

Università di Bologna  
Facoltà di Medicina e Chirurgia  
Master in Evidence-Based Practice e Metodologia della Ricerca  
Clinico-Assistenziale

Protocollo per la definizione di schede di miglioramento per la  
pratica clinica per la gestione della cachessia dei pazienti adulti  
oncologici in cure palliative

Relazione di fine Master  
di Annarita Facchetti

19 ottobre 2011

## ABSTRACT

**Introduzione** - La cachessia è stata riconosciuta come un problema frequente nel paziente oncologico in cure palliative. Si riferisce a un insieme di fattori che causano una diminuzione dell'appetito e del peso con un incremento del catabolismo, con conseguente perdita di grasso corporeo e massa magra. Oltre a disordini metabolici, compromissione dell'integrità e della funzione del tratto gastro intestinale, dolore, difficoltà di respiro, depressione o "fatigue" severa. Questi sintomi causano nei pazienti e nei care givers ansia e disperazione. In contrasto a questi bisogni la cachessia è spesso trascurata, non valutata o trattata in modo inadeguato perché considerata una naturale progressione della malattia. (EACP 2010)

**Obiettivo** - La creazione di una scheda di miglioramento della pratica clinica ad uso degli operatori sanitari che prestano assistenza ai pazienti adulti neoplastici in cure palliative.

**Metodo** - È stata eseguita una revisione sistematica della letteratura ricercando linee guida, revisioni sistematiche e studi primari utilizzando banche dati nazionali ed internazionali, selezionando i documenti eleggibili secondo il criterio di pertinenza e il criterio di validità interna, considerando le pubblicazioni successive all'anno 2006.

**Risultati** - Sono state considerate eleggibili quattro linee guide ma dalle valutazioni è stata inclusa solo una linea guida specifica sulla gestione della cachessia pubblicata nel 2010. La linea guida evidenzia che nella pre-cachessia e cachessia il supplemento nutrizionale potrebbe essere utile, così come un leggero esercizio fisico, supporto psicologico e terapia farmacologica. Nella cachessia refrattaria queste azioni terapeutiche non sono raccomandate e in alcuni casi le evidenze sono insufficienti, solo il trattamento farmacologico con progestinici e steroidi secondo le raccomandazioni è da prendere in considerazione.

**Discussione** - Dall'analisi delle evidenze emerge che sono ancora scarsi gli studi che supportano la gestione del paziente con cachessia in cure palliative ed è spesso trascurata e sottovalutata. L'obiettivo per una corretta gestione potrebbe essere la prevenzione, realizzata attraverso l'educazione del paziente e il trattamento per ridurre il disagio legato ai sintomi della cachessia.

## Indice

1.Introduzione.....	4
2.Obiettivo .....	5
3.Materiali e metodi.....	5
3.1.Tipologia di studi.....	5
3.2.Termini della ricerca.....	5
3.3.Criteri di selezione/inclusione della letteratura .....	6
3.4.Criteri di esclusione .....	6
3.5.Strategia della ricerca .....	6
3.6.Valutazione della letteratura .....	7
4.Risultati.....	8
4.1.Risultati della ricerca .....	8
4.2.Descrizione della linea guida selezionata .....	9
4.3.Definizione di cachessia .....	12
4.4. Classificazione e valutazione della cachessia.....	13
4.5.Epidemiologia.....	14
4.6.Cause della cachessia.....	14
4.7.Sintesi delle raccomandazioni .....	15
5. Discussione.....	17
6. Conclusioni.....	18
7. Bibliografia.....	18
Allegato 1: tabella sinottica di presentazione della linea guida .....	21

Work in Progress - Master Università di Bologna

## 1. Introduzione

La malattia neoplastica è certamente la condizione clinica che viene più frequentemente associata al concetto di malnutrizione proteico-energetica (MPE) intesa come uno stato patologico dovuto ad una dieta non equilibrata in cui si determinano carenze o eccessi di uno o più nutrienti, fino ad arrivare alla cachessia. Il paziente neoplastico si configura come affetto da profonde ed irreversibili alterazioni dello stato nutrizionale (Akner, 2001). Per molto tempo si è associato il concetto di nutrizione e cancro alle cure palliative, fatto che attualmente appare alquanto obsoleto: l'attenzione dei problemi nutrizionali del paziente neoplastico veniva posta solo molto tardivamente, spesso addirittura quando la presenza di cachessia rendeva impossibile la prosecuzione dei trattamenti specifici a causa delle troppo scadute condizioni nutrizionali. Un approccio attuale al paziente neoplastico dovrebbe perciò basarsi sull'efficace prevenzione della perdita di peso, con la finalità di allungare il più possibile l'intervallo di tempo che intercorre tra la diagnosi di neoplasia e l'insorgenza della cachessia conclamata. L'attenzione alle problematiche metaboliche-nutrizionali del paziente neoplastico dovrebbe iniziare contestualmente alla diagnosi di neoplasia e non a quella di cachessia (Muscaritoli). Spesso sotto il termine di cachessia neoplastica vengono compresi sia i veri casi di CACS sia i casi di malnutrizione/cachessia secondaria a ostruzione del tratto digerente, a tossicità da trattamento chemio-radio-terapico, a malassorbimento intestinale da sindromi post-chirurgiche. Tale differenza tra cachessia primaria e secondaria presuppone un atteggiamento terapeutico differenziato, sottolineando nel secondo caso (cachessia secondaria) una maggiore efficacia degli interventi nutrizionali, artificiali e non. Oltre il 70% dei pazienti affetti da neoplasia, soprattutto nelle fasi avanzate, sviluppa i segni e i sintomi della cachessia e circa il 20% giunge ad exitus per le conseguenze della malnutrizione (Mantovani, 2005). Nella CACS si riscontrano alterazioni di tutti i sistemi metabolici, produzioni di fattori circolanti (in parte prodotti dal tumore, in parte dalle cellule dell'ospite, in risposta al tumore) e ridotto introito calorico. Tra gli effetti sistemici della CACS citiamo l'anoressia, l'astenia e l'aumentato consumo energetico a riposo. Sotto il profilo strettamente metabolico, la cachessia neoplastica è caratterizzata da un aumentato fabbisogno glucidico, proteico e vitaminico ma con una impossibilità di introdurre con gli alimenti i substrati energetici in conseguenza dell'anoressia, della nausea e del vomito; si instaura pertanto un ricorso alla gluconeogenesi con depauperamento delle riserve proteiche e lipidiche e conseguente perdita di peso. Spesso, l'attenzione dei problemi nutrizionali del paziente neoplastico viene posta

tardivamente, quando l'instaurata cachessia rende impossibile la prosecuzione dei trattamenti specifici, pertanto si verifica che pur in presenza di gravi deficit nutrizionali e di severe problematiche alimentari, il paziente oncologico non viene supportato adeguatamente né viene supportato sulle modalità atte a superare i problemi, e ciò sia in ospedale che a domicilio. Peraltro la cachessia neoplastica, una volta instauratasi, risulta virtualmente insensibile ai trattamenti nutrizionali attualmente disponibili.

## **2. Obiettivo**

L'obiettivo è la creazione di una scheda di miglioramento della pratica clinica ad uso degli operatori sanitari che prestano assistenza ai pazienti adulti neoplastici in cure palliative.

## **3. Materiali e metodi**

### ***3.1. Tipologia di studi***

Sono state prese in considerazione le linee guida che trattavano della gestione della cachessia nel paziente oncologico adulto in cure palliative, revisioni sistematiche e studi primari, prediligendo studi randomizzati controllati e studi randomizzati quasi controllati, ma potranno essere considerati anche studi in aperto e studi osservazionali ben condotti.

### ***3.2. Termini della ricerca***

Le seguenti parole chiave sono state utilizzate per identificare pubblicazione rilevanti, sia in termini singoli che in combinazione:

- cachexia;
- palliative care;
- terminal care;
- cancer;
- oncology;
- guidelines;
- recommendations;
- adults.

### **3.3. Criteri di selezione/inclusione della letteratura**

Sono stati presi in considerazione le linee guida, le revisioni sistematiche e gli studi primari pubblicati dal gennaio 2006 al settembre 2011 redatti in lingua inglese, francese e italiano per i quali sia possibile reperire i “*full text*”.

In base al criterio di pertinenza sono stati inclusi i documenti scientifici il cui titolo o il cui “*abstract*” riguardavano la gestione della cachessia nel paziente oncologico adulto in cure palliative. Secondo il criterio di generalizzabilità e applicabilità dei risultati alla popolazione italiana, sono stati esclusi i documenti focalizzati su popolazioni con caratteristiche nettamente diversa da essa. Secondo il criterio di validità interna sono incluse le linee guida che risultavano redatte da un “*panel*” multidisciplinare o quanto meno multi-specialistico, derivanti dalla revisione sistematica della letteratura e con la presenza di uno chiaro schema di “*grading*” delle singole raccomandazioni.

Sempre in base al criterio di validità interna sono state incluse le revisioni sistematiche nelle quali era chiaramente descritta la strategia di ricerca utilizzata per il reperimento degli studi inclusi e vi fosse la presenza di tabelle dettagliate sulle caratteristiche degli studi e sugli “*outcomes*” misurati. Infine secondo lo stesso criterio sono inclusi gli studi primari nei quali la domanda di ricerca è chiaramente definita (PICOM).

### **3.4. Criteri di esclusione**

Sono escluse le linee guida, le revisioni sistematiche e gli studi primari che non rispondevano ai criteri di inclusione sopra descritti.

### **3.5. Strategia della ricerca**

Sono state consultate le seguenti *banche dati di linee guida*:

NGC - National Guidelines Clearinghouse,

NLH - National Library of Health,

GIN - Guidelines International Network,

RNAO - Registered Nurses Association of Ontario,

CMA - Infobase,

SNLG - Sistema Nazionale Linee Guida;

*Siti di agenzie governative*: Australian Government National Health and Medical Research Council,

NICE - National Institute for Health and Clinical Excellence,

NZGG - New Zealand Guidelines Group,  
SIGN - Scottish Intercollegiate Guidelines Network,  
GAC - Guidelines Advisory Committee,  
TOP - Toward Optimized Practice, Guidelines and Protocols Advisory Committee, Istituto  
Superiore di Sanità,  
HAS - Haute Autorité de Santé, GuiaSalud,  
IQWiG - Institute for Quality and Efficiency in Health Care,  
WHO - World Health Organization, The Finnish Current Care guidelines)

Società scientifiche specifiche:

EACP - European Association for Palliative Care,  
School of medicine,  
Faculty of Health Sciences,  
Queen's University,  
ASCRS - American Society of Colon Rectal Surgeons,  
IK - Cancer clinical practice guidelines  
VIKC - Association of Comprehensive Cancer Centres,  
SICP - Società Italiana di Cure Palliative.

### ***3.6. Valutazione della letteratura***

Il grafico sottostante riporta i punteggi AGREE Area Specifici della Linea Guida. La percentuale in ciascuna colonna rappresenta il punteggio standardizzato assegnato da tre valutatori che indipendentemente hanno applicato lo strumento AGREE, ed esprimono in che misura la Linea Guida soddisfa il massimo punteggio ottenibile in ciascuna area.

Le colonne riguardano i sei domini relativi alla qualità della linea guida selezionata. Sull'asse verticale è riportato il punteggio (espresso in termini percentuali) relativo ad ognuno dei parametri di qualità della linea guida. Il punteggio minimo è 0 (nessun parametro del dominio è soddisfatto dalla linea guida), quello massimo è 100 (tutti i parametri del dominio sono soddisfatti).

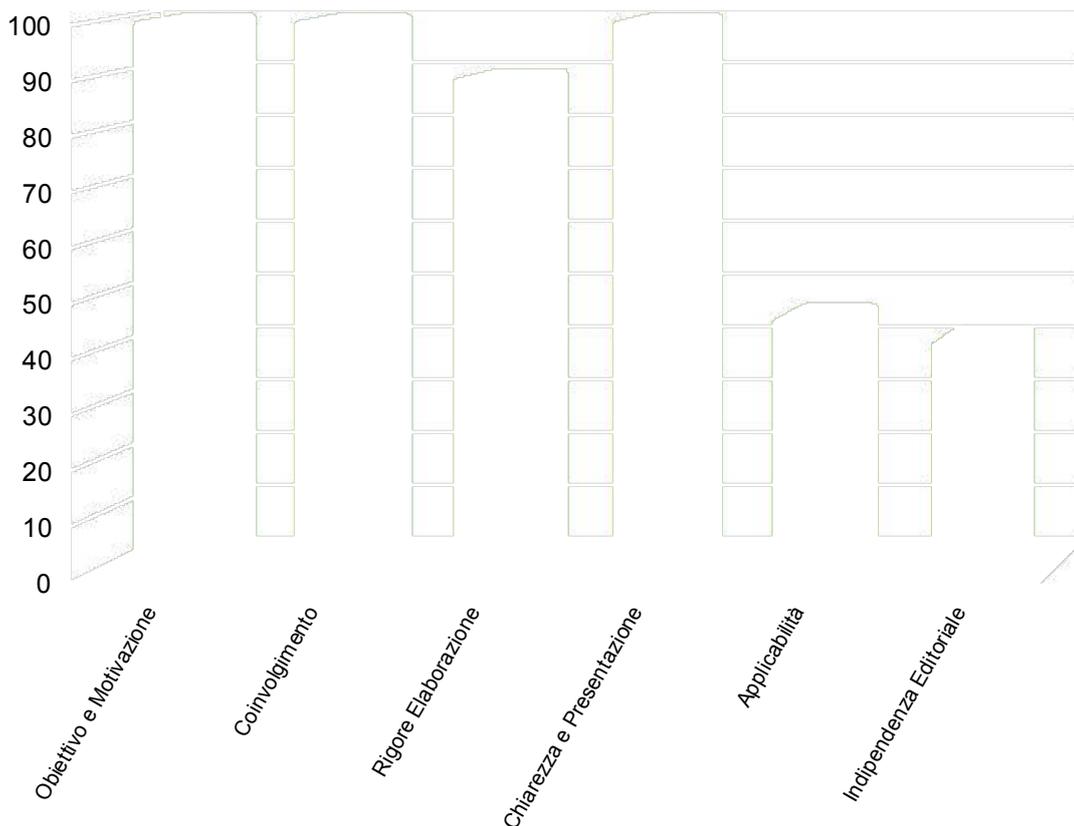
Per quanto riguarda i domini relativi a obiettivo e motivazione, coinvolgimento, rigore dell'elaborazione, chiarezza e presentazione il punteggio varia dal 90% al 100% mettendo in luce la buona struttura del documento, di cui però rimangono da valutare gli aspetti legati all'applicabilità e indipendenza editoriale (su cui non sono state raccolte sufficienti informazioni), rispettivamente con un punteggio di 45% e 41%.

Le revisioni sistematiche e gli studi primari sono stati valutati utilizzando le schede di valutazione del centro studi EBN del Sant'Orsola di Bologna.

## 4. Risultati

### 4.1. Risultati della ricerca

Dalla ricerca bibliografica delle linee guida sono stati reperiti 48 item. Sono stati considerati eleggibili per inclusione tutti i documenti scientifici riguardanti la gestione della cachessia nelle persone oncologiche in cure palliative. Secondo il criterio di pertinenza dal titolo e dall'*abstract* sono state individuate quattro linee guida, non è stato possibile reperire il "*full text*" per due documenti e quindi sono stati esclusi, una linea



guida è stata esclusa poiché non era specifica sulla gestione della cachessia. Solo una linea guida ha soddisfatto pienamente tutti i criteri di eleggibilità e selezione, compreso il criterio di validità interna.

**Tabella 1: LINEA GUIDA SELEZIONATA**

<i>Autore</i>	<i>Titolo</i>	<i>Anno di pubblicazione</i>	<i>Multidisciplinarietà</i>	<i>Revisione sistematica della letteratura</i>	<i>Grading</i>
Lukas Radbruch; Frank Elsner; Peter Trottenberg; Florian Strasser; Vickie Baracos; Ken Fearon con significativa collaborazione dall'EPCRC Cachexia Guideline Expert Group. Aachen, Department of Palliative Medicinen/ European Palliative Care Research Collaborative	Clinical practice guidelines on cancer cachexia in advanced cancer patients with a focus on refractory cachexia. EUROPEAN CLINICAL GUIDELINE S	Dicembre 2010. Chiusura della ricerca bibliografica nello stesso anno.	Si	Si	Si

Sono state ricercate revisioni sistematiche e studi primari da gennaio 2010 a settembre 2011, ma nessun documento è risultato pertinente.

#### ***4.2. Descrizione della linea guida selezionata***

Una linea guida è risultata essere specifica per la gestione della cachessia nel paziente oncologico in cure palliative e mette in rilievo che sono ancora scarse le evidenze scientifiche sull'argomento. Inoltre gli autori sottolineano che la cachessia è ancora trascurata e sottovalutata. L'obiettivo per una corretta gestione della cachessia potrebbe essere la prevenzione con la valutazione della fase della cachessia e della gravità della perdita di peso: - valutare i segni e sintomi quali il divario fra peso attuale e il peso abituale, la velocità di perdita di peso, perdita di peso corretto per la ritenzione idrica o l'obesità, deficit di specifici nutrienti; - valutare l'anoressia, sazietà precoce, nausea, vomito, disturbi del gusto o di odore, altri sintomi gastrointestinali, la percentuale di assunzione normale; - mantenere un diario per dieta per 1-2 giorni; - valutare attività

catabolica del tumore e la proteina C-reattiva; - valutare la performance status, la sofferenza legata alla cachessia. E' più probabile che la maggior parte dei pazienti in cure palliative con cachessia da cancro abbiano progredito allo stadio di cachessia refrattaria e questo deve essere considerato nell' approccio terapeutico nei confronti della cachessia da cancro in cure palliative. Nella gestione dei sintomi è necessario, per esempio, l'educazione del paziente circa la traiettoria della cachessia e il decorso della malattia, al fine di diminuire lo stress fisico ed emotivo per il paziente. Tutte le cause secondarie di ridotta assunzione nutrizionale per via orale dovrebbero essere attivamente valutate e corrette, se possibile. La valutazione da parte di un oncologo esperto è auspicabile per valutare se la neoplasia è refrattaria al trattamento oncologico e quanto sia grave l'attività catabolica della neoplasia. La valutazione di un paziente con cachessia refrattaria deve necessariamente concentrarsi sui sintomi correlati alla cachessia che sono suscettibili di una gestione attiva, piuttosto che sugli aspetti specifici dello stato nutrizionale. Nel cancro avanzato e più precisamente in cure palliative, il tempo di solito è breve. La gestione della cachessia deve prendere in considerazione la prognosi del paziente. Come detto in precedenza, la cachessia refrattaria rappresenta una fase in cui l'inversione della perdita di peso non sembra più possibile a causa di cancro molto avanzato o rapidamente progressivo che non risponde alle terapie antitumorali. In questa fase l'onere e i rischi di un supporto nutrizionale artificiale è probabile che superino qualsiasi potenziale beneficio e gli interventi terapeutici devono essere concentrati tipicamente ad alleviare le conseguenze e le complicazioni della cachessia, ad esempio controllando i sintomi con la stimolazione dell'appetito, trattando la nausea o alleviando il disagio al momento del pasto sia per il paziente che per la famiglia. In qualsiasi fase della cachessia è necessario uno stato dell'arte della valutazione delle cause secondarie di riduzione dell'apporto nutrizionale. La valutazione del paziente deve determinare se vi è una barriera funzionale o anatomica dalla bocca all'ano o altri sintomi di interferenza quali dispnea o dolore incidente che possano diminuire la capacità del paziente di mangiare.

Gli operatori sanitari dovrebbero discutere tutte le opzioni di trattamento con il paziente e garantire che esso sia ben informato. I pazienti devono avere l'opportunità della valutazione e gestione della cachessia che si tratti di persone seguite in assistenza domiciliare, in centri diurni o ricoverati. Nella gestione della cachessia l'obiettivo terapeutico dovrebbe essere l'inversione della perdita di peso corporeo e massa muscolare. Come minimo il peso corporeo dovrebbe essere mantenuto ed impedita una ulteriore perdita di peso. Il trattamento deve essere su più fronti e simile a quello della pre-

cachessia. Ciò include una valutazione dettagliata e monitoraggio ripetuto nel tempo, vigoroso supporto nutrizionale, anti-infiammatori, il trattamento dei sintomi gastrointestinali e delle altre cause di riduzione assunzione di cibo per via orale, la valutazione di terapie anti-neoplastiche per ridurre l'effetto catabolico del cancro. Nella gestione della cachessia refrattaria l'obiettivo primario del trattamento non deve essere un'inversione di perdita di peso, ma piuttosto alleviamento dei sintomi correlati della cachessia e aumento complessivo del benessere. Nei pazienti con cancro avanzato e più precisamente in cure palliative, il tempo di solito è breve. La gestione della cachessia deve prendere in considerazione la prognosi del paziente. Il trattamento anti cachettico può richiedere diverse settimane prima di rispondere alla terapia, nei pazienti con aspettativa di vita breve deve essere attentamente valutata il beneficio che il paziente può ottenere con il trattamento e l'onere di esservi sottoposto. Per quanto riguarda l'informazione e comunicazione la pianificazione del trattamento deve seguire principi di base riconosciuti per la cura di pazienti gravemente malati avvalendosi della comunicazione con i pazienti e i loro famigliari per condividere le informazioni e prendere decisioni in merito al trattamento. (Block 2001; Boyle 1970; Ministero della Salute 2008; Elkin 2007; Istituto Nazionale per la Salute e l'Eccellenza Clinica 2006; Radbruch 2009). Ascoltare i problemi del paziente, le preferenze, le domande e preoccupazioni, e determinare il loro livello desiderato di informazione e di coinvolgimento nelle decisioni terapeutiche. Informare i pazienti sulla gamma di opzioni di trattamento, così come la gamma di supporto locale a loro disposizione, e coinvolgerli nelle decisioni terapeutiche. Includere i famigliari nelle informazioni e nel processo decisionale, se il paziente è d'accordo. Tuttavia, per un'adeguata informazione e coinvolgimento dei famigliari devono essere considerati, se esistono, eventuali conflitti e come è evoluta la situazione familiare durante la malattia. Ripetere la valutazione dei bisogni e delle preferenze nei punti chiave nel percorso della malattia, per esempio con il cambiamento imminente delle cure, come le priorità possono cambiare nel tempo. Questa valutazione dovrebbe includere anche luogo privilegiato di cura, e può includere luogo preferito di morte. E' importante che ci sia una stretta collaborazione tra servizi di oncologia e cure palliative, dove appropriato (Cherny 2010; Ferris 2009). Il coordinamento delle cure del paziente dovrebbe includere la gestione della terapia nutrizionale, la fisioterapia, il supporto psicologico, l'assistenza infermieristica e medica. La gestione deve garantire il coordinamento dei servizi in tutte le impostazioni e i servizi di qualità adeguata e continuità nella gestione del trattamento della cachessia. Le esigenze e priorità del paziente e della famiglia devono essere considerate nelle

pianificazione e coordinamento delle cure e con loro deve essere mantenuta comunicazione e collaborazione con il team multidisciplinare. L'aspetto delle cure palliative e di supporto viene considerato assicurandosi che i sintomi fisici dei pazienti (dolore, stanchezza, mancanza di respiro) vengono valutati e gestiti in modo efficace, in quanto ciò può migliorare l'appetito, la capacità di alimentarsi e il benessere generale (Doyle D 2004). Tenere conto dei bisogni psico-sociali, oltre a quelli fisici per ridurre la sofferenza emotiva. Considerare cure palliative specialistiche per il controllo dei sintomi, fisici, emotivi, sostegno sociale e spirituale (Hearn 1998). Gli operatori sanitari devono essere consapevoli che alcuni pazienti possono avere esigenze finanziarie, sociali o spirituali e organizzare il sostegno di consulenti adeguati (ad esempio assistenti sociali, cappellani), quando necessario. Prendersi cura di una persona con malattia in stadio avanzato può essere fisicamente ed emotivamente stressante. Essere consapevoli delle esigenze e delle preoccupazioni dei familiari e “care giver”, e se possibile fornire sostegno psicologico e pratico. E' raccomandato di fare riferimento a team di specialisti in cure palliative, e allo specialista nutrizionale.

### ***4.3. Definizione di cachessia***

La sindrome anoressia-cachessia correlata al cancro (cancer related anorexia cachexia syndrome o CACS) è definita come combinazione di anoressia, distruzione tissutale, perdita di peso e scadimento della “performance status”, accompagnata da ridotta resistenza alle complicanze della malattia neoplastica ed agli effetti collaterali del trattamento. Sino ad alcuni anni fa la definizione di cachessia era focalizzata sulla perdita di peso e dell'appetito, le più recenti definizioni tendono ad integrare il concetto di cachessia come un disturbo complesso del metabolismo, che è nettamente diverso dalla malnutrizione. Per i pazienti oncologici differenziare la cachessia da cancro dalla cachessia legata ad altre cause di perdita di peso e di massa muscolare come l'anoressia o il malassorbimento relativi alla compromissione della funzione gastrointestinale può essere difficile. In alcune definizioni è stata combinata con l'anoressia come una sindrome da anoressia-cachessia (Strasser 2004).

Le condizioni metaboliche osservate nella cachessia da cancro comprendono un aumento della spesa energetica a riposo, perdita di tessuto adiposo a causa della lipolisi aumentata e la perdita di muscolo scheletrico derivante da una riduzione nella sintesi proteica combinata con un aumento della degradazione delle proteine. Fattori prodotti dal tumore,

come il fattore che induce proteolisi e fattori dell'ospite quali citochine, l'angiotensina II e glucocorticoidi contribuiscono allo stato catabolico del metabolismo (Argiles 2007; Tisdale 2009). La cachessia è stata descritta come una reazione infiammatoria, mediata attraverso citochine e coinvolgente meccanismi ipotalamici, che interagiscono con i neurotrasmettitori che influenzano sia l'appetito che il metabolismo (Grossberg 2010).

#### ***4.4. Classificazione e valutazione della cachessia***

La cachessia da cancro rappresenta una successione di tre stadi di rilevanza clinica: pre-cachessia, cachessia, cachessia refrattaria. Gli stadi della cachessia sono definiti essenzialmente sulla base delle caratteristiche cliniche del paziente e delle circostanze.

##### **Pre cachessia**

Possono avere una perdita della massa muscolare, anche se il loro peso complessivo non è cambiato.

##### **Cachessia**

Insieme di complesse alterazioni metaboliche che si verificano in uno stato infiammatorio cronico e ridotta capacità di introduzione per via orale degli alimenti dovuta ad un'alterata integrità o funzionalità del tratto gastrointestinale che comporta un deperimento organico con ingente perdita di peso definita calo ponderale, cioè, una perdita di peso superiore al 10% rispetto a prima della malattia, e può avvenire nel 45% dei pazienti.

##### **Cachessia refrattaria**

La cachessia refrattaria rappresenta una fase in cui l'inversione della perdita di peso non sembra più possibile a causa di cancro molto avanzato o rapidamente progressivo che non risponde alle terapie anti-neoplastica, è caratterizzata da un bassa "performance di status" e l'aspettativa di vita inferiore ai 3 mesi.

Gli attuali criteri diagnostici per la cachessia refrattaria includono:

refrattaria includono:

- ▲ rispetto dei criteri per la definizione di cachessia;
- ▲ prognosi inferiore ai tre mesi;
- ▲ performance status;
- ▲ non responsivo al trattamento anti neoplastico;
- ▲ catabolismo in atto a velocità crescente;
- ▲ non adatto al supporto nutrizionale artificiale.

#### ***4.5.Epidemiologia***

La cachessia neoplastica è una sindrome complessa che s'instaura in oltre 80% dei malati oncologici terminali (Poole K. 2002; Hopkinson JB 2006) ed è caratterizzata da perdita di peso, astenia, anoressia e nausea cronica, questi sintomi sono associati ad una scarsa qualità di vita e morbilità (Brown JKA 2002; O'Gorman P 1998 ). Una correlazione significativa è stata riscontrata tra perdita di peso, sopravvivenza e qualità di vita: in uno studio effettuato su pazienti con cachessia neoplastica ancora sottoposti a chemioterapia, la percentuale di riduzione della sopravvivenza rispetto a pazienti non cachettici variava dal 21% dei microcitomi polmonari al 51% delle neoplasie del colon (Lawson, 1982).

#### ***4.6.Cause della cachessia***

L'eziopatogenesi della CACS è multifattoriale, attribuibile a diversi fattori come a un accumulo di metaboliti intermedi, all'azione di sostanze liberate dal sistema immunitario, all'ostruzione fisica del tratto gastrointestinale, al dolore, alla depressione, alla costipazione, al malassorbimento, astenia e agli effetti collaterali dei trattamenti (chemioterapia, radioterapia, oppiacei) (Davis). Senza un intervento supplementare il soggetto cachettico inizialmente supplisce alle aumentate richieste energetiche aumentando il catabolismo proteico muscolare, successivamente, lo squilibrio energetico diventa tale da risultare incompatibile con la vita.

Il quadro metabolico complessivo è caratterizzato da:

- ⤴ Aumentato fabbisogno glucidico, proteico e vitaminico;
- ⤴ Impossibilità di introdurre con gli alimenti i substrati energetici in conseguenza dell'anoressia, della nausea e del vomito;
- ⤴ Ricorso alla gluconeogenesi con depauperamento delle riserve proteiche e lipidiche e conseguente perdita di peso;
- ⤴ Difficile utilizzazione del glucosio neoformato per ipoinsulinemia e/o resistenza periferica all'insulina;
- ⤴ Danno ossidativo indotto da radicali liberi dell'ossigeno sul DNA, sulle lipoproteine di membrana e su enzimi e coenzimi centrali nel regolare le principali vie metaboliche cellulari.

#### 4.7. Sintesi delle raccomandazioni

Le linee guida di trattamento prese in considerazione “Clinical practice guidelines on cancer cachexia in advanced cancer patients” sono basate su una procedura di consenso formale di un gruppo di esperti di oncologia e cure palliative, sostenuta da recensioni della letteratura e da revisioni sistematiche. Il processo di consenso si è concentrato sul cancro avanzato, correlato alle fasi successive della cachessia. Il gruppo di esperti ha identificato domande chiave sul trattamento nutrizionale, il trattamento non farmacologico, trattamento farmacologico, terapia multi-fattoriale e la profilassi come domini principali. L'evidenza da studi randomizzati sul trattamento della cachessia nel tumore avanzato è scarsa, e in molte pubblicazioni sono poche le informazioni disponibili sulla cachessia.

Per quanto riguarda il paziente che si trova nella fase della pre cachessia o cachessia si raccomanda la prevenzione con un lieve esercizio fisico e la consulenza nutrizionale in quanto ritenuti essere benefici nel ritardare o prevenire la sindrome da anoressia-cachessia. Non ci sono raccomandazioni che valutano l'ambito della diagnosi e valutazione. Nell'ambito del trattamento non farmacologico ci sono evidenze che gli interventi psicoterapeutici hanno effetti positivi sulla qualità della vita. La terapia nutrizionale può essere efficace in un gruppo selezionato di pazienti. Nell'ambito del trattamento farmacologico sono raccomandati i pro cinetici, megesterololo e progestinici.

Per quanto riguarda il paziente con cachessia refrattaria le azioni di prevenzione, di trattamento non farmacologico e di trattamento nutrizionale non sono raccomandate o mancano le evidenze sufficienti per la raccomandazione. In questa fase l'onere e i rischi di un supporto nutrizionale artificiale può essere superiore agli eventuali benefici potenziali, è raccomandato il trattamento farmacologico con progestinici e steroidi per il controllo dei sintomi, la stimolazione dell'appetito e il trattamento della nausea.

AMBITO	RACCOMANDAZIONE
Prevenzione	<b>Attività fisica ed altri trattamenti:</b> Nei pazienti oncologici, l'attività fisica è utile come una procedura preventiva per il mantenimento di un buono stato funzionale. Le attività e gli esercizi devono essere specifici per ogni persona: <b>positivo forte; media di consenso 7.92.</b> Tuttavia, la maggior ricerca è stata condotta nei pazienti trattati con intento curativo, e non è chiaro in quale misura l'esercizio fisico sia appropriato nei pazienti con cancro avanzato.
Prevenzione	<b>Profilassi nella cachessia:</b> Ai pazienti a rischio di perdita di peso dovrebbero essere offerti interventi di profilassi come consulenza nutrizionale e di esercizio fisico, in quanto sono ritenuti essere benefici nel ritardare o prevenire lo sviluppo della sindrome da anoressia-cachessia: <b>positiva debole;</b>

	<b>media di consenso 8.56.</b> Per definizione la profilassi non è rilevante nei pazienti con cachessia refrattaria.
Diagnosi e valutazione	<b>NON PRESENTE</b>
Trattamento non farmacologico	<b>Trattamento non farmacologico:</b> Ci sono prove che il trattamento non farmacologico è efficace nella cura della cachessia: <b>positivo forte; media di consenso 8.17.</b> Tuttavia, nei pazienti con cachessia refrattaria le evidenze sono insufficienti.
Trattamento non farmacologico	<b>Intervento psicoterapeutico:</b> Ci sono evidenze che interventi psicoterapeutici hanno effetti positivi sulla qualità della vita: <b>positivo forte; media di consenso 7.14.</b> Non ci sono evidenze che l'intervento psicoterapeutico abbia effetti sullo stato nutrizionale, specialmente nella cachessia refrattaria.
Trattamento farmacologico	<b>Nutrizione enterale</b> La nutrizione enterale può essere parzialmente efficace per un gruppo selezionato di pazienti (livello della raccomandazione: <b>positivo forte; media di consenso 7.03</b> su una scala da 0 = completamente disaccordo a 10 = completamente d'accordo). Per la cachessia refrattaria è raccomandata la somministrazione di cibo appetitoso e il supporto della nutrizione enterale in un contesto che non aggiunge disagio al momento del pasto.
Trattamento farmacologico	<b>Nutrizione parenterale:</b> Anche se vi possono essere situazioni occasionali che richiedono l'inizio di una nutrizione parenterale, nel cancro avanzato queste situazioni sarà rara: <b>negativa forte; media di consenso 7.46.</b>
Trattamento farmacologico	<b>Uso di integratori come vitamine o minerali:</b> Non ci sono prove sufficienti per una raccomandazione generale: <b>media di consenso 6.97.</b> Tuttavia i pazienti che non sono in grado di assumere la quantità giornaliera raccomandata di vitamine e minerali può tentare di bilanciare la dieta con integratori.
Trattamento farmacologico	<b>Talidomide e citochine antagonisti:</b> Non ci sono prove sufficienti sul beneficio netto di antagonisti talidomide o citochine: <b>negativo debole; media di consenso 7.57.</b> L'uso del talidomide non è raccomandato nei pazienti con cachessia refrattari.
Trattamento farmacologico	<b>Cannabinoidi:</b> I cannabinoidi possono aumentare l'appetito in pazienti selezionati, ma nel complesso non vi sono prove sufficienti per sostenere il loro uso: <b>negativo debole; media di consenso 7.78.</b> L'uso di cannabinoidi non è raccomandato nei pazienti con cachessia refrattaria.
Trattamento farmacologico	<b>Acidi grassi omega 3 e acido eicosapentaenoico (EPA)</b> Non ci sono prove sufficienti per raggiungere il consenso sul beneficio netto di omega-3 acidi grassi in pazienti con cancro avanzato e cachessia refrattaria: <b>media di consenso 6.54.</b> Gli acidi grassi omega-3 possono essere efficaci nei pazienti specifici che raggiungano livelli ematici adeguati. Sono necessarie ulteriori ricerche per determinare il ruolo potenziale degli acidi grassi omega 3.
Trattamento farmacologico	<b>Megesterol e progestinici:</b> Megesterol o progestinici sembrano stimolare l'appetito e aumentare il peso corporeo, anche se non la massa muscolare: <b>positivo debole; media di consenso 7.73.</b> I progestinici sono da prendere in considerazione per il trattamento di pazienti affetti da cachessia refrattaria.

Trattamento farmacologico	<b>Steroidi:</b> Gli steroidi possono essere utili nei pazienti con cachessia refrattaria per la stimolazione dell'appetito e il miglioramento della qualità della vita: <b>positivo forte; media di consenso 8.50</b> . Tuttavia l'uso degli steroidi è consigliato per brevi periodi (massimo 2 settimane).
Trattamento farmacologico	<b>Farmaci anti-infiammatori non steroidei:</b> I farmaci anti-infiammatori non steroidei da soli sembrano offrire pochi benefici: <b>negativo debole; media di consenso 7.36</b> . I FANS possono essere più efficaci come parte di un intervento multimodale. L'indicazione è ancora in discussione per i pazienti con elevati livelli CPR. L'uso di FANS per il trattamento della cachessia refrattaria non è raccomandato.
Trattamento farmacologico	<b>I procinetici:</b> I procinetici sono raccomandati nei pazienti con senso di sazietà precoce, nausea cronica, sintomi dispeptici e gastroparesi: <b>positivo debole; media di consenso 8.53</b> . Non ci sono prove che i procinetici possano migliorare lo stato nutrizionale dei pazienti con cancro avanzato e cachessia refrattaria.
Trattamento farmacologico	<b>E' benefica la terapia anti neoplastica per la cura della cachessia?</b> Il modo migliore per curare la cachessia è quello di curare il cancro. Tuttavia, nei pazienti cachettici che hanno progredito nella malattia nonostante un trattamento antineoplastico, l'utilizzo di ulteriori cure chemioterapiche o radioterapiche, (dove la probabilità di risposta è bassa e dove gli effetti collaterali possono portare a un ulteriore declino nutrizionale) dovrebbe essere considerato con molta attenzione. <b>negativo debole; media di consenso 7.97</b> . L'uso della terapia antitumorale per ridurre la cachessia refrattaria non è raccomandato.
Trattamento farmacologico	<b>Terapia multifattoriale:</b> Ai pazienti con cachessia neoplastica dovrebbe essere offerta una terapia multimodale, come la combinazione della terapia nutrizionale, trattamenti farmacologici e non farmacologici, tutto questo può essere più efficace che la monoterapia: <b>positivo debole; media di consenso 8.32</b> . Ulteriori ricerche sono necessarie per valutare l'efficacia della raccomandazione nel paziente con cachessia refrattaria.
Monitoraggio	<b>NON PRESENTE</b>

## 5. Discussione

La discussione deve riportare le riflessioni del candidato sul problema rispetto a quanto già si conosceva ed ai nuovi risultati raggiunti. Una linea guida è risultata essere specifica per la gestione della cachessia nel paziente oncologico in cure palliative e mette in rilievo che sono ancora scarse le evidenze scientifiche sull'argomento. Inoltre gli autori sottolineano che la cachessia è ancora trascurata e sottovalutata. L'obiettivo per una corretta gestione

della cachessia è quello di differenziare il trattamento fra cachessia, che prevede il mantenimento del peso corporeo e il controllo delle cause e dei sintomi dell'anoressia e il trattamento della cachessia refrattaria il cui scopo si concentra nell'alleviare la sofferenza associata alla cachessia sia dei pazienti che delle loro famiglie. La scelta degli interventi dovrebbe essere individualizzata per ogni paziente in relazione all'anamnesi, alla progressione della malattia e al piano di cura.

## **6. Conclusioni**

Le conclusioni devono rispondere sinteticamente allo scopo ed obiettivi della relazione. Le conseguenze principali della cachessia configurano un deterioramento della qualità della vita e una riduzione della sopravvivenza del paziente. Alla luce di quanto esposto è stata ideata questa scheda di miglioramento della pratica clinica ad uso degli operatori sanitari per supportarli nelle decisioni cliniche ed assistenziali, aiutando a fornire un differente approccio terapeutico per pazienti che fino ad ora non era trattati adeguatamente, soprattutto in considerazione del fatto che la letteratura in questo ambito è scarsa.

## **7. Bibliografia**

1. Akner G, Cederholm T. Treatment of protein-energy malnutrition in chronic non-malignant disorders. *Am J Clin Nutr* 2001; 74:6-24.
2. Argiles J M, Lopez-Soriano F J, Busquets S: Mechanisms to explain wasting of muscle and fat in cancer cachexia. *Curr Opin Support Palliat Care*, 1 (2007) 293-298.
3. Argiles J M, Anker S D, Evans W J, Morley J E, Fearon K C, Strasser F, Muscaritoli M, Baracos V E: Consensus on cachexia definitions. *J Am Med Dir Assoc*, 11 (2010) 229-230.
4. Block S D: Perspectives on care at the close of life. Psychological considerations, growth, and transcendence at the end of life: the art of the possible. *Jama*, 285 (2001) 2898-2905.
5. Boyle C M: Difference between patients' and doctors' interpretation of some common medical terms. *Br Med J*, 2 (1970) 286-289.
6. Brown JKA (2002) Systematic review of the evidence on symptom management of cancer-related anorexia. *Oncol Nurse Forum* 29:517-532

7. Cherny N, Catane R, Schrijvers D, Kloke M, Strasser F: European Society for Medical Oncology (ESMO) Program for the integration of oncology and Palliative Care: a 5-year review of the Designated Centers' incentive program. *Ann Oncol*, 21 (2010) 362-369.
8. Clinical practice guidelines on cancer cachexia in advanced cancer patients with a focus on refractory cachexia. EACP 2010
9. Department of Health: End of Life Care Strategy. Promoting high quality care for all adults at the end of life (2008) Abruftdatum: 28.7.2009, 2009, [http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH\\_08\\_6277](http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_08_6277).
10. Elkin E B, Kim S H, Casper E S, Kissane D W, Schrag D: Desire for information and involvement in treatment decisions: elderly cancer patients' preferences and their physicians' perceptions. *J Clin Oncol*, 25 (2007) 5275-5280.
11. Ferris F D, Bruera E, Cherny N, Cummings C, Currow D, Dudgeon D, Janjan N, Strasser F, von Gunten C F, Von Roenn J H: Palliative cancer care a decade later: accomplishments, the need, next steps -- from the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*, 27 (2009) 3052-3058.
12. Grossberg A J, Scarlett J M, Marks D L: Hypothalamic mechanisms in cachexia. *Physiol Behav*, 100 (2010) 478-489.
13. Hopkinson JB, Wright DNM, McDonald J, Corner JL (2006). The prevalence of concern about weight loss and change in eating habits in people with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* 32(4): 322-331
14. "Libro italiano di cure palliative"  
Giorgio Lelli, Giovanni Mantovani, Maurizio Muscaritoli.
15. National Institute for Health and Clinical Excellence: Improving supportive and palliative care for adults with cancer - the manual (2006) Abruftdatum: 2.5.2008, 2008, <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/csgspmanual.pdf>.
16. O'Gorman P, McMillan DC (1998) Impact of weight loss, appetite, and the inflammatory response on quality of life in gastrointestinal cancer patients. *Nutr Cancer* 32(2):76-80
17. Poole K, Frooghat K (2002) Weight loss in advanced cancer: a literature review. Macmillan Cancer Relief, London
18. Radbruch L, Payne S, Bercovitch M, Caraceni A, De Vliege T, Firth P, Hegedus K, Nabal M, Rhebergen A, Smidlin E, Sjögren P, Tishelman C, Wood C, de Conno F:

White paper on standards and norms for hospice and palliative care in Europe part 1- recommendations from the European Association for Palliative Care. European Journal of Palliative Care, 16 (2009) 278-289.

19. Strasser F: Pathophysiology of the anorexia / cachexia syndrome. In: Doyle D, Hanks G, Cherny N I, Calman K (Hrsg.) Oxford Textbook of Palliative Medicine (2004) Oxford: Oxford University Press, S. 520-533.

Work in Progress - Master Università di Bologna

## Allegato 1: tabella sinottica di presentazione della linea guida

Autori	Titolo	Metodologia	Ambito	Grading	Raccomandazioni
Lukas Radbruch; Frank Elsner; Peter Trottenberg; Florian Strasser; Vickie Baracos; Ken Fearon con significativa collaborazion e dall'EPCRC Cachexia Guideline Expert Group . Aachen, Departmen of Palliative Medicinen/ European Palliative Care Research Collaborative ; 2010.	Clinical practice guidelines on cancer cachexia in advanced cancer patients with a focus on refractory cachexia. EUROPEAN CLINICAL GUIDELINE ES	<i>Questa linea guida è stata prodotta considerando la disponibilità delle evidenze e le opinioni degli esperti. Le evidenze sono basate su raccomandazioni della NICE. E' stato costituito un gruppo di esperti multinazionale e multidisciplinare includendo i rappresentanti dei pazienti, le figure professionali che si occupano di cure palliative, oncologiche e nutrizionali. La prima versione preliminare è stata pubblicata</i>	Pazienti con cancro avanzato. Lo scopo è di migliorare la gestione del dolore, depressione e della cachessia. Le linee guida sono rivolte a tutte le figure sanitarie che si occupano della gestione dei pazienti con cancro avanzato attraverso cure palliative.	Le raccomandazioni sono state formulate usando i livelli di GRADE : -Si deve utilizzare (raccomandazione "positiva forte") -Si potrebbe utilizzare (raccomandazione "positiva debole") -Non si dovrebbe utilizzare (raccomandazione "negativa debole") -Non si deve utilizzare (raccomandazione "negativa forte") Il gruppo di esperti ha utilizzato il metodo Delphi per raggiungere il consenso la dove non vi erano evidenze scientifiche. Le raccomandazioni sono state valutate con un punteggio di <i>agree</i> da	<p>Raccomandazione n. 1: <i>Nutrizione enterale:</i> La nutrizione enterale può essere parzialmente efficace per un gruppo di pazienti selezionati: positiva forte; media di consenso 7.03.</p> <p>Raccomandazione n. 2: <i>Nutrizione parenterale:</i> Anche se vi possono essere situazioni occasionali che richiedono l'inizio di una nutrizione parenterale, nel cancro avanzato queste situazioni sarà rara: negativa forte; media di consenso 7.46.</p> <p>Raccomandazione n. 3: <i>Uso di integratori come vitamine o minerali:</i> Non ci sono prove sufficienti per una raccomandazione generale: media di consenso 6.97. Tuttavia, i pazienti che non sono in grado di assumere la quantità giornaliera raccomandata di vitamine e minerali può tentare di bilanciare la dieta con integratori.</p> <p>Raccomandazione n. 4: <i>Trattamento non farmacologico:</i> Ci sono prove che il trattamento non farmacologico è efficace nella cura della cachessia: positivo forte; media di consenso 8.17. Tuttavia, nei pazienti con cachessia refrattaria le evidenze sono insufficienti.</p> <p>Raccomandazione n. 5: <i>Intervento psicoterapeutico:</i> Ci sono evidenze che interventi psicoterapeutici hanno effetti positivi sulla qualità della vita: positivo forte; media di consenso 7.14. Non ci sono evidenze che l'intervento psicoterapeutico abbia effetti sullo stato nutrizionale, specialmente nella cachessia refrattaria.</p> <p>Raccomandazione n. 6: <i>Attività fisica:</i> Nei pazienti oncologici, l'attività fisica è utile come una procedura preventiva per il mantenimento di un buono stato funzionale. Le attività e gli esercizi devono essere specifici per ogni persona: positivo forte; media di consenso 7.92. Tuttavia, la maggior ricerca è stata condotta nei pazienti trattati con intento curativo e non è chiaro in quale misura l'esercizio fisico sia appropriato nei pazienti con cancro avanzato.</p> <p>Raccomandazione n. 7: <i>Thalidomide e citokine antagonist:</i> Non ci sono prove sufficienti sul beneficio netto di antagonisti talidomide o citochine: negativo debole; media di consenso 7.57. L'uso del talidomide non è raccomandato nei pazienti con cachessia refrattari.</p> <p>Raccomandazione n. 8: <i>Cannabinoidi:</i> I cannabinoidi possono aumentare l'appetito in pazienti selezionati, ma nel complesso non vi sono prove sufficienti per sostenere il loro uso: negativo debole; media di consenso 7.78. L'uso di cannabinoidi non è</p>

		<p><i>sul sito EPCRC nel maggio 2008.</i></p>	<p>0 a 10, su una scala da 0 = completo disaccordo a 10 = completo accordo. E' stata fatta una media della somma dei punteggi per ogni raccomandazione.</p>	<p>raccomandato nei pazienti con cachessia refrattaria.</p> <p>Raccomandazione n. 9: <i>Acidi grassi omega 3 e acido eicosapentaenoico (EPA)</i></p> <p>Non ci sono prove sufficienti per raggiungere il consenso sul beneficio netto di omega-3 acidi grassi in pazienti con cancro avanzato e cachessia refrattaria: media di consenso 6.54. Gli acidi grassi omega-3 possono essere efficaci nei pazienti specifici che raggiungano livelli ematici adeguati. Sono necessarie ulteriori ricerche per determinare il ruolo potenziale degli acidi grassi omega 3.</p> <p>Raccomandazione n.10: <i>Megesterololo e progestinici:</i></p> <p>Megesterololo o progestinici sembrano stimolare l'appetito e aumentare il peso corporeo, anche se non la massa muscolare: positivo debole; media di consenso 7.73. I progestinici sono da prendere in considerazione per il trattamento di pazienti affetti da cachessia refrattaria.</p> <p>Raccomandazione n.11: <i>Steroidi:</i></p> <p>Gli steroidi possono essere utili nei pazienti con cachessia refrattaria per la stimolazione dell'appetito e il miglioramento della qualità della vita: positivo forte; media di consenso 8.50. Tuttavia, l'uso degli steroidi è consigliato per brevi periodi (massimo 2 settimane).</p> <p>Raccomandazione n.12: <i>Farmaci anti-infiammatori non steroidei:</i></p> <p>I farmaci anti-infiammatori non steroidei da soli sembrano offrire pochi benefici: negativo debole; media di consenso 7.36. I FANS possono essere più efficaci come parte di un intervento multimodale. L'indicazione è ancora in discussione per i pazienti con elevati livelli CPR. L'uso di FANS per il trattamento della cachessia refrattaria non è raccomandato.</p> <p>Raccomandazione n.13: <i>I procinetici:</i></p> <p>I procinetici sono raccomandati nei pazienti con senso di sazietà precoce, nausea cronica, sintomi dispeptici e gastroparesi: positivo debole; media di consenso 8.53. Non ci sono prove che i procinetici possano migliorare lo stato nutrizionale dei pazienti con cancro avanzato e cachessia refrattaria.</p> <p>Raccomandazione n.14: <i>E' benefica la terapia antineoplastica per la cura della cachessia?</i></p> <p>Il modo migliore per curare la cachessia è quello di curare il cancro. Tuttavia, nei pazienti cachettici che hanno progredito nella malattia nonostante un trattamento antineoplastico, l'utilizzo di ulteriori cure chemioterapiche o radioterapiche, (dove la probabilità di risposta è basso e dove gli effetti collaterali possono portare a un ulteriore declino nutrizionale) dovrebbe essere considerato con molta attenzione: negativo debole; media di consenso 7.97. L'uso della terapia antitumorale per ridurre la cachessia refrattaria non è raccomandato.</p> <p>Raccomandazione n.15: <i>Terapia multimodale:</i></p> <p>Ai pazienti con cachessia neoplastica dovrebbe essere offerta una terapia multimodale, come la combinazione</p>
--	--	---	---	--

della terapia nutrizionale, trattamenti farmacologici e non farmacologici, tutto questo può essere più efficace che la monoterapia: positivo debole; media di consenso 8.32. Ulteriori ricerche sono necessarie per valutare l'efficacia della raccomandazione nel paziente con cachessia refrattaria.

Raccomandazione n. 16: *Profilassi nella cachessia:*

Ai pazienti a rischio di perdita di peso dovrebbero essere offerti interventi di profilassi come consulenza nutrizionale e di esercizio fisico, in quanto sono ritenuti essere benefici nel ritardare o prevenire lo sviluppo della sindrome da anoressia-cachessia: positiva debole; media di consenso 8.56. Per definizione la profilassi non è rilevante nei pazienti con cachessia refrattaria.

Work in Progress - Master Università