sufficienti a confermare che la supplementazione con EPA orale come singolo agente sia vantaggiosa rispetto al placebo. Essa ha valutato 5 trials di cui 3 hanno confrontato differenti dosi di EPA versus placebo dimostrando una similarità in termini di beneficio dello stato nutrizionale e eventi avversi; altri due studi hanno confrontato EPA a differenti dosi versus un braccio di trattamento attivo in termini di miglioramento di peso, qualità di vita e eventi avversi ma sono risultati inconclusivi (64) (**Livello di evidenza 1+**). Una recente revisione sistematica della "European Palliative Care Research Collaboration" ha evidenziato che, nonostante numerosi studi clinici non randomizzati abbiano evidenziato qualche beneficio della supplementazione con EPA, gli studi clinici randomizzati di dimensioni maggiori non hanno dimostrato risultati positivi significativi (65). Un'altra metanalisi includente anche studi non randomizzati ha concluso che l'assunzione di alimento 1,5 g/die di EPA migliora significativamente l'appetito, il peso corporeo e la qualità di vita (66).

Una recente revisione narrativa ha analizzato le principali problematiche e limitazioni di questi studi, concludendo che gli EPA potrebbero avere più efficacia se usati precocemente per mantenere il peso stabile e prima dell'instaurarsi di un irreversibile ipercatabolismo (67). Esiste in letteratura pertanto un'assenza di consenso sul beneficio effettivo degli omega 3 da soli, laddove sono necessari ulteriori studi per valutarne l'efficacia nel trattamento combinato (livello di evidenza 1+)

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione
B	La supplementazione orale con EPA potrebbe essere somministrata ad una dose di almeno 1,5 g/die per migliorare il peso corporeo e la massa magra. Però al momento le evidenze sono insufficienti per esprimere una raccomandazione positiva su un loro beneficio per il trattamento della cachessia (65)	Negativa debole

5.2 Approccio Farmacologico

Quesito 7a: E' indicato un trattamento farmacologico per il trattamento della cachessia neoplastica?

Quesito 7b: Esistono farmaci che hanno dimostrato efficacia nel mantenimento o recupero del peso corporeo, della massa magra e nel miglioramento dell'appetito?

5.2.1 Progestinici

Il medrossiprogesterone acetato (MPA) ed il megestrolo acetato (MA) sono attualmente gli unici farmaci con indicazione terapeutica ministeriale per la cachessia, non solo di origine neoplastica.

Il razionale per il loro utilizzo proviene sia da studi sia sperimentali che clinici. I progestinici inducono una ridotta sintesi e rilascio di citochine pro-infiammatorie nei pazienti trattati, e tale meccanismo sembra essere il principale responsabile dell'effetto anti-cachettico (67, 69).

Una revisione sistematica della letteratura ha valutato l'utilizzo del MA per il trattamento della cachessia (70). La revisione non era limitata alla cachessia neoplastica e ha analizzato un totale di 30 studi di cui 22 condotti in pazienti neoplastici. Gli studi clinici riportati hanno evidenziato un miglioramento significativo dell'appetito e del peso corporeo nei pazienti trattati con MA. Tuttavia, nella maggior parte degli studi è stato ottenuto un incremento del peso corporeo ma non della massa magra (fat free mass) e della massa muscolare. Gli autori hanno inoltre confrontato alte e basse dosi di MA, laddove la dose media più frequentemente utilizzata è stata di 400-480 mg/die, e non hanno dimostrato differenze statisticamente significative (Livello di evidenza 1++). Una revisione sistematica di studi clinici randomizzati condotti su pazienti con cachessia neoplastica, ha confermato che i progestinici ad alte dosi inducono un miglioramento significativo dell'anoressia, ed un evidente, ma meno significativo, effetto sul peso corporeo (71).

Gli effetti collaterali severi sono di rara incidenza. L'unico effetto collaterale significativamente più frequente rispetto al placebo è stato l'edema degli arti inferiori. La terapia con progestinici di sintesi è controindicata solo in caso di diabete, severo danno epatico, stato di ipercoagulabilità o grave ipertensione.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione
A	I progestinici dovrebbero essere impiegati nei pazienti con cachessia in quanto inducono un miglioramento dell'appetito e del peso corporeo, anche se non modificano la massa muscolare. Potrebbero essere utilizzati anche nei pazienti con cachessia refrattaria e quelli in cui l'anoressia è il sintomo più rilevante (69). I potenziali severi effetti collaterali devono essere attentamente considerati.	Positiva forte

La dose raccomandata per il MPA potrebbe essere di 500 mg/die per os, oppure 500 mg i.m. alla settimana nei pazienti non in grado di assumere terapia per os.

5.2.2 Corticosteroidi

Alcuni studi clinici, randomizzati e controllati versus placebo, hanno dimostrato che i corticosteroidi inducono un effetto favorevole, limitato a poche settimane, su parametri quali appetito, introito di cibo, miglioramento della cenestesi e dello stato di validità (71,73). In dettaglio, uno studio randomizzato doppio

cieco (71) condotto su 40 pazienti neoplastici in fase terminale ha dimostrato come il metilprednisolone alla dose giornaliera di 32 mg per 20 giorni fosse capace di indurre un miglioramento dell'appetito e dell'attività giornaliera, una diminuzione del sintomo depressione e del consumo di analgesici in una percentuale maggiore rispetto ai pazienti arruolati nel braccio placebo. Un limite di questo studio è rappresentato dal numero limitato di pazienti arruolati (**Livello di evidenza 1+**). Il secondo studio (73), randomizzato verso placebo, condotto su 403 pazienti neoplastici in fase pre-terminale, ha dimostrato che il metilprednisolone ha determinato un miglioramento della qualità di vita rispetto al braccio con placebo (**Livello di evidenza 1++**). Inoltre, i corticosteroidi hanno un'attività antiemetica, euforizzante, riducono l'astenia soprattutto a breve termine e hanno un'azione positiva sul dolore (74). (**Livello di evidenza 3**). Nessuno di questi studi ha dimostrato un effetto favorevole sull'aumento del peso corporeo. Il meccanismo d'azione dei corticosteroidi nella cachessia neoplastica non è completamente noto, sebbene l'inibizione dell'azione delle prostaglandine e della produzione di IL-1 e TNF- α siano tra i più probabili.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione
B	I corticosteroidi potrebbero essere utilizzati in pazienti con neoplasie in stadio avanzato, con aspettativa di vita molto ridotta, e comunque per brevi periodi di tempo (settimane), con finalità puramente palliativa. (71,74).	Positiva debole

Il dosaggio da somministrare non è ben stabilito, benché dosaggi bassi, inferiori ad 1 mg/kg di prednisone, siano raccomandabili. Considerati i loro effetti collaterali un uso intermittente e per brevi periodi è consigliabile.

5.2.3 Farmaci in fase di studio

5.2.3.1 Inibitori selettivi della COX-2

Studi retrospettivi e prospettici, su pazienti neoplastici in stadio avanzato dimostrano che il trattamento con anti COX-2 può essere efficace nella cachessia neoplastica in termini di miglioramento del metabolismo energetico a riposo e dell'appetito, come conseguenza della loro attività antiinfiammatoria sistemica. In particolare, uno studio di fase II pilota non randomizzato ha dimostrato che un trattamento combinato, per 6 settimane, con celecoxib (200 mg 2 volte al dì), MPA (500 mg 2 volte al dì) e integrazione nutrizionale ha indotto aumento, o perlomeno stabilità, del peso corporeo e un miglioramento significativo di alcuni sintomi della cachessia quali nausea, astenia, appetito e sensazione di benessere (75). (**Livello di evidenza 3**)

Nonostante il loro potenziale interesse nel trattamento della cachessia, l'utilizzo degli anti COX-2 ha subito una battuta d'arresto negli anni successivi al 2005 quando è stata evidenziata da alcuni studi clinici una loro potenziale tossicità cardiaca che ha portato al ritiro dal mercato del rofecoxib e ad una restrizione del celecoxib alle indicazioni cliniche e ai dosaggi ormai consolidati. Non essendo in seguito emerse altre evidenze sulla loro possibile tossicità, che peraltro riguardava dosi di almeno 4 volte quelle utilizzabili per la prevenzione/trattamento della cachessia, si può ritenere proponibile, anche se i dati vanno ulteriormente supportati, l'utilizzazione del celecoxib alla dose di 200/300 mg/die.

Recentemente, è stato pubblicato uno studio di fase II che ha confermato l'efficacia dell'inibitore selettivo della COX-2, celecoxib, somministrato alla dose di 300 mg/die per 4 mesi, in una popolazione di pazienti cachettici con tumori di diverse sedi, nel migliorare la massa magra, gli indici di qualità di vita e ridurre i livelli di TNF alpha. Il trattamento è stato ben tollerato (76) (**Livello di evidenza 3**).

Una recente revisione della letteratura (77) ha incluso 4 trial clinici randomizzati di cui 3 hanno dimostrato un effetto terapeutico positivo degli antinfiammatori sulla qualità della vita, performance status, marker infiammatori, aumento di peso e la sopravvivenza. Gli studi inclusi però avevano una dimensione

campionaria limitata ed erano metodologicamente gravati da bias dovuti spesso all'eccesso di molteplici obiettivi con un rischio elevato di falsi positivi.

Ulteriori limiti di questi studi erano rappresentati dall'eterogeneità dei criteri di inclusione e dalla condizione di estrema fragilità dei pazienti inclusi. (**Livello di evidenza 1+**)

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione
B	Gli inibitori selettivi della COX-2 potrebbero essere utilizzati nel trattamento della cachessia neoplastica. Ulteriori studi clinici randomizzati con una casistica più numerosa sono però necessari per meglio definire la loro efficacia come agenti singoli o in combinazione (76).	Positiva debole

5.2.3.2 Carnitina

Svolge un ruolo determinante nel metabolismo degli acidi grassi liberi a lunga catena, intervenendo nel metabolismo lipidico ed energetico. La carnitina è un cofattore necessario per il trasporto degli acidi grassi a lunga catena all'interno della matrice mitocondriale, dove vengono sottoposti a ossidazione per la produzione della energia cellulare. Numerose evidenze precliniche supportano l'uso della carnitina per il trattamento della cachessia neoplastica (**78**).

Uno studio clinico di fase II ha dimostrato che la somministrazione di 6 g/die di L-carnitina, per la durata di 30 giorni, è in grado di migliorare in modo significativo l'astenia, l'appetito e di aumentare la massa magra (**79**): tale studio includeva una popolazione non molto ampia e non cachettica (**Livello di evidenza 3**). Un recente studio prospettico, randomizzato controllato versus placebo ha randomizzato pazienti con carcinoma del pancreas avanzato a trattamento con L-Carnitina (4 g) per 12 settimane. I risultati pubblicati sono preliminari e si riferiscono ad una popolazione di 72 pazienti: la massa corporea, lo stato nutrizionale e la qualità di vita sono migliorati nei pazienti in trattamento con L-carnitina rispetto al placebo (**80**). Lo studio presenta un elevato rischio di bias in quanto dopo che un'analisi ad interim prevista dal disegno dello studio dopo l'arruolamento di 72 pazienti ha dimostrato un'ampia variazione dell'errore standard nei valori dei parametri di infiammazione (parametro primario dello studio), il campione da arruolare sarebbe dovuto essere di 554 pazienti. Poiché tale numerosità è stata giudicata non raggiungibile, lo studio è stato chiuso dopo l'arruolamento di 72 pazienti. Pertanto lo studio pur dimostrando il beneficio ottenuto dalla L-carnitina su alcuni parametri rilevanti (peso corporeo, composizione corporea e Qualità della Vita) era sottostimato per determinare la significatività statistica di altri parametri secondari (fatigue e sopravvivenza). (**Livello di evidenza 1-**)

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione
D	La L-carnitina può essere un'opzione terapeutica utile nella cachessia non refrattaria, specialmente in combinazione; ulteriori studi randomizzati sono però necessari. (78)	Positiva debole

Alla luce di questi dati, la somministrazione di L-carnitina può essere consigliata nei pazienti cachettici alla dose di 4-6 g/die. Il trattamento è ben tollerato; unici effetti collaterali, peraltro poco frequenti, sono l'epigastralgia e, più raramente, la diarrea.

5.2.3.3 Talidomide

Una revisione sistematica della letteratura (**81**) ha preso in esame gli studi clinici randomizzati e gli studi clinici caso-controllo o di coorte condotti su pazienti neoplastici in fase avanzata con diagnosi di perdita di peso o cachessia per valutare l'efficacia e la tossicità del trattamento con talidomide. La valutazione finale ha preso in considerazione tre studi randomizzati (**24,82,83**) di cui due verso placebo ed uno verso altro trattamento attivo. Due studi non hanno raggiunto la numerosità campionaria calcolata nel disegno statistico. Gli studi inoltre presentano una certa eterogeneità in termini di criteri di eleggibilità e di parametri valutati e pertanto l'analisi finale non può essere conclusiva. Gli autori della metanalisi alla luce di tali limitazioni e in particolare del numero limitato di studi randomizzati sull'uso della talidomide nel trattamento della cachessia neoplastica, concludono che non è possibile stabilire se la talidomide è superiore al placebo in termini di efficacia. I risultati sulla tossicità sono non univoci. (**Livello di evidenza 1++**)

Più recentemente due studi clinici su un numero limitato di pazienti con cachessia neoplastica hanno dimostrato che la talidomide in monoterapia è capace di migliorare l'appetito, l'insonnia e la qualità di vita (**84**) ma non è capace di indurre un aumento della massa magra (**85**). Un altro studio su 102 pazienti con cachessia neoplastica ha valutato l'efficacia di talidomide 100 mg/die in associazione con megestrolo acetato 320 mg/die versus megestrolo acetato da solo dimostrando in entrambi i bracci di trattamento un miglioramento dell'appetito e solo nel braccio di combinazione un aumento di peso corporeo, forza muscolare e miglioramento della qualità di vita associati ad una diminuzione degli indici di infiammazione (**86**).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione
B	La talidomide potrebbe essere utilizzata per il trattamento della cachessia neoplastica (81).	Positiva debole

Sono necessari altri studi, più ampi e randomizzati per valutare l'efficacia del trattamento con la talidomide sia singolarmente che in combinazione con altri farmaci.

5.2.3.4 Cannabinoidi

Due studi randomizzati di fase III pubblicati (**87,88**) non hanno dimostrato un effetto significativo con l'uso di tale farmaco in termini di miglioramento di peso corporeo, appetito e qualità di vita. (**Livello di evidenza 1++**). Uno studio (**87**) ha reclutato 243 pazienti affetti da neoplasie in stadio avanzato con perdita di peso, randomizzandoli a ricevere tetraidrocannabinolo 2.5 mg+1 mg cannabidiolo (braccio 1) o tetraidrocannabinolo 2.5 mg (braccio 2) o placebo (braccio 3): 164 pazienti hanno completato il trattamento. L'analisi "intent-to-treat" ha dimostrato che non c'era differenza statisticamente significativa in termini di miglioramento di appetito o di Qualità di Vita, né di tossicità tra i bracci di trattamento. Il secondo studio (**88**) ha randomizzato 469 pazienti affetti da neoplasia in stadio avanzato a ricevere dronabinolo versus megestrolo acetato versus la combinazione dei due agenti. I risultati hanno dimostrato che il megestrolo acetato da solo era capace di ottenere un maggiore miglioramento dell'anoressia rispetto al dronabinolo. Il braccio di combinazione non determinava un maggiore beneficio.

Qualità dell'evidenza	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione
B	Non esistono evidenze sufficienti per raccomandare l'utilizzo dei cannabinoidi nel trattamento della cachessia neoplastica (87,88).	Negativa debole

5.2.3.4 Steroidi anabolizzanti

Gli steroidi anabolizzanti sono derivati sintetici del testosterone con maggiori effetti anabolizzanti e scarsa attività androgena (nandrolone decanoato, oxandrolone, etc.), testati per il loro effetto anabolizzante nella cachessia associata a differenti patologie (AIDS, BPCO, insufficienza renale cronica) (89). L'uso nei pazienti con cachessia neoplastica deve essere preso in considerazione con estrema cautela a causa della tossicità epatica. I modulatori selettivi dei recettori per gli androgeni appartengono ad una nuova classe di agenti con proprietà anabolizzanti recentemente sviluppati e caratterizzati dall'assenza degli effetti avversi associati al testosterone. In particolare tra questi l'enobosarm ha dimostrato in uno studio randomizzato doppio cieco versus placebo in una popolazione di pazienti (n=159) di essere ben tollerato e di indurre un significativo aumento della massa magra che costituiva l'obiettivo primario dello studio (90). Un altro studio doppio cieco randomizzato versus placebo di trattamento con enobosarm in una popolazione di pazienti con carcinoma del polmone non a piccole cellule in stadio avanzato in trattamento chemioterapico è attualmente in corso. I risultati preliminari su 641 pazienti arruolati hanno dimostrato un vantaggio per il braccio con enobosarm in termini di miglioramento della performance fisica, e della massa magra, obiettivi primari dello studio (91). Nonostante la rigorosità metodologica e l'adeguatezza del campione di questi studio, i risultati positivi sono da considerarsi troppo preliminari per poter al momento attuale esprimere un'indicazione su questo farmaco.

5.2.3.5 Grelina

La somministrazione di grelina può avere applicazioni terapeutiche nell'ambito della cachessia neoplastica per la sua capacità anabolizzante. In particolare, gli agonisti della grelina, come l'anamorelin, possono essere utilizzati in quanto mimano il ligando naturale del recettore per il segretagogo dell'ormone della crescita e stimolano così l'introito di cibo e l'appetito. A partire dal 2004, numerosi piccoli studi clinici hanno sperimentato l'uso della grelina in diverse formulazioni e in diverse condizioni associate a cachessia. Nel 2015 Garcia et al. hanno pubblicato su LANCET Oncology i risultati di 2 trials di Fase 2 in doppio cieco, randomizzati, controllati vs. placebo su 74 pazienti complessivi con cancro di diverse sedi e cachessia trattati con Anamorelin (o placebo) alla dose di 50 mg. /die per 12 settimane: i pazienti trattati con Anamorelin avevano un aumento della LBM (Lean Body Mass) di 1,89 kg. mentre quelli trattati con placebo avevano una diminuzione di 0,20 kg. Erano presenti eventi avversi significativi in ambedue i gruppi (92). Lo studio con i risultati più interessanti è comunque quello di Fase 3 che ha utilizzato Anamorelin in pazienti con cancro polmonare NSCLC avanzato (Stadio III e IV) e cachessia: si tratta di 2 trials (ROMANA 1 con 484 pazienti; e ROMANA 2 con 495 pazienti) randomizzati, in doppio cieco, vs. placebo: la dose di Anamorelin era di 100/mg./die per 12 settimane. I risultati di questi trial sono stati recentemente pubblicati (93) e hanno dimostrato un miglioramento significativo della LBM (endpoint primario) nel gruppo sperimentale rispetto al gruppo trattato con placebo. Complessivamente inoltre il trattamento con Anamorelin è stato ben tollerato con rari eventi avversi di Grado 3/4 e anche l'OS non ha mostrato differenze tra i 2 gruppi.

5.2.4 Farmaci adiuvanti

Procinetici: tradizionalmente impiegati come anti-emetici (metoclopramide), possono ridurre il senso di sazietà precoce dei pazienti con malattia avanzata. **(Livello di evidenza 4)**

Indicazioni: senso di sazietà precoce, nausea cronica, dispepsia, gastroparesi.

Antidepressivi: alcuni studi hanno dimostrato un modesto effetto della mirtazapina (15-30 mg die) nella riduzione di nausea, ansia, insonnia e anoressia (94) **(Livello di evidenza 3)**

5.2.3 Farmaci emergenti

Numerosi farmaci sono attualmente oggetto di studi clinici per lo più di fase I-II e vanno considerati esclusivamente investigazionali (tabella 1).

Tabella 1: Elenco dei farmaci investigazionali

Farmaco	Meccanismo d'azione	Fase di studio
Ostarina ⁹⁵	SARM (modulatore selettivo non steroideo del recettore per gli androgeni)	Studio di fase II sull'anziano positivo; studio sulla cachessia neoplastica in corso; studio di fase II verso placebo: miglioramento attività fisica, forza muscolare e QL
ALD518 ⁹⁶	Anticorpo anti-IL-6	Studi di fase I e II: miglioramento massa magra e sintomi
Lenalidomide ⁹⁷	Derivato della talidomide	Studio di fase II randomizzato versus placebo in corso
Olanzapina ⁹⁸	Neurolettico con azione oressizzante	Studi di fase I-II in corso
Monoclonal anti-IL-1 α antibody ⁹⁹	Anticorpo anti IL-1 α	Studio di fase II non randomizzato, non controllato
MT102 (espindololo) ¹⁰⁰	Agente anabolizzante con attività sui recettori beta adrenergici, attività simpaticomimetica e antiserotoninergica.	Studio di fase III randomizzato doppio cieco versus placebo in pazienti con cachessia e neoplasia del polmone e del colon retto in stadio avanzato: in corso
OHR/AVR118	Agente immunomodulante ad ampio spettro con azione inibente le citochine proinfiammatorie	Studio aperto di fase II in pazienti con neoplasie in stadio avanzato: risultati preliminari dimostrano miglioramento appetito, depressione e forza muscolare
BYM 338	Fully human HuCAL-based antibody	Studio clinico randomizzato doppio cieco versus placebo in pazienti cachettici con neoplasia avanzata del polmone e del pancreas: in corso

5.2.4 *Trattamento di combinazione*

Quesito 8: E' raccomandato un trattamento farmacologico singolo o combinato per il trattamento della cachessia neoplastica?

La patogenesi della cachessia è determinata da diversi meccanismi; pertanto, un trattamento multimodale dovrebbe essere mirato ai diversi fattori patogenetici con maggiore probabilità di successo dei singoli farmaci.

Ci sono però finora pochi studi clinici randomizzati che hanno valutato l'efficacia di regimi di combinazione per il trattamento della cachessia.

Nel 2010 è stato pubblicato uno studio randomizzato di fase III su 332 pazienti con cachessia neoplastica randomizzati ad uno di 5 diversi gruppi di trattamento. Il trattamento più efficace si è dimostrato quello di combinazione che prevedeva l'associazione di MPA 500 mg/die, EPA, L carnitina 4 g/die, talidomide 200 mg/die. La durata del trattamento è stata di 4 mesi e lo studio ha dimostrato un miglioramento degli endpoint primari, ossia massa magra, dispendio energetico a riposo ed astenia nel braccio di combinazione (24). Il principale bias dello studio è rappresentato dal non raggiungimento della numerosità campionaria descritta nel disegno dello studio e dall'ampia variabilità di outcomes valutati per quanto i risultati siano omogenei e fortemente significativi (**Livello di evidenza 1+**)

L'efficacia del trattamento combinato contenente MPA+celecoxib + carnitina+antiossidanti è stato confermato anche in una popolazione di pazienti cachettiche, affette da tumori ginecologici (25). (**Livello di evidenza 1++**). Lo studio è un trial clinico randomizzato condotto su una popolazione omogenea di 144 pazienti con tumori ginecologici in stadio avanzato di malattia, che ha confrontato il braccio di combinazione versus un braccio a base del trattamento con solo MPA (farmaco in indicazione in Italia per il trattamento della cachessia neoplastica). Lo studio ha dimostrato un vantaggio del braccio di combinazione sia per quanto riguarda gli obiettivi primari (massa magra, REE, fatigue e Qualità di Vita) che secondari (appetito, performance status, e parametri di infiammazione e di stress ossidativo).

Uno studio recente, non randomizzato ha dimostrato che il regime di combinazione con carnitina+celecoxib+antiossidanti è efficace, indipendentemente dall'associazione con MA, nel migliorare i parametri chiave della cachessia neoplastica (101). Tali risultati devono essere confermati su una casistica più ampia.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione
A	Il trattamento multimodale di combinazione dovrebbe essere preso in considerazione come prima opzione nei pazienti con cachessia neoplastica (24,25).	Positiva forte

5.3 Approccio non farmacologico

5.3.1 *Counseling nutrizionale*

Se il paziente è ancora in grado di alimentarsi adeguatamente per la via naturale ed in grado di soddisfare i propri fabbisogni metabolici e nutrizionali, è certamente consigliata l'elaborazione di un piano dietetico personalizzato, il più possibile rispondente alle preferenze del paziente, che potrà essere rivalutato ed eventualmente modificato anche su base settimanale.

Recenti revisioni narrative (102,103) dimostrano con chiarezza che il cosiddetto 'nutritional counseling', ossia il fornire al paziente un adeguato e sistematico 'supporto tecnico' sulla qualità e quantità di alimenti

naturali da consumare, ed un adeguato follow-up nutrizionale, sono in grado di influenzare positivamente la prognosi e di migliorare la qualità di vita dei pazienti oncologici, in tutte le fasi della malattia. **(Livello di evidenza 4)**

L'attenzione agli aspetti nutrizionali riveste un'importanza notevole per la prevenzione della perdita di peso e della cachessia, e deve essere perciò attuata quanto più precocemente possibile **(104)**.

Molto spesso il paziente neoplastico è ancora in grado di alimentarsi, ma in quantità insufficienti a soddisfare i fabbisogni nutrizionali, a causa della anoressia o delle sequele gastro-intestinali delle terapie.

A seconda della situazione clinica, l'apporto calorico ritenuto adeguato dovrebbe essere 1.2-1.5 volte il dispendio energetico a riposo (circa 30-35 kcal/kg/die). Valori inferiori devono essere ritenuti a rischio di malnutrizione.

Il mantenimento del peso in pazienti in grado di alimentarsi, inseriti in un percorso di nutritional counseling, può considerarsi un buon indicatore di efficacia del trattamento, in particolare se associato a mantenimento di indici funzionali quali la forza muscolare e di indicatori della qualità di vita.

5.3.2 Intervento psicosociale

Il trattamento della cachessia neoplastica deve essere inserita nel contesto della migliore terapia di supporto che include l'ottimale gestione dei sintomi e un attento approccio psicosociale. L'integrità psico-emotiva, il suo livello di indipendenza ed il mantenimento della capacità di interazione sociale contribuiscono in maniera sostanziale alla qualità di vita del paziente neoplastico. Se non si interviene con un appropriato e personalizzato approccio psicosociale su questi aspetti, il mantenimento dell'integrità fisica ed il recupero del peso corporeo e della massa magra non ha alcun impatto sul benessere del paziente cachettico. Inoltre, alcuni sintomi caratterizzanti la cachessia, quali anoressia e fatigue, possono essere secondari a stress psicologico e gli stessi meccanismi patogenetici della cachessia (alterazioni metaboliche, infiammazione sistemica) possono indurre e contribuire all'insorgenza di alterazioni psicologiche (fatigue, depressione, ansia). La modalità di approccio psicosociale nel paziente cachettico non è ancora ben definita in letteratura. Recentemente uno studio randomizzato ha dimostrato l'efficacia di una psicoterapia individualizzata specificatamente orientata alle necessità dei pazienti con neoplasie in stadio avanzato, nel migliorare la qualità di vita e la sofferenza emotivo e spirituale dei pazienti **(105)**. L'utilizzo di tecniche di rilassamento, meditazione e psicoterapia ha dimostrato effetti positivi su peso, performance status e qualità di vita dei pazienti **(106)**. **(Livello di evidenza 2++)**

5.3.3 Attività fisica

L'esercizio fisico, nei pazienti precachettici o con cachessia "iniziale", può essere efficace nel trattamento della cachessia, in quanto migliora l'insulino-resistenza, la sintesi proteica, e l'attività antiossidante. Inoltre, riduce la risposta proinfiammatoria e migliora lo stato immunitario **(107)**. Tutti questi meccanismi possono contribuire a contrastare le modificazioni implicate nella patogenesi della cachessia neoplastica. E' dimostrato che l'esercizio fisico di resistenza (endurance) migliora la fatigue associata al cancro e attenua la perdita di massa muscolare in altre condizioni cataboliche non neoplastiche. Gli studi sui pazienti con cancro avanzato sono però tuttora limitati e con una scarsa qualità metodologica **(108)**.

Una recente metanalisi pubblicata nel 2014 ha analizzato gli studi clinici randomizzati controllati condotti in pazienti adulti con cachessia neoplastica e che confrontavano l'efficacia di un programma di attività fisica quale trattamento esclusivo o in associazione verso un braccio di non trattamento o di trattamento attivo. Gli autori non hanno individuato nessun trial clinico che soddisfacesse i criteri di inclusione nell'analisi e pertanto hanno concluso che non vi erano evidenze sufficienti per stabilire la sicurezza e l'efficacia dell'esercizio fisico nei pazienti con cachessia neoplastica. Trial clinici randomizzati sono assolutamente necessari **(109)**.

Pertanto, l'esercizio fisico secondo un programma individualizzato può essere consigliato in quanto una misura efficace per mantenere lo stato funzionale del paziente (**110**) ma non può essere allo stato attuale raccomandato nel trattamento della cachessia neoplastica.

FIGURA 6. Approccio terapeutico della cachessia

6. Conclusioni

Le alterazioni metaboliche, che inducono la cachessia, sono presenti molto precocemente nella storia naturale della malattia. Pertanto, è necessario inserire la valutazione dello stato nutrizionale già alla diagnosi di neoplasia; l'identificazione della pre-cachessia potrebbe consentire la prevenzione della perdita di peso ed impedire l'evoluzione verso la cachessia conclamata. Nella cachessia l'obiettivo del trattamento dovrebbe essere il recupero del peso e della massa muscolare, insieme al miglioramento della capacità funzionale e della qualità di vita del paziente. Nella cachessia refrattaria l'obiettivo è il miglioramento dei sintomi, laddove il recupero del peso e della massa magra non è più perseguibile. Dal punto di vista farmacologico, sebbene alcuni agenti singoli, quali grelina e SARMS, abbiano recentemente dimostrato risultati estremamente promettenti come agenti singoli, i loro dati sono ancora estremamente preliminari ed i progestinici di sintesi sono ancora oggi gli unici farmaci in indicazione, per quanto la loro efficacia in termini obiettivi sia limitata. Da quanto emerge dalla letteratura, sembra che il trattamento multimodale con la combinazione di alcuni agenti farmacologici e di integratori nutrizionali/antiossidanti possa essere il più efficace.

7. Bibliografia

1. Tan BH, Fearon KC. Cachexia: prevalence and impact in medicine. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008;11:400-7.
2. Fearon KC, Voss AC, Hustead DS; Cancer Cachexia Study Group Definition of cancer cachexia: effect of weight loss, reduced food intake, and systemic inflammation on functional status and prognosis. *Am J Clin Nutr* 2006; 83:1345-50.
3. Churm D, Andrew IM, Holden K, Hildreth AJ, Hawkins C. A questionnaire study of the approach to the anorexia-cachexia syndrome in patients with cancer by staff in a district general hospital. *Support Care Cancer* 2009;17:503-7.
4. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, Jatoi A, Loprinzi C, MacDonald N, Mantovani G, Davis M, Muscaritoli M, Ottery F, Radbruch L, Ravasco P, Walsh D, Wilcock A, Kaasa S, Baracos VE. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol* 2011; 12:489-95.
5. Martin L, Senesse P, Gioulbasanis I, Antoun S, Bozzetti F, Deans C, Strasser F, Thoresen L, Jagoe RT, Chasen M, Lundholm K, Bosaeus I, Fearon KH, Baracos VE. Diagnostic criteria for the classification of cancer-associated weight loss. *J Clin Oncol*. 2015 Jan 1;33(1):90-9
6. Radbruch L, Elsner F, Trottenberg P, Strasser F, Fearon K. Clinical practice guidelines on cancer cachexia in advanced cancer patients. Aachen, Department of Palliative Medicinen/European Palliative Care Research Collaborative; 2010.
7. Evans WJ, Morley JE, Argilés J, Bales C, Baracos V, Guttridge D, Jatoi A, Kalantar-Zadeh K, Lochs H, Mantovani G, Marks D, Mitch WE, Muscaritoli M, Najand A, Ponikowski P, Rossi Fanelli F, Schambelan M, Schols A, Schuster M, Thomas D, Wolfe R, Anker SD. Cachexia: a new definition. *Clin Nutr* 2008;27:793-9.
8. Argiles JM, Busquets S, Stemmler , Lopez-Soriano FJ. Cancer cachexia: understanding the molecular basis. *Nature Rev Cancer* 2014;14:754-62
9. Laviano A, Meguid MM, Rossi-Fanelli F. Cancer anorexia: clinical implications, pathogenesis, and therapeutic strategies. *Lancet Oncol*. 2003;4:686-94.
10. Baracos VE. Cancer-associated cachexia and underlying biological mechanisms. *Annu Rev Nutr*. 2006; 26:435-61.
11. Straub RH, Cutolo M, Buttgerit F, Pongratz G. Energy regulation and neuroendocrine-immune control in chronic inflammatory diseases. *J Intern Med* 2010; 267: 543-60.

12. Mantovani G, Macciò A, Lai P, Massa E, Ghiani M, Santona MC. Cytokine activity in cancer-related anorexia/cachexia: role of megestrol acetate and medroxyprogesterone acetate. *Semin Oncol* 1998; 25 (2Suppl. 6): 45–52.
13. Grossberg AJ, Scarlett JM, Marks DL. Hypothalamic mechanisms in cachexia. *Physiol Behav.* 2010;100:478-89.
14. Mantovani G, Macciò A, Madeddu C, Mura L, Massa E, Mudu MC, Mulas C, Lusso MR, Gramignano G, Piras MB. Serum values of proinflammatory cytokines are inversely correlated with serum leptin levels in patients with advanced stage cancer at different sites. *J Mol Med (Berl).* 2001;79:406-14.
15. Reano S, Graziani A, Filigheddu N. Acylated and unacylated ghrelin administration to blunt muscle wasting. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2014; 17: 236-40..
16. Ellegård LH, Ahlén M, Körner U, Lundholm KG, Plank LD, Bosaeus IG. Bioelectric impedance spectroscopy underestimates fat-free mass compared to dual energy X-ray absorptiometry in incurable cancer patients. *Eur J Clin Nutr* 2009;63:794-801
17. Baracos VE, Reiman T, Mourtzakis M, Gioulbasanis I, Antoun S. Body composition in patients with non-small cell lung cancer: a contemporary view of cancer cachexia with the use of computed tomography image analysis. *Am J Clin Nutr* 2010;91(4):1133S-1137S.
18. Lieffers JR, Mourtzakis M, Hall KD, McCargar LJ, Prado CM, Baracos VE. A viscerally driven cachexia syndrome in patients with advanced colorectal cancer: contributions of organ and tumor mass to whole-body energy demands. *Am J Clin Nutr* 2009; 89:1173-9
19. Fearon K, Arends J, Baracos V. Understanding the mechanisms and treatment options in cancer cachexia. *Nat Rev Clin Oncol* 2013; 10:90-9
20. Burney BO, Hayes TG, Smiechowska J, Cardwell G, Papusha V, Bhargava P, Konda B, Auchus RJ, Garcia JM. Low testosterone levels and increased inflammatory markers in patients with cancer and relationship with cachexia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:E700-9
21. McMillan DC. An inflammation-based prognostic score and its role in the nutrition-based management of patients with cancer. *Proc Nutr Soc* 2008;67:257-62.
22. Sachlova M, Majek O, Tucek S. Prognostic value of scores based on malnutrition or systemic inflammatory response in patients with metastatic or recurrent gastric cancer. *Nutr Cancer*, 2014;66(8): 1362-70.
23. Bozzetti F, Cotogni P, Lo Vullo S, Pironi L, Giardiello D, Mariani L. Development and validation of a nomogram to predict survival in incurable cachectic cancer patients on home parenteral nutrition. *Ann Oncol.* 2015;26(11):2335-40.
24. Mantovani G, Macciò A, Madeddu C, Serpe R, Massa E, Dessì M, Panzone F, Contu P. Randomized phase III clinical trial of five different arms of treatment in 332 patients with cancer cachexia. *Oncologist* 2010;15:200-11.
25. Macciò A, Madeddu C, Gramignano G, Mulas C, Floris C, Sanna E, Cau MC, Panzone F, Mantovani G. A randomized phase III clinical trial of a combined treatment for cachexia in patients with gynecological cancers: evaluating the impact on metabolic and inflammatory profiles and quality of life. *Gynecol Oncol* 2012;124:417-25.
26. Proctor MJ, Horgan PG, Talwar D, Fletcher CD, Morrison DS, McMillan DC. Optimization of the systemic inflammation-based Glasgow Prognostic Score: A Glasgow Inflammation Outcome Study. *Cancer.* 2013; 119:2325-2332
27. Nelson KA, Walsh D. The cancer anorexia-cachexia syndrome: a survey of the Prognostic Inflammatory and Nutritional Index (PINI) in advanced disease. *J Pain Symptom Manage* 2002;24:424-8.
28. Mantovani G, Macciò A, Madeddu C, Mura L, Gramignano G, Lusso MR, Mulas C, Mudu MC, Murgia V, Camboni P, Massa E, Ferrelì L, Contu P, Rinaldi A, Sanjust E, Atzei D, Elsener B. Quantitative evaluation of oxidative stress, chronic inflammatory indices and leptin in cancer patients: correlation with stage and performance status. *Int J Cancer* 2002;98:84-91.
29. Smiechowska J, Utech A, Taffet G, Hayes T, Marcelli M, Garcia JM. Adipokines in patients with cancer anorexia and cachexia. *J Investig Med* 2010;58:554-9
30. Mantovani G, Madeddu C, Macciò A. Cachexia and oxidative stress in cancer: an innovative therapeutic management. *Curr Pharm Des* 2012;18:4813-8
31. Gavazzi C, Colatruoglio S, Sironi A, Mazzaferro V, Miceli R. Importance of early nutritional screening in patients with gastric cancer. *Br J Nutr.* 2011;106:1773-8
32. Norman K, Stobäus N, Reiß J, Schulzke J, Valentini L, Pirlich M. Effect of sexual dimorphism on muscle strength in cachexia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2012;3:111-6
33. Gioulbasanis I, Baracos VE, Giannousi Z, Xyrafas A, Martin L, Georgoulis V, Mavroudis D. Baseline nutritional evaluation in metastatic lung cancer patients: Mini Nutritional Assessment versus weight loss history. *Ann Oncol* 2011;22:835-41.
34. Ottery FD. Definition of standardized nutritional assessment and interventional pathways in oncology. *Nutrition*

- 1996;12(1 Suppl):S15-9.
35. Del Fabbro E, Hui D, Dalal S, Dev R, Nooruddin ZI, Bruera E. Clinical outcomes and contributors to weight loss in a cancer cachexia clinic. *J Palliat Med.* 2011;14:1004-8
 36. Giannousi Z, Gioulbasanis I, Pallis AG, Xyrafas A, Dalliani D, Kalbakis K, Papadopoulos V, Mavroudis D, Georgoulas V, Papandreou CN. Nutritional status, acute phase response and depression in metastatic lung cancer patients: correlations and association prognosis. *Support Care Cancer* 2012;20:1823-9
 37. Read JA, Crockett N, Volker DH, MacLennan P, Choy ST, Beale P, Clarke SJ. Nutritional assessment in cancer: comparing the Mini-Nutritional Assessment (MNA) with the scored Patient-Generated Subjective Global Assessment (PGSGA). *Nutr Cancer* 2005;53(1):51-6.
 38. Gioulbasanis I, Georgoulas P, Vlachostergios PJ, Baracos V, Ghosh S, Giannousi Z, Papandreou CN, Mavroudis D, Georgoulas V. Mini Nutritional Assessment (MNA) and biochemical markers of cachexia in metastatic lung cancer patients: interrelations and associations with prognosis. *Lung Cancer.* 2011;74:516-20
 39. Gioulbasanis I, Baracos VE, Giannousi Z, Xyrafas A, Martin L, Georgoulas V, Mavroudis D. Baseline nutritional evaluation in metastatic lung cancer patients: Mini Nutritional Assessment versus weight loss history. *Ann Oncol.* 2011;22:835-41
 40. Johnson G, Sallé A, Lorimier G, Laccourreye L, Enon B, Blin V, Jousset Y, Arnaud JP, Malthièry Y, Simard G, Ritz P. Cancer cachexia: measured and predicted resting energy expenditures for nutritional needs evaluation. *Nutrition* 2008;24:443-50.
 41. Maddocks M, Wilcock A. Exploring physical activity level in patients with thoracic cancer: implications for use as an outcome measure. *Support Care Cancer.* 2012;20:1113-6.
 42. Ferriolli E, Skipworth RJ, Hendry P, Scott A, Stensteth J, Dahele M, Wall L, Greig C, Fallon M, Strasser F, Preston T, Fearon KC. Physical Activity Monitoring: A Responsive and Meaningful Patient-Centered Outcome for Surgery, Chemotherapy, or Radiotherapy? *J Pain Symptom Manage.* 2012; 43: 1025-35.
 43. Fouladiun M, Körner U, Gunnebo L, Sixt-Ammilon P, Bosaeus I, Lundholm K. Daily physical-rest activities in relation to nutritional state, metabolism, and quality of life in cancer patients with progressive cachexia. *Clin Cancer Res* 2007;13:6379-85.
 44. McMillan DC. Systemic inflammation, nutritional status and survival in patients with cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009;12:223-6.
 45. Maltoni M, Scarpi E, Pittureri C, Martini F, Montanari L, Amaducci E, Derni S, Fabbri L, Rosati M, Amadori D, Nanni O. Prospective comparison of prognostic scores in palliative care cancer populations. *Oncologist.* 2012;17:446-54.
 46. Bozzetti F. Nutritional support of the oncology patient. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2013;87:172-200.
 47. Arends J, Bodoky G, Bozzetti F, Fearon K, Muscaritoli M, Selga G, van Bokhorst-de van der Schueren MA, von Meyenfeldt M; DGEM (German Society for Nutritional Medicine), Zürcher G, Fietkau R, Aulbert E, Frick B, Holm M, Kneba M, Mestrom HJ, Zander A; ESPEN (European Society for Parenteral and Enteral Nutrition). ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Non-surgical oncology. *Clin Nutr* 2006;25:245-59.
 48. Bozzetti F, Arends J, Lundholm K, Micklewright A, Zurcher G, Muscaritoli M; ESPEN. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: non-surgical oncology. *Clin Nutr* 2009;28:445-54.
 49. Arends J et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr* 2017; 36:11-48
 50. Skipworth RJ, Fearon KC. The scientific rationale for optimizing nutritional support in cancer. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19:371-7.
 51. Muscaritoli M, Molfino A, Laviano A, Rasio D, Rossi Fanelli F. Parenteral nutrition in advanced cancer patients. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2012 Feb 22
 52. Dy SM: Enteral and parenteral nutrition in terminally ill cancer patients: A review of the literature. *Am J Hosp Palliat Care* 2006; 23:369-7.
 53. Muscaritoli M, Molfino A, Laviano A, Rasio D, Rossi Fanelli F. Parenteral nutrition in advanced cancer patients. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2012;84:26-36.
 54. Bozzetti F. Nutritional support of the oncology patient. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013;87(2):172-200.
 55. Bozzetti F, Santarpia L, Pironi L, et al. The prognosis of incurable cachectic cancer patients on home parenteral nutrition: a multi-centre observational study with prospective follow-up of 414 patients. *Ann Oncol.* 2014;25:487-93.
 56. Fan BG. Parenteral nutrition prolongs the survival of patients associated with malignant gastrointestinal obstruction. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2007;31:508-510
 57. King LA, Carson LF, Konstantinides RN, et al. Outcome assessment of home parenteral nutrition in patients with gynaecological malignancies: what have we learned in a decade of experience? *Gynecol Oncol* 1993;51:377-82
 58. Cozzaglio L, Balzola F, Cosentino F, et al. Outcome of cancer patients receiving home parenteral nutrition. *J*

- Parenter Enteral Nutr 1997;21:339-42.
59. Laviano A, Seelaender M, Sanchez-Lara K, Gioulbasanis I, Molfino A, Rossi Fanelli F. Beyond anorexia - cachexia. Nutrition and modulation of cancer patients' metabolism: supplementary, complementary or alternative anti-neoplastic therapy? *Eur J Pharmacol* 2011;668 Suppl 1:S87-90.
 60. Eley HL, Russell ST, Tisdale MJ. Effect of branched-chain amino acids on muscle atrophy in cancer cachexia. *Biochem J* 2007;407:113-20.
 61. Cangiano C, Laviano A, Meguid MM, Mulieri M, Conversano L, Preziosa I, Rossi-Fanelli F. Effects of administration of oral branched-chain amino acids on anorexia and caloric intake in cancer patients. *J Natl Cancer Inst.* 1996;88(8):550-2.
 62. Berk L, James J, Schwartz A, Hug E, Mahadevan A, Samuels M, Kachnic L; RTOG. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a beta-hydroxyl beta-methyl butyrate, glutamine, and arginine mixture for the treatment of cancer cachexia (RTOG 0122). *Support Care Cancer* 2008;16:1179-88.
 63. Fearon KC, Von Meyenfeldt MF, Moses AG, Van Geenen R, Roy A, Gouma DJ, Giacosa A, Van Gossum A, Bauer J, Barber MD, Aaronson NK, Voss AC, Tisdale MJ. Effect of a protein and energy dense N-3 fatty acid enriched oral supplement on loss of weight and lean tissue in cancer cachexia: a randomised double blind trial. *Gut* 2003;52:1479-86.
 64. Dewey A, Baughan C, Dean T, Higgins B, Johnson I. Eicosapentaenoic acid (EPA, an omega-3 fatty acid from fish oils) for the treatment of cancer cachexia. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(1):CD004597.
 65. Ries A, Trottenberg P, Elsner F, Stiel S, Haugen D, Kaasa S, Radbruch L. A systematic review on the role of fish oil for the treatment of cachexia in advanced cancer: An EPCRC cachexia guidelines project. *Palliat Med.* 2011 Aug 24. [Epub ahead of print]
 66. Colomer R, Moreno-Nogueira JM, García-Luna PP, García-Peris P, García-deLorenzo A, Zarazaga A, et al. N-3 fatty acids, cancer and cachexia: a systematic review of the literature. *Br J Nutr* 2007;97:823-31
 67. Murphy RA, Yeung E, Mazurak VC, Mourtzakis M. Influence of eicosapentaenoic acid supplementation on lean body mass in cancer cachexia. *Br J Cancer* 2011;105:1469-73.
 68. Mantovani G, Macciò A, Esu S, Lai P, Santona MC, Massa E, Dessì D, Melis GB, Del Giacco GS. Medroxyprogesterone acetate reduces the in vitro production of cytokines and serotonin involved in anorexia/cachexia and emesis by peripheral blood mononuclear cells of cancer patients. *Eur J Cancer* 1997;33:602-7.
 69. Madeddu C, Macciò A, Panzone F, Tanca FM, Mantovani G. Medroxyprogesterone acetate in the management of cancer cachexia. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10:1359-66.
 70. Ruiz Garcia V, López-Briz E, Carbonell Sanchis R, Gonzalvez Perales JL, Bort-Marti S. Megestrol acetate for treatment of anorexia-cachexia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;3:CD004310.
 71. Maltoni M, Nanni O, Scarpi E, Rossi D, Serra P, Amadori D. High-dose progestins for the treatment of cancer anorexia-cachexia syndrome: a systematic review of randomised clinical trials. *Ann Oncol.* 2001;12:289-300.
 72. Bruera E, Roca E, Cedaro L, Carraro S, Chacon R. Action of oral methylprednisolone in terminal cancer patients: a prospective randomized double-blind study. *Cancer Treat Rep* 1985;69:751-4.
 73. Della Cuna GR, Pellegrini A, Piazzini M. Effect of methylprednisolone sodium succinate on quality of life in preterminal cancer patients: a placebo-controlled, multicenter study. The Methylprednisolone Preterminal Cancer Study Group. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989;25:1817-21.
 74. Mercadante S, Fulfaro F, Casuccio A. The use of corticosteroids in home palliative care. *Support Care Cancer* 2001;9:386-9.
 75. Cerchietti LC, Navigante AH, Peluffo GD, Diament MJ, Stillitani I, Klein SA, Cabalar ME. Effects of celecoxib, medroxyprogesterone, and dietary intervention on systemic syndromes in patients with advanced lung adenocarcinoma: a pilot study. *J Pain Symptom Manage* 2004;27:85-95.
 76. Mantovani G, Macciò A, Madeddu C, Serpe R, Antoni G, Massa E, Dessì M, Panzone F. Phase II nonrandomized study of the efficacy and safety of COX-2 inhibitor celecoxib on patients with cancer cachexia. *J Mol Med (Berl)* 2010;88:85-92.
 77. Reid J, Hughes CM, Murray LJ, Parsons C, Cantwell MM. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of cancer cachexia: A systematic review. *Palliat Med.* 2013; 27:295-303.
 78. Silvério R, Laviano A, Rossi Fanelli F, Seelaender M. L-carnitine and cancer cachexia: Clinical and experimental aspects. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2011;2:37-44.
 79. Gramignano G, Lusso MR, Madeddu C, Massa E, Serpe R, Deiana L, Lamonica G, Dessì M, Spiga C, Astarà G, Macciò A, Mantovani G. Efficacy of L-carnitine administration on fatigue, nutritional status, oxidative stress, and related quality of life in 12 advanced cancer patients undergoing anticancer therapy. *Nutrition* 2006;22:136-45.
 80. Kraft M, Kraft K, Gärtner S, et al. L-Carnitine-supplementation in advanced pancreatic cancer (CARPAN) - a randomized multicentre trial. *Nutr J* 2012;11:52.

81. Reid J, Mills M, Cantwell M, Cardwell CR, Murray LJ, Donnelly M. Thalidomide for managing cancer cachexia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Apr 18;4:CD008664
82. Gordon JN, Trebble TM, Ellis RD, Duncan HD, Johns T, Goggin PM. Thalidomide in the treatment of cancer cachexia: a randomised placebo controlled trial. *Gut* 2005;54:540-5
83. Wilkes EA, Selby AL, Cole AT, Freeman JG, Rennie MJ, Khan ZH. Poor tolerability of thalidomide in end-stage oesophageal cancer. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2011;20:593-600.
84. Yennarajalingam S, Willey JS, Palmer JL, et al. The role of thalidomide and placebo for the treatment of cancer-related anorexia-cachexia symptoms: results of a double-blind placebo controlled randomized study. *J Palliat Care* 2012;15:1059-64
85. Davis M, Lasheen W, Walsh D, et al. A phase II dose titration study of thalidomide for cancer-associated anorexia. *J Pain Symptom Manage* 2012;43:78-86
86. Wen HS1, Li X, Cao YZ, Zhang CC, Yang F, Shi YM, Peng LM. Clinical studies on the treatment of cancer cachexia with megestrol acetate plus thalidomide. *Chemotherapy.* 2012;58:461-7
87. Cannabis-In-Cachexia-Study-Group, Strasser F, Luftner D, Possinger K, Ernst G, Ruhstaller T, Meissner W, Ko YD, Schnelle M, Reif M, Cerny T. Comparison of orally administered cannabis extract and delta-9-tetrahydrocannabinol in treating patients with cancer-related anorexia-cachexia syndrome: a multicenter, phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial from the Cannabis-In-Cachexia-Study-Group. *J Clin Oncol* 2006;24:3394-400.
88. Jatoi A, Windschitl HE, Loprinzi CL, Sloan JA, Dakhil SR, Mailliard JA, Pundaleeka S, Kardinal CG, Fitch TR, Krook JE, Novotny PJ, Christensen B. Dronabinol versus megestrol acetate versus combination therapy for cancer-associated anorexia: a North Central Cancer Treatment Group study. *J Clin Oncol* 2002;20:567-73.
89. Gullett NP, Hebbar G, Ziegler TR Update on clinical trials of growth factors and anabolic steroids in cachexia and wasting. *Am J Clin Nutr* 2010;91:1143S-1147S.
90. Dobs AS, Boccia RV, Croot CC, Gabrail NY, Dalton JT, Hancock ML, Johnston MA, Steiner MS. Effects of enobosarm on muscle wasting and physical function in patients with cancer: a double-blind, randomised controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14:335-45
91. Crawford J, Dalton JT, Hancock ML, et al. Enobosarm, a selective androgen receptor modulator (SARM), increases lean body mass (LBM) in advanced nonsmall cell lung cancer patients in two pivotal, international Phase 3 trials. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2014;5:35e78 (Abstract 5e15).
92. Garcia JM, Boccia RV, Graham CD, Yan Y, Duus EM, Allen S, Friend J. Anamorelin for patients with cancer cachexia: an integrated analysis of two phase 2, randomised, placebo-controlled, double-blind trials. *Lancet Oncol.* 2015 Jan;16(1):108-16.
93. Temel JS, Abernethy AP, Currow DC, et al. Anamorelin in patients with non-small-cell lung cancer and cachexia (ROMANA 1 and ROMANA 2): results from two randomised, double-blind, phase 3 trials. *Lancet Oncol* 2016; 17: 519-531.
94. Riechelmann RP, Burman D, Tannock IF, Rodin G, Zimmermann C. Phase II trial of mirtazapine for cancer-related cachexia and anorexia. *Am J Hosp Palliat Care* 2010;27:106-10.
95. Steiner M. S., Dobs A., Hancock M. L., Johnston M. A., Barnette G., Dodson S. Effect of GTx-024, a selective androgen receptor modulator (SARM), on physical function in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) with cancer cachexia. *J Clin Oncol* 29: 2011 (suppl; abstr 9022).
96. Bayliss TJ, Smith JT, Schuster M, Dragnev KH, Rigas JR. A humanized anti-IL-6 antibody (ALD518) in non-small cell lung cancer. *Expert Opin Biol Ther* 2011;11:1663-8.
97. Strasser F., Oberholzer R., Blum D., Joerger M., Driessen C., deWolf-Linder S., Haile S. R., von Moos R., Zerkiebel N., Jatoi A., Woelky R., Fearon K., Cerny T. Lenalidomide in solid tumor patients with inflammatory cancer cachexia: A multicenter, randomized, double-blind, proof-of-concept study of fixed dose or CRP-response-guided dose or placebo. *J Clin Oncol* 29: 2011 (suppl; abstr TPS239).
98. Naing A, Dalal S, Abdelrahim M, et al. Olanzapine for cachexia in patients with advanced cancer: an exploratory study of effects on weight and metabolic cytokines. *Support Care Cancer.* 2015 Feb 15. [Epub ahead of print]
99. Hong DS, Hui D, Bruera E, et al. MABp1, a first-in-class true human antibody targeting IL-1a in refractory cancers: An open-label, phase 1 dose-escalation and expansion study. *Lancet Oncol* 2014;15:656-666.
100. Stewart Coats AJ, Fuang HG, Prabhaskar K, et al, for and on behalf of the ACT-ONE study group. Espindolol for the treatment and prevention of cachexia in patients with stage III/IV non-small cell lung cancer or colorectal cancer (ACT-ONE): randomised, double-blind, placebo-controlled, international multi-centre phase II study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2014;5:35e78 (Abstract 5e19).
101. Madeddu C, Dessì M, Panzone F, Serpe R, Antoni G, Cau MC, Montaldo L, Mela Q, Mura M, Astara G, Tanca FM, Macciò A, Mantovani G. Randomized phase III clinical trial of a combined treatment with carnitine + celecoxib ± megestrol acetate for patients with cancer-related anorexia/cachexia syndrome. *Clin Nutr* 2012; 31:

- 176-82.
102. Ravasco P, Monteiro Grillo I, Camilo M. Cancer wasting and quality of life react to early individualized nutritional counselling! *Clin Nutr* 2007;26:7-15.
 103. Strasser F. Eating-related disorders in patients with advanced cancer. *Support Care Cancer* 2003;11:11-20.
 104. Marín Caro MM, Laviano A, Pichard C. Nutritional intervention and quality of life in adult oncology patients. *Clin Nutr* 2007;26:289-301.
 105. Breitbart W, Poppito S, Rosenfeld B, et al. Pilot randomized controlled trial of individual meaning-centered psychotherapy for patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30:1304-9.
 106. Hopkinson JB, Fenlon DR, Okamoto I, Wright DN, Scott I, Addington-Hall JM, Foster C. The deliverability, acceptability, and perceived effect of the Macmillan approach to weight loss and eating difficulties: a phase II, cluster-randomized, exploratory trial of a psychosocial intervention for weight- and eating-related distress in people with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* 2010;40:684-95.
 107. Ardies CM. Exercise, cachexia, and cancer therapy: a molecular rationale. *Nutr Cancer* 2002;42:143-57..
 108. Lowe SS, Watanabe SM, Courneya KS. Physical activity as a supportive care intervention in palliative cancer patients: a systematic review. *J Support Oncol* 2009;7:27-34.
 109. Grande AJ, Silva V, Riera R, Medeiros A, Vitoriano SG, Peccin MS, Maddocks M. Exercise for cancer cachexia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;11:CD010804
 110. Mantovani G, Madeddu C, Serpe R. Improvement of physical activity as an alternative objective variable to measure treatment effects of anticachexia therapy in cancer patients. *Curr Opin Support Palliat Care* 2010;4:259-65.