

# FARMA CI

## AGGIORNAMENTO CONTINUO PER LA PRATICA CLINICA

©2019 • Volume 18 • N. 2 (Estratto)

Direttore Responsabile: Antonio Guastella - ©2019 MEDIZIONI S.r.l. - Cod. 17/18 - Via Monte delle Gioie, 13 - 00199 Roma - Tel. 06.81153040/06.40413168 - Fax. 06.40419131 - medizioni@medizioni.it - medizioni@ohspecc.it - Reg. Trib. di Roma n. 238 del 23/5/2002 - Periodicità quadrimestrale - Tutti i diritti sono riservati. Nessuna parte può essere riprodotta in alcun modo (comprese fotocopie), senza il permesso scritto dell'editore. Stampa: CSC Grafica Srl - Via A. Meucci, 28 - 00012 Guidonia (Roma) - Estratto finito di stampare nel mese di settembre 2019

Direttore Scientifico: Ercole Concia - Direttore Editoriale: Matteo Bassetti

### Trattamento coadiuvante della pre-cachessia neoplastica con vitamine, gelatina reale, polline e olio di fegato di merluzzo: uno studio clinico retrospettivo non comparativo

Giovanni Moruzzi\*, Daniela Modica\*\*, Giuseppina Digangi\*\*\*, Aurelio Saraceno\*\*\*\*

\*Specialista in Oncologia Medica, Responsabile dell'Unità Operativa Semplice Dipartimentale Hospice Kairos, Rete cure palliative dell'Azienda Sanitaria Provinciale di Siracusa;  
\*\*Specialista in Oncologia Medica, Unità Operativa Semplice Dipartimentale Hospice Kairos, Rete cure palliative dell'Azienda Sanitaria Provinciale di Siracusa; \*\*\*Psicologo psicoterapeuta, Azienda Sanitaria Provinciale di Catania; \*\*\*\*Psicologo psicoterapeuta, Unità Operativa Semplice Dipartimentale Hospice Kairos, Rete cure palliative dell'Azienda Sanitaria Provinciale di Siracusa

#### Abstract

*Cancer anorexia-cachexia syndrome is a multifactorial syndrome characterized by a progressive loss of muscle mass, with or without loss of fat mass, with progressive functional damage, negative protein and energy balance, both caused by reduced caloric intake and metabolic changes.*

*It is important to recognise precachexia to avoid full-blown and refractory cachexia. The experience gained by the Working Group of the Hospice Kairos with supplement containing vitamin A, vitamin D, pollen, freeze-dried royal jelly and cod liver oil confirms its usefulness in patients with precachexia. In fact, during the observational period, there was a statistically significant increase in appetite with an improvement of patients' quality of life and a slowdown in progression from precachexia to full-blown cachexia.*

#### Riassunto

*La sindrome da anoressia-cachessia neoplastica è una sindrome multifattoriale, caratterizzata dalla perdita progressiva di massa muscolare, con o senza perdita di massa grassa, con progressivo danno funzionale, bilancio proteico ed energetico negativo, causato sia da un ridotto introito calorico, sia da alterazioni metaboliche. È importante individuare lo stato di pre-cachessia per evitare la cachessia conclamata e refrattaria. L'esperienza maturata dal gruppo di lavoro dell'Hospice Kairos con l'integratore a base di vitamina A, vitamina D, polline, gelatina reale liofilizzata e olio di fegato di merluzzo ne conferma l'utilità nelle condizioni di pre-cachessia. Infatti, durante il periodo di osservazione, si è registrato un incremento dell'appetito statisticamente significativo, che ha comportato un miglioramento della qualità di vita dei pazienti e un rallentamento della progressione da pre-cachessia a cachessia conclamata.*

# A retrospective non-comparative clinical study of adjuvant treatment for cancer precachexia with vitamins, royal jelly, pollen and cod liver oil

## Trattamento coadiuvante della pre-cachessia neoplastica con vitamine, gelatina reale, polline e olio di fegato di merluzzo: uno studio clinico retrospettivo non comparativo

Giovanni Moruzzi\*, Daniela Modica\*\*, Giuseppina Digangi\*\*\*, Aurelio Saraceno\*\*\*\*

\*Specialista in Oncologia Medica, Responsabile dell'Unità Operativa Semplice Dipartimentale Hospice Kairos, Rete cure palliative dell'Azienda Sanitaria Provinciale di Siracusa; \*\*Specialista in Oncologia Medica, Unità Operativa Semplice Dipartimentale Hospice Kairos, Rete cure palliative dell'Azienda Sanitaria Provinciale di Siracusa; \*\*\*Psicologo psicoterapeuta, Azienda Sanitaria Provinciale di Catania; \*\*\*\*Psicologo psicoterapeuta, Unità Operativa Semplice Dipartimentale Hospice Kairos, Rete cure palliative dell'Azienda Sanitaria Provinciale di Siracusa

### Introduzione

La sindrome da anoressia-cachessia (1-5) è molto frequente nelle malattie cronico-evolutive (Tab. I).

Tabella I. Incidenza della sindrome da anoressia-cachessia.

Neoplasie avanzate	40-80%	Laviano et al. 2005 Fearon et al. 2011
Insufficienza cardiaca	16%	Anker et al. 1997
Broncopatia cronica ostruttiva	25-33%	Congleton et al. 1999
Insufficienza renale	40%	Kalantar-Zadeh et al. 2003

La cachessia è evidente espressione soprattutto dell'essere persona gravemente malata, con tutte le conseguenze fisiche psicologiche, sociali, familiari ed esistenziali che tale condizione comporta. La frequente irreversibilità di tale sindrome tende ad accentuare il senso di impotenza dei familiari e di inadeguatezza dei sanitari. Affrontare la sindrome da anoressia-cachessia rappresenta una sfida particolarmente impegnativa perché corrompe la trama del senso comune, ponendosi in antitesi rispetto a paradigmi quali le associazioni tra cibo e vita, salute, forza, ripresa dalla malattia, gioia, festa, distrazione. Esiodo scrive che gli dei si alimentano con miele e ambrosia perché potenti e ancora oggi il cibo viene spesso messo in relazione con condizioni di privilegio e opulenza.

Paradossalmente la nostra società ha anche trasformato il cibo in una causa di malattia: obesità, anoressia, bulimia, rappresentano talvolta veri e propri calvari esistenziali.

Il post-modernismo conduce ad un'altra considerazione che è sostanziale per chi, come il gruppo di lavoro dell'Hospice Kairos

di Siracusa, si occupa di terapie di supporto e cure palliative per pazienti con patologie inguaribili. La società dei consumi valorizza il superfluo, l'edonismo e il piacere negando la sofferenza e la morte. Il cibo e le sue rappresentazioni sono formidabili alleati di questa visione, basti considerare quanta attenzione i mass media dedicano al cibo e al cucinare.

Cibo, piacere e vita sono l'antitesi di anoressia, sofferenza e morte. Quindi la sindrome da anoressia-cachessia appare molto più di un complesso disturbo metabolico: spesso diviene l'identificazione corporea della sofferenza e di fronte ad essa si fatica a trovare coerenza nell'agire, correndo altresì il rischio dello smarrimento e dell'abbandono.

### Definizione e fisiopatologia della sindrome da anoressia-cachessia neoplastica

La sindrome da anoressia-cachessia neoplastica è una sindrome multifattoriale, caratterizzata dalla perdita progressiva di massa muscolare, con o senza perdita di massa grassa, che non può essere completamente corretta solo grazie al supporto nutrizionale convenzionale e che porta ad un progressivo danno funzionale. Dal punto di vista fisiopatologico si caratterizza per un bilancio proteico ed energetico negativo, causato sia da un ridotto introito calorico, sia da alterazioni metaboliche (6,7).

Le alterazioni metaboliche che caratterizzano la sindrome da anoressia-cachessia neoplastica includono:

- l'aumentato consumo energetico a riposo;
- la perdita di massa muscolare, conseguenza dell'aumentata proteolisi e della ridotta sintesi proteica;
- la perdita di massa grassa e l'aumentata lipolisi, conseguenze dell'accresciuta gluconeogenesi con ridotto introito di sub-

strati energetici, in conseguenza di sintomi come l'anoressia, la nausea e il vomito;

- lo scarso utilizzo del glucosio neofornito per ipoinsulinemia e/o resistenza periferica all'insulina;
- lo stress ossidativo, con conseguente danno a carico del DNA, delle lipoproteine di membrana, degli enzimi e dei coenzimi che hanno un ruolo centrale nel regolare le principali vie metaboliche e cellulari.

La liberazione del fattore inducente la proteolisi (PIF - Proteolysis Inducing Factor), prodotto da alcuni tumori, sembra rappresentare uno degli eventi cardine per l'avvio dei processi cachettici. Altro ruolo centrale è svolto dalle citochine pro-infiammatorie (IL-1, IL-6, TNF-alfa), prodotte sia dalle cellule neoplastiche sia dal sistema immunitario, che attivano risposte infiammatorie che tendono rapidamente alla cronicizzazione.

Le stesse citochine determinano, nel tempo, la disregolazione dei segnali centrali ipotalamici, contribuendo ad alterazioni che conducono all'inibizione dell'effetto oressigeno del neuropeptide Y, all'aumento dell'ormone di rilascio della corticotropina (Corticotropin-Releasing Factor - CRF) e della melancortina e all'alterazione della secrezione della grelina e della colecistochinina.

Ulteriore elemento, sicuramente centrale, nell'attivazione e nel mantenimento della sindrome cachettica è la leptina, ormone secreto dal tessuto adiposo e mediatore centrale nel controllo del metabolismo energetico, che svolge un ruolo importante nello stimolare la risposta adattativa allo stato di cachessia. La perdita di peso si traduce in una riduzione dei livelli di leptina che, nello stesso tempo, negli stadi avanzati della malattia, sono inversamente correlati all'entità dell'infiammazione cronica associata alla cachessia.

La sindrome da anoressia-cachessia neoplastica deve essere sospettata quando si osservano:

- patologia severa, inguaribile;
- perdita involontaria di peso superiore al 5% del peso standard nell'arco di 6 mesi;
- perdita di peso >2% in caso di un paziente con BMI <20 o con una diagnosi di sarcopenia

È molto importante adottare strumenti di valutazione e follow-up della persona malata per individuare lo stato di pre-cachessia ed evitare o ritardare l'evoluzione verso la cachessia conclamata e la cachessia refrattaria (8-10). Infatti nello stadio di cachessia conclamata la perdita di peso e la componente infiammatoria cronica hanno già innescato meccanismi di ciclo rinforzo e l'evento tende a generare un effetto domino che conduce alla cachessia refrattaria, ove alla perdita di peso si associano una chiara compromissione del performance status

e una ridotta aspettativa di vita (11-13). Spesso in questi quadri l'utilizzo dei supporti nutrizionali è correlato a uno sfavorevole bilancio tra i rischi potenziali e gli indefiniti benefici clinici.

L'attenzione verso lo stato di pre-cachessia assume un marcato rilievo considerando le difficoltà che il caregiver e i familiari incontrano, nel momento in cui la sindrome cachettica si è definitivamente instaurata.

I familiari, non coscienti dai reali bisogni della persona malata, tendono a costringere il loro caro ad alimentarsi, tanto da rischiare vere e proprie crisi relazionali e, soprattutto, ostacolando ancor di più un counseling alimentare in linea con le effettive possibilità del paziente (14,15).

## L'esperienza clinica condotta

Da circa due anni a questa parte, nell'ambulatorio di cure palliative dell'Hospice Kairos, si sta realizzando un progetto, sostenuto anche dai dati disponibili nella letteratura scientifica, che si caratterizza per l'intervento sia su persone affette da patologie oncologiche inguaribili e sui loro familiari, sia su persone affette da patologie non oncologiche cronico-evolutive, che si mostrano sempre più refrattarie ai trattamenti farmacologici e con attesa di vita presumibilmente inferiore ad un anno.

L'esperienza maturata consente, sulla base di alcuni segni e sintomi, di prevedere la traiettoria della malattia. Su queste basi viene rivolta considerevole attenzione agli stadi di pre-cachessia, individuandoli per tempo ed instaurando le misure terapeutiche che si reputano efficaci, anche se con diversi gradi di evidenza. L'approccio adottato ha consentito la definizione di due percorsi. Un percorso di screening in cui sono inclusi:

- la valutazione del peso e delle sue variazioni nel tempo;
- il calcolo del Body Mass Index;
- la valutazione della massa magra, quando possibile.

Un percorso caratterizzato dalla valutazione precoce di alcuni parametri, quali:

- la misura di mediatori catabolici ed infiammatori (valutazione della PCR - proteina C-reattiva);
- le variazioni dell'appetito e dell'apporto nutrizionale per mezzo di una scala NRS (Numerical Rating Scale);
- la valutazione della capacità funzionale (forza muscolare);
- la valutazione della qualità della vita.

Sulla base delle informazioni raccolte, una diagnosi, anche presunta, di pre-cachessia conduce il gruppo di lavoro dell'Hospice al successivo intervento multimodale che è basato su:

- counseling alimentare;
- controllo dei sintomi concomitanti;
- utilizzo di antinfiammatori;

- somministrazione di integratori nutrizionali;
- eventuale somministrazione di medrossiprogesterone acetato o megestrolo acetato.

Il counseling alimentare consiste nell'elaborazione di un piano dietetico personalizzato ed in linea con le preferenze del paziente, che viene rivalutato settimanalmente.

Il controllo dei sintomi concomitanti, in particolare quelli dell'apparato digerente, rappresenta un'importante azione coadiuvante. La somministrazione di antinfiammatori, in particolare di bassi dosaggi di corticosteroidi per tempi limitati (16-18) o, in casi selezionati, di farmaci antinfiammatori non steroidei anti-COX<sub>2</sub> (19-21), sembra dimostrare una buona efficacia grazie all'inibizione dei meccanismi pro-infiammatori.

Inoltre il gruppo di lavoro dell'Hospice Kairos ha dedicato una particolare attenzione, in questi ultimi due anni, all'utilizzo di integratori nutrizionali complessi, aminoacidi a catena ramificata e acido eicosapentaenoico (EPA), per la modulazione dell'immunoflogosi, del PIF e per l'azione oressigena (22-24).

L'esperienza maturata in questi anni ci conduce a pensare che l'utilizzo degli integratori nello stadio di pre-cachessia possa quanto meno ritardare l'utilizzo di farmaci certamente efficaci, quali il medrossiprogesterone acetato o megestrolo acetato (25-29), ma gravati da possibili effetti collaterali, talvolta gravi, come ad esempio il tromboembolismo venoso.

Tra gli integratori che sono stati presi in considerazione spicca una formula costituita da olio di fegato di merluzzo, vitamina A, vitamina D, polline e gelatina reale liofilizzata (Liovital AD®, Pharma Line, Milano).

- L'olio di fegato di merluzzo è una fonte di vitamine liposolubili e di acidi grassi polinsaturi omega 3. Alcuni autori sostengono che la sinergia tra questi nutrienti consente un'azione preventiva e curativa nei confronti di numerose malattie, grazie all'azione antinfiammatoria, anti-angiogenica e anti-proliferativa (30,31). Studi sugli acidi grassi contenuti nell'olio di fegato di merluzzo consentono di ipotizzare la loro utilità nella prevenzione di alcune complicanze delle malattie neoplastiche, compresa la cachessia neoplastica (32). La vitamina A ha un ruolo nel ridurre la formazione di radicali liberi, nel proteggere le strutture cellulari e nel conservare l'omeostasi delle fibre muscolari (33). Emerge, dalla letteratura scientifica più recente, la correlazione tra bassi livelli plasmatici di vitamina D e disordini del metabolismo muscolare in vari contesti, inclusa la cachessia. Inoltre alcuni studi mostrano il ruolo fondamentale dei recettori per la vitamina D nel mantenere o ripristinare la salute del muscolo. Infine in numerosi studi clinici viene messa in rilievo l'importanza fondamentale della supplementazione per mezzo di vitamina D per la conservazione della salute e in particolare per il

corretto metabolismo del tessuto muscolare (34).

- Il polline appare utile nei quadri di anoressia-cachessia in quanto si ritiene che abbia la capacità di stimolare l'appetito e migliorare le prestazioni muscolari. È noto, infatti, che contiene numerosi componenti indispensabili per il metabolismo delle fibre muscolari e in generale dell'organismo (35).
- La gelatina reale è ricca di aminoacidi essenziali, vitamine e minerali e ha proprietà antinfiammatorie e antiossidanti. Dalla letteratura scientifica emerge l'utilità della gelatina reale nel contrastare l'affaticamento muscolare e l'anoressia, elevando la qualità di vita anche dei pazienti neoplastici (36).

## Materiali e metodi

È stato condotto uno studio clinico retrospettivo non comparativo per esplorare le potenzialità di un integratore alimentare composto nell'aiutare a migliorare l'appetito e la qualità di vita di pazienti affetti da una condizione di pre-cachessia.

Tra gennaio e dicembre del 2018 sono stati trattati 33 pazienti, 23 uomini e 10 donne. L'età media risultava pari a 65 anni per gli uomini e a 63 anni per le donne. Tutti i pazienti trattati presentavano patologie oncologiche non più suscettibili di trattamento specifico. In particolare, 8 pazienti (tutti uomini) erano affetti da adenocarcinoma del pancreas, 8 pazienti (tutti uomini) da adenocarcinoma dello stomaco, 10 pazienti (7 uomini; 3 donne) da carcinoma del polmone e 7 pazienti (tutte donne) da carcinoma mammario (Tab. II).

**Tabella II.** Patologie neoplastiche dalle quali erano affetti i pazienti trattati e distribuzione delle stesse in base al sesso.

	Adenocarcinoma del pancreas	Adenocarcinoma dello stomaco	Carcinoma del polmone	Carcinoma mammario
Femmine	-	-	3	7
Maschi	8	8	7	-

Per tutti i pazienti è stato diagnosticato uno stato di pre-cachessia ed è stata avviata la terapia con un flaconcino ricostituito al giorno per os dell'integratore alimentare composto contenente vitamina A, vitamina D, polline, gelatina reale liofilizzata e olio di fegato di merluzzo (Liovital AD®) (Tab. III). La terapia, costituita dall'assunzione di un flaconcino ricostituito al giorno, è stata protratta per 60 giorni consecutivi.

A questa terapia è stato associato solo il counseling alimentare. All'avvio della terapia i pazienti sono stati valutati per mezzo della scala NRS, ponendo attenzione alla variazione dell'appetito (0=nessun appetito; 10=il massimo appetito possibile). Le verifiche

per mezzo della scala NRS sono state ripetute ogni due settimane di trattamento e sono state protrate per i 60 giorni di trattamento.

**Tabella III.** Composizione qualitativa e quantitativa dell'integratore somministrato ai pazienti. La dose riportata per ciascun componente è riferita al contenuto di un flaconcino (Lio vital AD®, Pharma Line, Milano).

Componente	Dose
Vitamina A	1.200 µg
Vitamina D	12,5 µg (500 UI)
Gelatina reale liofilizzata	65 mg
Polline	30 mg
Olio di fegato di merluzzo	40 mg

## Risultati

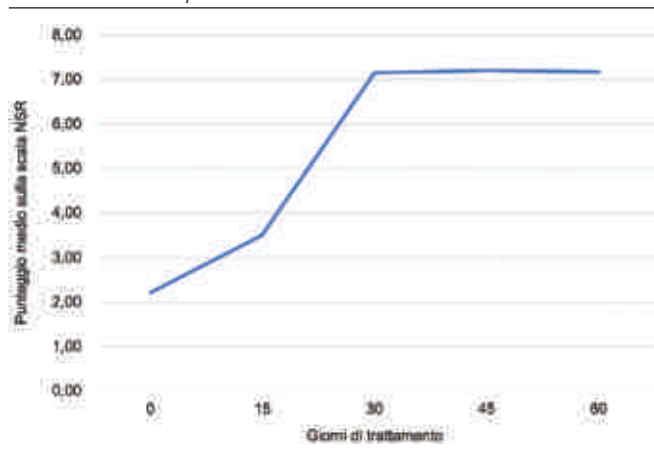
Nei 60 giorni di assunzione dell'integratore alimentare composto l'incremento medio dei valori sulla scala NRS è stato di 4 punti (da 2-4=scarso appetito a 6-8=buon appetito). In particolare, la media dei punteggi sulla scala NSR al giorno 0 era di 2,21, mentre al giorno 15 di trattamento la media dei punteggi sulla scala NSR ha raggiunto un valore pari a 3,51 e al giorno 30 di trattamento la media ha raggiunto il valore 7,15. Si può affermare che al giorno 30 di trattamento è stato raggiunto il massimo beneficio della terapia, in quanto la media dei punteggi su scala NSR si è conservata pressoché invariata nei due controlli successivi: infatti al giorno 45 la media è risultata pari a 7,21 e al giorno 60 è risultata pari a 7,18 (Tab. IV, Fig. 1).

**Tabella IV.** Punteggio sulla scala NSR per ciascun paziente trattato, nei 60 giorni di trattamento.

Paziente	Numero di giorni di trattamento e punteggio sulla scala NSR				
	0	15	30	45	60
1-AA	2	4	7	7	7
2-MC	3	5	7	7	7
3-GB	2	4	8	8	8
4-RT	2	5	6	7	7
5-GP	3	3	7	7	7
6-DB	0	4	6	6	6
7-RR	2	4	7	7	7
8-FC	3	2	7	7	7
9-DC	2	2	7	7	7
10-GC	2	3	7	7	7
11-LC	3	2	8	8	7
12-MP	4	3	7	7	7
13-GT	2	3	8	8	8
14-FT	3	2	7	7	7

15-GM	3	3	7	7	7
16-SN	3	4	7	7	7
17-NR	2	4	8	8	8
18-ED	3	4	7	7	7
19-AD	1	3	7	7	7
20-LZ	2	5	7	7	7
21-PZ	2	4	8	8	8
22-AL	2	3	7	8	7
23-RB	1	3	7	7	8
24-PT	3	4	7	7	7
25-NG	2	4	7	7	7
26-FG	1	4	8	7	7
27-SO	1	3	7	7	7
28-DR	2	4	7	7	7
29-GP	2	3	7	7	7
30-AT	3	4	7	7	7
31-SR	3	4	8	8	8
32-RC	2	3	7	7	7
33-GM	2	4	7	7	7

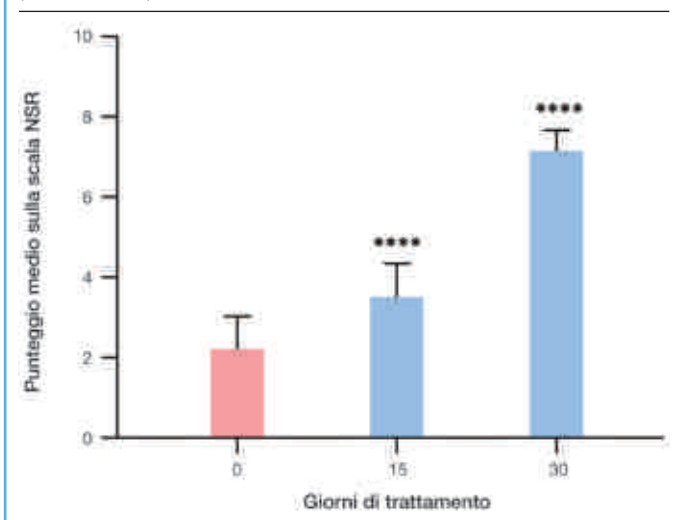
**Figura 1.** Andamento del punteggio medio sulla scala NSR nei giorni di trattamento, dall'avvio del trattamento (0) sino alla conclusione dello studio (giorno 60). I dati sono espressi come media dei punteggi indicati sulla scala NSR da tutti i pazienti trattati.



La crescita dell'appetito è risultata statisticamente significativa nei primi 30 giorni di trattamento ( $P < 0,0001$ ) (Fig. 2). Il punteggio medio più elevato si è mantenuto per quasi tutti i pazienti per circa 60 giorni. Successivamente il punteggio su scala NSR si è ridotto sino ad annullarsi in concomitanza con il declinare delle condizioni dei pazienti e con la progressiva riduzione dell'aspettativa di vita.

Nei 60 giorni di trattamento gli incrementi ponderali sono stati modesti, mediamente 1 kg (dati non riportati). Nessun paziente ha presentato decremento del peso nei primi 30 giorni di trattamento.

**Figura 2.** Confronto tra le medie dei punteggi sulla scala NSR al giorno 0, dopo 15 e dopo 30 giorni di trattamento. Le variazioni dal giorno 0 al giorno 15 e dal giorno 15 al giorno 30 di trattamento risultano statisticamente significative, con  $P < 0,0001$  in entrambi i casi. I dati sono espressi come media  $\pm$  SD dei punteggi sulla scala NSR di tutti i pazienti trattati ( $****P < 0,0001$ ).



I pazienti hanno confermato un miglioramento della loro qualità della vita in relazione al ritrovato piacere ad alimentarsi.

Dopo i primi 60 giorni di trattamento, 24 pazienti (14 uomini e 10 donne) sono stati trattati con medrossiprogesterone acetato (320 mg unica somministrazione/die), confermando i risultati già evidenziati in letteratura. I restanti 9 pazienti hanno presentato un declino più accentuato a causa dell'evoluzione della neoplasia dalla quale erano affetti e sono deceduti pochi giorni o poche settimane dopo l'ultimo controllo.

## Conclusioni

La sindrome da anoressia-cachessia neoplastica ha una fisiopatologia complessa e risulta di difficile risoluzione, tanto che spesso l'intervento farmacologico risulta fallimentare, soprattutto quando non avviato in tempi adeguati.

Nello stesso tempo l'immaginario socio-familiare e la divergenza dei bisogni tra sano e malato, conduce a frequenti deviazioni. L'intervento consolatorio attraverso la nutrizione artificiale ed enterale pone interrogativi deontologici, in particolare nei pazienti con aspettativa di vita inferiore a 4 settimane. Le riflessioni sul concetto di equa distribuzione delle risorse e giustizia svelano l'ulteriore inadeguatezza di azioni mediche non in linea con le reali possibilità e condizioni della persona malata.

La diagnosi precoce e l'approccio multimodale declinati in un intervento di sostegno e supporto farmacologico progressivi, resta la via preferenziale per affrontare e controllare la cachessia. L'individuazione precoce dello stato di pre-cachessia e l'utilizzo di integratori costituiti da componenti di dimostrata efficacia e con letteratura scientifica a supporto del loro impiego sono elementi indispensabili per una buona pratica medica nella cura della persona malata.

L'esperienza maturata dal gruppo di lavoro dell'Hospice Kairos con l'integratore a base di vitamina A, vitamina D, polline, gelatina reale liofilizzata e olio di fegato di merluzzo (Liovital AD<sup>®</sup>, Pharma Line) ne conferma l'utilità nelle condizioni di pre-cachessia. Infatti, durante il periodo di osservazione, si è registrato un incremento dell'appetito statisticamente significativo che ha comportato un miglioramento della qualità di vita dei pazienti e un rallentamento della progressione da pre-cachessia a cachessia conclamata. L'acquisizione di ulteriori elementi di conoscenza è auspicabile per migliorare la qualità di vita della persona malata inguaribile.

## Bibliografia

1. Laviano A, Meguid MM, Inui A, Muscaritoli M, Rossi-Fanelli F. Therapy insight: Cancer anorexia-cachexia syndrome--when all you can eat is yourself. *Nat Clin Pract Oncol* 2005;2(3):158-65.
2. Fearon K, Strasser F, Anker SD et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol* 2011;12(5): 489-95.
3. Anker SD1, Chua TP, Ponikowski P et al. Hormonal changes and catabolic/anabolic imbalance in chronic heart failure and their importance for cardiac cachexia. *Circulation* 1997;96(2):526-34.
4. Congleton J1. The pulmonary cachexia syndrome: aspects of energy balance. *Proc Nutr Soc* 1999;58(2):321-8.
5. Kalantar-Zadeh K1, Ikizler TA, Block G, Avram MM, Kopple JD. Malnutrition-inflammation complex syndrome in dialysis patients: causes and consequences. *Am J Kidney Dis* 2003;42(5):864-81.
6. Strasser F, Bruera ED. Update on anorexia and cachexia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2002;16(3):589-617.
7. Strasser F. Eating-related disorders in patients with advanced cancer. *Support Care Cancer* 2003;11:11-20.
8. Ravasco P, Monteiro Grillo I, Camilo M. Cancer wasting and quality of life react to early individualized nutritional counselling! *Clin Nutr* 2007;26:7-15.
9. Marin Caro MM, Laviano A, Pichard C. Nutritional intervention and quality of life in adult oncology patients. *Clin Nutr* 2007;26:289-301.
10. Ardies CM. Exercise, cachexia, and cancer therapy: a molecular rationale. *Nutr Cancer* 2002;42:143-157.
11. Lowe SS. Physical activity and palliative cancer care. *Recent Results Cancer Res* 2011;186:349-365.
12. 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.
13. Mantovani G, Madeddu C, Serpe R. Improvement of physical activity as an alternative objective variable to measure treatment effects of anticachexia therapy in cancer patients. *Curr Opin Support Palliat Care* 2010;4:259-265.
14. Breitbart W, Poppito S, Rosenfeld B et al. Pilot randomized controlled trial of individual meaning-centered psychotherapy for patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:1304-1309.
15. Hopkinson JB, Fenlon DR, Okamoto I et al. The deliverability, acceptability, and perceived effect of the Macmillan approach to weight loss and eating difficulties: a phase II, cluster-randomized, exploratory trial of a psychosocial intervention for weight- and eating-related distress in people with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* 2010;40:684-695.
16. Bruera E, Roca E, Cedaro L et al. Action of oral methylprednisolone in terminal cancer patients: a prospective randomized double-blind study. *Cancer Treat Rep* 1985;69:751-754.
17. Della Cuna GR, Pellegrini A, Piazzini M. Effect of methylprednisolone sodium succinate on quality of life in preterminal cancer patients: a placebo-controlled, multicenter study. The Methylprednisolone Preterminal Cancer Study Group. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989;25:1817-1821.
18. Mercadante S, Fulfaro F, Casuccio A. The use of corticosteroids in home palliative care. *Support Care Cancer* 2001;9:386-389.
19. Cerchietti LC, Navigante AH, Peluffo GD et al. Effects of celecoxib, medroxyprogesterone, and dietary intervention on systemic syndromes in patients with advanced lung adenocarcinoma: a pilot study. *J Pain Symptom Manage* 2004;27:85-95.
20. Mantovani G, Macciò A, Madeddu C et al. Phase II nonrandomized study of the efficacy and safety of COX-2 inhibitor celecoxib on patients with cancer cachexia. *J Mol Med (Berl)* 2010;88:85-92.
21. Reid J, Hughes CM, Murray LJ et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of cancer cachexia: A systematic review. *Palliat Med* 2013;27(4):295-303.
22. Dewey A, Baughan C, Dean T et al. Eicosapentaenoic acid (EPA, an omega-3 fatty acid from fish oils) for the treatment of cancer cachexia. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(1):CD004597.
23. Ries A, Trottenberg P, Elsner F et al. A systematic review on the role of fish oil for the treatment of cachexia in advanced cancer: An EPCRC cachexia guidelines project. *Palliat Med* 2012;26(4):294-304.
24. Murphy RA, Yeung E, Mazurak VC, Mourtzakis M. Influence of eicosapentaenoic acid supplementation on lean body mass in cancer cachexia. *Br J Cancer* 2011;105:1469-1473.
25. Mantovani G, Macciò A, Esu S et al. Medroxyprogesterone acetate reduces the in vitro production of cytokines and serotonin involved in anorexia/cachexia and emesis by peripheral blood mononuclear cells of cancer patients. *Eur J Cancer* 1997;33:602-607.
26. Madeddu C, Macciò A, Panzone F et al. Medroxyprogesterone acetate in the management of cancer cachexia. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10:1359-1366.
27. Ruiz Garcia V, López-Briz E, Carbonell Sanchis R et al. Megestrol acetate for treatment of anorexia-cachexia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;3:CD004310.
28. Maltoni M, Nanni O, Scarpi E et al. High-dose progestins for the treatment of cancer anorexia-cachexia syndrome: a systematic review of randomised clinical trials. *Ann Oncol* 2001;12:289-300.
29. Jatoi A, Windschitl HE, Loprinzi CL et al. Dronabinol versus megestrol acetate versus combination therapy for cancer-associated anorexia: a North Central Cancer Treatment Group study. *J Clin Oncol* 2002;20:567-573.
30. Dyck MC, Ma DW, Meckling KA. The anticancer effects of Vitamin D and omega-3 PUFAs in combination via cod-liver oil: one plus one may equal more than two. *Med Hypotheses* 2011;77(3):326-332.
31. Skeie G, Braaten T, Hjartåker A et al. Cod liver oil, other dietary supplements and survival among cancer patients with solid tumours. *Int J Cancer* 2009;125(5):1155-1160.
32. Lentjes MA, Welch AA, Mulligan AA et al. Cod liver oil supplement consumption and health: cross-sectional results from the EPIC-Norfolk cohort study. *Nutrients* 2014 Oct 16;6(10):4320-4337.
33. de Carvalho Melo-Cavalcante AA, da Rocha Sousa L, Alencar MVOB et al. Retinol palmitate and ascorbic acid: Role in oncological prevention and therapy. *Biomed Pharmacother* 2019 Jan;109:1394-1405.
34. Garcia M, Seelaender M, Sotiropoulos A et al. Vitamin D, muscle recovery, sarcopenia, cachexia, and muscle atrophy. *Nutrition* 2019;60:66-69.
35. Salles J, Cardinault N, Patrac V et al. Bee pollen improves muscle protein and energy metabolism in malnourished old rats through interfering with the Mtor signaling pathway and mitochondrial activity. *Nutrients* 2014;6(12):5500-5516.
36. Araki K, Miyata Y, Ohba K et al. Oral Intake of Royal Jelly Has Protective Effects Against Tyrosine Kinase Inhibitor-Induced Toxicity in Patients with Renal Cell Carcinoma: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial. *Medicines (Basel)* 2018;6(1). pii: E2.

E comincia  
un nuovo giorno.



PHARMALINE  
More than Health



# Liovital<sup>®</sup> AD

Integratore alimentare con Vitamina A e Vitamina D per favorire la normale funzione del sistema immunitario.

L'estratto di polline e la gelatina reale sono sostanze ad alto valore nutrizionale.

## Modo d'uso:

versare il contenuto del flaconcino trasparente (solvente) nel flaconcino ambrato (liofilizzato), agitare fino all'ottenimento di una sospensione omogenea, quindi assumere il preparato ottenuto. La sospensione può essere miscelata ad acqua o altri liquidi purchè non caldi (<40°).

CONTENUTI MEDI PER DOSE GIORNALIERA CONSIGLIATA		
Analisi media	per 1 flaconcino	% VNR*
Vitamina A	1200 mcg	150
Vitamina D	12,5 mcg 500 UI	250
Polline e.s.	30 mg	
Gelatina reale liof.	65 mg	
Olio di fegato di merluzzo e.s.	40 mg	



Materiale riservato alla classe medica