



# **Linee Guida AIOM 2006**

---

## **Trattamento e prevenzione della cachessia neoplastica**

Aggiornamento: dicembre 2006



**Responsabile: Giorgio Lelli**


- **Estensori: Giovanni Mantovani  
Maurizio Muscaritoli  
Marco Maltoni  
Fabio Fulfaro  
Cecilia Gavazzi**



## **Revisori indicati dalle Società Scientifiche:**

---

- **Roberto Biffi (SINPE)**
- **Lucia Fratino (GIOGER)**



## **Società invitata che non ha risposto alla revisione delle linee guida:**

- **SICP**

## **INDICE**

### **1. FISIOPATOLOGIA DELLA CACHESSIA NEOPLASTICA**

#### **1.1. Definizione**

#### **1.2. Calo ponderale**

#### **1.3. Alterazioni biochimico-metaboliche**

#### **1.4. Ruolo delle citochine**

### **2. DIAGNOSI DELLA CACS**

#### **2.1. Determinazione del peso corporeo**

#### **2.2. Valutazione dell' apporto nutrizionale**

#### **2.3. Valutazione dell' appetito**

#### **2.4. Analisi della composizione corporea**

#### **2.5. Misurazione del dispendio energetico**

#### **2.6. Valutazione dello stato funzionale**

##### **2.6.1. Test strumentali**

##### **2.6.2. Qualità della vita**

##### **2.6.3. Parametri di laboratorio**

### **3. APPROCCIO METABOLICO-NUTRIZIONALE**

#### **3.1. Premesse**

#### **3.2. Integratori nutrizionali**

##### **3.2.1. Aminoacidi a catena ramificata**

##### **3.2.2. Acido eicosapentanoico (EPA)**

##### **3.2.3. Carnitina**

#### **3.3. Nutrizione artificiale**

##### **3.3.1 Indicazioni principali**

##### **3.3.2 Altre indicazioni**

### **4. TRATTAMENTO FARMACOLOGICO**

#### **4.1. Procinetici**

#### **4.2. Antidepressivi**

#### **4.3. Progestinici ad alte dosi**

#### **4.4. Corticosteroidi**

#### **4.5. Steroidi anabolizzanti**

#### **4.6. Cannabinoidi**

#### **4.7. Melatonina**

**4.8. Talidomide**

**4.9. Inibitori selettivi della COX-2**

**4.10. Eritropoietina**

**4.11. Farmaci investigazionali**

**5. RACCOMANDAZIONI DEL PANEL**

**5.1 Momento della valutazione**

**5.2 Valutazione nutrizionale**

**5.3 Approccio nutrizionale**

**5.4 Trattamento farmacologico**

**5.5 Indicazioni di ricerca**

**6. NOTE METODOLOGICHE**

**6.1. Livelli di prova**

**6.2. Forza delle raccomandazioni**

**7. BIBLIOGRAFIA**

# **1. FISIOPATOLOGIA DELLA CACHESSIA NEOPLASTICA <sup>(1-9)</sup>**

## **1.1 Definizione**

- La sindrome dell'anoressia-cachessia correlata al cancro (CACS) può essere definita come una combinazione di anoressia, distruzione tissutale, perdita di peso e scadimento del performance status, accompagnata da ridotta resistenza alle complicanze della malattia neoplastica ed agli effetti collaterali del trattamento.
- Spesso sotto il termine di cachessia neoplastica vengono compresi sia i veri casi di CACS che i casi di cachessia secondaria a ostruzione del tratto digerente, a tossicità da trattamento chemio-radioterapico, a malassorbimento intestinale da sindromi post chirurgiche. Tale differenza tra cachessia primaria e secondaria presuppone un atteggiamento terapeutico differenziato, sottolineando nel secondo caso (cachessia secondaria) una maggiore efficacia degli interventi nutrizionali artificiali e non.
- La CACS rappresenta, indipendentemente dall'istologia e dalla localizzazione del tumore primitivo, la più frequente sindrome paraneoplastica nei pazienti affetti da cancro in fase avanzata. Oltre il 70% dei pazienti affetti da neoplasia, soprattutto nelle fasi avanzate, sviluppa i segni e i sintomi della cachessia e circa il 20% muore per le conseguenze della malnutrizione.
- Nella CACS si riscontrano alterazioni di tutti i sistemi metabolici, produzione di fattori circolanti in parte prodotti dal tumore, in parte dalle cellule dell'ospite, principalmente i macrofagi, in risposta al tumore, e ridotto introito calorico. Talune di queste alterazioni compaiono precocemente durante la storia naturale della malattia neoplastica.

## **1.2 Calo ponderale**

- Esiste una correlazione fra l'entità della perdita di peso e la sopravvivenza. Non sempre però l'anoressia è associata alla perdita di peso e la loro patogenesi può essere differente. Inoltre la perdita di peso non può essere spiegata dalla sola diminuzione dell'apporto di cibo.
- Esiste una significativa correlazione tra aumento del consumo energetico e calo ponderale: infatti l'entità dell'aumento del metabolismo basale (consumo energetico a riposo) del paziente neoplastico, valutata tra il 14 ed il 41% rispetto al soggetto normale, equivale ad una perdita mensile di 1-2 kg di massa muscolare e di 0,5-1 kg di grasso corporeo.

## **1.3 Alterazioni biochimico-metaboliche**

- a) Metabolismo glucidico: aumentata gluconeogenesi a partire da lattato, aminoacidi muscolari e acidi grassi liberi con perdita delle riserve proteiche e lipidiche.
- b) Metabolismo proteico: aumentato turnover associato a riduzione della sintesi proteica muscolare ed epatica, aumento della sintesi epatica di proteine della fase acuta, aumento dei livelli sierici di fattore inducente la proteolisi (PIF), aumentata degradazione proteica a livello del tessuto muscolare. L'iperattivazione di sistemi proteolitici muscolari, quali ad esempio quello della ubiquitina proteasoma, è presente anche prima che si sia verificato calo ponderale, suggerendo che i presupposti biomolecolari della perdita di massa magra sono posti precocemente durante la storia naturale della malattia neoplastica.
- c) Metabolismo lipidico: aumento della beta ossidazione degli acidi grassi e del turnover degli acidi grassi liberi, aumento della lipoproteinlipasi sierica, ipertrigliceridemia, produzione del fattore mobilizzante i lipidi (LMF) che induce lipolisi.

Il quadro metabolico complessivo è quindi caratterizzato da:

- aumentato fabbisogno glucidico, proteico e vitaminico;
- impossibilità di introdurre con gli alimenti i substrati energetici in conseguenza dell'anoressia, della nausea e del vomito;
- ricorso alla gluconeogenesi con depauperamento delle riserve proteiche e lipidiche e conseguente perdita di peso;
- difficile utilizzazione del glucosio neoformato per ipoinsulinemia e/o resistenza periferica all'insulina;
- danno ossidativo indotto dai radicali liberi dell'O<sub>2</sub> sul DNA, sulle lipoproteine di membrana e su enzimi e coenzimi centrali nel regolare le principali vie metaboliche cellulari.

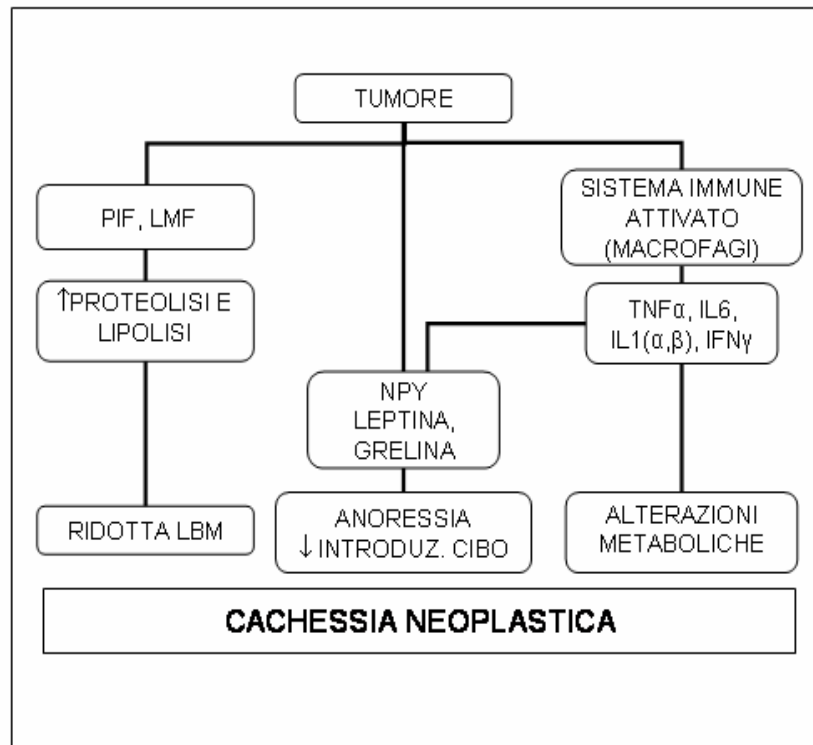
#### **1.4 Ruolo delle citochine**

- Alcuni “effetti sistemici” della CACS quali anoressia, “fatigue” e aumentato dispendio energetico a riposo sono il risultato dell'azione di fattori circolanti in parte prodotti dal tumore (PIF), in parte dalle cellule dell'ospite, principalmente i macrofagi, in risposta al tumore.
- Tra essi un ruolo centrale è dato dalle citochine proinfiammatorie (IL-1, IL-6, TNF-alfa, IFN-gamma) le quali attivano la risposta di fase acuta con ridotta sintesi di proteine nobili (albumina, prealbumina e transferrina), aumentata sintesi di CRP, aptoglobina e ceruloplasmina, aumento del turnover degli acidi grassi e della



proteolisi muscolare. Al contrario, citochine antinfiammatorie come IL-4 e IL-10 sembrerebbero possedere proprietà anticachettiche.

- Una componente chiave del circuito omeostatico della regolazione del peso corporeo è la leptina, ormone secreto dal tessuto adiposo. La leptina svolge un ruolo importante nello stimolare la risposta adattativa al digiuno prolungato dal momento che la perdita di peso causa una riduzione dei livelli di leptina proporzionali alla perdita di grasso corporeo. Bassi livelli di leptina a livello ipotalamico potenziano l'attività dei segnali oressigeni che stimolano l'appetito e riducono il dispendio energetico a riposo, e inibiscono l'attività dei segnali anoressigeni.
- La patogenesi dell'anoressia neoplastica prevede inoltre alterazioni qualitative e quantitative dei segnali ipotalamici, tra cui l'inibizione dell'effetto oressigeno del neuropeptide Y indotto dalle citochine proinfiammatorie, aumento del corticotropin-releasing factor (CRF) e della melanocortina, e gastrici (alterazioni della secrezione della grelina e della colecistochinina) in seguito all'azione di mediatori sistemici e locali.



## 2. DIAGNOSI DELLA CACS <sup>(1-9)</sup>

Il riconoscimento della CACS richiede lo studio delle molteplici “dimensioni” che la costituiscono. Una precoce ed accurata valutazione clinica globale del paziente è alla base della realizzazione di un intervento metabolico-nutrizionale tempestivo ed appropriato. La valutazione nutrizionale del paziente neoplastico deve essere effettuata utilizzando protocolli adeguati di screening e valutazione dello stato di nutrizione.

### 2.1 Determinazione del peso corporeo

La variabilità del peso, anche quando normalizzato per l’altezza ed espresso come indice di massa corporea (BMI), è molto ampia nei pazienti neoplastici. La CACS deve essere sospettata se viene osservata una perdita involontaria di peso superiore al 5% del peso pre-malattia nell’arco di 6 mesi, specialmente se associata a deplezione del tessuto muscolare. Spesso una perdita di peso  $\geq 10\%$ , indice di grave deplezione, viene utilizzata come criterio di diagnosi di CACS in pazienti obesi. L’incidenza di perdita di peso al momento della diagnosi varia grandemente in accordo con la sede del tumore. Nei pazienti affetti da forme poco aggressive di linfoma di 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, carcinoma del colon, ed altre neoplasie, in particolare neoplasie dell'esofago e del tratto testa collo, sono associate ad una incidenza di perdita di peso del 50-60%. I pazienti con tumore del pancreas o dello stomaco hanno la più alta incidenza alla diagnosi di perdita di peso (più dell'80%).

Pertanto il peso del paziente deve essere registrato alla prima visita o comunque quando viene iniziato il follow-up nutrizionale della malattia neoplastica e la sua variazione nel tempo deve essere monitorizzata a scadenze fisse (ad esempio ogni 3 mesi) o più di frequente, ad esempio una volta al mese se il paziente viene inserito in un percorso di prevenzione o trattamento della cachessia. (*grado di raccomandazione A*)

## **2.2 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). Sia la valutazione che il successivo approccio nutrizionale dovrebbero essere seguiti da un esperto in nutrizione. Nei pazienti oncologici sono state utilizzate anche interviste al paziente relative ai cibi assunti nelle ultime ore o metodi di valutazione da parte di una terza persona dei cibi consumati ad ogni pasto dal paziente. (*grado di raccomandazione B*).

## **2.3 Valutazione dell' appetito**

Talvolta la diagnosi del sintomo anoressia si basa sulla presenza di un ridotto introito energetico, ma ciò potrebbe essere confondente poichè la riduzione dell'introito calorico potrebbe essere la conseguenza della disfagia o della depressione piuttosto che dell'anoressia. L'inclusione del sintomo anoressia in questionari più generici di qualità della vita è in continuo aumento. Comunque, considerando che i questionari forniscono solo una valutazione qualitativa della presenza di anoressia, è raccomandabile quantificarne l'entità attraverso l'uso di scale analogiche. Allo stato attuale lo strumento più semplice per valutare il grado di anoressia dei pazienti è la scala a punteggio numerico (NRS); essa ha dimostrato in studi epidemiologici e prospettici di essere affidabile, pur non essendo in grado di identificare cambiamenti dell'appetito di lieve entità. La valutazione dell'appetito con questo strumento va eseguita al momento della diagnosi, e deve essere ripetuta periodicamente nel tempo (*grado di raccomandazione A*)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

**Nessun appetito**

**il maggior appetito  
possibile**

## **2.4 Analisi della composizione corporea** <sup>(10-12)</sup>

Essa consente di distinguere la massa grassa dalla massa magra e questa ultima a sua volta in massa cellulare e massa extracellulare. La componente principale della massa extracellulare è rappresentata dall'acqua extracellulare. L'analisi della composizione corporea secondo tale modello cosiddetto "tricompartimentale" può essere effettuata con la bioimpedenziometria (BIA) che si basa sulle diverse proprietà conduttrici e resistive dei vari tessuti corporei. L'analisi BIA può essere effettuata al letto ed è sia non invasiva che economica. Attualmente il metodo più accurato per la valutazione della composizione corporea è la "dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA)", tuttavia nei reparti che non ne dispongono l'analisi della composizione corporea può essere effettuata con la BIA. Va sottolineata la necessità di una attenta valutazione nei pazienti anziani, in quanto vi è anche indipendentemente dalla presenza di neoplasia una riduzione della massa magra ("sarcopenia") e dell'acqua totale, ed un aumento della massa adiposa.

La valutazione della composizione corporea deve essere effettuata al momento della diagnosi e ogni 2-3 mesi o anche più frequentemente se viene instaurata una terapia anticachettica (*grado di raccomandazione B*).

## **2.5 Misurazione del dispendio energetico**

La valutazione a riposo (REE) tramite calorimetria indiretta e quella del dispendio energetico totale (comprendente il dispendio energetico a riposo più l'energia spesa nel compimento dell'attività fisica tramite dispositivi elettronici adatti che tengono conto dell'attività svolta nel compimento delle normali attività della vita quotidiana) potrebbero essere utili a scopo di studio ma non rientrano nella valutazione "di routine" del paziente neoplastico. (*grado di raccomandazione C*).

## **2.6 Valutazione dello stato funzionale**

### **2.6.1 Test strumentali**

Tramite il dinamometro manuale si può determinare l'entità della forza muscolare che il paziente può esprimere (*grado di raccomandazione C*).

### **2.6.2 Valutazione della qualità della vita**

Possono essere utilizzati questionari molto generali quali l'EORTC-QLQ-C30 e il FACT-G, o più specifici, quali l'EQ-5D index e VAS autocompilati dal paziente. La valutazione dello stato funzionale e della qualità di vita deve essere effettuata

periodicamente, in particolare se il paziente è sottoposto a trattamento anticachettico (*grado di raccomandazione A*).

### **2.6.3 Parametri di laboratorio**

- **Parametri generici**, quali i livelli di albumina, prealbumina, transferrina, rappresentano un indicatore affidabile del contenuto proteico corporeo. La conta linfocitaria assoluta ed i parametri di “infiammazione cronica”, quali la Proteina C reattiva ed il fibrinogeno correlano con la probabilità di cachessia non solo di origine neoplastica. La determinazione dei parametri di laboratorio deve essere effettuata periodicamente ogni 2 mesi o anche più frequentemente se il paziente è in trattamento anticachettico (*grado di raccomandazione A*).
- **Altri parametri di laboratorio**: ulteriori ricerche sono necessarie per stabilire e validare l'utilità diagnostica ed il valore predittivo e prognostico di citochine proinfiammatorie IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  (determinate a livello sierico con metodica immunoenzimatica), i livelli sierici di ormoni regolatori dell'appetito e dell'introito energetico quali la leptina ed eventualmente la grelina, ed infine i principali enzimi antiossidanti, Glutazione Perossidasi e Superossido Dismutasi (*grado di raccomandazione C*).

## TABELLA PARAMETRI DI LABORATORIO

	Parametro	Range di normalità	Valori patologici indicativi di malnutrizione e cachessia
<b>GENERICI</b>	Albumina sierica (g/dl)	≥ 3.4	< 3.4
	Prealbumina (mg/dl)	≥ 15	≤ 10
	Transferrina sierica (mg/dl)	>200	≤ 180
	Conta linfocitaria assoluta (linfociti/mm <sup>3</sup> )	1000-4800	< 900
	Proteina C-reattiva (mg/l)	0-10	>10
	Fibrinogeno (mg/dl)	180-350	>400
<b>SPECIFICI</b>	Interleuchina-6	0-4	Valori superiori a due volte il limite massimo
	Tumor Necrosis Factor	0-25	Valori superiori a due volte il limite massimo
	Interleuchina- $\alpha$ (pg/ml)	8-14	Valori superiori a due volte il limite massimo
	Specie Reattive dell'Ossigeno (FORT U)	<310	≥400
	Superossido Dismutasi (U/ml)	70-180	≤50
	Glutatione Perossidasi (U/l)	>8000	≤5000

### 3. APPROCCIO METABOLICO-NUTRIZIONALE <sup>(13)</sup>

#### 3.1 Premesse

Nei confronti del paziente neoplastico possono essere realizzati virtualmente tutti i tipi di trattamento nutrizionale, a partire dalla prescrizione di una adeguata dieta alimentare, alla integrazione con prodotti specifici per os, alla nutrizione enterale o parenterale in ospedale o a domicilio. La scelta dell'uno o dell'altro differente approccio dipende sostanzialmente dallo stato di nutrizione del paziente, dalla funzionalità del tratto digerente, dal programma terapeutico e dalla prognosi. Se il paziente è ancora in grado di alimentarsi adeguatamente per la via naturale ed in grado di soddisfare i propri fabbisogni metabolico-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 studi clinici 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 nella giornata, ed un adeguato follow-up nutrizionale, sono in grado di influenzare positivamente la prognosi e di migliorare la qualità di vita in pazienti sottoposti a radioterapia per neoplasie

del grosso intestino. Questi risultati dimostrano molto chiaramente come l'attenzione nutrizionale al paziente con neoplasia rivesta un'importanza notevole per la prevenzione della perdita di peso e della cachessia. Molto spesso il paziente neoplastico è ancora in grado di alimentarsi per os, 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. Un introito calorico inferiore al 50% dei fabbisogni per un periodo uguale o superiore a 7 giorni richiede un intervento nutrizionale artificiale.

### **3.2 Integratori nutrizionali**

L'utilizzo di alcuni "nutraceutici", dotati di proprietà farmacologiche a dosaggi superiori a quelli normalmente utilizzati, potrebbe essere efficace nel migliorare la anoressia neoplastica.

#### **3.2.1 Aminoacidi a catena ramificata** <sup>(14)</sup>

Leucina, isoleucina e valina fanno parte degli aminoacidi neutri, e la loro supplementazione 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, a scapito dei processi di degradazione (attraverso meccanismo diretto). *(livello di evidenza II, grado di raccomandazione B)*

#### **3.2.2 Acido eicosapentaenoico (EPA)** <sup>(15-17)</sup>

Gli acidi grassi omega-3, ed in particolare (EPA), dotato di un effetto anti-infiammatorio e di inibizione della sintesi di alcune citochine, ha dimostrato, ad un dosaggio di almeno 2 g/die efficacia pari al megestrolo acetato nel migliorare l'appetito di pazienti neoplastici. Questi substrati lipidici sono inoltre 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. La somministrazione di integratori nutrizionali specifici arricchiti in proteine ed EPA può determinare un incremento significativo del peso corporeo, della massa magra, della attività funzionale e della qualità di vita in pazienti con neoplasia del pancreas, a condizione che l'assunzione giornaliera di EPA sia non inferiore ai 2g. Poiché la *compliance* a lungo termine della supplementazione per os con integratori



nutrizionali arricchiti in EPA può presentare qualche problema, appare oggi sempre più appropriato che la somministrazione di tali integratori venga effettuata nell'ambito di un percorso di follow-up metabolico-nutrizionale personalizzato che affianchi sin dall'inizio le cure oncologiche, in una sorta di 'percorso parallelo' a quello oncologico, garantito da specialisti nel settore nutrizionale (*livello di evidenza II, grado di raccomandazione B*).

### **3.2.3 Carnitina** <sup>(18)</sup>

Svolge un ruolo determinante nel metabolismo degli acidi grassi liberi a lunga catena, intervenendo quindi nel metabolismo lipidico ed energetico all'interno delle cellule dell'organismo. Essa è un cofattore necessario per il trasporto degli acidi grassi a lunga catena all'interno della matrice mitocondriale dove vengono sottoposti a  $\beta$ -ossidazione per la produzione della energia cellulare. Poiché l'ossidazione degli acidi grassi ed il ciclo di Krebs forniscono una considerevole quantità di ATP, la carnitina, facilitando questi processi, favorisce la produzione di energia. Uno studio clinico ha dimostrato che la somministrazione di di 6 g/die di L-carnitina per la durata di 30 giorni è in grado di migliorare in modo significativo il sintomo "fatigue", l'appetito e la massa magra dei pazienti. Quindi la somministrazione di L-carnitina può essere consigliata nei pazienti cachettici alla dose di 4-6 g/die per os per un periodo di tempo minimo di 1 mese. Il trattamento può essere proseguito anche più a lungo (3-4 mesi) data l'abituale ottima tolleranza da parte del paziente (*Livello di evidenza III, grado di raccomandazione C*).

### **3.3 Nutrizione artificiale** <sup>(19)</sup>

In relazione alla estrema eterogeneità del 'paziente neoplastico' non è evidentemente possibile individuare degli indicatori di efficacia del trattamento nutrizionale che siano adeguati per tutte le tipologie di pazienti nelle diverse fasi di malattia. Complessivamente il trattamento nutrizionale deve garantire al paziente malnutrito o a rischio di malnutrizione, la possibilità di effettuare lo schema terapeutico oncologico con dosaggi simili al paziente non malnutrito, al fine di ottenere un' analoga risposta oncologica. Il monitoraggio del peso corporeo, e possibilmente della massa magra, è certamente di fondamentale importanza. Il mantenimento del peso in pazienti in grado di alimentarsi per la via naturale inseriti in un percorso di nutritional counseling può considerarsi un buon indicatore di efficacia del trattamento, particolarmente se associato a mantenimento di indici funzionali quali la forza

muscolare valutata con il dinamometro manuale, indice ben correlato alla efficienza della massa muscolare, e di indicatori della qualità di vita, quali ad esempio il questionario EORTC QLQ C-30.

### **3.3.1 Indicazioni principali**

La *nutrizione enterale o parenterale* si rende indispensabile quando l'assunzione di nutrienti per la via naturale scende a circa il 50% del fabbisogno stimato, per la presenza di anoressia, ostacolo meccanico e/o disfagia (es. tumori dell'esofago o del distretto testa-collo), quando il paziente è malnutrito e candidato a chirurgia maggiore (nutrizione perioperatoria), o in alcuni casi di radio-chemioterapia concomitante a dosi intense con o senza supporto emopoietico, quando la mucosite oro-esofagea ed intestinale precludono sia l'assunzione che l'assorbimento ottimale dei nutrienti per periodi > 5-7 giorni. (***Livello di evidenza I, grado di raccomandazione A***).

### **3.3.2 Altre indicazioni**

Al di fuori delle indicazioni citate, è preferibile la nutrizione enterale in tutti i pazienti che hanno una funzionalità del tratto digerente mantenuta; la nutrizione parenterale è indicata nei soli pazienti con insufficienza intestinale da occlusione o fistole ad elevata gittata. (***Livello di evidenza VI, grado di raccomandazione B***)

## 4. TRATTAMENTO FARMACOLOGICO <sup>(2,20-21)</sup>

### 4.1 Procinetici <sup>(22)</sup>

Tradizionalmente impiegati come anti-emetici (metoclopramide), possono migliorare l'anoressia e ridurre il senso di sazietà precoce dei pazienti con malattia avanzata (*livello di evidenza VI, grado di raccomandazione C*).

### 4.2 Antidepressivi <sup>(23)</sup>

Alcuni studi hanno dimostrato un modesto effetto della mirtazapina (15-30 mg die) nella riduzione di nausea, ansia, insonnia e anoressia (*livello di evidenza V, grado di raccomandazione C*).

### 4.3 Progestinici ad alte dosi <sup>(9,24-26)</sup>

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 la loro utilizzazione proviene sia da studi sperimentali che clinici. L'esperienza condotta nella prima metà degli anni 80 con le alte dosi (> 500 mg al giorno per via intramuscolare o per os) di medrossiprogesterone acetato (MPA) nel trattamento delle pazienti con carcinoma della mammella in stadio avanzato ha dimostrato un incremento del peso corporeo nel 50% delle pazienti trattate, associato a miglioramento dell'appetito e del performance status. L'aumento del peso corporeo è indipendente dall'azione antitumorale del MPA; inoltre, non è documentato un effetto sodio-idroritentivo. Ulteriori studi hanno dimostrato una ridotta sintesi e rilascio di citochine pro-infiammatorie nei pazienti trattati, confermando un effetto anti-cachettico del MPA. La dose raccomandata è di 500/1000 mg/die per os, oppure 500-1000 mg i.m. alla settimana nei pazienti non in grado di assumere terapia per os. Più recentemente è stato introdotto nel trattamento un altro progestinico, il megestrolo acetato (MA). Gli studi clinici condotti con MA versus placebo, sia a basse dosi (160 mg/die) che a dosi più alte (> 320 mg/die), hanno evidenziato un miglioramento dei sintomi, valutato mediante scale analogiche visive, nei pazienti trattati con MA rispetto ai trattati con placebo. Gli effetti collaterali severi sono di rara incidenza. L'insorgenza di fenomeni tromboembolici non è frequente ed è stata osservata prevalentemente con la somministrazione per via intramuscolare. La terapia con progestinici di sintesi è controindicata solo in caso di diabete, severo danno epatico, stato di ipercoagulabilità o grave ipertensione. Gli effetti del trattamento su anoressia e peso

corporeo sono stati oggetto di studi clinici controllati con placebo che hanno confermato un miglioramento di entrambi i parametri. Tuttavia, nella maggior parte degli studi è stato ottenuto un incremento del peso corporeo ma non della massa magra (fat free mass) e tanto meno della massa muscolare, associato ad un miglioramento dell'appetito e spesso dei sintomi di qualità della vita. I progestinici ad alte dosi sono stati oggetto di varie revisioni sistematiche <sup>(23-24)</sup>, le quali hanno confermato un effetto significativo del MPA e del MA sull'anoressia, ed un evidente ma meno significativo effetto sul peso corporeo (***Livello di evidenza I, grado di raccomandazione A***).

#### **4.4 Corticosteroidi** <sup>(27)</sup>

Benché esistano diversi studi clinici randomizzati controllati versus placebo che hanno dimostrato che i corticosteroidi inducono un effetto favorevole di solito temporaneo (limitato a poche settimane) su parametri quali appetito, introito di cibo, miglioramento della cenestesi e dello stato di validità, nessuno di questi studi ha dimostrato un effetto favorevole sull'aumento del peso corporeo. Inoltre, i corticosteroidi sono dotati di attività antiemetica, hanno un effetto di tipo euforizzante sullo stato emotivo del paziente, riducono l'astenia soprattutto a breve termine e hanno un'azione positiva sul dolore. Il loro meccanismo d'azione nella CACS non è completamente noto, sebbene l'inibizione dell'azione delle prostaglandine e della produzione di IL-1 e TNF alfa siano tra i più probabili. Alla luce dei numerosi e importanti effetti collaterali legati alla loro somministrazione, dovrebbero essere utilizzati solo in pazienti con neoplasie in stadio molto avanzato, con molto ridotta aspettativa di vita, e comunque per brevi periodi di tempo (settimane), con una finalità puramente palliativa sulla qualità della vita senza alcun intento di ottenere un miglioramento in termini di aumento del peso corporeo.

Le modalità di somministrazione ed il dosaggio da somministrare non sono ben stabiliti, benché dosaggi bassi, inferiori ad 1 mg/kg di prednisone, siano raccomandabili (***Livello di evidenza I, grado di raccomandazione B***).

#### **4.5 Steroidi anabolizzanti** <sup>(28)</sup>

Utilizzati per il loro effetto anabolizzante proteico, gli steroidi anabolizzanti sono derivati sintetici del testosterone con maggiori effetti anabolizzanti e scarsa attività androgena. I preparati disponibili sono il nandrolone decanoato, iniettabile, l'oxandrolone e l'ossimetolone, somministrabili per os. Peraltro l'uso degli steroidi anabolizzanti in pazienti con CACS deve essere preso in considerazione con notevole cautela data la possibile tossicità epatica dei preparati e le riserve legate ad una loro possibile promozione della crescita tumorale. Per questo motivo pochissimi sono i dati disponibili sulla loro efficacia e sicurezza ed esiste un solo studio che ha dimostrato una loro efficacia sull'aumento di peso. In conclusione il loro uso non è attualmente raccomandato per il trattamento della CACS (*Livello di evidenza IV, grado di raccomandazione D*).

#### **4.6 Cannabinoidi** <sup>(29)</sup>

Il dronabinolo è un derivato della cannabis/marihuana dotato di effetti positivi su appetito, peso corporeo e nausea. Il dronabinolo si è dimostrato meno efficace del megestrolo acetato nella palliazione dell'anoressia, mentre la combinazione non sembra dare un vantaggio. Inoltre, sono da tenere in considerazione i rilevanti effetti collaterali legati all'uso del dronabinolo, quali sonnolenza, confusione mentale e disturbi dello stato cognitivo che possono contribuire a peggiorare lo stato mentale dei pazienti cachettici, spesso già in trattamento con oppiacei o farmaci psicoattivi. Pertanto il loro uso per il trattamento della CACS non è raccomandato. (*Livello di evidenza IV, grado di raccomandazione D*).

#### **4.7 Melatonina** <sup>(30)</sup>

Uno studio ha dimostrato una possibile efficacia su stabilizzazione del peso corporeo, riduzione dei livelli circolanti di citochine proinfiammatorie (TNF alfa) ed un vantaggio significativo verso la sola terapia di supporto su anoressia, cachessia ed astenia (*livello di evidenza II, grado di raccomandazione D*).

#### **4.8 Talidomide** <sup>(31-32)</sup>

La talidomide ha un complesso effetto immunomodulante ed antiinfiammatorio: inibisce la produzione di TNF ed altre citochine proinfiammatorie e la trascrizione del fattore nucleare NF-kB. Inoltre possiede un effetto antiangiogenetico ed antitumorale. Uno studio randomizzato ha dimostrato che la talidomide è ben tollerata ed è efficace nell'inibire la perdita di peso ed in particolare di massa magra. Il lieve effetto sedativo della talidomide

potrebbe essere preso in considerazione in senso positivo in questo tipo di pazienti. Fra gli eventi avversi della Talidomide è da segnalare la frequente neuropatia sensoriale assonale distale spesso associata a dolori agli arti inferiori. La dose efficace è di 200 mg/die somministrati nelle ore pomeridiane. (*Livello di evidenza IV, grado di raccomandazione D*).

#### **4.9 Inibitori selettivi della COX-2** <sup>(33-34)</sup>

Studi retrospettivi e prospettici su pazienti neoplastici in stadio avanzato dimostrano che il trattamento con anti COX-2 può essere efficace nella CACS in termini di miglioramento del metabolismo energetico a riposo e dell'appetito in conseguenza della loro attività antiinfiammatoria sistemica. Inoltre uno studio ha dimostrato che un trattamento combinato con celecoxib (200 mg 2 volte al dì), MPA (500 mg 2 volte al dì) e supplementazione nutrizionale per 6 settimane ha indotto aumento, o perlomeno stabilità, del peso corporeo e un miglioramento significativo di alcuni sintomi della CACS quali nausea, fatigue, appetito e stato di validità. Nonostante il loro potenziale interesse nel trattamento della CACS, l'utilizzazione degli anti COX-2 è attualmente da scoraggiare nei pazienti cachettici visti i seri problemi riguardanti la sicurezza del loro impiego emersi da recenti trials clinici. (*Livello di evidenza III, grado di raccomandazione D*).

#### **4.10 Eritropoietina** <sup>(35)</sup>

Per quanto la correzione dell'anemia costituisca un approccio terapeutico diverso da quello del trattamento della CACS strettamente inteso, l'uso di eritropoietina- $\alpha$  in associazione a indometacina ha dimostrato un vantaggio statisticamente significativo su aumento del peso corporeo e metabolismo basale rispetto alla sola indometacina in pazienti con neoplasia avanzata e calo ponderale >10% (*livello di evidenza III, grado di raccomandazione D*).

#### **4.11 Farmaci investigazionali**

I seguenti farmaci sono da considerarsi esclusivamente investigazionali e sono attualmente oggetto di studio nell'ambito di studi clinici controllati i cui risultati non sono ancora noti: Anticorpo monoclonale anti TNF $\alpha$  (Infliximab); Anticorpo monoclonale anti Il-6; Formoterolo ( $\beta$ -2 agonista).

## **5. RACCOMANDAZIONI DEL PANEL**

Per molto tempo l'attenzione ai problemi nutrizionali del paziente neoplastico è stata posta solo molto tardivamente, spesso addirittura quando la presenza di cachessia rendeva impossibile la prosecuzione dei trattamenti specifici a causa delle troppo scadute condizioni nutrizionali del paziente. Questo comportamento clinico è oggi da considerarsi obsoleto ed inappropriato, considerata l'evidenza che i meccanismi patogenetici che conducono al quadro clinico della CACS sono operanti molto precocemente durante la storia clinica della malattia neoplastica. Peraltro, la cachessia neoplastica, una volta instauratasi, risulta virtualmente insensibile ai trattamenti nutrizionali attualmente disponibili.

### **5.1 Momento della valutazione**

Un moderno approccio al paziente neoplastico deve basarsi su una efficace *prevenzione della perdita di peso, avente la finalità di allungare il più possibile l'intervallo di tempo che intercorre tra la diagnosi di neoplasia e l'insorgenza della cachessia conclamata. In altri termini, l'attenzione alle problematiche metabolico-nutrizionali del paziente neoplastico deve iniziare contestualmente alla diagnosi di neoplasia e non a quella di cachessia.*

### **5.2 Valutazione nutrizionale**

Il panel raccomanda una *sistematica valutazione dello stato nutrizionale in tutti i pazienti neoplastici con sintomi di malnutrizione già presenti o nei pazienti a rischio di malnutrizione (in particolare pazienti affetti da tumori del tratto testa-collo, del tratto digerente: esofago, stomaco, pancreas, vie biliari).* La valutazione dello stato nutrizionale dovrebbe comprendere almeno il peso e possibilmente la composizione corporea determinata con la BIA, la valutazione dell'anoressia determinata con una scala a punteggio numerico dell'appetito e la valutazione dei più importanti parametri di laboratorio. Per quanto riguarda la valutazione della qualità di vita raccomanda che questa venga determinata secondo l'esperienza di ciascun centro.

### **5.3 Approccio nutrizionale**

Il panel raccomanda che ai pazienti venga garantito inizialmente il *counseling nutrizionale*, e ove necessario venga considerato l'impiego degli *integratori alimentari*. *L'uso della nutrizione artificiale* è indicato in pazienti impossibilitati a nutrirsi per os con adeguato performance status e prognosi superiore ai due mesi

#### 5.4 Trattamento farmacologico

Il panel ritiene indicato l'impiego dei progestinici ad alta dose, e dei corticosteroidi per brevi periodi.

#### 5.5 Indicazioni di ricerca

Il panel ritiene che vi sia assoluta necessità di ulteriore studio sulla integrazione farmacologica, sull'impiego dei nuovi farmaci, e sulla caratterizzazione integrata, cioè multidimensionale, della sindrome CACS.

**TABELLA RIEPILOGATIVA RACCOMANDAZIONI – VALUTAZ. NUTRIZIONALE**

<b>PARAMETRO</b>	<b>METODO DI VALUTAZIONE</b>	<b>FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE</b>
Perdita di peso	Bilancia di precisione	A
Anoressia	Scale NRS dell'appetito	A
Qualità di vita	Questionario QLQ-30	A
Parametri di laboratorio generici	Albumina, prealbumina, transferrina, conta linfoc. assol., prot. C reatt., fibrinogeno	A
Apporto nutrizionale (Kcal introdotte/die)	Diario dietetico, intervista dietetica	B
Composizione corporea	DEXA, Bioimpedenziometria	B
Consumo energetico	Calorimetria indiretta, valutazione attività fisica	C
Stato funzionale	Dinamometro manuale	C
Altri parametri di laboratorio	IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , leptina, grelina, enzimi antiossidanti	C



## TABELLA RIEPILOGATIVA RACCOMANDAZIONI – FARMACI

FARMACO	LIVELLO DI PROVA	FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI
Progestinici ad alte dosi	I	A
Corticosteroidi	I	B
Procinetici	VI	C
Antidepressivi	V	C
Steroidi anabolizzanti	IV	D
Cannabinoidi	IV	D
Melatonina	II	D
Talidomide	IV	D
Inibitori COX-2	III	D
Eritropoietine	III	D

## TABELLA RIEPILOGATIVA RACCOMANDAZIONI – NUTRIZIONE

MODALITA' NUTRIZIONALE	CONTESTO o DETTAGLIO	LIVELLO DI PROVA	FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI
Integratori nutrizionali	AA Ramificati	II	B
	Ac. eicosapentanoico (EPA)	II	B
	Carnitina	III	C
Nutrizione artificiale	Periodo perioperatorio	I	A
	Radio-chemioterapia concomitante a dosi intense (con/senza supporto emopoietico)	I	A
	Insuff. intestinale da occlusione	VI	B
	Fistole enteriche ad elevata gittata	VI	B

## 6. NOTE METODOLOGICHE

- a. Per la produzione delle presenti Linee Guida, sono state seguite le indicazioni riportate dal Manuale metodologico del Programma Nazionale delle Linee Guida dell' Istituto Superiore di Sanità <sup>(36)</sup>. E' stata scelta pertanto la metodologia della "consensus conference", vista la limitazione del tema da trattare, e la necessità di formulare, oltre a raccomandazioni per la pratica clinica, anche indirizzi per lo sviluppo della ricerca.
- b. Ai membri del panel sono state perciò fornite le revisioni sistematiche al momento disponibili sul trattamento della cachessia neoplastica <sup>(17-19)</sup>, ed è stato loro richiesto di recuperare gli studi primari disponibili sulla fisiopatologia, la diagnostica, il trattamento nutrizionale e farmacologico, attraverso la bibliografia dei lavori da essi pubblicati, o attraverso ricerca "online".
- c. Il testo è stato prodotto sottoponendo le varie bozze per via telematica a tutti i membri del panel. Tutte le raccomandazioni prodotte sono state validate ulteriormente attraverso votazione da parte di tutti i componenti del panel. E' stata utilizzata la definizione dei livelli di prova e della forza delle raccomandazioni riportata dal già citato Manuale <sup>(36)</sup>, riportata di seguito. Per quanto riguarda le indagini diagnostiche dello stato nutrizionale, è ovviamente stata indicata solamente la forza delle raccomandazioni.
- d. La bozza avanzata di queste Linee Guida è stata infine inviata ad esperti esterni al panel e scelti dal gruppo stesso per competenza sull'argomento o su problematiche specifiche. La bozza è stata inviata anche alle società scientifiche di riferimento per un commento ed un avallo delle scelte fatte. E' stato chiesto un commento motivato sui contenuti e sulla veste delle Linee Guida. Ricevuti i commenti degli esperti, il gruppo ha esaminato criticamente ognuno di essi ed ha deciso caso per caso se accettare o meno le osservazioni fatte.

### 6.1 Livelli di prova

- I. Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati.
- II. Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato.
- III. Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi.
- IV. Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi.
- V. Prove ottenute da studi di casistica («serie di casi») senza gruppo di controllo.

- VI. Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee guida o consensus conference, o basata su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste linee guida.

## **6.2 Forza delle raccomandazioni**

- A. L'esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II.
- B. Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba sempre essere raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata.
- C. Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento.
- D. L'esecuzione della procedura non è raccomandata.
- E. Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura.

## 7. BIBLIOGRAFIA

1. Inui A. Cancer anorexia-cachexia syndrome: current issues in research and management. *CA Cancer J Clin.* 2002;52:72-91.
2. Davis MP, Dreicer R, Walsh D, et al. Appetite and cancer-associated anorexia: a review. *J Clin Oncol.* 2004;22:1510-17.
3. Mantovani G, Macciò A, Mura L, et al. Serum levels of leptin and proinflammatory cytokines in patients with advanced-stage cancer at different sites. *J Mol Med* 2000;78:554-61
4. Mantovani G. Anoressia e calo ponderale. In: Sintomi segnale in oncologia clinica (fisiopatologia, diagnosi e terapia). G. Lelli (Ed.). Monduzzi, Bologna, 2005, pp. 15-23
5. Muscaritoli M, Bossola M, Aversa Z, et al.. Prevention and treatment of cancer cachexia: new insights into an old problem. *Eur J Oncol*, 2006; 42(1): 31-41
6. Laviano A, Meguid MM, Rossi Fanelli F. Cancer anorexia: clinical implications, pathogenesis, and therapeutic strategies. *Lancet Oncol.* 2003; 4:686-94
7. Laviano A, Muscaritoli M, Cascino A, et al. BCAA: the Best Compromise to Achieve Anabolism? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005; 8: 808-14
8. Laviano A, Meguid MM, Inui A, et al.. Therapy insight: cancer anorexia-cachexia syndrome – when all you can eat is yourself. *Nature Clin Pract Oncol* 2005; 2:158-65
9. Lelli G, Montanari M, Gilli G, et al. Treatment of the cancer anorexia-cachexia syndrome: a critical reappraisal. *J Chemother.* 2003;15:220-5.
10. Bauer J, Capra S, Davies PSW. Estimation of total body water from foot-to-foot bioelectrical impedance analysis in patients with cancer cachexia-agreement between three prediction methods and deuterium oxide dilution. *J Hum Nutr Dietet* 2005;18: 295-300
11. Perissinotto E, Pisent C, Sergi G, Grigoletto F, et al., for the ILSA Working Group. Anthropometric measurements in the elderly: age and gender differences. *Br J Nutr* 2002;87:177-86.
12. Coin A, Sergi G, Inelmen EM et al Pathophysiology of body composition changes in elderly people. In: Cachexia and wasting: a modern approach. Mantovani G, Anker SD, Inui A, Morley JE, Rossi Fanelli F, Scevola D, Schuster MW, Yeh SS (Eds.). Springer-Verlag Italia, 2006, pp. 369-75.
13. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Vidal PM, et al. Dietary counseling improves patient outcomes: a prospective, randomized, controlled trial in colorectal cancer patients undergoing radiotherapy. *J Clin Oncol.* 2005;23:1431-8.
14. Cangiano C, Laviano A, Meguid MM, et al. Effects of administration of oral branched chain aminoacids on anorexia and caloric intake in cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 550-2
15. Whitehouse AS, Smith HJ, Drake JL, et al. Mechanism of attenuation of skeletal muscle protein catabolism in cancer cachexia by eicosapentaenoic acid. *Cancer Res* 2001; 61: 3604-9

16. Fearon KC, von Meyenfeldt MF, Moses AG, et al. 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
17. Moses AWG, Slater C, Preston T, et al. Reduced total energy expenditure and physical activity in cachectic patients with pancreatic cancer can be modulated by an energy and protein dense oral supplement enriched with n-3 fatty acids. *Br J Cancer* 2004; 90, 996-1002
18. Gramignano G, Lusso MR, Madeddu C, et al. 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.
19. Linee guida SINPE per l'impiego della nutrizione artificiale ospedaliera. RINPE, 2002; 20:S5
20. Desport JC, Gory-Delabaere G, Blanc-Vincent MP, et al. Standards, Options and Recommendations for the use of appetite stimulants in oncology (2000). *Br J Cancer*. 2003;89:S98-S100
21. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Palliative Care. Clinical Practice Guidelines in Oncology – v.2.2005. <http://www.nccn.org>
22. Bruera E, Benzile M, Neumann C et al. A double-blind, crossover study of controlled-release metoclopramide and placebo for the chronic nausea and dyspepsia of advanced cancer. *J Pain Symptom Management* 2000; 19(6): 427-35
23. Theobald DE, Kirsh KL, Holtsclaw E et al. An open-Label, Crossover Trial of Mirtazapine (15 and 30 mg) in cancer patients with pain and other distressing symptoms. *J Pain Symptom Management* 2002;23:442-7-
24. Mantovani G, Macciò A, Esu S, et al. 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
25. Maltoni M, Nanni O, Scarpi, E et al. High-dose progestins for the treatment of cancer anorexia-cachexia syndrome: A systematic review of randomised clinical trials. *Ann Oncol* 2001; 12:289-300.
26. Berenstein EG, Ortiz Z. Megestrol acetate for the treatment of anorexia-cachexia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;2:CD004310.
27. Mercadante S, Fulfaro F, Casuccio A. The use of corticosteroids in home palliative care. *Supportive Care in Cancer* 2001; 9:386-9.
28. Von Roenn JH, Tchekmedyian S, Ke-Ning S, et al. Oxandralone in Cancer-Related Weight Loss: Improvement in Weight, Body Cell Mass, Performance Status, and Quality of Life. *Proceedings ASCO* 2002, abstract n.1450.
29. Jatoi A, Windschitl HE, Loprinzi CL, et al. 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.
30. Lissoni P, Paolorossi F, Tancini G, et al. Is there a role for melatonin in the treatment of neoplastic cachexia? *Eur J Cancer* 1996; 32: 1340-3
31. Gordon JN, Trebble TM, Ellis RD, et al. Thalidomide in the treatment of cancer cachexia: a randomised placebo controlled trial. *Gut* 2005; 54:540-5.

32. Clark TE, Endom N, Larson J et al: Thalomid (Thalidomide) capsules: a review of the first 18 months of spontaneous post-marketing adverse event surveillance, including off-label prescribing. *Drug Saf.* 2001; 24:87-117
33. Lundholm K, Daneryd P, Korner U et al. Evidence that long-term COX-treatment improves energy homeostasis and body composition in cancer patients with progressive cachexia. *Int J Oncol* 2004; 24:505-12.
34. Cerchietti LC, Navigante AH, Peluffo GD et al. 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.
35. Daneryd P. Epoetin alfa for protection of metabolic and exercise capacity in cancer patients. *Semin Oncol.* 2002 Jun;29(3 Suppl 8):69-74
36. Istituto Superiore di sanità, Agenzia per i Servizi Sanitari regionali: Programma nazionale per le Linee Guida: Manuale Metodologico. Appendice 1, pag. 86. Agg.: maggio 2004; <http://www.pnlg.it>