



THE EUROPEAN
SOCIETY
FOR CLINICAL
NUTRITION
AND
METABOLISM



LINEA GUIDA PRATICA ESPEN

NUTRIZIONE CLINICA NEL CANCRO

Linea guida pratica ESPEN: nutrizione clinica nel cancro

Maurizio Muscaritoli^a, Jann Arends^b, Patrick Bachmann^c, Vickie Baracos^d, Nicole Barthelemy^e, Hartmut Bertz^f, Federico Bozzetti^g, Elisabeth Hütterer^h, Elizabeth Isenring^j, Stein Kaasa^k, Zeljko Krznaric^l, Barry Laird^m, Maria Larssonⁿ, Alessandro Laviano^a, Stefan Mühlebach^o, Line Oldervoll^p, Paula Ravasco^q, Tora S. Solheim^r, Florian Strasser^s, Marian de van der Schueren^{tu}, Jean-Charles Preiser^v, Stephan C. Bischoff^w, Sergio Riso^x, Michela Zanetti^{y*}

Documento basato su:

Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, Fearon K, Hütterer E, Isenring E, Kaasa S, Krznaric Z, Laird B, Larsson M, Laviano A, Mühlebach S, Muscaritoli M, Oldervoll L, Ravasco P, Solheim TS, Strasser F, de van der Schueren M, Preiser JC. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. Clin Nutrition 36:11-48, 2017

Affiliazioni:

^a Dipartimento di Medicina Traslazionale e di Precisione, Università La Sapienza, Roma, Italia

^b Department of Medicine I, Medical Center - University of Freiburg, Faculty of Medicine, University of Freiburg, Germany

^c Centre Regional de Lutte Contre le Cancer Leon Berard, Lyon, France

^d Department of Oncology, University of Alberta, Edmonton, Canada

^e Centre Hospitalier Universitaire, Liege, Belgium

^f Department of Medicine I, Medical Center - University of Freiburg, Faculty of Medicine, University of Freiburg, Germany

^g Università di Milano, Milan, Italy

^h Division of Oncology, Department of Medicine I, Medical University of Vienna, Austria

^j Bond University, Gold Coast, Australia

^k Norwegian University of Science and Technology, Trondheim, Norway

^l University Hospital Center and School of Medicine, Zagreb, Croatia

^m Institute of Genetics and Molecular Medicine, University of Edinburgh, Edinburgh, UK

ⁿ Karlstad University, Karlstad, Sweden

^o University of Basel, Basel, Switzerland

^p Center for Crisis Psychology, University of Bergen, Norway/Department of Public Health and Nursing, Faculty of Medicine and Health Sciences, The Norwegian University of Science and Technology (NTNU), Trondheim, Norway

^q Faculty of Medicine, University of Lisbon, Lisbon, Portugal

^r Cancer clinic, St.Olavs hospital, Trondheim University Hospital

Department of clinical and molecular medicine, Norway; Faculty of Medicine and Health Sciences, Norwegian University of Science and Technology

^s Oncological Palliative Medicine, Clinic Oncology/Hematology, Dept. Internal Medicine and Palliative Center, Cantonal Hospital St. Gallen, Switzerland

^t HAN University of Applied Sciences, Nijmegen, the Netherlands

^u Wageningen University and Research, Wageningen, the Netherlands

^v Erasme University Hospital, Université Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium

^w Department for Clinical Nutrition, University of Hohenheim, Stuttgart, Germany

^x SCDO Scienza dell'Alimentazione e Dietetica, AOU Maggiore della Carità di Novara, Italia

^y Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e della Salute, Università di Trieste, Italia

***Per corrispondenza:**

Prof. Michela Zanetti, Clinica Medica Ospedale di Cattinara, Strada di Fiume 447, 34100 Trieste Italia. Tel: 040-3994315, fax: 040-3994300; e-mail: zanetti@units.it.

Parole chiave

Cancro, Cachessia, Malnutrizione, Sarcopenia, Anoressia, Chirurgia, Radioterapia, Chemioterapia

Abbreviazioni

BMI, indice di massa corporea; NE, nutrizione enterale; ERAS, enhanced recovery after surgery; GI, gastrointestinale; HMB, β -idrossi- β -metil butirato; HSCT, trapianto di cellule staminali emopoietiche; NSAID, farmaci anti-infiammatori non steroidei; ONS, integratori nutrizionali orali; PEG, gastrostomia percutanea endoscopica; NP, nutrizione parenterale; RCT, studio randomizzato controllato; REE, dispendio energetico a riposo; RIG, gastrostomia a posizionamento radiologico; TEE, dispendio energetico totale; THC, tetraidrocannabinolo.

Abstract

Background: Le presenti linee guida pratiche sono basate sulle ultime linee guida scientifiche ESPEN sulla nutrizione nel paziente oncologico.

Metodi: Le linee guida ESPEN sono state riassunte e presentate in forma di diagrammi di flusso ai fini di un utilizzo più agevole nella pratica clinica. Le linee guida pratiche sono rivolte a tutti i professionisti che si occupano di pazienti oncologici, inclusi medici, dietisti, nutrizionisti e infermieri.

Risultati: Viene presentato un compendio di 43 raccomandazioni, corredate da brevi commenti, per la gestione nutrizionale e metabolica di pazienti con malattia oncologica. Le raccomandazioni relative alla malattia sono precedute da raccomandazioni generali sulla diagnostica dello stato nutrizionale nei pazienti neoplastici.

Conclusioni: Queste linee guida pratiche costituiscono una guida per gli operatori sanitari coinvolti nella gestione dei pazienti oncologici nell'ottica di offrire un'assistenza nutrizionale ottimale.

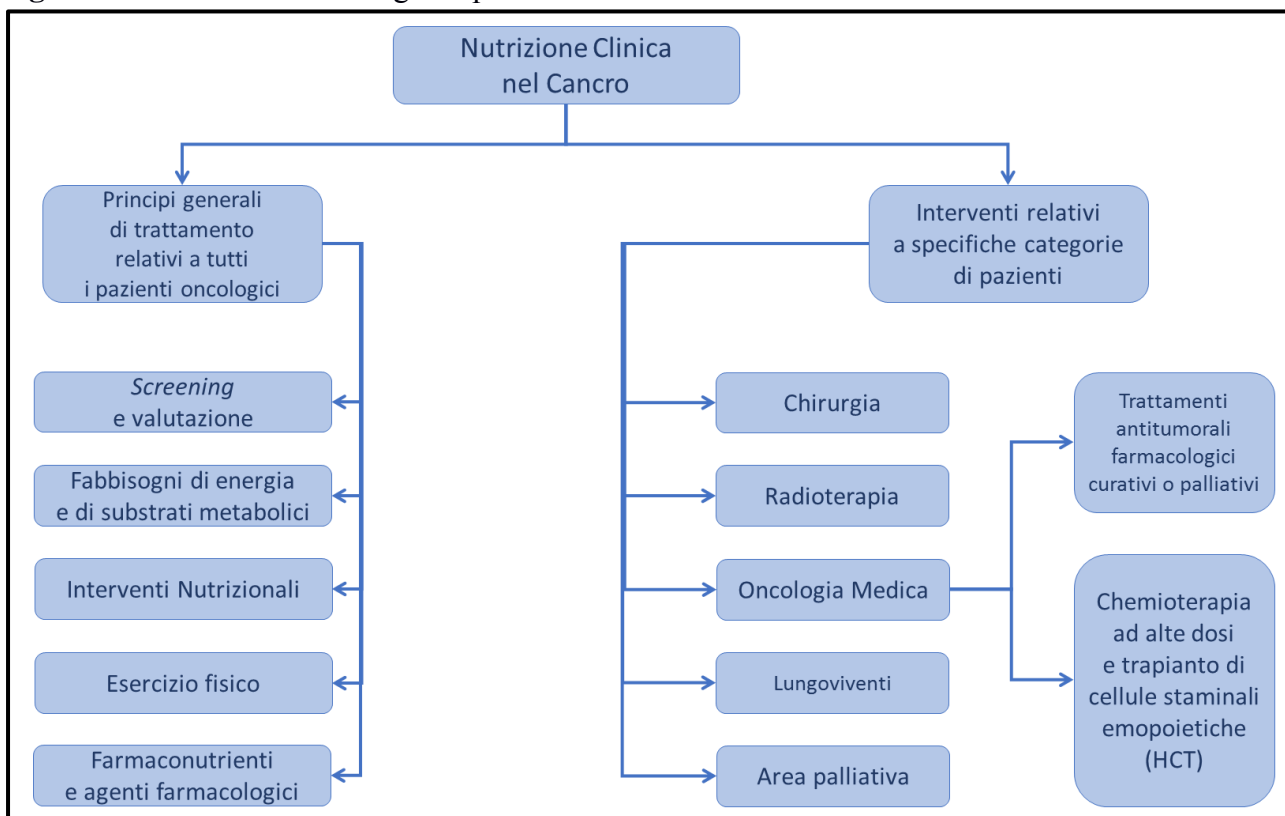
Introduzione

Le malattie neoplastiche rappresentano la seconda causa di morte nel mondo e si prevede che l'incidenza aumenterà in modo significativo nei prossimi decenni. La malnutrizione è una caratteristica comune nei pazienti oncologici quale conseguenza sia del tumore stesso sia dei trattamenti anti-tumorali medici e chirurgici. La malnutrizione ha un impatto negativo su qualità della vita e tossicità del trattamento, ed è stato stimato che fino al 10-20% dei malati di cancro deceda a causa delle conseguenze della malnutrizione piuttosto che del tumore stesso. Pertanto, la nutrizione riveste un ruolo cruciale nella cura multimodale del cancro. Evidenze consolidate indicano come gli aspetti nutrizionali debbano essere considerati sin dalla diagnosi di cancro, nell'ambito di un percorso diagnostico e terapeutico, e proseguiti parallelamente ai trattamenti antineoplastici. Tuttavia, a livello globale, la malnutrizione correlata al cancro rimane ancora in gran parte misconosciuta, sottostimata e sottotrattata nella pratica clinica. Queste linee guida *evidence-based* sono state sviluppate per tradurre le evidenze attuali e più significative e l'opinione degli esperti in raccomandazioni per i gruppi multidisciplinari che si occupano di identificazione, prevenzione e trattamento degli aspetti reversibili della malnutrizione in pazienti oncologici adulti.

Metodologia

Le presenti linee guida pratiche si articolano in 43 raccomandazioni e si basano sulle linee guida per la nutrizione nei pazienti oncologici della European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), nella versione pratica (1) e scientifica (2). Le linee guida originali sono state riassunte limitando i commenti alle evidenze disponibili e alla letteratura a cui le raccomandazioni fanno riferimento. Le raccomandazioni non sono state modificate (tranne "nutrizione medica" è stata sostituita da "nutrizione artificiale") ma il contenuto è presentato graficamente con diagrammi di flusso decisionali, ove possibile. Le linee guida originali sono state formulate sulla base del modello ESPEN per le linee guida specifiche per malattia (3) e gli argomenti da affrontare sono stati stabiliti attraverso più sessioni di discussione e modifica, ricerca di meta-analisi, revisioni sistematiche e studi comparativi basati su quesiti clinici secondo il formato PICO. Le evidenze sono state valutate e accorpate per sviluppare raccomandazioni cliniche con il metodo GRADE. Tutte le raccomandazioni non sono soltanto basate sulle evidenze, ma anche sottoposte a un processo di consenso che ha portato a una percentuale di accordo (%). Quando possibile, sono stati coinvolti rappresentanti delle diverse figure professionali (medici, dietisti, infermieri, altri) e dei pazienti. I membri del gruppo di linee guida sono stati selezionati da ESPEN in modo da includere più professionalità e campi di competenza. Il processo di linee guida è stato commissionato e supportato finanziariamente da ESPEN e dalla European Partnership for Action Against Cancer (EPAAC), un'iniziativa UE. La sintesi e la diffusione delle linee guida sono state finanziate in parte dalla società United European Gastroenterology (UEG) e anche dalla società ESPEN. Per ulteriori dettagli sulla metodologia, consultare la versione completa della linea guida ESPEN (2) e il modello ESPEN per linee guida specifiche per patologia (3). Le linee guida pratiche ESPEN "La Nutrizione Clinica nel Cancro" sono state strutturate secondo un diagramma di flusso comprensivo di tutti gli aspetti nutrizionali nel cancro (Figura 1).

Figura 1. Struttura delle linee guida pratiche ESPEN: "La nutrizione clinica nel cancro".



1. PRINCIPI GENERALI DI TRATTAMENTO RELATIVI A TUTTI I PAZIENTI ONCOLOGICI

1.1 Screening e valutazione (Figura 2)

1) Al fine di rilevare alterazioni nutrizionali in una fase precoce, si raccomanda di valutare regolarmente apporto nutrizionale, variazione di peso e di indice di massa corporea (BMI), dal momento della diagnosi di cancro e poi con frequenza in base alla stabilità della situazione clinica. (Raccomandazione B1-1; forza della raccomandazione forte – livello di evidenza molto basso – consenso forte)

2) In pazienti con screening anormale, si raccomanda una valutazione oggettiva e quantitativa di apporto nutrizionale, sintomi di impatto nutrizionale, massa muscolare, performance fisica e grado di infiammazione sistemica. (Raccomandazione B1-2; forza della raccomandazione forte - livello di evidenza molto basso - consenso)

1.2 Fabbisogni energetici e di substrati metabolici

3) Si raccomanda che il dispendio energetico totale (TEE) dei pazienti oncologici, se non misurato individualmente, sia considerato simile a quello dei soggetti sani e generalmente compreso tra 25 e 30 kcal/kg/die. (Raccomandazione B2-1; forza della raccomandazione forte - livello di evidenza basso - consenso)

Commento

È noto che una dieta insufficiente conduca a malnutrizione cronica. Perché mantenga uno stato nutrizionale stabile, la dieta deve soddisfare i fabbisogni energetici del paziente che risultano dalla somma del dispendio energetico a riposo (REE), dell'attività fisica e, in piccola percentuale, della termogenesi indotta dalla dieta. Nei pazienti oncologici, l'REE misurato con calorimetria indiretta, tecnica *gold standard*, è risultato invariato, incrementato o ridotto rispetto ai controlli non oncologici (4). In un ampio studio del gruppo di Lundholm (5), circa il 50% di tutti i malati di cancro con decremento ponderale erano ipermetabolici in confronto ai rispettivi controlli, omogenei per attività fisica, composizione corporea, età e perdita di peso. Analogamente, nei pazienti con nuova diagnosi oncologica, il 47% erano ipermetabolici e esprimevano un rapporto di REE misurato per kg di massa magra più elevato rispetto a quanto predetto (6). Sebbene l'REE sia incrementato in molti pazienti oncologici, quando si considera il TEE, questo parametro nei pazienti con malattia avanzata appare inferiore rispetto ai valori predetti per i soggetti sani, soprattutto a causa di una riduzione dell'attività fisica quotidiana (7, 8). In conclusione, è giustificato avviare la terapia nutrizionale assumendo che il TEE sia simile ai controlli sani. Il TEE può essere stimato tramite formule *standard* per l'REE e valori *standard* per livello di attività fisica (8).

4) Si raccomanda che l'assunzione di proteine sia almeno pari a 1 g/kg/die e, se possibile, fino a 1,5 g/kg/die. (Raccomandazione B2-2; forza della raccomandazione forte - livello di evidenza moderato – consenso forte)

Commento

La sintesi proteica muscolare non è ridotta in pazienti con cancro. Diversi studi suggeriscono come questo processo non sia compromesso e si mantenga responsivo all'apporto di aminoacidi dalla dieta, sebbene sia necessaria una quantità leggermente superiore di aminoacidi (proteine) rispetto a

individui giovani e sani (9). I dati in merito alla qualità nutrizionale delle proteine nei malati di cancro sono carenti (10-12).

5) Si raccomanda che vitamine e sali minerali siano forniti in misura approssimativamente pari alla razione giornaliera raccomandata, e si sconsiglia l'impiego di micronutrienti ad alto dosaggio in assenza di carenze specifiche. (Raccomandazione B2-4; forza della raccomandazione forte - Livello di evidenza basso - consenso forte)

Commento

Si stima che circa il 50% di tutti i malati di cancro faccia consumo di prodotti di medicina complementare o alternativa (13); una parte cospicua di questi è rappresentata dagli integratori multivitaminici.

Il deficit di vitamina D è stato associato con incidenza di cancro (14), tuttavia una metanalisi di 40 studi randomizzati controllati (RCT) ha rilevato come la supplementazione di vitamina D, con o senza calcio, abbia ridotto di non più del 15% gli eventi scheletrici o non scheletrici in soggetti non selezionati che vivono in comunità (15). Altre revisioni sistematiche hanno riportato una conclusione analoga (16).

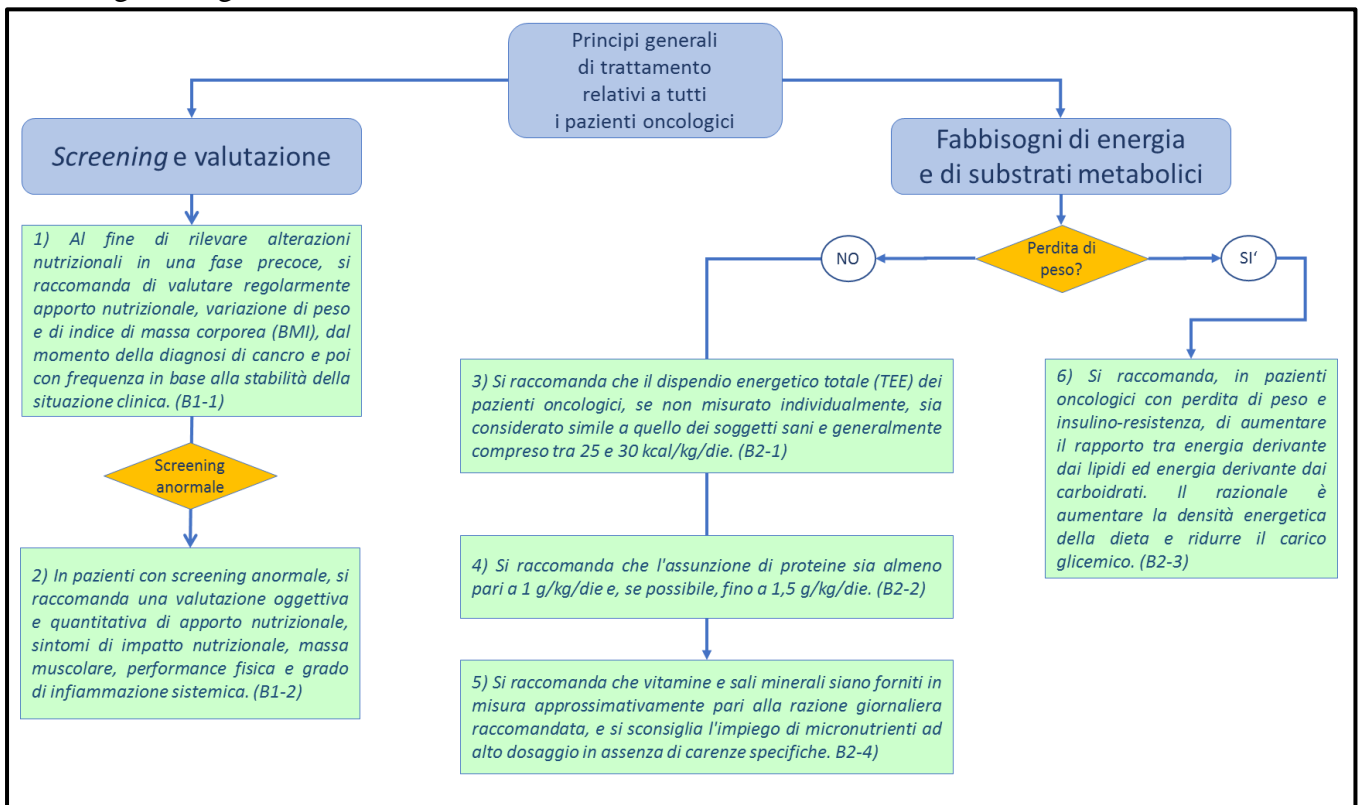
In un RCT, 14.641 medici statunitensi hanno associato la supplementazione con vitamina E (400 UI/die) e vitamina C (500 mg /die) per un periodo medio di dieci anni senza alcun effetto sull'incidenza di cancro (17). Né la supplementazione di lungo termine con vitamina E (400 UI/die) né con selenio (200 µg di seleniometionina) hanno avuto un effetto benefico sull'incidenza di cancro alla prostata (18).

6) Si raccomanda, in pazienti oncologici con perdita di peso e insulino-resistenza, di aumentare il rapporto tra energia derivante dai lipidi ed energia derivante dai carboidrati. Il rationale è aumentare la densità energetica della dieta e ridurre il carico glicemico. (Raccomandazione B2-3; forza della raccomandazione forte - Livello di evidenza basso - consenso)

Commento

Nei pazienti con insulino-resistenza, la captazione e l'ossidazione di glucosio da parte delle cellule muscolari sono compromesse; tuttavia, l'utilizzo di lipidi è normale o aumentato, suggerendo quindi il vantaggio di un rapporto più elevato tra lipidi e carboidrati. Il tessuto adiposo è mobilizzato e utilizzato come fonte energetica in modo efficace nei pazienti oncologici (19). Rispetto ai soggetti sani, la *clearance* metabolica di diverse emulsioni lipidiche è risultata aumentata in pazienti oncologici con stabilità del peso e in misura maggiore con decremento ponderale (20). Inoltre, ci sono ulteriori vantaggi nel ridurre la componente glucidica a favore di quella lipidica in regimi di nutrizione parenterale (NP). Sembra prudente il tentativo di limitare i rischi infettivi associati all'iperglicemia che, sebbene segnalata principalmente in ambito non oncologico, può essere analogamente prevedibile in pazienti oncologici con insulino-resistenza. Non sono disponibili studi clinici che confrontino gli effetti di diverse emulsioni lipidiche sugli *outcome* di pazienti oncologici, per cui il ruolo di queste emulsioni con formulazioni alternative non è ancora chiaramente definito.

Figura 2. Principi generali di trattamento relativi a tutti i pazienti oncologici: *screening* e valutazione; fabbisogni energetici e di substrati metabolici.



1.3 Interventi nutrizionali (Figura 3)

7) Si raccomanda un intervento nutrizionale mirato a incrementare gli apporti orali in pazienti oncologici che sono in grado di alimentarsi ma sono malnutriti o a rischio di malnutrizione. Questo comprende consigli dietetici, il trattamento di sintomi e problematiche che compromettono l'assunzione di cibo (sintomi d'impatto nutrizionale) e la proposta di integratori nutrizionali orali (ONS). (Raccomandazione B3-1; forza della raccomandazione forte - Livello di evidenza moderato - consenso)

Commento

La terapia nutrizionale dovrebbe essere avviata preferibilmente quando i pazienti non sono ancora andati incontro a malnutrizione grave. Il primo approccio di supporto nutrizionale dovrebbe essere il *counseling* nutrizionale mirato alla gestione dei sintomi e a favorire l'assunzione di alimenti e bevande ricchi di proteine ed energia che siano ben tollerati; una dieta arricchita dal punto di vista energetico e proteico è la strategia da preferire per mantenere o migliorare lo stato nutrizionale. L'utilizzo aggiuntivo di ONS è consigliato quando una dieta arricchita non è efficace nel raggiungere gli obiettivi nutrizionali. La nutrizione artificiale è indicata se i pazienti non sono in grado di alimentarsi in misura sufficiente (e.g. assunzione di meno del 50% del fabbisogno per più di una settimana o soltanto dal 50 al 75% del fabbisogno per più di due settimane). Se è stata presa la decisione di nutrire un paziente, si raccomanda la nutrizione enterale (NE) se la nutrizione orale rimane insufficiente nonostante gli interventi nutrizionali (*counseling*, ONS), e la NP se la NE non è sufficiente o attuabile. È stato dimostrato che la terapia nutrizionale in pazienti oncologici malnutriti o a rischio di malnutrizione è in grado di migliorare il peso corporeo e l'apporto di energia ma non la sopravvivenza (21, 22). Nei pazienti sottoposti a radioterapia (adiuvante), con sufficiente evidenza il

supporto nutrizionale migliora anche alcuni aspetti della qualità della vita (23), tuttavia questi risultati non sono stati ancora confermati in pazienti in chemioterapia (21, 24).

8) Si raccomanda di non adottare regimi dietetici che limitino l'apporto energetico in pazienti con o a rischio di malnutrizione. (Raccomandazione B3-2; forza della raccomandazione forte - Livello di evidenza basso - forte consenso)

Commento

Sono controindicati tutti i regimi dietetici che non siano basati su evidenze cliniche, che non abbiano comprovata efficacia e che potrebbero risultare potenzialmente dannosi. Non esistono diete note per curare il cancro o per prevenire la recidiva di cancro in modo riproducibile. Nella maggior parte dei casi, le argomentazioni a supporto non sono basate né su ragionamenti scientifici né su evidenze solide e le informazioni a sostegno derivano da fonti aneddotiche e non verificabili di letteratura popolare e Internet piuttosto che da letteratura sottoposta a revisione scientifica (25). Queste diete aumentano il rischio di un apporto insufficiente di energia, lipidi e proteine, nonché il rischio di carenza di micronutrienti in genere.

Non ci sono studi clinici che dimostrino l'efficacia di una dieta chetogenica in pazienti oncologici (26, 27). A causa della loro scarsa palatabilità, le diete chetogeniche possono esitare in un apporto energetico insufficiente e perdita di peso (27). Una ristretta serie di studi osservazionali e un ristretto studio randomizzato hanno riportato una buona tollerabilità del digiuno negli esseri umani (28, 29), tuttavia senza evidenza di un beneficio del digiuno durante la chemioterapia, si sconsiglia l'impiego di questo approccio prima, durante o successivamente ad assunzione di agenti antitumorali. La ragione di questa raccomandazione risiede anche nei noti rischi di malnutrizione e nel fatto che i pazienti potrebbero essere tentati di prolungare i periodi di digiuno.

9) Se è stata presa la decisione di nutrire un paziente, si raccomanda la NE se la nutrizione orale rimane insufficiente nonostante gli interventi nutrizionali (counseling, ONS) e la NP se la NE non è sufficiente o attuabile. (Raccomandazione B3-3; forza della raccomandazione forte - Livello di evidenza moderato - forte consenso)

Commento

In pazienti oncologici con impossibilità ad assumere, digerire o assorbire il cibo, la nutrizione artificiale può stabilizzare lo stato nutrizionale. In pazienti con tumori che compromettono l'assunzione orale o la progressione del bolo nel tratto gastrointestinale (GI) superiore, lo stato nutrizionale può essere stabilizzato dalla NE (30, 31). In caso di insufficienza intestinale grave dovuta a enterite da radiazioni, ostruzione intestinale cronica, sindrome dell'intestino corto, carcinosi peritoneale o chilotorace, lo stato nutrizionale può essere mantenuto dalla NP (32-34). In pazienti con tumori del distretto capo-collo sono stati riportati tassi di complicanze minori con sondino nasogastrico rispetto all'alimentazione tramite PEG, mentre i tassi di successo erano elevati (35). Si raccomanda di aumentare il grado di invasività dell'approccio nutrizionale solo dopo aver valutato attentamente l'inadeguatezza della più fisiologica via orale. Gestione clinica, controindicazioni, complicanze e monitoraggio di NE e NP non differiscono tra pazienti oncologici e pazienti con malattie benigne (36). I rischi e gli svantaggi, così come la possibile inutilità della nutrizione artificiale, devono essere soppesati rispetto ai possibili benefici fisiologici e/o psicologici, per il singolo paziente e la famiglia. Come regola generale, si ritiene che i rischi della NP siano superiori ai suoi benefici per pazienti con prognosi inferiore a due mesi.

10) Se l'assunzione di cibo per via orale è stata considerevolmente ridotta per un periodo prolungato, si raccomanda d'incrementare la nutrizione (orale, enterale o parenterale) soltanto lentamente per diversi giorni e di adottare ulteriori precauzioni al fine di prevenire una sindrome da rialimentazione. (Raccomandazione B3-4; forza della raccomandazione forte - Livello di evidenza basso - consenso)

Commento

La caratteristica biochimica classica della sindrome da rialimentazione è l'ipofosfatemia, tuttavia questa si può anche presentare con un anormale bilancio di sodio e fluidi, alterazioni a carico del metabolismo di glucosio, proteine e lipidi, deficit di tiamina, ipokaliemia e ipomagnesiemia. Prima e durante il ripristino di nutrienti è prudente somministrare vitamina B1 in dosi giornaliere di 200-300 mg e una miscela bilanciata di micronutrienti. I seguenti elettroliti devono essere monitorati e supplementati, se necessario, per via orale, enterale o parenterale: potassio (fabbisogno circa 2-4 mmol/kg/die), fosfato (fabbisogno circa 0,3-0,6 mmol/kg/die) e magnesio (fabbisogno circa 0,2 mmol/kg/die se somministrato per via endovenosa o 0,4 mmol/kg/die se somministrato per via orale).

11) In pazienti con apporto alimentare cronicamente insufficiente e/o malassorbimento non controllato, si raccomanda la NE o la NP domiciliare nei casi eligibili. (Raccomandazione B3-5; forza della raccomandazione forte - Livello di evidenza basso – consenso forte)

Commento

La decisione di sospendere o di non avviare la nutrizione artificiale in un paziente non in grado di alimentarsi per via orale è generalmente considerata soltanto in un contesto di fine vita. Ci sono dati che mettono in luce benefici di NE o NP domiciliare in pazienti oncologici con deficit cronico di apporto alimentare o di assorbimento, anche in situazioni di cancro avanzato, purché la sopravvivenza sia superiore a poche settimane (37, 38). Un vantaggio può essere dedotto dal fatto che alcuni malati oncologici sopravvivono per parecchi mesi, e persino anni, esclusivamente con la NP, cioè per periodi di tempo in cui una qualsiasi persona in assenza di cibo sarebbe altrimenti deceduta per consunzione (32, 39). È importante valutare le risorse cognitive e fisiche del paziente prima di avviare un programma di addestramento alla NP domiciliare.

1.4 Esercizio fisico

12) Si raccomanda il mantenimento o un aumento del livello di attività fisica nei pazienti oncologici, al fine di sostenere massa muscolare, funzione fisica e attività metabolica. Raccomandazione B4-1; forza della raccomandazione forte - Livello di evidenza alto - consenso)

Commento

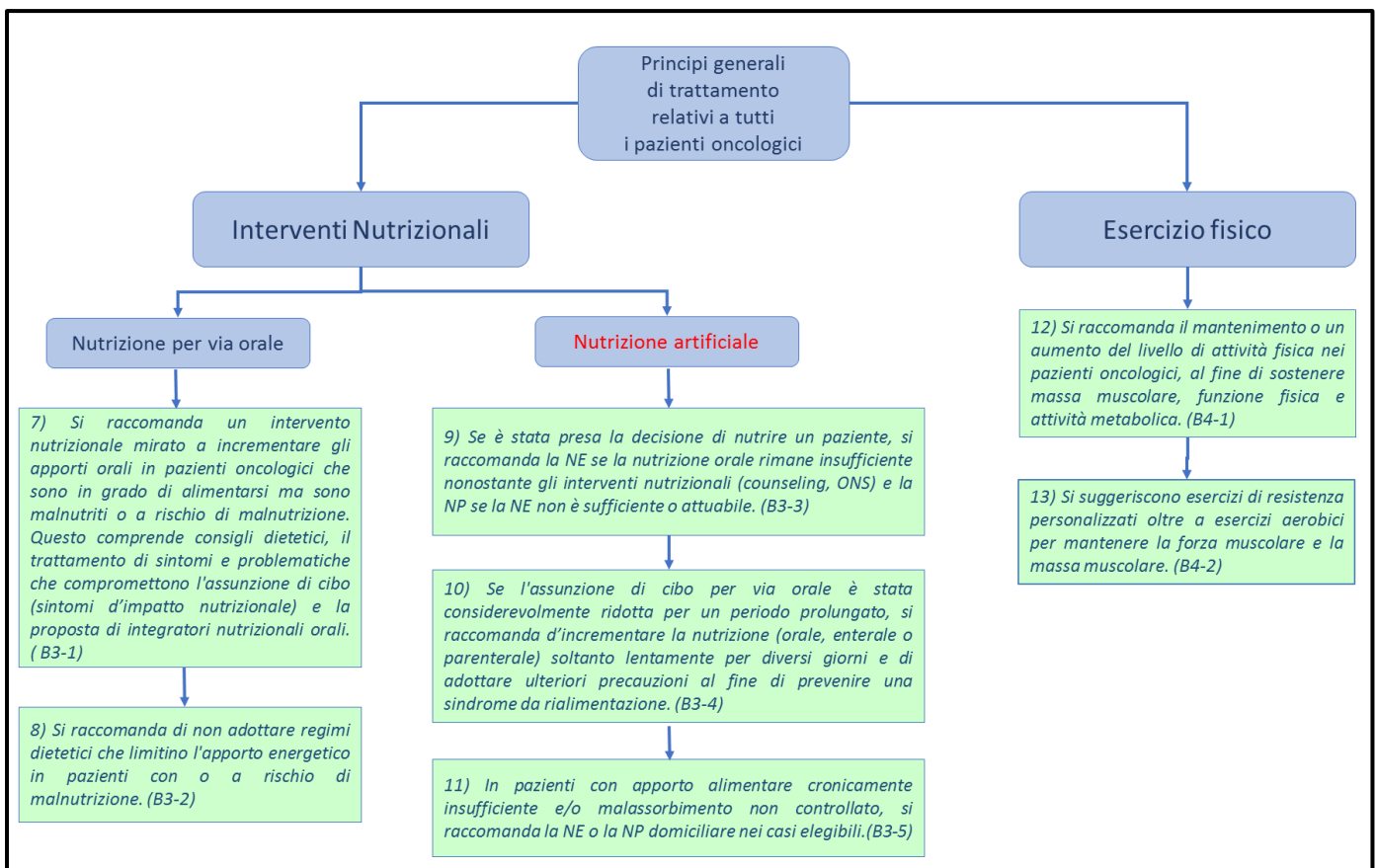
L'attività fisica è ben tollerata e sicura in diversi stadi di malattia oncologica e anche pazienti in stadi avanzati di malattia sono in grado e disposti a svolgere attività fisica (40, 41). Questa consiste in un allenamento supervisionato o con programma domiciliare a intensità moderata (50-75% della frequenza cardiaca massima o della capacità aerobica basale), con tre sessioni a settimana, ciascuna di 10-60 minuti. L'attività fisica in pazienti oncologici è associata a mantenimento o miglioramento significativo di capacità aerobica, forza muscolare, qualità di vita correlata alla salute, autostima e a una riduzione di *fatigue* e ansia (42-44). In alcuni casi, le raccomandazioni per l'attività fisica dovrebbero consistere nel motivare i pazienti a fare una passeggiata quotidiana al fine di ridurre i rischi di atrofia dovuta all'inattività.

13) Si suggeriscono esercizi di resistenza personalizzati oltre a esercizi aerobici per mantenere la forza muscolare e la massa muscolare. (Raccomandazione B4-2; forza della raccomandazione debole - Livello di evidenza basso – consenso forte)

Commento

I pazienti oncologici, in generale, riferiscono bassi livelli di attività fisica e sia l'inattività sia il trattamento del cancro (45, 46) hanno effetti avversi gravi sulla massa muscolare (47). Una recente revisione sistematica ha concluso che l'esercizio sia aerobico sia di resistenza migliorano la forza della muscolatura della parte superiore e inferiore del corpo più delle cure abituali, ed esiste qualche indicazione per cui l'esercizio di resistenza è forse più efficace dell'esercizio aerobico nel migliorare la forza muscolare (44).

Figura 3. Principi generali di trattamento relativi a tutti i pazienti oncologici: tipologie di intervento nutrizionale; esercizio fisico.



1.5 Farmakonutrienti e agenti farmacologici (Figura 4)

14) Si suggerisce di considerare i corticosteroidi per aumentare l'appetenza di pazienti oncologici con anoressia e malattia avanzata per un periodo limitato (1-3 settimane) ma prestando attenzione agli effetti collaterali (e.g. perdita muscolare, insulino-resistenza, infezioni). (Raccomandazione B5-1; forza della raccomandazione debole - Livello di evidenza alto - consenso)

Commento

In una revisione sistematica delle terapie farmacologiche per l'anoressia associata al cancro e la perdita di peso in pazienti adulti con neoplasie non ematologiche, Yavuzsen et al (2005) hanno riscontrato che solo due classi di farmaci (progestinici e corticosteroidi) hanno evidenza sufficiente, in termini di efficacia e di sicurezza come stimolanti dell'appetito, tali da supportarne l'uso nei malati di cancro. L'effetto anti-anoressico dei corticosteroidi è transitorio e scompare dopo alcune settimane (48), quando si manifestano miopatia e immunosoppressione; la resistenza all'insulina è un effetto avverso metabolico precoce, l'osteopenia a lungo termine. A causa di questi effetti avversi, in particolare in caso di una maggiore durata di utilizzo, i corticosteroidi possono essere più adatti per i pazienti con un'aspettativa di vita breve, soprattutto se presentano altri sintomi che possono essere alleviati da questa classe di farmaci quali dolore o nausea.

15) Si suggerisce di considerare i progestinici per aumentare l'appetenza di pazienti oncologici con anoressia e malattia avanzata, ma prestando attenzione agli effetti collaterali (e.g. tromboembolie). (Raccomandazione B5-2; forza della raccomandazione debole - Livello di evidenza alto - consenso)

Commento

I progestinici (megestrol acetato e medrossiprogesterone acetato) aumentano l'appetenza e il peso corporeo ma non la massa magra; possono indurre impotenza, perdite ematiche vaginali, tromboembolie e, in alcuni casi, il decesso (49-51).

16) In pazienti con cancro avanzato sottoposti a chemioterapia e a rischio di perdita di peso o malnutriti, si suggerisce la supplementazione con acidi grassi a catena lunga N-3 o olio di pesce al fine di stabilizzare o migliorare l'appetenza, l'assunzione di cibo, la massa magra e il peso corporeo. (Raccomandazione B5-7; forza della raccomandazione debole - Livello di evidenza basso - consenso forte)

Commento

Nonostante alcune revisioni sistematiche, come quella di Dewey et al (2007), che ha concluso che non vi era evidenza sufficiente per sostenere una raccomandazione per gli acidi grassi a catena lunga omega-3 nel trattamento della cachessia neoplastica (52), due recenti revisioni dimostrano come acidi grassi a catena lunga abbiano migliorato appetenza, peso corporeo, complicanze post-chirurgiche e qualità della vita in pazienti oncologici con perdita di peso (53) e come acidi grassi a catena lunga omega-3 in popolazioni analoghe in corso di chemio- e/o radioterapia abbiano determinato effetti benefici quando comparati con un braccio di controllo, in particolare nel mantenimento della composizione corporea (54). È interessante notare come esistano diversi riferimenti agli effetti protettivi dell'olio di pesce sulle tossicità indotte dalla chemioterapia come la neuropatia periferica (55, 56).

Quando integrati nelle posologie usuali, l'olio di pesce e gli acidi grassi a catena lunga N-3 sono per lo più ben tollerati. Sono stati segnalati lievi effetti gastrointestinali; il sapore e il retrogusto di pesce possono compromettere la *compliance* (57). Recentemente l'ibrutinib è stato associato a epistassi in pazienti che assumevano integratori di olio di pesce; pertanto, i pazienti che ricevono ibrutinib dovrebbero essere consigliati a evitare integratori di olio di pesce.

Considerate le incongruenze negli effetti riportati, tuttavia con diversi studi a favore pubblicati negli ultimi anni che riportano benefici nutrizionali, un rationale biologico plausibile, effetti collaterali

soltanto lievi e nessun problema consistente di sicurezza, è stata formulata una raccomandazione debole per l'uso di olio di pesce e acidi grassi a lunga catena N-3.

17) In pazienti che presentano sazietà precoce, diagnosticata e trattata la stipsi, si consiglia di considerare agenti procinetici, ma prestando attenzione a potenziali effetti avversi della metoclopramide sul sistema nervoso centrale e del domperidone sul ritmo cardiaco. (Raccomandazione B5-8; forza della raccomandazione debole - Livello di evidenza moderato - consenso)

Commento

Agenti procinetici come metoclopramide e domperidone favoriscono lo svuotamento gastrico e sono utilizzati frequentemente per migliorare la sazietà precoce (58). Due RCT hanno comparato la metoclopramide a dosaggi di 40 o 80 mg/die con placebo in pazienti con cancro in fase avanzata e nausea cronica osservando un miglioramento della nausea ma non dell'appetenza nè dell'apporto calorico (59, 60).

18) Non ci sono sufficienti dati clinici consistenti per raccomandare l'integrazione con aminoacidi a catena ramificata o altri aminoacidi o metaboliti per migliorare la massa magra. Raccomandazione B5-5; forza della raccomandazione nessuna - Livello di evidenza basso – consenso forte)

Commento

La deplezione delle proteine muscolari è un segno distintivo della cachessia neoplastica e, a causa della frequente resistenza anabolica, l'incorporazione di aminoacidi provenienti dalla dieta è compromessa. I dati disponibili suggeriscono che il bilancio proteico compromesso dalla cachessia neoplastica e la resistenza anabolica muscolare possono essere superati integrando contemporaneamente insulina e aminoacidi (61). Il trattamento insulinico a lungo termine alla sera, tuttavia, è risultato privo di effetto sulla massa magra. In uno studio randomizzato su 338 pazienti con cachessia neoplastica, il trattamento insulinico giornaliero (0,11 UI/kg/die) in aggiunta alle cure supportive di base ha aumentato il tessuto adiposo in modo diffuso ma non la massa magra (62).

Il β -idrossi- β -metil butirato (HMB), un metabolita della leucina, alla dose abituale di 3 g/die, è stato considerato un agente anti-catabolico che riduce al minimo la dispersione proteica. Un RCT più ampio su 472 pazienti oncologici cachettici ha tentato di confrontare una miscela orale di HMB, glutammina e arginina con una miscela di controllo isoazotata, tuttavia ha fallito a causa delle difficoltà nella *compliance* a tale regime per otto settimane; solo il 37% dei pazienti ha completato il protocollo e non sono state osservate differenze statisticamente significative tra i gruppi di studio (63).

19) Non ci sono sufficienti dati clinici consistenti per raccomandare farmaci antinfiammatori non steroidei per migliorare il peso corporeo nei pazienti oncologici con perdita di peso. (Raccomandazione B5-6; forza della raccomandazione nessuna - Livello di evidenza basso – consenso forte)

Commento

I farmaci antinfiammatori non steroidei (NSAIDs) possono ridurre il rilascio di proteine di fase acuta e di citochine da parte del tumore e dei tessuti dell'ospite. Questo dato è troppo limitato per raccomandare gli NSAIDs o altri farmaci antinfiammatori nel trattamento della cachessia al di fuori

di studi clinici. Gli NSAIDs possono migliorare il peso in pazienti oncologici con cachessia, e ci sono alcune evidenze a favore del loro effetto su *performance* fisica, qualità di vita soggettiva e parametri infiammatori (64-66).

La ragione per cui gli NSAIDs non sono raccomandati nel trattamento della cachessia al di fuori di protocolli clinici si basa sull'incongruenza e scarsa qualità degli studi (67), ma è anche supportata dai noti effetti collaterali potenzialmente gravi degli NSAIDs, sebbene la letteratura revisionata in merito all'impiego nella cachessia riporti una tossicità quasi trascurabile (68).

20) Non ci sono sufficienti dati clinici consistenti per raccomandare i cannabinoidi nel migliorare le alterazioni del gusto o l'anoressia in pazienti oncologici. (Raccomandazione B5-6; forza della raccomandazione nessuna - Livello di evidenza basso – consenso forte)

Commento

Il tetraidrocannabinolo (THC) è il principale componente psicoattivo della cannabis ed è disponibile in commercio come dronabinolo. In uno studio prospettico randomizzato multicentrico controllato con placebo su 164 pazienti con cancro avanzato e sindrome anoressia-cachessia, l'estratto di cannabis o il THC somministrato a una dose fissa di 5 mg al giorno per sei settimane non ha migliorato l'appetenza o la qualità della vita (69). Tuttavia, in un ristretto RCT pilota in pazienti con cancro avanzato, scarsa appetenza e alterazioni chemosensoriali, il THC (2,5 mg 2 volte/die) per 18 giorni ha migliorato la percezione chemosensoriale, la percezione gustativa degli alimenti e l'appetenza pre-prandiale rispetto al placebo (70).

Pertanto, sebbene il dronabinolo abbia il potenziale per migliorare la percezione chemosensoriale e l'appetenza nei pazienti con anoressia da cancro, le evidenze limitate e incoerenti non ne supportano una raccomandazione.

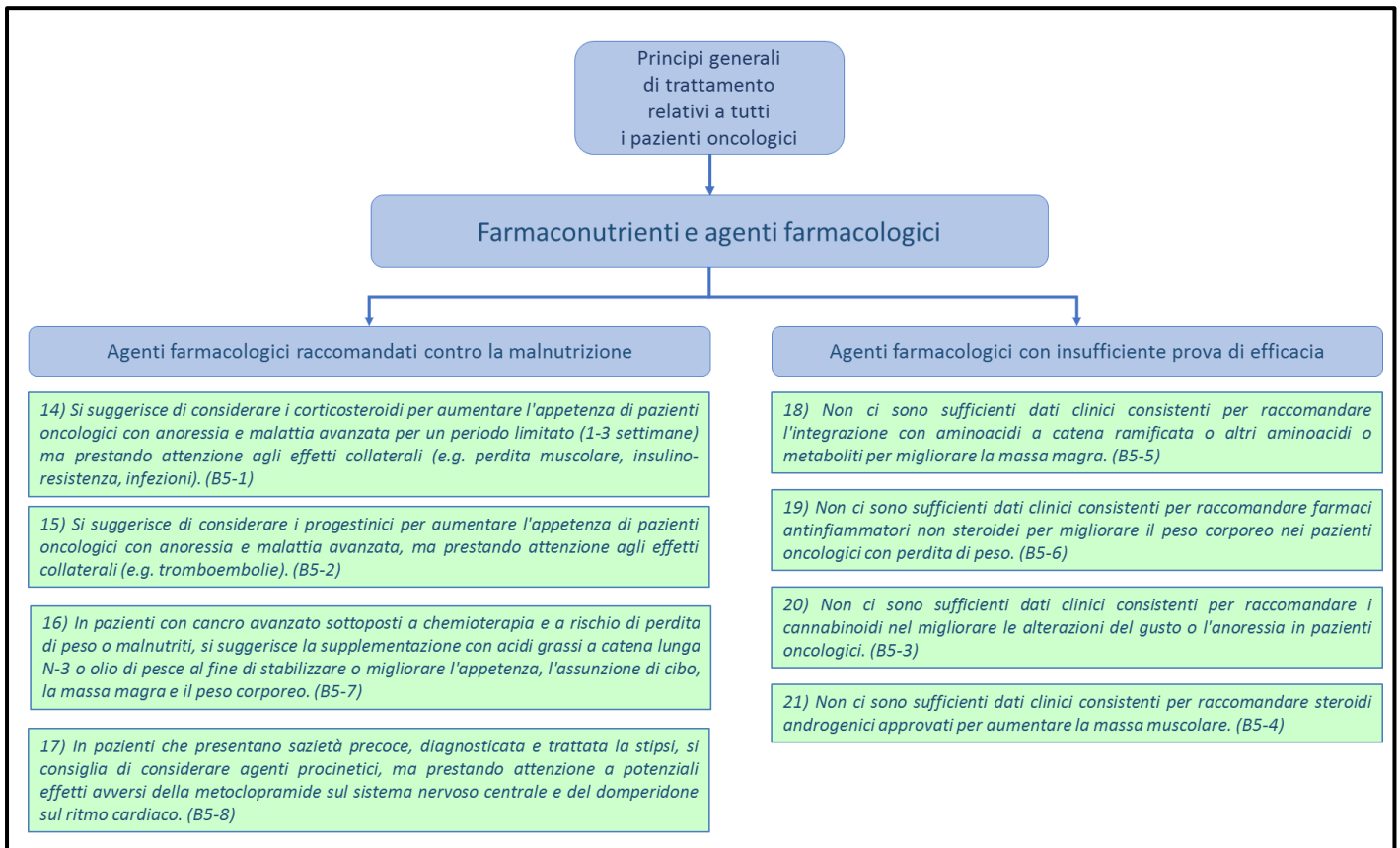
21) Non ci sono sufficienti dati clinici consistenti per raccomandare steroidi androgenici attualmente approvati per aumentare la massa muscolare. (Raccomandazione B5-4; forza della raccomandazione nessuna - Livello di evidenza basso - consenso)

Commento

Agenti endogeni ed esogeni sono stati studiati e utilizzati per ridurre la perdita muscolare (proteolisi) o per stimolare la sintesi proteica. Tra questi, sono stati esaminati gli steroidi anabolici o anabolico-androgenici in quanto mimano gli effetti degli ormoni sessuali maschili (testosterone, diidrotosterone e il meno potente androstenedione) aumentando la sintesi proteica. Nei pazienti con cancro avanzato, si osservano frequentemente livelli ridotti di testosterone libero (71). I più rappresentativi tra gli androgeni studiati in pazienti oncologici includono il nandrolone decanoato (per uso i.m. 200 mg a settimana) e oxandrolone orale o fluossimesterone (20 mg al giorno).

In uno studio randomizzato su 37 pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule sottoposti a chemioterapia, il nandrolone decanoato (200 mg a settimana) è stato confrontato con l'assenza di terapia aggiuntiva; il gruppo trattato con nandrolone ha mostrato una tendenza a una minore perdita di peso corporeo (72). Un RCT che includeva 475 pazienti con cachessia neoplastica ha confrontato uno steroide, un progestinico e il fluossimesterone. Il fluossimesterone (20 mg/die) ha determinato una minore stimolazione dell'appetito rispetto al megestrolo acetato (800 mg/die) e al desametasone (3 mg/die), mentre il tasso di interruzione per tossicità è risultato simile nei tre bracci di trattamento (73).

Figura 4. Principi generali di trattamento relativi a tutti i pazienti oncologici: farmaconutrienti e agenti farmacologici.



2. INTERVENTI NUTRIZIONALI RELATIVI A SPECIFICHE CATEGORIE DI PAZIENTI

2.1 Chirurgia (Figura 5)

22) Per tutti i pazienti oncologici sottoposti a chirurgia curativa o palliativa, si raccomanda la gestione nell'ambito di un programma di Enhanced Recovery After Surgery (ERAS); all'interno di questo programma, ogni paziente dovrebbe essere sottoposto a screening per la malnutrizione e, se ritenuto a rischio, ricevere un supporto nutrizionale. (Raccomandazione C1-1; forza della raccomandazione forte - Livello di evidenza alto - consenso)

Commento

Nell'attuale ambito chirurgico, i pazienti oncologici sottoposti a chirurgia dovrebbero essere gestiti nell'ambito di un programma ERAS che mira a ridurre al minimo lo *stress* chirurgico, mantenere lo stato nutrizionale, ridurre le complicanze e ottimizzare il tasso di recupero. Le componenti nutrizionali dell'ERAS includono l'esclusione del digiuno, il carico pre-operatorio di fluidi e glucidi e la ripresa dell'alimentazione orale nel primo giorno post-operatorio. I dati suggeriscono che quando tutti i pazienti ricevono cure nutrizionali e metaboliche così ottimizzate, la risposta metabolica alla chirurgia può essere ridotta al minimo.

23) Per un paziente sottoposto a ripetuti interventi chirurgici nell'ambito di un percorso oncologico

multimodale, si raccomanda la gestione di ogni episodio chirurgico all'interno di un programma ERAS. (Raccomandazione C1-2; forza della raccomandazione forte - Livello di evidenza basso - consenso)

Commento

I pazienti sottoposti a trattamenti oncologici multimodali sono particolarmente a rischio di progressivo deterioramento nutrizionale. Al fine di ridurre al minimo un graduale declino dello stato nutrizionale nel corso di una terapia oncologica così impattante, è fondamentale ridurre al minimo l'impatto nutrizionale/metabolico di interventi chirurgici ripetuti e gestire ogni singolo episodio chirurgico nel contesto di un percorso ERAS.

24) In pazienti oncologici chirurgici a rischio di malnutrizione o già malnutriti, si raccomanda un adeguato supporto nutrizionale sia durante il ricovero sia dopo la dimissione dall'ospedale. (raccomandazione C1-3; forza della raccomandazione forte - Livello di evidenza moderato - consenso)

Commento

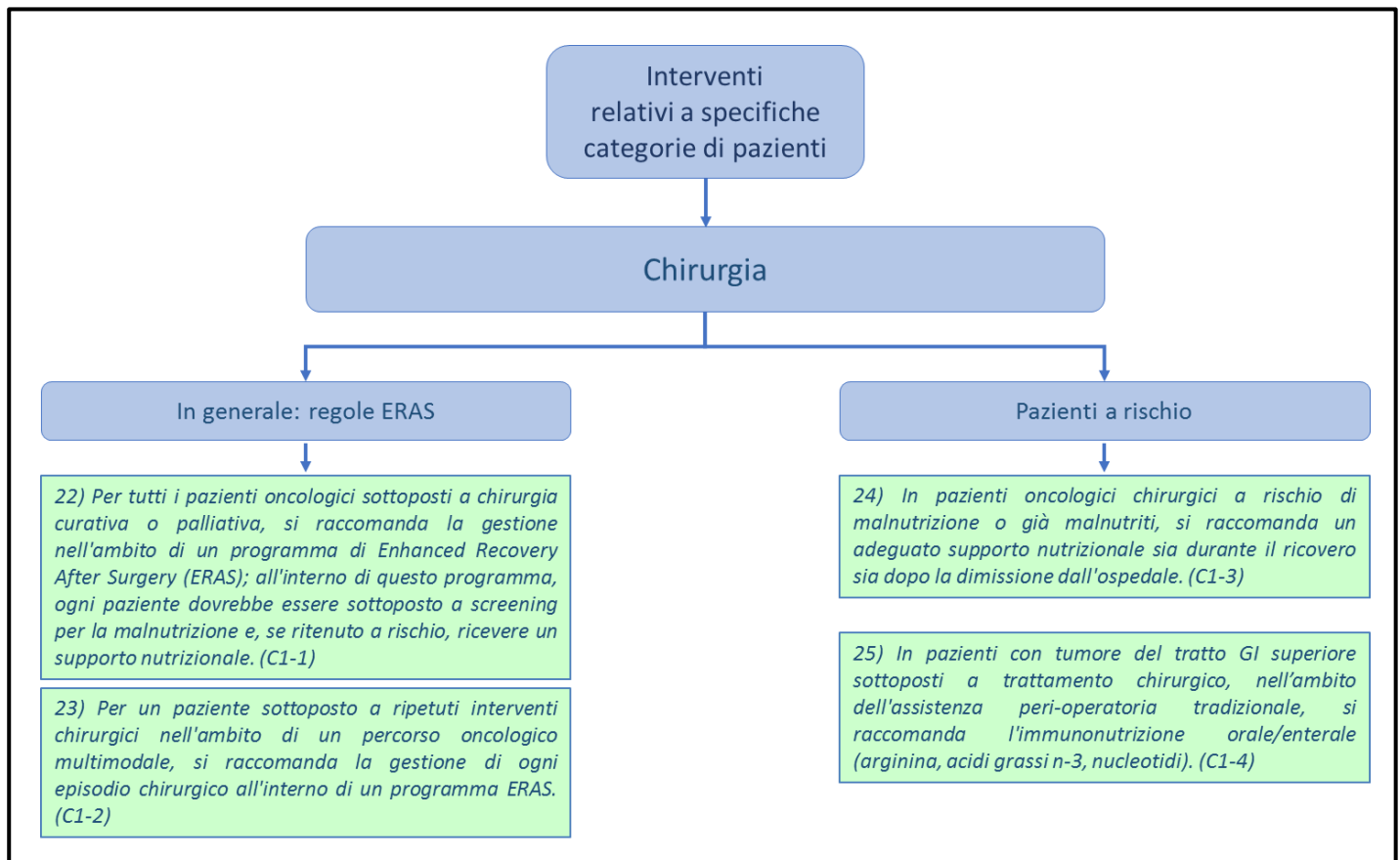
I pazienti a rischio nutrizionale moderato o grave (in particolare quelli sottoposti a chirurgia del tratto GI superiore) devono essere considerati per un supporto nutrizionale post-operatorio di *routine* (se necessario per via orale o enterale) e deve essere considerata la prosecuzione di tale supporto al momento della dimissione in comunità (74, 75).

25) In pazienti con tumore del tratto GI superiore sottoposti a trattamento chirurgico, nell'ambito dell'assistenza peri-operatoria tradizionale, si raccomanda l'immunonutrizione orale/enterale (arginina, acidi grassi n-3, nucleotidi). (Raccomandazione C1-4; forza della raccomandazione forte - Livello di evidenza alto - forte consenso)

Commento

I pazienti con cancro del tratto GI superiore considerati a rischio nutrizionale grave hanno sviluppato complicanze ridotte dalla NP pre-operatoria (76). Successivamente, è stato dimostrato come i pazienti con cancro del tratto GI superiore gestiti all'interno di un modello tradizionale di trattamento peri-operatorio hanno sviluppato minori complicanze infettive post-operatorie se trattati con la cosiddetta "nutrizione immunomodulante" orale/enterale nel periodo peri-operatorio (77). Il termine "nutrizione immunomodulante" o "immunonutrizione" si riferisce a integratori nutrizionali liquidi arricchiti con specifici nutrienti (arginina, acidi grassi n-3, nucleotidi).

Figura 5. Interventi relativi a specifiche categorie di pazienti: chirurgia.



2.2 Radioterapia (Figura 6).

26) Si raccomanda che in corso di radioterapia - con particolare riferimento alla radioterapia di testa e collo, torace e tratto GI - sia assicurato un adeguato apporto nutrizionale innanzitutto tramite counseling nutrizionale personalizzato e/o con utilizzo di ONS, al fine di evitare il deterioramento nutrizionale, mantenere gli apporti nutrizionali ed evitare interruzioni della radioterapia. (Raccomandazione C2-1; forza della raccomandazione forte - Livello di evidenza moderato – consenso forte)

Commento

La radioterapia a livello di testa e collo o dell'esofago induce mucosite, riduzione dell'assunzione di cibo e perdita di peso fino nell'80% dei pazienti (78-89). Analogamente, la radioterapia in regione pelvica è associata a sintomi GI fino nell'80% dei pazienti (90). Per queste ragioni tutti i pazienti sottoposti a trattamento radiante del tratto GI o del distretto testa-collo dovrebbero ricevere una valutazione nutrizionale approfondita, un *counseling* nutrizionale congruo e, se necessario, un supporto nutrizionale proporzionato a sintomi e stato nutrizionale (23, 91). Se il supporto nutrizionale è necessario, questo dovrebbe essere avviato precocemente e se l'apporto energetico è insufficiente si raccomanda di proporre ONS (80) o NE (79).

27) Si raccomanda di eseguire screening e gestire la disfagia e di incoraggiare ed educare i pazienti su come mantenere la funzione deglutitoria durante la NE. (Raccomandazione C2-3; forza della raccomandazione forte - Livello di evidenza basso - consenso forte)

Commento

Un gruppo di consenso ha recentemente raccomandato la valutazione di tutti i pazienti a rischio di difficoltà deglutitorie prima e durante il trattamento e in modo regolare durante il *follow up*, e la prescrizione a tutti i pazienti con disfagia, di esercizi deglutitori supervisionati da professionisti. Pertanto, la valutazione della disfagia così come gli interventi preventivi e terapeutici dovrebbero essere attuati regolarmente.

28) Si raccomanda la NE tramite sondino nasogastrico o sonde percutanee (e.g. la gastrostomia endoscopica percutanea (PEG)) nella mucosite indotta da radiazioni di grado severo o nei tumori ostruttivi del distretto testa-collo o del torace. (Raccomandazione C2-2; forza della raccomandazione forte - Livello di evidenza basso – consenso forte)

Commento

Pazienti con tumori ostruttivi della testa e del collo o dell'esofago e per cui si prevede mucosite orale o esofagea indotta da radiazioni di grado severo, presentano un rischio elevato di perdita di peso, riduzione di *performance* fisica, disidratazione, riduzione della tolleranza al trattamento e aumento delle interruzioni del trattamento. In situazioni ad alto rischio, quali primitività in sede ipofaringea, tumore T4, genere femminile o radiochemioterapia combinata (92), la NE preventiva (al contrario della NE avviata dopo la comparsa della disfagia) potrebbe mantenere lo stato nutrizionale ed evitare l'interruzione del trattamento. Diversi studi osservazionali, per lo più retrospettivi, hanno osservato un miglioramento del peso corporeo e minore incidenza di riospedalizzazione e interruzioni di trattamento nei pazienti trattati con NE precoce rispetto a quelli con NE successiva alla disfagia o nessuna NE (79, 93). La PEG rispetto alla gastrostomia a posizionamento radiologico (RIG) sembra essere associata a un minor rischio di peritonite e mortalità (94). Tramite PEG, rispetto ai sondini nasogastrici, il peso corporeo può essere mantenuto in misura analoga (95), il rischio di dislocazione della sonda è inferiore (95) e la qualità della vita è verosimilmente migliore (96), mentre i sondini nasogastrici sono associati a minore disfagia (95) e svezzamento più precoce dalla NE al termine della radioterapia (95). I rischi di polmonite e altre infezioni sono sovrapponibili (95).

29) Non è raccomandata la NP come trattamento in generale in corso di radioterapia, ma solo nei casi in cui non è possibile una nutrizione orale/enterale adeguata, e.g. in enteriti da radiazioni o malassorbimento severo. (Raccomandazione C2-6; forza della raccomandazione forte - Livello di evidenza moderato - consenso)

Commento

La radioterapia del distretto testa-collo o della regione pelvica è associata a sintomi GI e perdita di peso fino nell'80% dei pazienti (81, 84, 97). L'utilizzo della NP trova indicazione se la tolleranza alla nutrizione orale/enterale è insufficiente, al fine di fornire gli apporti di energia e nutrienti necessari. E' il caso dell'intolleranza intestinale cronica e severa all'alimentazione (con nausea intrattabile, emesi, dolore addominale, malassorbimento o diarrea) che non può essere ovviata dalla NE. L'insufficienza intestinale si sviluppa in circa il 5% dei casi (32) e in questi pazienti la NP domiciliare rappresenta un'opzione di trattamento ragionevole adottata più frequentemente dell'intervento chirurgico (98).

30) Non ci sono sufficienti dati clinici consistenti per raccomandare la glutamina nella prevenzione di enterite/diarrea indotte da radiazioni, stomatite, esofagite o tossicità cutanea. Raccomandazione C2-4; forza della raccomandazione nessuna - Livello di evidenza basso – consenso

forte)

Commento

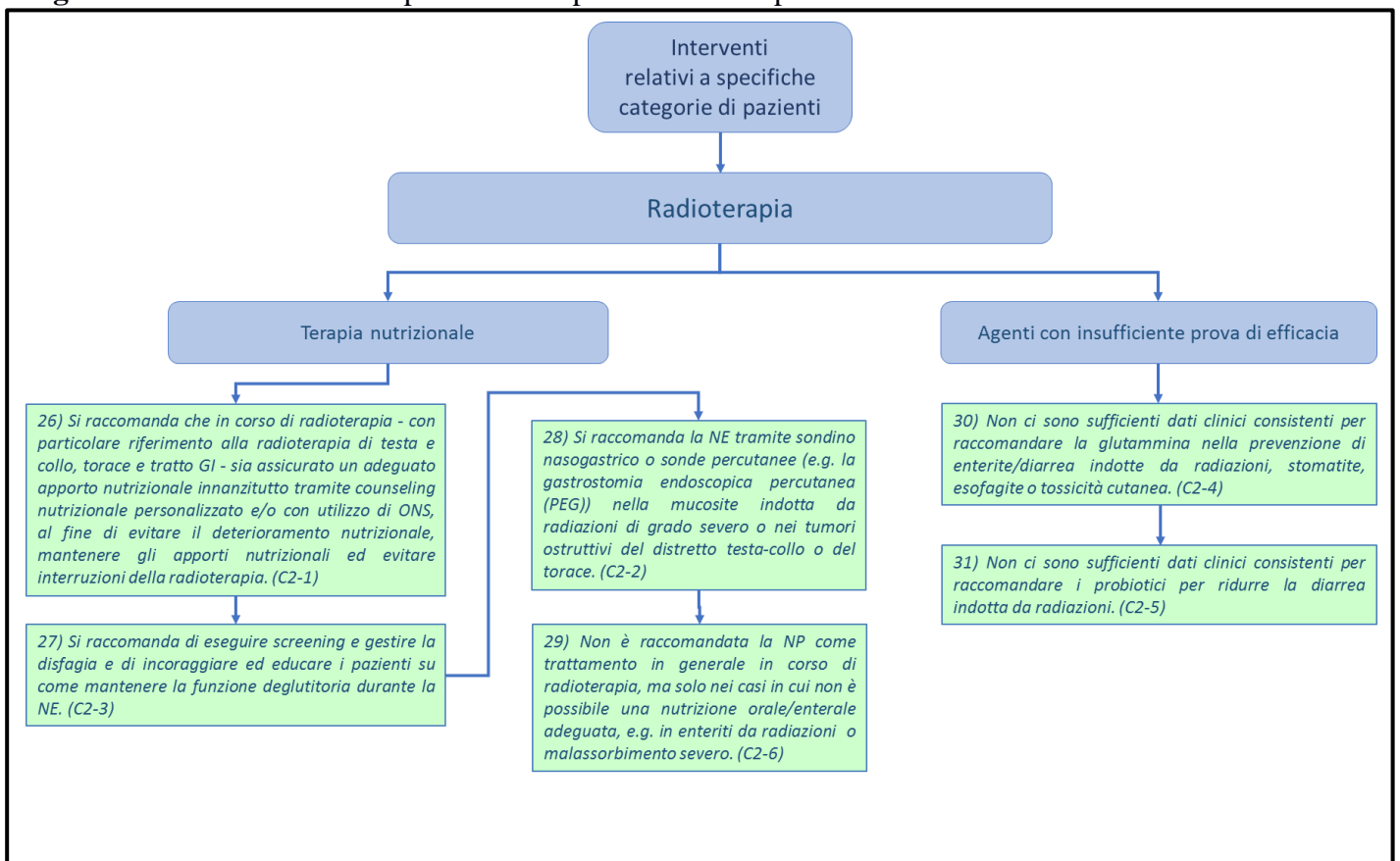
Esistono alcune evidenze di potenziali effetti benefici della glutamina sulla mucosite indotta da radiazioni e tossicità cutanea. Due ristretti studi randomizzati hanno riportato come collutori con glutamina (16 g/die; 17 pazienti) (99) o glutamina per via endovenosa (0,3 g/kg/die; 29 pazienti) (100) hanno ridotto incidenza, severità e durata della mucosite radio-indotta rispetto al placebo (cloruro di sodio). La glutamina è stata associata con tassi di recidive maggiori nei pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche (HSCT) (101); pertanto, la raccomandazione della glutamina richiederà di affrontare questo problema di sicurezza e dati di efficacia più solidi (102).

31) Non ci sono sufficienti dati clinici consistenti per raccomandare i probiotici per ridurre la diarrea indotta da radiazioni. (Raccomandazione C2-5; forza della raccomandazione nessuna - Livello di evidenza basso – consenso forte)

Commento

Esistono alcune indicazioni di effetti protettivi dei probiotici tuttavia, a causa dell'eterogeneità dei dati e della scarsa qualità degli studi, non è possibile formulare alcuna raccomandazione. Inoltre, la sicurezza dell'uso dei probiotici deve essere affrontata in modo appropriato, prima che questi prodotti possano essere raccomandati in pazienti immunocompromessi (103-105).

Figura 6. Interventi relativi a pazienti sottoposti a radioterapia.



2.3 **Oncologia medica: trattamento farmacologico anti-tumorale curativo o palliativo** (Figura 7)

32) Durante il trattamento con farmaci antitumorali, si raccomanda di garantire un adeguato apporto nutrizionale e di mantenere l'attività fisica. (Raccomandazione C3-1; forza della raccomandazione forte - Livello di evidenza molto basso – consenso forte)

Commento

La perdita di peso è un effetto collaterale comune delle terapie mirate ed è stato riportato che gli inibitori delle multichinasi provocano deplezione del muscolo scheletrico (45). Inoltre, una ridotta massa muscolare si è rilevata un fattore di rischio per la tossicità in questi pazienti (106). Infatti la stabilizzazione del peso per pazienti con tumori GI e polmonari è correlata a miglioramenti significativi in termini di sopravvivenza (107, 108). A oggi sono limitati gli studi che dimostrano se questo sia attribuibile al miglioramento dell'apporto nutrizionale o al solo trattamento oncologico.

33) In un paziente sottoposto a trattamento farmacologico antitumorale curativo, se l'apporto di cibo per via orale è insufficiente nonostante counseling e ONS, si raccomanda la NE di supporto o, se questo non è sufficiente o possibile, la NP. (Raccomandazione C3-2; forza della raccomandazione forte - Livello di evidenza molto basso - consenso)

Commento

I dati sulla nutrizione artificiale di supporto rispetto al fabbisogno calorico durante le terapie citostatiche standard sono scarsi. Studi di confronto tra NE e NP hanno messo in luce che la NE è attuabile e, rispetto alla NP, può essere associata a un tasso inferiore di neutropenia (109).

34) Non ci sono sufficienti dati clinici consistenti per raccomandare l'integrazione di glutammina durante la terapia citotossica convenzionale o mirata. (Raccomandazione C3-3; forza della raccomandazione: nessuna - Livello di evidenza: basso – consenso forte)

Commento

Sono stati riportati effetti benefici della supplementazione orale e parenterale di glutammina su infiammazione della mucosa indotta dalla chemioterapia (100), emesi e diarrea (110, 111) e citopenia (112). Una revisione sistematica più recente che ha analizzato 15 studi prospettici e retrospettivi in pazienti oncologici sottoposti a chemio-, radio- o radio-chemioterapia (113) ha messo in luce effetti positivi della glutammina per via orale sulla mucosite in 11 di questi 15 studi. Tra i sei studi prospettici e controllati con placebo, tuttavia, due studi hanno riportato un beneficio della glutammina mentre in quattro studi non è stato osservato alcun effetto (113). Considerando l'eterogeneità di questi dati e la mancanza di informazioni sugli effetti della glutammina sulla risposta del tumore, non è possibile alcuna raccomandazione in merito all'uso terapeutico della glutammina.

2.4 **Oncologia medica: chemioterapia ad alto dosaggio e HSCT**

35) Durante la chemioterapia intensiva e dopo il trapianto di cellule staminali si raccomanda di mantenere l'attività fisica e di garantire un adeguato apporto nutrizionale. Questa necessità potrebbe richiedere la NE e/o la NP. (Raccomandazione C4-1; forza della raccomandazione forte - Livello di evidenza molto basso – consenso forte)

Commento

Molti pazienti candidati a HSCT autologo e soprattutto allogeneico sono malnutriti al momento del ricovero. La radio-/chemioterapia ad alte dosi associata al trattamento e il suo tipico spettro di effetti collaterali, tra cui nausea, emesi, mucosite, diarrea e infezioni, influisce ulteriormente sulla tolleranza all'alimentazione per via orale e i pazienti perdono peso soprattutto nei primi 40 giorni dopo il ricovero (114). Pertanto, i pazienti devono essere sottoposti a *screening* e valutati per la malnutrizione precoce o già presente al momento del ricovero e in seguito monitorati settimanalmente dopo l'HSCT per quanto riguarda congrua assunzione di nutrienti, metabolismo e attività fisica. Se vengono individuate situazioni di deficit, il supporto nutrizionale, inclusi *counseling*, ONS, NE e/o NP, dovrebbe essere iniziato precocemente per evitare o ridurre al minimo l'ulteriore perdita di peso e massa cellulare.

La NP può avere vantaggi specifici in quanto fornisce la possibilità di somministrare miscele di nutrienti selezionati. In pazienti sottoposti a trapianto allogeneico di midollo osseo per neoplasie ematologiche, sono stati osservati tassi inferiori di casi acuti e letali di malattia del trapianto contro l'ospite con regimi di NP ad alto contenuto di acidi grassi a catena lunga (115).

Poiché una serie di fattori sono responsabili di debolezza e perdita muscolare (malattia oncologica sottostante, terapia pre-HSCT, immobilizzazione durante l'HSCT ed effetti collaterali di farmaci come i corticosteroidi), si raccomanda che i pazienti siano incoraggiati e supportati nell'eseguire allenamento muscolare e nell'aumentare la loro attività fisica prima, durante e dopo l'HSCT (116, 117).

36) Se la nutrizione per via orale è insufficiente, si consiglia di preferire la NE alla NP, a meno che non vi sia mucosite grave, emesi incoercibile, ileo, malassorbimento severo, diarrea protratta o malattia del trapianto contro l'ospite con sintomatologia GI. (Raccomandazione C4-2; forza della raccomandazione debole - Livello di evidenza basso – consenso forte)

Commento

La nutrizione artificiale trova indicazione se un paziente non può essere nutrito in misura sufficiente per via orale. Se il tratto intestinale non è compromesso in modo grave, in genere la NE dovrebbe essere preferita. Diversi studi recenti sostengono la preferenza della NE rispetto alla NP nell'HSCT allogeneico (118). I dati mettono in luce una tendenza a un minor numero di complicanze con la NE rispetto alla NP nel corso di questa procedura, specialmente per quanto riguarda le complicanze infettive (118). In seguito all'HSCT autologo, la NP sarà necessaria soltanto in pochi casi. Dopo l'HSCT allogeneico, la NP sarà necessaria più frequentemente e per periodi prolungati a causa di tossicità mucosa di grado severo, infezioni GI e malattia GI da trapianto verso l'ospite.

37) Non ci sono sufficienti dati clinici consistenti per raccomandare una dieta a basso contenuto di batteri in pazienti dopo più di 30 giorni dal trapianto allogeneico. (raccomandazione C4-3; forza della raccomandazione nessuna - Livello di evidenza basso – consenso forte)

Commento

A causa dell'immunosoppressione marcata, e talvolta protratta, indotta dalla chemioterapia, è presente un rischio di infezioni di origine alimentare. Negli anni '80 è stato introdotto l'utilizzo di diete per neutropenia dopo l'HSCT quali mezzo per prevenire l'infezione da parte di organismi che colonizzano il tratto GI (119). Una revisione del database Cochrane ha identificato 619 studi che studiavano diete a bassa carica batterica in corso di neutropenia chemio-indotta, tuttavia tra questi studi ha individuato

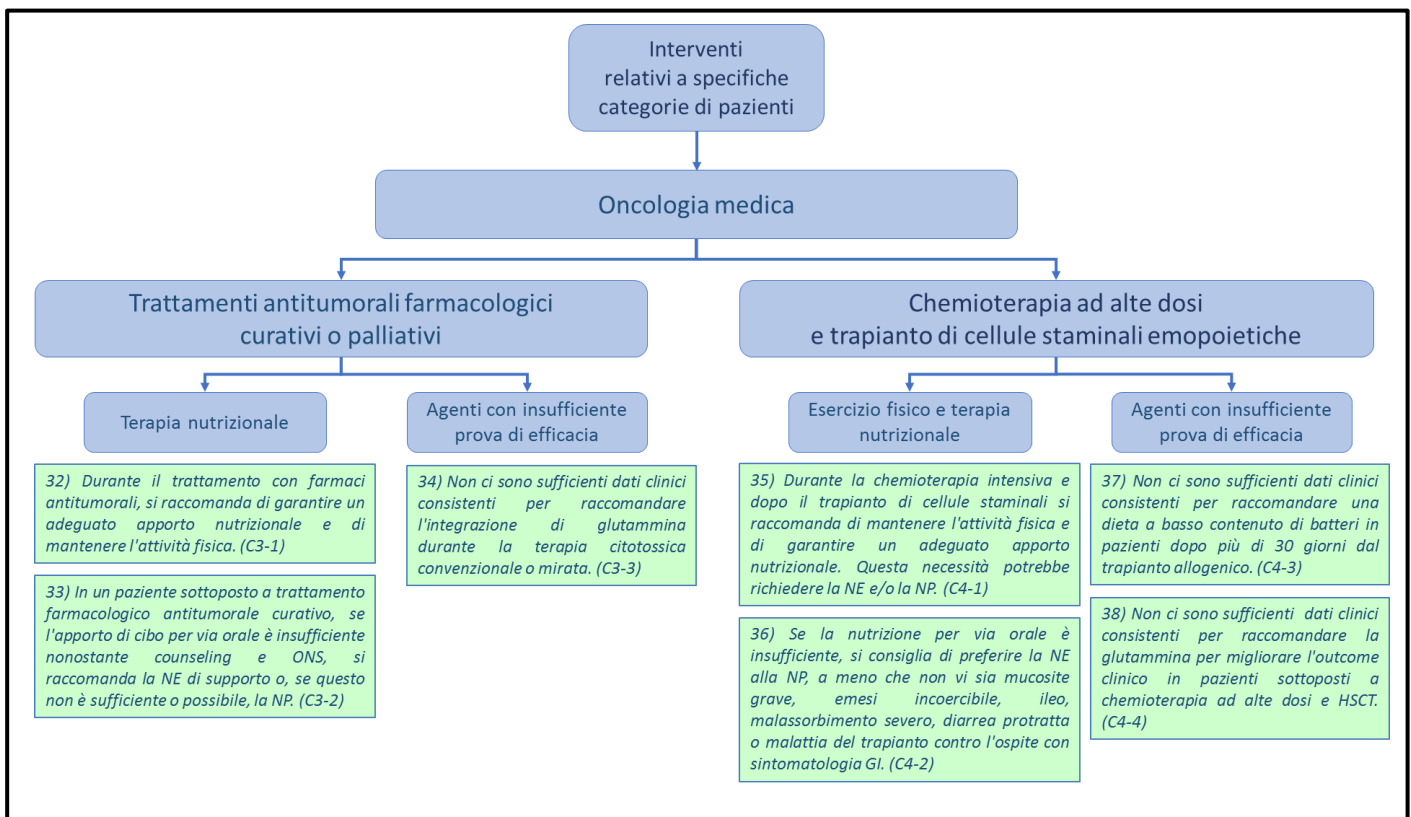
soltanto tre RCT, ciascuno con limitazioni metodologiche e senza che fosse considerata la fase post-neutropenica (120). Gli autori concludevano che non c'erano prove a sostegno dell'adozione di una dieta a basso contenuto di batteri per la prevenzione di infezioni e relative conseguenze (120).

38) Non ci sono sufficienti dati clinici consistenti per raccomandare la glutammina per migliorare l'outcome clinico in pazienti sottoposti a chemioterapia ad alte dosi e HSCT. (Raccomandazione C4-4; forza della raccomandazione nessuna - Livello di evidenza basso – consenso forte)

Commento

Alcuni substrati nutritivi, come la glutammina, possono influenzare meccanismi fisiologici ed è stato ipotizzato che possano proteggere la mucosa intestinale dall'impatto di chemioterapia aggressiva e radioterapia, supportare il ripristino del sistema emopoietico e immunitario dopo terapie citoriduttive, ottimizzare il bilancio azotato e la sintesi proteica muscolare, e potenziare i sistemi antiossidanti (121). Un RCT che confrontava la NP integrata con glutammina con la NP senza glutammina in pazienti sottoposti a trapianto autologo ha riportato una mucosite orale più marcata e maggiori recidive nel gruppo trattato con glutammina (101). Negli ultimi anni, è stato pubblicato soltanto un ulteriore RCT che ha confrontato la supplementazione di glutammina nella NP con la NP standard in 120 bambini con neoplasie ematologiche e l'HSCT non ha influenzato severità o durata della mucosite, attecchimento, malattia del trapianto contro l'ospite, tasso di ricaduta o mortalità (122). Sulla base di queste informazioni, l'uso della glutammina nel trapianto non è raccomandato.

Figura 7. Interventi relativi a pazienti oncologici sottoposti a terapia medica.



2.5 Lungoviventi (Figura 8)

39) Si raccomanda che i lungoviventi praticino attività fisica in modo regolare. (Raccomandazione C5-1; forza della raccomandazione forte - Livello di evidenza basso - consenso)

Commento

Esiste un forte *background* teorico per consigliare ai lungoviventi di impegnarsi in attività fisica. L'attività fisica è una strategia efficace per migliorare la capacità aerobica, la forma fisica e la funzione nei lungoviventi (43, 123, 124) (RCT e meta-analisi; evidenze di alto grado). Diversi studi osservazionali hanno dimostrato come l'attività fisica è associata a un ridotto tasso di recidiva e mortalità tra i sopravvissuti al cancro al seno e al colon, tuttavia, attualmente non vi sono prove sufficienti in merito all'associazione tra attività fisica e mortalità per i sopravvissuti ad altri tumori (125-127) (Sopravvivenza globale: prova di basso grado). I risultati preliminari di studi randomizzati sull'attività fisica suggeriscono modificazioni benefiche nei livelli di insulina circolante, nelle vie insulino-relate e negli indici infiammatori (127).

40) Nei lungoviventi, si raccomanda di mantenere un peso salutare (BMI 18,5-25 kg/m²) e uno stile di vita sano, che comprende il mantenersi fisicamente attivi e una dieta a base di verdura, frutta e cereali integrali e povera in grassi saturi, carne rossa e alcool. (Raccomandazione C5-2; forza della raccomandazione forte - Livello di evidenza basso – consenso forte)

Commento

I lungoviventi dovrebbero mantenere un peso sano ed evitare un aumento di peso eccessivo per tutta la vita bilanciando l'apporto calorico con l'attività fisica. I sopravvissuti in sovrappeso o obesi dovrebbero tentare di ridurre il peso fino al raggiungimento di un BMI salutare. Obesità e sindrome metabolica potrebbero essere fattori di rischio indipendenti per recidiva e ridotta sopravvivenza in pazienti con carcinoma mammario e gastrico (128). L'elevato consumo di carne rossa (manzo, maiale, montone) è associato a un aumento del rischio di cancro al seno (129) e alla mortalità complessiva per cancro (130). Non è definito se gli alimenti di origine vegetale influenzino il tasso di recidiva di cancro, in particolare, il consumo di verdura e frutta esplica effetti protettivi limitati contro le forme di cancro associate al fumo o all'alcool (131). Pertanto, una dieta ricca in frutta e verdura dovrebbe essere raccomandata ai sopravvissuti al cancro. Pierce et al hanno riportato una riduzione del tasso di recidive di cancro al seno solo in donne con un elevato consumo di alimenti di origine vegetale in combinazione con un'attività fisica moderata regolare rispetto alle donne con minore attività fisica e/o minore consumo di frutta e verdura (132).

2.6 Pazienti con tumore avanzato fuori area terapeutica (contesto palliativo)

41) Si raccomanda di sottoporre tutti i pazienti con cancro avanzato a screening di routine per apporto nutrizionale insufficiente, perdita di peso e ridotto BMI e, se identificati a rischio, di valutare ulteriormente questi pazienti sia per i sintomi d'impatto nutrizionale trattabili sia per alterazioni metaboliche. (Raccomandazione C6-1; forza della raccomandazione forte - Livello di evidenza basso - consenso)

Commento

I pazienti con cancro avanzato possono avere un'aspettativa di vita variabile da diversi mesi a diversi anni. In questi pazienti, deficit nello stato nutrizionale possono compromettere *performance* fisiche, qualità della vita, tolleranza ai trattamenti antitumorali e sopravvivenza. Nei pazienti con una sopravvivenza attesa più breve, alleviare i sintomi d'impatto nutrizionale può attenuare il peso della

malattia (133). Si raccomanda di procedere con lo *screening* e la valutazione nei pazienti con cancro avanzato come descritto nella sezione 1.1.

42) Si raccomanda di proporre e mettere in atto interventi nutrizionali nei pazienti con cancro avanzato solo dopo aver considerato con il paziente la prognosi della malattia oncologica e sia il beneficio atteso in termini di qualità di vita, e potenzialmente di sopravvivenza, sia la gravosità associata al trattamento nutrizionale. (Raccomandazione C6-2; forza della raccomandazione forte - Livello di evidenza basso - consenso)

Commento

Il beneficio del supporto nutrizionale nei pazienti con cancro avanzato dovrebbe essere attentamente considerato, tenendo in considerazione tutti gli aspetti rilevanti, inclusa la prognosi di malattia (134, 135). La sopravvivenza attesa è il fattore più rilevante. Se la sopravvivenza attesa è di diversi mesi o anni, la terapia nutrizionale dovrebbe essere messa in atto con l'obiettivo di garantire un apporto congruo di energia e proteine, ridurre le alterazioni metaboliche e mantenere adeguati *performance status* e qualità di vita soggettiva. Se un paziente in questo gruppo prognostico non è in grado di alimentarsi per os, la nutrizione artificiale può migliorare la sopravvivenza (32), tuttavia l'evidenza è debole (rif. Tobberup R et al 2019). Se la sopravvivenza attesa è compresa tra poche e diverse settimane, gli interventi dovrebbero essere non invasivi e mirati principalmente a un sostegno psicosociale ed esistenziale. I pazienti con una prognosi relativamente buona e una sopravvivenza complessiva attesa di almeno diversi mesi (135), così come i pazienti con bassa attività tumorale e nessuna reazione infiammatoria (PCR <10 mg/ dl) (134) dovrebbero ricevere un adeguato *counseling* e supporto nutrizionale, comprensivi di nutrizione orale, enterale o, se necessario, NP o combinazioni di queste. Il *performance status* non dovrebbe influenzare il processo decisionale a favore o meno del supporto nutrizionale in questi pazienti se il *performance status* è considerato basso a causa del ridotto apporto nutrizionale e di una malattia non rapidamente progressiva. I pazienti che, nonostante la terapia oncologica, presentano una malattia rapidamente progressiva, un'attivazione infiammatoria sistemica e/o un *performance status* secondo la classificazione della Eastern Co-operative of Oncology Group (ECOG) ≥ 3 , hanno minori probabilità di beneficiare del supporto nutrizionale. Esiste accordo sul fatto che la nutrizione artificiale in misura incondizionata in tutti i pazienti sottoposti a terapia antitumorale sia associata nel complesso a più svantaggi che benefici (136, 137).

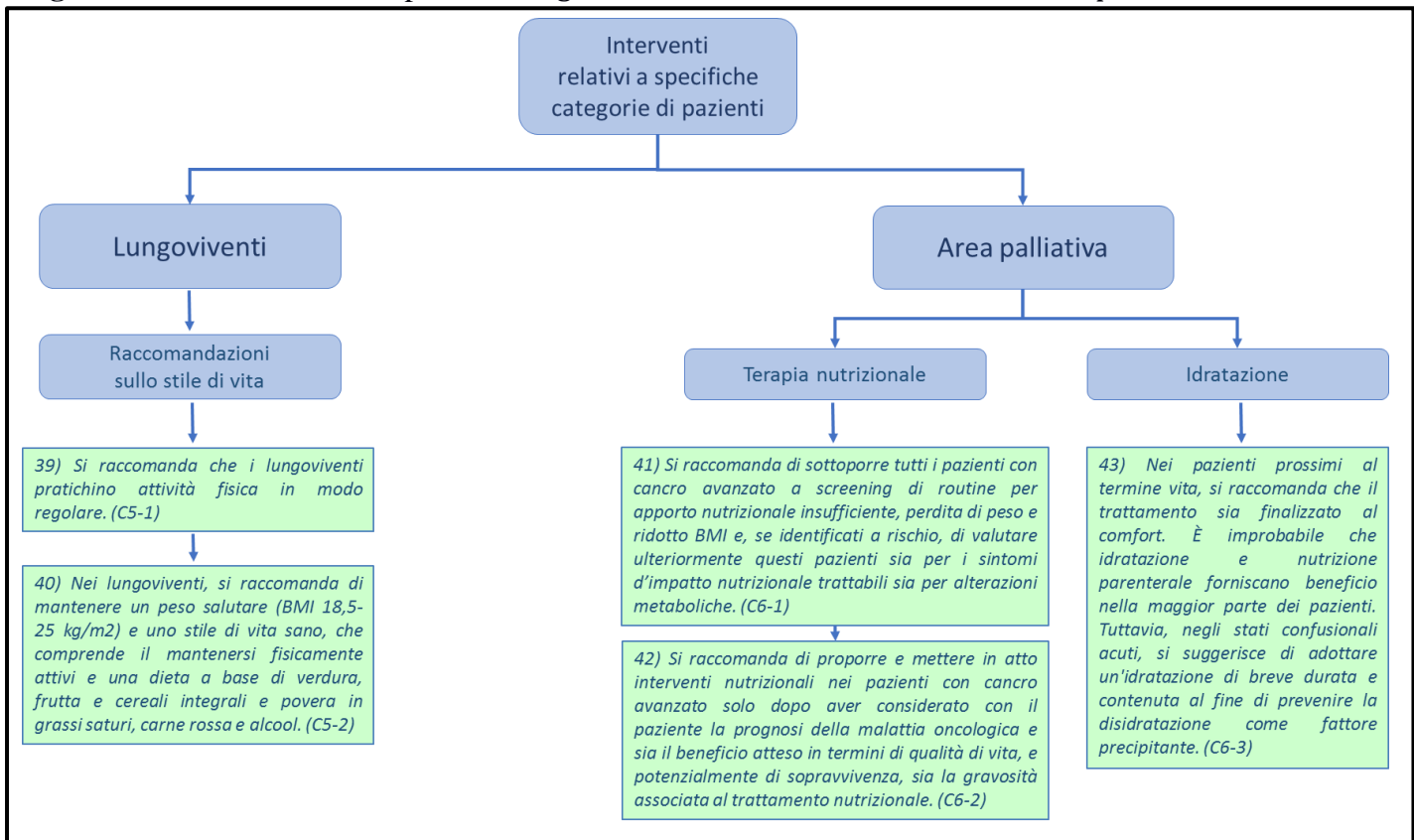
43) Nei pazienti prossimi al termine vita, si raccomanda che il trattamento sia finalizzato al comfort. È improbabile che idratazione e nutrizione parenterale forniscano beneficio nella maggior parte dei pazienti. Tuttavia, negli stati confusionali acuti, si suggerisce di adottare un'idratazione di breve durata e contenuta al fine di prevenire la disidratazione come fattore precipitante. (Raccomandazione C6-3; forza della raccomandazione forte - Livello di evidenza basso - consenso forte)

Commento

Il supporto nutrizionale nelle ultime settimane di vita è di scarso o nullo beneficio dal momento che non risulterà in alcun beneficio funzionale o di *comfort* per il paziente. Infatti, nell'ipometabolismo terminale, i normali apporti di energia e substrati possono essere eccessive e indurre *distress* metabolico. Tuttavia, non di rado, parenti e *caregivers* possono richiedere la nutrizione artificiale o l'idratazione per i malati terminali (138). È necessario spiegare come l'obiettivo sia il *comfort* e illustrare i pro e i contro di un trattamento nutrizionale continuativo con pazienti, membri della famiglia e assistenti alle cure (139). La fame è rara nei pazienti prossimi al decesso e quantità minime di cibo desiderato possono fornire un *comfort* appropriato (140). Un paziente che è stato classificato

come prossimo al decesso ma vigile e con appetenza potrebbe essere stato inquadrato in modo erroneo. In questi casi, il paziente deve essere rivalutato e può richiedere un trattamento. L'idratazione di *routine* non ha mostrato alcun miglioramento (138) o solo effetti limitati (139, 141) su sintomi e qualità di vita in pazienti oncologici prossimi al decesso (139, 141, 142). Nel paziente prossimo al decesso, l'idratazione parenterale può essere impiegata nel tentativo di migliorare o mantenere lo stato cognitivo. L'idratazione parenterale non dovrebbe essere usata per alleviare la sete o la secchezza orale (spesso causata da farmaci come gli oppioidi) (139); le misure di igiene orale sono efficaci per attenuare la sintomatologia di questi pazienti (140).

Figura 8. Interventi relativi a pazienti lungoviventi e con cancro avanzato in area palliativa.



Conflitti d'interesse: Nessun conflitto d'interesse.

Ringraziamenti: La stesura di queste linee guida è stata supportata da ESPEN, EPAAC e UEG.

Riferimenti bibliografici

1. Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, et al. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in cancer. *Clin Nutr.* 2021.
2. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr.* 2017;36:11-48.
3. Preiser J-C, Schneider SM. ESPEN disease-specific guideline framework. *Clin Nutr.* 2011;30:549-52.
4. Knox LS, Crosby LO, Feurer ID, Buzby GP, Miller CL, Mullen JL. Energy expenditure in malnourished cancer patients. *Ann Surg.* 1983;197:152-62.
5. Bosaeus I, Daneryd P, Svanberg E, Lundholm K. Dietary intake and resting energy expenditure in relation to weight loss in unselected cancer patients. *Int J Cancer.* 2001;93:380-3.
6. Cao DX, Wu GH, Zhang B, Quan YJ, Wei J, Jin H, et al. Resting energy expenditure and body composition in patients with newly detected cancer. *Clin Nutr.* 2010;29:72-7.
7. Gibney E, Elia M, Jebb SA, Murgatroyd P, Jennings G. Total energy expenditure in patients with small-cell lung cancer: results of a validated study using the bicarbonate-urea method. *Metabolism.* 1997;46:1412-7.
8. Moses AW, Slater C, Preston T, Barber MD, Fearon KC. 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.
9. MacDonald AJ, Johns N, Stephens N, Greig C, Ross JA, Small AC, et al. Habitual Myofibrillar Protein Synthesis Is Normal in Patients with Upper GI Cancer Cachexia. *Clin Cancer Res.* 2015;21:1734-40.
10. Deutz NE, Safar A, Schutzler S, Memelink R, Ferrando A, Spencer H, et al. Muscle protein synthesis in cancer patients can be stimulated with a specially formulated medical food. *Clin Nutr.* 2011;30:759-68.
11. Hunter DC, Weintraub M, Blackburn GL, Bistran BR. Branched chain amino acids as the protein component of parenteral nutrition in cancer cachexia. *Br J Surg.* 1989;76:149-53.
12. Tayek JA, Bistran BR, Hehir DJ, Martin R, Moldawer LL, Blackburn GL. Improved protein kinetics and albumin synthesis by branched chain amino acid-enriched total parenteral nutrition in cancer cachexia. A prospective randomized crossover trial. *Cancer.* 1986;58:147-57.
13. Horneber M, Bueschel G, Dennert G, Less D, Ritter E, Zwahlen M. How many cancer patients use complementary and alternative medicine: a systematic review and metaanalysis. *Integr Cancer Ther.* 2012;11:187-203.
14. Łuczyńska A, Kaaks R, Rohrmann S, Becker S, Linseisen J, Buijsse B, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and lymphoma risk: results of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr.* 2013;98:827-38.
15. Bolland MJ, Grey A, Gamble GD, Reid IR. The effect of vitamin D supplementation on skeletal, vascular, or cancer outcomes: a trial sequential meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2:307-20.
16. Autier P, Boniol M, Pizot C, Mullie P. Vitamin D status and ill health: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2:76-89.

17. Wang L, Sesso HD, Glynn RJ, Christen WG, Bubes V, Manson JE, et al. Vitamin E and C supplementation and risk of cancer in men: posttrial follow-up in the Physicians' Health Study II randomized trial. *Am J Clin Nutr.* 2014;100:915-23.
18. Klein EA, Thompson IM, Jr., Tangen CM, Crowley JJ, Lucia MS, Goodman PJ, et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA.* 2011;306:1549-56.
19. Waterhouse C, Kemperman JH. Carbohydrate metabolism in subjects with cancer. *Cancer Res.* 1971;31:1273-8.
20. Körber J, Pricelius S, Heidrich M, Müller MJ. Increased lipid utilization in weight losing and weight stable cancer patients with normal body weight. *Eur J Clin Nutr.* 1999;53:740-5.
21. Baldwin C, Spiro A, Ahern R, Emery PW. Oral nutritional interventions in malnourished patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104:371-85.
22. Bourdel-Marchasson I, Blanc-Bisson C, Doussau A, Germain C, Blanc JF, Dauba J, et al. Nutritional advice in older patients at risk of malnutrition during treatment for chemotherapy: a two-year randomized controlled trial. *PLoS One.* 2014;9:e108687.
23. Langius JA, Zandbergen MC, Eerenstein SE, van Tulder MW, Leemans CR, Kramer MH, et al. Effect of nutritional interventions on nutritional status, quality of life and mortality in patients with head and neck cancer receiving (chemo)radiotherapy: a systematic review. *Clin Nutr.* 2013;32:671-8.
24. Baldwin C, Spiro A, McGough C, Norman AR, Gillbanks A, Thomas K, et al. Simple nutritional intervention in patients with advanced cancers of the gastrointestinal tract, non-small cell lung cancers or mesothelioma and weight loss receiving chemotherapy: a randomised controlled trial. *J Hum Nutr Diet.* 2011;24:431-40.
25. Dansinger ML, Gleason JA, Griffith JL, Selker HP, Schaefer EJ. Comparison of the Atkins, Ornish, Weight Watchers, and Zone diets for weight loss and heart disease risk reduction: a randomized trial. *JAMA.* 2005;293:43-53.
26. Rieger J, Bähr O, Maurer GD, Hattingen E, Franz K, Brucker D, et al. ERGO: a pilot study of ketogenic diet in recurrent glioblastoma. *Int J Oncol.* 2014;44:1843-52.
27. Schmidt M, Pfetzer N, Schwab M, Strauss I, Kämmerer U. Effects of a ketogenic diet on the quality of life in 16 patients with advanced cancer: A pilot trial. *Nutr Metab (Lond).* 2011;8:54.
28. de Groot S, Vreeswijk MP, Welters MJ, Gravesteijn G, Boei JJ, Jochems A, et al. The effects of short-term fasting on tolerance to (neo) adjuvant chemotherapy in HER2-negative breast cancer patients: a randomized pilot study. *BMC Cancer.* 2015;15:652.
29. Safdie FM, Dorff T, Quinn D, Fontana L, Wei M, Lee C, et al. Fasting and cancer treatment in humans: A case series report. *Aging (Albany N Y).* 2009;1:988-1007.
30. Corry J, Poon W, McPhee N, Milner A, Cruickshank D, Porceddu S, et al. Randomized study of percutaneous endoscopic gastrostomy versus nasogastric tubes for enteral feeding in head and neck cancer patients treated with (chemo) radiation. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2008;52:503-10.
31. Nugent B, Parker MJ, McIntyre IA. Nasogastric tube feeding and percutaneous endoscopic gastrostomy tube feeding in patients with head and neck cancer. *J Hum Nutr Diet.* 2010;23:277-84.

32. Bozzetti F, Santarpia L, Pironi L, Thul P, Klek S, Gavazzi C, 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.
33. Brennan MF, Pisters PW, Posner M, Quesada O, Shike M. A prospective randomized trial of total parenteral nutrition after major pancreatic resection for malignancy. *Ann Surg.* 1994;220:436-41; discussion 41-4.
34. Scolapio JS, Ukleja A, Burnes JU, Kelly DG. Outcome of patients with radiation enteritis treated with home parenteral nutrition. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:662-6.
35. Sheth CH, Sharp S, Walters ER. Enteral feeding in head and neck cancer patients at a UK cancer centre. *J Hum Nutr Diet.* 2013;26:421-8.
36. Staun M, Hebuterne X, Shaffer J, Haderslev KV, Bozzetti F, Pertkiewicz M, et al. Management of intestinal failure in Europe. A questionnaire based study on the incidence and management. *Dyn Med.* 2007;6:7.
37. Orrevall Y, Tishelman C, Permert J, Lundström S. A national observational study of the prevalence and use of enteral tube feeding, parenteral nutrition and intravenous glucose in cancer patients enrolled in specialized palliative care. *Nutrients.* 2013;5:267-82.
38. Ruggeri E, Agostini F, Fettucciari L, Giannantonio M, Pironi L, Pannuti F. Home artificial nutrition in advanced cancer patients. *Tumori.* 2013;99:218-24.
39. Fan BG. Parenteral nutrition prolongs the survival of patients associated with malignant gastrointestinal obstruction. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2007;31:508-10.
40. 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.
41. Oldervoll LM, Loge JH, Lydersen S, Paltiel H, Asp MB, Nygaard UV, et al. Physical exercise for cancer patients with advanced disease: a randomized controlled trial. *Oncologist.* 2011;16:1649-57.
42. Fong DY, Ho JW, Hui BP, Lee AM, Macfarlane DJ, Leung SS, et al. Physical activity for cancer survivors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2012;344:e70.
43. Speck RM, Courneya KS, Mâsse LC, Duval S, Schmitz KH. An update of controlled physical activity trials in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Surviv.* 2010;4:87-100.
44. Stene GB, Helbostad JL, Balstad TR, Riphagen, II, Kaasa S, Oldervoll LM. Effect of physical exercise on muscle mass and strength in cancer patients during treatment--a systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2013;88:573-93.
45. Antoun S, Birdsell L, Sawyer MB, Venner P, Escudier B, Baracos VE. Association of skeletal muscle wasting with treatment with sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma: results from a placebo-controlled study. *J Clin Oncol.* 2010;28:1054-60.
46. Awad S, Tan BH, Cui H, Bhalla A, Fearon KC, Parsons SL, et al. Marked changes in body composition following neoadjuvant chemotherapy for oesophagogastric cancer. *Clin Nutr.* 2012;31:74-7.
47. Kortebein P, Ferrando A, Lombeida J, Wolfe R, Evans WJ. Effect of 10 days of bed rest on skeletal muscle in healthy older adults. *JAMA.* 2007;297:1772-4.

48. Moertel CG, Schutt AJ, Reitemeier RJ, Hahn RG. Corticosteroid therapy of preterminal gastrointestinal cancer. *Cancer*. 1974;33:1607-9.
49. 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.
50. 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;2013:Cd004310.
51. Yavuzsen T, Davis MP, Walsh D, LeGrand S, Lagman R. Systematic review of the treatment of cancer-associated anorexia and weight loss. *J Clin Oncol*. 2005;23:8500-11.
52. 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;2007:Cd004597.
53. Colomer R, Moreno-Nogueira JM, García-Luna PP, García-Peris P, García-de-Lorenzo 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.
54. de Aguiar Pastore Silva J, Emilia de Souza Fabre M, Waitzberg DL. Omega-3 supplements for patients in chemotherapy and/or radiotherapy: A systematic review. *Clin Nutr*. 2015;34:359-66.
55. Ghoreishi Z, Esfahani A, Djazayeri A, Djalali M, Golestan B, Ayromlou H, et al. Omega-3 fatty acids are protective against paclitaxel-induced peripheral neuropathy: a randomized double-blind placebo controlled trial. *BMC Cancer*. 2012;12:355.
56. Sánchez-Lara K, Turcott JG, Juárez-Hernández E, Nuñez-Valencia C, Villanueva G, Guevara P, et al. Effects of an oral nutritional supplement containing eicosapentaenoic acid on nutritional and clinical outcomes in patients with advanced non-small cell lung cancer: randomised trial. *Clin Nutr*. 2014;33:1017-23.
57. Bruera E, Strasser F, Palmer JL, Willey J, Calder K, Amyotte G, et al. Effect of fish oil on appetite and other symptoms in patients with advanced cancer and anorexia/cachexia: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Oncol*. 2003;21:129-34.
58. 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.
59. Bruera E, Belzile M, Neumann C, Harsanyi Z, Babul N, Darke A. A double-blind, crossover study of controlled-release metoclopramide and placebo for the chronic nausea and dyspepsia of advanced cancer. *J Pain Symptom Manage*. 2000;19:427-35.
60. Bruera ED, Maceachern TJ, Spachynski K, Legatt DF, MacDonald RN, Babul N, et al. Comparison of the efficacy, safety, and pharmacokinetics of controlled release and immediate release metoclopramide for the management of chronic nausea in patients with advanced cancer. *Cancer*. 1994;74:3204-11.
61. Winter A, MacAdams J, Chevalier S. Normal protein anabolic response to hyperaminoacidemia in insulin-resistant patients with lung cancer cachexia. *Clin Nutr*. 2012;31:765-73.
62. Lundholm K, Körner U, Gunnebo L, Sixt-Ammilon P, Fouladiun M, Daneryd P, et al. Insulin treatment in cancer cachexia: effects on survival, metabolism, and physical functioning. *Clin Cancer Res*. 2007;13:2699-706.

63. Berk L, James J, Schwartz A, Hug E, Mahadevan A, Samuels M, et al. 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.
64. Lai V, George J, Richey L, Kim HJ, Cannon T, Shores C, et al. Results of a pilot study of the effects of celecoxib on cancer cachexia in patients with cancer of the head, neck, and gastrointestinal tract. *Head Neck*. 2008;30:67-74.
65. Madeddu C, Dessì M, Panzone F, Serpe R, Antoni G, Cau MC, et al. 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.
66. McMillan DC, Wigmore SJ, Fearon KC, O'Gorman P, Wright CE, McArdle CS. A prospective randomized study of megestrol acetate and ibuprofen in gastrointestinal cancer patients with weight loss. *Br J Cancer*. 1999;79:495-500.
67. Reid J, Mills M, Cantwell M, Cardwell CR, Murray LJ, Donnelly M. Thalidomide for managing cancer cachexia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2012:Cd008664.
68. Solheim TS, Fearon KC, Blum D, Kaasa S. Non-steroidal anti-inflammatory treatment in cancer cachexia: a systematic literature review. *Acta Oncol*. 2013;52:6-17.
69. Strasser F, Luftner D, Possinger K, Ernst G, Ruhstaller T, Meissner W, et al. 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.
70. Brisbois TD, de Kock IH, Watanabe SM, Mirhosseini M, Lamoureux DC, Chasen M, et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol may palliate altered chemosensory perception in cancer patients: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Ann Oncol*. 2011;22:2086-93.
71. Burney BO, Hayes TG, Smiechowska J, Cardwell G, Papusha V, Bhargava P, et al. Low testosterone levels and increased inflammatory markers in patients with cancer and relationship with cachexia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:E700-9.
72. Chlebowski RT, Herrold J, Ali I, Oktay E, Chlebowski JS, Ponce AT, et al. Influence of nandrolone decanoate on weight loss in advanced non-small cell lung cancer. *Cancer*. 1986;58:183-6.
73. Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, Mailliard JA, Krook JE, Wilwerding MB, et al. Randomized comparison of megestrol acetate versus dexamethasone versus fluoxymesterone for the treatment of cancer anorexia/cachexia. *J Clin Oncol*. 1999;17:3299-306.
74. Beattie AH, Prach AT, Baxter JP, Pennington CR. A randomised controlled trial evaluating the use of enteral nutritional supplements postoperatively in malnourished surgical patients. *Gut*. 2000;46:813-8.
75. Mortensen K, Nilsson M, Slim K, Schäfer M, Mariette C, Braga M, et al. Consensus guidelines for enhanced recovery after gastrectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. *Br J Surg*. 2014;101:1209-29.
76. Group. VATPNCS. Perioperative total parenteral nutrition in surgical patients. *N Engl J Med*. 1991;325:525-32.

77. Marimuthu K, Varadhan KK, Ljungqvist O, Lobo DN. A meta-analysis of the effect of combinations of immune modulating nutrients on outcome in patients undergoing major open gastrointestinal surgery. *Ann Surg.* 2012;255:1060-8.
78. Bozzetti F, Cozzaglio L, Gavazzi C, Bidoli P, Bonfanti G, Montalto F, et al. Nutritional support in patients with cancer of the esophagus: impact on nutritional status, patient compliance to therapy, and survival. *Tumori.* 1998;84:681-6.
79. Fietkau R, Iro H, Sailer D, Sauer R. Percutaneous endoscopically guided gastrostomy in patients with head and neck cancer. *Recent Results Cancer Res.* 1991;121:269-82.
80. Isenring EA, Capra S, Bauer JD. Nutrition intervention is beneficial in oncology outpatients receiving radiotherapy to the gastrointestinal or head and neck area. *Br J Cancer.* 2004;91:447-52.
81. Lee JH, Machtay M, Unger LD, Weinstein GS, Weber RS, Chalian AA, et al. Prophylactic gastrostomy tubes in patients undergoing intensive irradiation for cancer of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998;124:871-5.
82. Nayel H, el-Ghoneimy E, el-Haddad S. Impact of nutritional supplementation on treatment delay and morbidity in patients with head and neck tumors treated with irradiation. *Nutrition.* 1992;8:13-8.
83. Nugent B, Lewis S, O'Sullivan JM. Enteral feeding methods for nutritional management in patients with head and neck cancers being treated with radiotherapy and/or chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013:Cd007904.
84. Odelli C, Burgess D, Bateman L, Hughes A, Ackland S, Gillies J, et al. Nutrition support improves patient outcomes, treatment tolerance and admission characteristics in oesophageal cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2005;17:639-45.
85. Paccagnella A, Morello M, Da Mosto MC, Baruffi C, Marcon ML, Gava A, et al. Early nutritional intervention improves treatment tolerance and outcomes in head and neck cancer patients undergoing concurrent chemoradiotherapy. *Support Care Cancer.* 2010;18:837-45.
86. Thiel HJ, Fietkau R, Sauer R. Malnutrition and the role of nutritional support for radiation therapy patients. *Recent Results Cancer Res.* 1988;108:205-26.
87. Tyldesley S, Sheehan F, Munk P, Tsang V, Skarsgard D, Bowman CA, et al. The use of radiologically placed gastrostomy tubes in head and neck cancer patients receiving radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996;36:1205-9.
88. van den Berg MG, Rasmussen-Conrad EL, van Nispen L, van Binsbergen JJ, Merckx MA. A prospective study on malnutrition and quality of life in patients with head and neck cancer. *Oral Oncol.* 2008;44:830-7.
89. van den Berg MG, Rasmussen-Conrad EL, Wei KH, Lintz-Luidens H, Kaanders JH, Merckx MA. Comparison of the effect of individual dietary counselling and of standard nutritional care on weight loss in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy. *Br J Nutr.* 2010;104:872-7.
90. Khalid U, McGough C, Hackett C, Blake P, Harrington KJ, Khoo VS, et al. A modified inflammatory bowel disease questionnaire and the Vaizey Incontinence questionnaire are more sensitive measures of acute gastrointestinal toxicity during pelvic radiotherapy than RTOG grading. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;64:1432-41.

91. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Camilo M. Individualized nutrition intervention is of major benefit to colorectal cancer patients: long-term follow-up of a randomized controlled trial of nutritional therapy. *Am J Clin Nutr.* 2012;96:1346-53.
92. Mekhail TM, Adelstein DJ, Rybicki LA, Larto MA, Saxton JP, Lavertu P. Enteral nutrition during the treatment of head and neck carcinoma: is a percutaneous endoscopic gastrostomy tube preferable to a nasogastric tube? *Cancer.* 2001;91:1785-90.
93. Daly JM, Hearne B, Dunaj J, LePorte B, Vikram B, Strong E, et al. Nutritional rehabilitation in patients with advanced head and neck cancer receiving radiation therapy. *Am J Surg.* 1984;148:514-20.
94. Trotti A, Bellm LA, Epstein JB, Frame D, Fuchs HJ, Gwede CK, et al. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. *Radiother Oncol.* 2003;66:253-62.
95. Wang J, Liu M, Liu C, Ye Y, Huang G. Percutaneous endoscopic gastrostomy versus nasogastric tube feeding for patients with head and neck cancer: a systematic review. *J Radiat Res.* 2014;55:559-67.
96. Lees J. Nasogastric and percutaneous endoscopic gastrostomy feeding in head and neck cancer patients receiving radiotherapy treatment at a regional oncology unit: a two year study. *Eur J Cancer Care (Engl).* 1997;6:45-9.
97. Henson CC, Burden S, Davidson SE, Lal S. Nutritional interventions for reducing gastrointestinal toxicity in adults undergoing radical pelvic radiotherapy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013:Cd009896.
98. Kalaiselvan R, Theis VS, Dibb M, Teubner A, Anderson ID, Shaffer JL, et al. Radiation enteritis leading to intestinal failure: 1994 patient-years of experience in a national referral centre. *Eur J Clin Nutr.* 2014;68:166-70.
99. Huang EY, Leung SW, Wang CJ, Chen HC, Sun LM, Fang FM, et al. Oral glutamine to alleviate radiation-induced oral mucositis: a pilot randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;46:535-9.
100. Cerchiatti LC, Navigante AH, Lutteral MA, Castro MA, Kirchuk R, Bonomi M, et al. Double-blinded, placebo-controlled trial on intravenous L-alanyl-L-glutamine in the incidence of oral mucositis following chemoradiotherapy in patients with head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65:1330-7.
101. Pytlík R, Benes P, Patorková M, Chocenská E, Gregora E, Procházka B, et al. Standardized parenteral alanyl-glutamine dipeptide supplementation is not beneficial in autologous transplant patients: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *Bone Marrow Transplant.* 2002;30:953-61.
102. Crowther M, Avenell A, Culligan DJ. Systematic review and meta-analyses of studies of glutamine supplementation in haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2009;44:413-25.
103. Gibson RJ, Keefe DM, Lalla RV, Bateman E, Blijlevens N, Fijlstra M, et al. Systematic review of agents for the management of gastrointestinal mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer.* 2013;21:313-26.
104. Hamad A, Fragkos KC, Forbes A. A systematic review and meta-analysis of probiotics for the management of radiation induced bowel disease. *Clin Nutr.* 2013;32:353-60.

105. Wedlake LJ, Shaw C, Whelan K, Andreyev HJ. Systematic review: the efficacy of nutritional interventions to counteract acute gastrointestinal toxicity during therapeutic pelvic radiotherapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37:1046-56.
106. Massicotte MH, Borget I, Broutin S, Baracos VE, Leboulleux S, Baudin E, et al. Body composition variation and impact of low skeletal muscle mass in patients with advanced medullary thyroid carcinoma treated with vandetanib: results from a placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:2401-8.
107. Andreyev H, Norman A, Oates J, Cunningham D. Why do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancies? *Eur J Cancer.* 1998;34:503-9.
108. Ross PJ, Ashley S, Norton A, Priest K, Waters JS, Eisen T, et al. Do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for lung cancers? *Br J Cancer.* 2004;90:1905-11.
109. Miyata H, Yano M, Yasuda T, Hamano R, Yamasaki M, Hou E, et al. Randomized study of clinical effect of enteral nutrition support during neoadjuvant chemotherapy on chemotherapy-related toxicity in patients with esophageal cancer. *Clin Nutr.* 2012;31:330-6.
110. Li Y, Ping X, Yu B, Liu F, Ni X, Li J. Clinical trial: prophylactic intravenous alanyl-glutamine reduces the severity of gastrointestinal toxicity induced by chemotherapy--a randomized crossover study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30:452-8.
111. Sun J, Wang H, Hu H. Glutamine for chemotherapy induced diarrhea: a meta-analysis. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2012;21:380-5.
112. Sornsuvit C, Komindr S, Chuncharunee S, Wanikiat P, Archararit N, Santanirand P. Pilot Study: effects of parenteral glutamine dipeptide supplementation on neutrophil functions and prevention of chemotherapy-induced side-effects in acute myeloid leukaemia patients. *J Int Med Res.* 2008;36:1383-91.
113. Sayles C, Hickerson SC, Bhat RR, Hall J, Garey KW, Trivedi MV. Oral Glutamine in Preventing Treatment-Related Mucositis in Adult Patients With Cancer: A Systematic Review. *Nutr Clin Pract.* 2016;31:171-9.
114. Urbain P, Birlinger J, Lambert C, Finke J, Bertz H, Biesalski HK. Longitudinal follow-up of nutritional status and its influencing factors in adults undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2013;48:446-51.
115. Muscaritoli M, Conversano L, Torelli GF, Arcese W, Capria S, Cangiano C, et al. Clinical and metabolic effects of different parenteral nutrition regimens in patients undergoing allogeneic bone marrow transplantation. *Transplantation.* 1998;66:610-6.
116. van Haren IE, Timmerman H, Potting CM, Blijlevens NM, Staal JB, Nijhuis-van der Sanden MW. Physical exercise for patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *Phys Ther.* 2013;93:514-28.
117. Wiskemann J, Dreger P, Schwerdtfeger R, Bondong A, Huber G, Kleindienst N, et al. Effects of a partly self-administered exercise program before, during, and after allogeneic stem cell transplantation. *Blood.* 2011;117:2604-13.
118. Guièze R, Lemal R, Cabrespine A, Hermet E, Tournilhac O, Combal C, et al. Enteral versus parenteral nutritional support in allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation. *Clin Nutr.* 2014;33:533-8.

119. Trifilio S, Helenowski I, Giel M, Gobel B, Pi J, Greenberg D, et al. Questioning the role of a neutropenic diet following hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012;18:1385-90.
120. van Dalen EC, Mank A, Leclercq E, Mulder RL, Davies M, Kersten MJ, et al. Low bacterial diet versus control diet to prevent infection in cancer patients treated with chemotherapy causing episodes of neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;4:Cd006247.
121. Brown S, Goringe A, Fegan C, Davies S, Giddings J, Whittaker J, et al. Parenteral glutamine protects hepatic function during bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1998;22:281-4.
122. Uderzo C, Rebora P, Marrocco E, Varotto S, Cichello F, Bonetti M, et al. Glutamine-enriched nutrition does not reduce mucosal morbidity or complications after stem-cell transplantation for childhood malignancies: a prospective randomized study. *Transplantation.* 2011;91:1321-5.
123. Knols RH, de Bruin ED, Uebelhart D, Aufdemkampe G, Schanz U, Stenner-Liewen F, et al. Effects of an outpatient physical exercise program on hematopoietic stem-cell transplantation recipients: a randomized clinical trial. *Bone Marrow Transplant.* 2011;46:1245-55.
124. Midtgaard J, Christensen JF, Tolver A, Jones LW, Uth J, Rasmussen B, et al. Efficacy of multimodal exercise-based rehabilitation on physical activity, cardiorespiratory fitness, and patient-reported outcomes in cancer survivors: a randomized, controlled trial. *Ann Oncol.* 2013;24:2267-73.
125. Ballard-Barbash R, Friedenreich CM, Courneya KS, Siddiqi SM, McTiernan A, Alfano CM. Physical activity, biomarkers, and disease outcomes in cancer survivors: a systematic review. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104:815-40.
126. Holmes MD, Chen WY, Feskanich D, Kroenke CH, Colditz GA. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. *JAMA.* 2005;293:2479-86.
127. Meyerhardt JA, Giovannucci EL, Holmes MD, Chan AT, Chan JA, Colditz GA, et al. Physical activity and survival after colorectal cancer diagnosis. *J Clin Oncol.* 2006;24:3527-34.
128. Kim EH, Lee H, Chung H, Park JC, Shin SK, Lee SK, et al. Impact of metabolic syndrome on oncologic outcome after radical gastrectomy for gastric cancer. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2014;38:372-8.
129. Farvid MS, Cho E, Chen WY, Eliassen AH, Willett WC. Dietary protein sources in early adulthood and breast cancer incidence: prospective cohort study. *BMJ.* 2014;348:g3437.
130. Sinha R, Cross AJ, Graubard BI, Leitzmann MF, Schatzkin A. Meat intake and mortality: a prospective study of over half a million people. *Arch Intern Med.* 2009;169:562-71.
131. Boffetta P, Couto E, Wichmann J, Ferrari P, Trichopoulos D, Bueno-de-Mesquita HB, et al. Fruit and vegetable intake and overall cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst.* 2010;102:529-37.
132. Pierce JP, Stefanick ML, Flatt SW, Natarajan L, Sternfeld B, Madlensky L, et al. Greater survival after breast cancer in physically active women with high vegetable-fruit intake regardless of obesity. *J Clin Oncol.* 2007;25:2345-51.
133. Tong H, Isenring E, Yates P. The prevalence of nutrition impact symptoms and their relationship to quality of life and clinical outcomes in medical oncology patients. *Support Care Cancer.* 2009;17:83-90.

134. Laird BJ, Kaasa S, McMillan DC, Fallon MT, Hjermland MJ, Fayers P, et al. Prognostic factors in patients with advanced cancer: a comparison of clinicopathological factors and the development of an inflammation-based prognostic system. *Clin Cancer Res.* 2013;19:5456-64.
135. Martin L, Watanabe S, Fainsinger R, Lau F, Ghosh S, Quan H, et al. Prognostic factors in patients with advanced cancer: use of the patient-generated subjective global assessment in survival prediction. *J Clin Oncol.* 2010;28:4376-83.
136. Koretz RL. Do data support nutrition support? Part II. enteral artificial nutrition. *J Am Diet Assoc.* 2007;107:1374-80.
137. Koretz RL, Lipman TO, Klein S. AGA technical review on parenteral nutrition. *Gastroenterology.* 2001;121:970-1001.
138. Bruera E, Hui D, Dalal S, Torres-Vigil I, Trumble J, Roosth J, et al. Parenteral hydration in patients with advanced cancer: a multicenter, double-blind, placebo-controlled randomized trial. *J Clin Oncol.* 2013;31:111-8.
139. Raijmakers NJH, van Zuylen L, Costantini M, Caraceni A, Clark J, Lundquist G, et al. Artificial nutrition and hydration in the last week of life in cancer patients. A systematic literature review of practices and effects. *Ann Oncol.* 2011;22:1478-86.
140. McCann RM, Hall WJ, Groth-Juncker A. Comfort care for terminally ill patients. The appropriate use of nutrition and hydration. *JAMA.* 1994;272:1263-6.
141. Good P, Richard R, Syrmis W, Jenkins-Marsh S, Stephens J. Medically assisted hydration for adult palliative care patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014:Cd006273.
142. Cerchietti L, Navigante A, Sauri A, Palazzo F. Hypodermoclysis for control of dehydration in terminal-stage cancer. *Int J Palliat Nurs.* 2000;6:370-4.