

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI VERONA

Scuola Provinciale Superiore di Sanità Claudiana

Corso di Laurea in INFERMIERISTICA

Sede di Bolzano

**Efficacia degli interventi nutrizionali sugli outcome
clinici nella paziente con carcinoma ovarico:
analisi critica della letteratura**

Relatore:

Dott. med. Michael Kob

Correlatrice:

Dott.ssa mag. Liliana Favari

Laureanda

Denise Stenico

VR424164

Anno Accademico 2019 / 2020

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI VERONA

Scuola Provinciale Superiore di Sanità Claudiana

Corso di Laurea in INFERMIERISTICA

Sede di Bolzano

**Efficacia degli interventi nutrizionali sugli outcome
clinici nella paziente con carcinoma ovarico:
analisi critica della letteratura**

Relatore:

Dott. med. Michael Kob

Correlatrice:

Dott.ssa mag. Liliana Favari

Laureanda

Denise Stenico

VR424164

Anno Accademico 2019 / 2020

Autorizzazione alla consultazione della tesi di laurea

Scuola di Medicina e Chirurgia - Corso di laurea in Infermieristica

La sottoscritta

Laureanda Denise Stenico

Relatore Michael Kob

- autorizza
- non autorizza

- autorizza
- non autorizza

la consultazione con supervisione a vista della copia cartacea della tesi di laurea / relazione finale dal titolo depositata nella Biblioteca del Corso di Laurea

- autorizza
- non autorizza

- autorizza
- non autorizza

l'utilizzo di parti per scopo didattico

Indice

Abstract

Introduzione Pag.1

Capitolo 1:

1.1 Il tumore dell'ovaio Pag. 3

1.2 La malnutrizione nella donna con carcinoma ovarico Pag. 7

1.3 L'assessment nutrizionale Pag. 11

Capitolo 2: Elaborazione di un Critical Appraisal Topic (CAT) Pag. 16

Capitolo 3: Commento Pag. 22

Conclusioni e implicazioni per la pratica Pag. 35

Bibliografia

Allegati

- I, II: Articolo scientifico di Rinninella et al. (2019) in lingua originale e tradotto in lingua italiana: Nutritional Interventions to Improve Clinical Outcomes in Ovarian Cancer: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials
- III: Stadiazione FIGO del tumore ovarico
- IV, V, VI, VII, VIII: Strumenti di screening per la valutazione nutrizionale
- IX, X, XI, XII, XIII: Schedatura degli articoli scientifici
- XIV: Sintesi relativa agli outcome nei quattro articoli per l'analisi critica

Ringraziamenti

Abstract

Background: La malnutrizione nei pazienti oncologici è multifattoriale e spesso viene sottovalutata infatti, fino all'85% di tutti i pazienti con cancro, sviluppa una malnutrizione clinica che influenza negativamente la risposta dei pazienti alla terapia, aumenta l'incidenza di effetti collaterali correlati al trattamento e può diminuire la sopravvivenza. Il cancro ovarico rappresenta circa il 30% di tutti i tumori maligni dell'apparato genitale femminile, occupando il decimo posto tra tutti i tumori femminili in Europa (3%) ed è la neoplasia ginecologica gravata da maggiore mortalità. Nel 2018, il 4,4% dell'intera mortalità per cancro tra le donne è stata attribuita al cancro alle ovaie, riportando 3.260 decessi (ISTAT 2016) nell'anno 2016 in Italia. L'alto tasso di mortalità del cancro alle ovaie è causato da una crescita asintomatica del tumore, da un ritardo nell'insorgenza dei sintomi e dalla mancanza di uno screening adeguato. Le donne con cancro alle ovaie hanno dimostrato di essere a rischio significativo di malnutrizione con tassi di incidenza tra il 28% e il 70%. L'identificazione precoce di pazienti malnutriti o a rischio di malnutrizione seguita da un intervento nutrizionale specifico e personalizzato per il paziente, può promuovere il recupero e migliorare la prognosi e la qualità della vita (QoL, *quality of life*).

Obiettivo: L'obiettivo di questo lavoro di tesi è stato quello di valutare l'efficacia degli interventi nutrizionali in donne con carcinoma ovarico sugli outcome clinici (la durata della degenza ospedaliera (LOS), la qualità della vita (QoL), le complicanze postoperatorie, gli esiti clinici post-operatori e la sopravvivenza globale).

Materiale e metodi: Per ricercare l'articolo più adatto per l'elaborato di tesi e gli studi di confronto per l'analisi critica, è stata eseguita una ricerca bibliografica attraverso le banche dati PubMed, CINAHL e Cochrane. Inoltre, sono state utilizzate ulteriori fonti quali pagine web e Linee guida per il background e il commento. Infine, per le implicazioni alla pratica clinica è stata effettuata un'intervista con un'infermiera esperta nell'ambito ginecologico e con un medico dietologo dell'Ospedale di Bolzano.

Risultati: Dall'analisi critica di tutti gli articoli scientifici presi in considerazione per questo elaborato tesi, è emerso che ogni intervento nutrizionale ha evidenziato dei benefici su alcuni outcome clinici, mentre su altri non sono stati rilevati dei miglioramenti. L'alimentazione orale precoce (EOF) e le strategie nutrizionali innovative come l'uso della gomma da masticare e il consumo di caffè nel periodo postoperatorio hanno dimostrato la riduzione della durata della degenza ospedaliera (LOS) e un miglioramento nel recupero intestinale dopo l'intervento. Interventi nutrizionali come la immunonutrizione, sia quella orale (IMD) che enterale (IEN), hanno evidenziato delle riduzioni nelle complicanze infettive. Infine, anche una dieta chetogenica (KD) ha provato di fornire diversi benefici che possano migliorare la qualità della vita (QoL). La nutrizione parenterale (NP) invece, sia quella standard che quella totale, ha dimostrato di non portare alcun beneficio clinico e che l'uso di essa resta ancora controversa.

Conclusioni: Dall'elaborato di tesi e dai risultati, emerge che la paziente con carcinoma ovarico è ad alto rischio di malnutrizione. È stato riportato come alcuni interventi possano, anche in questa tipologia di quadro clinico, migliorare alcuni outcome clinici, ma che non si possa ottenere una conclusione chiara e concreta su quali siano gli interventi nutrizionali migliori da mettere in atto. La malnutrizione può portare a degli effetti collaterali che incidono non solo sul decorso della malattia, ma anche sulla persona stessa. Mi auspico in futuro, che il problema della malnutrizione possa essere sempre più integrato nel percorso di cura con pazienti con carcinoma ovarico, con un approccio multiprofessionale/multidisciplinare, sensibilizzando maggiormente le varie figure, soprattutto relativamente agli outcome clinici che vanno a modificarsi senza specifici interventi.

Parole chiave: *ovarian cancer; nutrition; nutritional support; intervention;* Queste parole chiavi sono state utilizzate assieme agli operatori booleani AND e OR.

Elenco acronimi

ACS		American Cancer Society
BIA	bioimpedenziometria	Bioelectrical Impedance Analysis
BMI	indice di massa corporea	Body Mass Index
CoI	colectomia prossimale	Proximal colectomy
EOF	alimentazione orale precoce	Early Oral Feeding
ESPEN		European Society of Clinical Nutrition and Metabolism
FACT-G		Functional Assessment of Cancer Therapy-General
FFM	massa magra corporea	Fat Free Mass
FFMI	indice di massa libera dal grasso	Fat-Free Mass Index
FIGO	Federazione Internazionale di Ginecologia e Ostetricia	
FM	massa grassa	Fat Mass
FVJC	concentrati di succo di frutta e verdura	fruit and vegetable juice concentrates
IEN	immunonutrizione enterale	immune-enhancing enteral nutrition
IMD	dieta immunomodulante orale	oral immune-modulating diet
KD	dieta chetogenica	ketogenic diet
LFHF	basso contenuto di grassi/alto contenuto di fibre	low fat high fibre
LOS	durata della degenza ospedaliera	Length of hospital stay
MNA		Mini Nutritional Assessment
MUST		Malnutrition Universal Screening Tool
NACT	chemioterapia neoadiuvante	
NE	nutrizione enterale	
NICE		National Institute for Health and Care Excellence
NP	nutrizione parenterale	
NPD	nutrizione parenterale domiciliare	
NRS-2002		Nutritional Risk Score
ONS	supplementi nutrizionali orali	Oral Nutritional Supplements
PCR	proteina C-reattiva	
PEG	gastrostomia endoscopica percutanea	
PEJ	digiunostomia endoscopica percutanea	
PFS	sopravvivenza senza progressione	Progression-Free Survival
PG-SGA		Patient-Generated Subjective Global assessment
QoL	qualità della vita	Quality of Life
RBP	proteine legante il retinolo	
RSR	resezione rettosigmoide	rectosigmoid resection
SBR	resezione dell'intestino tenue	small bowel resection
SGA		Subjective Global Assessment
SPN	nutrizione parenterale supplementare	

STF	digiuno a breve termine	Short-Term Fasting
TC	tomografia computerizzata	
TEN	nutrizione enterale totale	Total Enteral Nutrition
TOF	alimentazione orale tradizionale	Traditional Oral Feeding
TPN	nutrizione parenterale totale	Total Parenteral Nutrition

Introduzione

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) definisce la malnutrizione come "uno stato di squilibrio, a livello cellulare, fra il rifornimento di nutrienti e di energia – troppo scarso o eccessivo – e il fabbisogno del corpo per assicurare il mantenimento, le funzioni, la crescita e la riproduzione". La malnutrizione nei pazienti oncologici è multifattoriale e spesso viene sottovalutata infatti, fino all'85% di tutti i pazienti con cancro, sviluppa una malnutrizione clinica che influenza negativamente la risposta dei pazienti alla terapia, aumenta l'incidenza di effetti collaterali correlati al trattamento e può diminuire la sopravvivenza (Gupta, Lis, Vashi, & Lammersfeld, 2010).

Le pazienti con cancro ovarico rappresentano circa il 30% di tutti i tumori maligni dell'apparato genitale femminile, occupando il decimo posto tra tutti i tumori femminili in Europa (3%) ed è la neoplasia ginecologica gravata da maggiore mortalità (Pignata, Cecere & AIRTUM Working Group, 2019).

La malnutrizione, correlata alla malignità, può causare alterazioni della funzione immunitaria che a loro volta potrebbero compromettere la risposta delle pazienti allo stress chirurgico ed esporle ad un rischio maggiore di sviluppare infezioni chirurgiche (Hertlein et al., 2018). Inoltre, il trattamento oncologico come la chirurgia, la chemioterapia e la radioterapia producono sintomi acuti e cronici aggiuntivi che mettono a rischio l'assunzione di cibo e lo stato nutrizionale (Gupta et al., 2010). Le donne con cancro alle ovaie hanno dimostrato di essere a rischio significativo di malnutrizione con tassi di incidenza tra il 28% e il 70% (Hertlein et al., 2018).

I pazienti ben nutriti sono in grado di sopportare al meglio le cure mediche, cosa particolarmente importante nel cancro (Gupta et al., 2010). Di conseguenza, l'identificazione precoce di pazienti malnutriti o a rischio di malnutrizione seguita da un intervento nutrizionale specifico e personalizzato per il paziente, può promuovere il recupero e migliorare la prognosi e la qualità della vita (QoL, *quality of life*). Per tanto quali sono gli interventi nutrizionali che agiscono positivamente sugli outcome clinici delle pazienti con carcinoma ovarico?

La tesi è suddivisa in tre capitoli, nel primo capitolo viene descritto il quadro clinico del carcinoma ovarico ed in modo particolare la malnutrizione nella donna con carcinoma ovarico e l'assessment nutrizionale. Nel secondo capitolo è presente l'elaborazione critica dell'articolo principale e quello degli articoli di confronto e il terzo capitolo il commento con conclusione e implicazioni per la pratica.

Capitolo 1

1.1 Il tumore dell'ovaio

Il cancro alle ovaie è uno dei tumori ginecologici più comuni e si colloca al terzo posto dopo il cancro della cervice uterina e dell'utero a livello mondiale (Momenimovahed, Tiznobaik, Taheri, & Salehiniya, 2019). L'alto tasso di mortalità del cancro alle ovaie è causato da una crescita asintomatica del tumore, da un ritardo nell'insorgenza dei sintomi e dalla mancanza di uno screening adeguato. Il cancro ovarico rappresenta circa il 30% di tutti i tumori maligni dell'apparato genitale femminile e occupa il decimo posto tra tutti i tumori femminili in Europa (3%) ed è la neoplasia ginecologica gravata da maggiore mortalità (Pignata et al., 2019). Sebbene il cancro alle ovaie abbia una prevalenza più bassa rispetto al cancro al seno, è tre volte più letale. Nel 2018, il 4,4% dell'intera mortalità per cancro tra le donne è stata attribuita al cancro alle ovaie. In Italia, nel 2016, ci sono stati 3.260 decessi (ISTAT 2016), con un'incidenza stimata nel 2019 di 5.300 nuovi casi e una sopravvivenza a 5 anni pari al 40%. In Alto Adige (Relazione Sanitaria Provinciale, 2019) vi sono dei tassi medi annui, su valori per 100.000, per l'incidenza del 15,3/100.000 e, per la mortalità, di 9,1/100.000 (anni 2012-16).

Il tumore alle ovaie è una neoplasia maligna e istologicamente si distingue in epiteliale, stromale e germinale. I tumori epiteliali, che possono essere benigni, borderline o maligni, originano dalle cellule epiteliali che rivestono la superficie delle ovaie e rappresentano il 90% delle neoplasie ovariche maligne (Momenimovahed et al., 2019) delineando il 30% dei carcinomi del tratto genitale femminile (Pignata et al., 2019), diagnosticati sia alle donne in età riproduttiva sia in età avanzata (soprattutto donne in perimenopausa ed in post-menopausa). I tumori stromali sono tumori a basso grado di malignità con una diffusione locale e con una tendenza alla recidività, rappresentando il 4% dei tumori ovarici. I tumori germinali invece originano dalle cellule germinali e sono caratterizzati dalla produzione dei marcatori tumorali, riconoscibili nel sangue (l'alfaproteina o la gonadotropina corionica) e rappresenta il 5% delle

neoplasie ovariche maligne con insorgenza durante l'infanzia e l'adolescenza. Circa il 75-80% delle pazienti, al momento della diagnosi, presentano una malattia in fase avanzata (FIGO III-IV) (Pignata et al., 2019), a causa della sintomatologia aspecifica e tardiva (per esempio, dispepsia, senso di tensione addominale, precoce senso di sazietà, dolore da ritenzione di gas, lombalgia). L'esordio clinico è rappresentato spesso da sintomi riconducibili alla presenza di malattia avanzata, come una massa addominale o ascite, dolori addominali, dimagrimento in breve tempo fino ad uno stato di cachessia, difficoltà nella defecazione e/o nella minzione. Tuttavia, può essere anche riconosciuta occasionalmente durante la visita ginecologica con ecografia di massa pelvica negli stati iniziali. Per giungere alla diagnosi clinica vengono effettuati esami diagnostici come l'ecografia pelvica transvaginale ed il dosaggio dei markers tumorali (CA-125, HE4, CEA, CA 19-9, CA 15-3 e Alfa-fetoproteina e Beta-hcg nelle donne giovani). La valutazione dell'estensione della neoplasia al peritoneo od a distanza può essere ottenuta dall'esecuzione della tomografia computerizzata (TC). Il trattamento e la prognosi del cancro ovarico dipendono dalla stadiazione della malattia classificata con il sistema della Federazione Internazionale di Ginecologia e Ostetricia (FIGO), successiva a intervento chirurgico (Billson et al., 2013). Per "stadio" si definisce lo stato di diffusione della malattia ovvero (Linee guida AIOM, 2019): stadio I: limitato alle ovaie; stadio II: su una o entrambe le ovaie ed esteso anche agli organi pelvici; stadio III: su una o entrambe le ovaie, esteso agli organi pelvici e/o con metastasi ai linfonodi della stessa zona; stadio IV: con la presenza di metastasi anche a distanza dalla zona delle ovaie (allegato III). L'approccio terapeutico dipende dal tipo istologico del tumore ovarico e dallo stadio di avanzamento. La chirurgia rappresenta la parte centrale del trattamento del tumore ovarico. In prima istanza consiste in un trattamento chirurgico demolitivo, chiamata anche chirurgia citoriduttiva, con la finalità di asportare completamente tutti i tessuti colpiti dalla neoplasia, in modo tale che non ci sia residuo di malattia macroscopicamente (R0) visibile (Linee guida AIOM, 2019). Il residuo tumorale (R) al termine dell'intervento è il fattore prognostico più importante per il carcinoma epiteliale ovarico. La

sopravvivenza globale e libera da malattia si correla al residuo tumorale post chirurgia primaria. La procedura chirurgica viene eseguita essenzialmente in laparotomia mediana al fine di poter eseguire una corretta ispezione e palpazione di tutte le superfici peritoneali ed un'adeguata stadiazione chirurgica. La laparoscopia invece, può essere più appropriata se si sospetta una malattia benigna (Berek, Kehoe, Kumar & Friedlander, 2018). Nello stadio I-II il tumore è limitato alle ovaie oppure esteso anche agli organi pelvici e pertanto la terapia chirurgica prevede l'asportazione dell'apparato genitale e la stadiazione chirurgica. Vengono dunque eseguite delle procedure come l'isterectomia totale e annessiectomia bilaterale, omentectomia infracolica o totale, biopsie multiple, la linfadenectomia pelvica bilaterale e paraaortica, con l'obiettivo di ottenere la massima citoriduzione di tutta la malattia pelvica (Linee guida AIOM, 2019). In caso di donne desiderose di prole con malattia apparentemente allo stadio I viene eseguita una chirurgia conservativa con conservazione dell'utero e dell'ovaio controlaterale. Negli stadi avanzati la chirurgia, oltre a valutare l'estensione della malattia, deve essere finalizzata al raggiungimento del debulking ottimale (chirurgia citoriduttrice o di debulking), dove non vi è residuo tumorale macroscopico (R0), eseguendo un'isterectomia totale extra fasciale con annessiectomia bilaterale, omentectomia totale e l'asportazione di linfonodi pelvici e aortici. Talvolta, allo scopo di eseguire un trattamento chirurgico adeguato queste pazienti devono essere sottoposte a resezioni intestinali e, occasionalmente, una resezione parziale o completa di altri organi spesso coinvolti dalla malattia. Laddove la massa tumorale sia troppo estesa e l'obiettivo di un residuo ottimale non sia chiaramente raggiungibile, la terapia chirurgica può essere utilizzata in un secondo momento e successivamente prima del trattamento chemioterapico, definita come "chemioterapia neoadiuvante" (NACT) (Linee guida AIOM, 2019). Questa ha come obiettivo principale quello di ridurre la massa neoplastica nei tumori avanzati per renderli aggredibili chirurgicamente. La chemioterapia adiuvante, che viene eseguita dopo l'intervento chirurgico primario, è indicata a tutte le pazienti che hanno subito una citoriduzione primaria (Berek et al., 2018). Lo *gold standard* per questo tipo di neoplasia è di 6 cicli di

chemioterapia combinata a base di platino. In casi selezionati ed in genere per recidive locali, si ricorre anche alla radioterapia.

1.2 La malnutrizione nella donna con carcinoma ovarico

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) definisce la malnutrizione come "uno stato di squilibrio, a livello cellulare, fra il rifornimento di nutrienti e di energia – troppo scarso o eccessivo – e il fabbisogno del corpo per assicurare il mantenimento, le funzioni, la crescita e la riproduzione". La malnutrizione è un evento comune nei pazienti affetti da cancro ed è una delle principali cause di morbidità e mortalità (Gupta et al., 2010). La malnutrizione nei pazienti oncologici è multifattoriale e spesso viene sottovalutata, infatti fino all'85% di tutti i pazienti con cancro sviluppa una malnutrizione clinica, che influenza negativamente la risposta dei pazienti alla terapia, aumenta l'incidenza di effetti collaterali correlati al trattamento e può diminuire la sopravvivenza. Il 20% dei pazienti con cancro muoiono per gli effetti della malnutrizione piuttosto che per la malignità stessa (Laky, Janda, Cleghorn, & Obermair, 2008). La prevalenza della malnutrizione nei pazienti con cancro varia a seconda del tipo di tumore e dello stadio della malattia. Le donne con cancro alle ovaie hanno dimostrato di essere a rischio significativo di malnutrizione con tassi di incidenza tra il 28% e il 70% (Hertlein et al., 2018). La malnutrizione correlata alla malignità può causare alterazioni della funzione immunitaria che potrebbe compromettere la risposta delle pazienti allo stress chirurgico ed esporle ad un rischio maggiore di sviluppare infezioni chirurgiche. Inoltre, il trattamento oncologico come la chirurgia, la chemioterapia e la radioterapia producono sintomi acuti e cronici aggiuntivi che mettono a rischio l'assunzione di cibo e lo stato nutrizionale (Gupta et al., 2010). Il loro impatto su di esso dipende dal programma di trattamento, dalle dosi e anche dalla risposta individuale dei pazienti. A causa della risposta allo stress correlato al trattamento oncologico, il dispendio energetico può anche essere aumentato, aggravando così ulteriormente lo spreco. Un motivo per cui la malnutrizione non viene riconosciuta facilmente dai medici è dovuto dal fatto che i sintomi del cancro alle ovaie possono essere difficilmente riconoscibili in quanto aspecifici (Billson et al., 2013). Le donne possono presentare una mancanza di interesse per il cibo, sentirsi sazie, presentare malessere generale o addome dolorante o gonfio. Alcune donne diventano più magre in

alcune parti del loro corpo, mentre aumenta la circonferenza dell'addome a causa di un accumulo anormale di liquidi o di grandi tumori. Potrebbe non esserci alcun cambiamento di peso come invece un visibile aumento.

I pazienti ben nutriti sono in grado di sopportare al meglio le cure mediche, cosa particolarmente importante nel cancro (Gupta et al., 2010). Di conseguenza, l'identificazione precoce di pazienti malnutriti o a rischio di malnutrizione seguita da un intervento nutrizionale specifico e personalizzato per il paziente, può promuovere il recupero e migliorare la prognosi e la qualità della vita (QoL, *quality of life*). Le Linee guida della NICE (2006), aggiornate nel 2017, raccomandano l'uso dello screening nutrizionale in ospedale per identificare gli individui a rischio di malnutrizione. L'identificazione dei pazienti malnutriti o a rischio di malnutrizione dovrebbe essere collegata ad un'ulteriore valutazione ed all'implementazione di un adeguato piano di assistenza nutrizionale, che può includere il supporto nutrizionale.

Le definizioni universalmente accettate per la malnutrizione, la cachessia e l'anoressia hanno lo scopo di aiutare a identificare e trattare i problemi metabolici e nutrizionali a esse associati (Arends et al., 2017).

La *malnutrizione* correlata alla malattia è stata definita come una condizione di depauperamento delle riserve energetiche, proteiche e di altri nutrienti dell'organismo, tale da compromettere lo stato di salute che può comportare un aumento di morbidità e mortalità nelle forme più gravi. Tutto questo viene provocato da parte di una malattia sottostante come il cancro.

La *cachessia* è una sindrome multifattoriale caratterizzata dalla perdita progressiva di massa muscolare (con o senza perdita di massa grassa), che non può essere completamente corretta dal supporto nutrizionale convenzionale, come può invece essere eseguito nella malnutrizione, e che porta ad un progressivo danno funzionale (Miller et al., 2018). Il criterio diagnostico concordato per la cachessia è la perdita di peso >5% o la perdita di peso >2% in individui che già mostravano un esaurimento in base all'attuale peso corporeo e all'altezza (BMI <20 kg/m²) o alla massa muscolare scheletrica (sarcopenia) (Miller et al., 2018). Un altro aspetto caratterizzante

della cachessia è l'infiammazione sistemica il cui meccanismo iniziale è la produzione da parte delle cellule tumorali di citochine pro-infiammatorie (interleuchine, interferon- γ , TNF α , NFkB) (Nicolini et al., 2013), le quali alterano il metabolismo di carboidrati, grassi e proteine in tutto il corpo e possono influenzare il controllo neuroendocrino dell'appetito, portando all'anoressia (Arends et al., 2017). Alla cachessia sono attribuibili i principali sintomi del paziente cachettico quali anoressia, anemia, fatigue che contribuiscono al quadro clinico complesso e alla compromissione della qualità della vita del paziente. La sindrome della cachessia può svilupparsi progressivamente attraverso vari stadi rappresentati nell'immagine 1 - dalla pre-cachessia per passare alla cachessia fino alla cachessia refrattaria (Fearon et al., 2011).

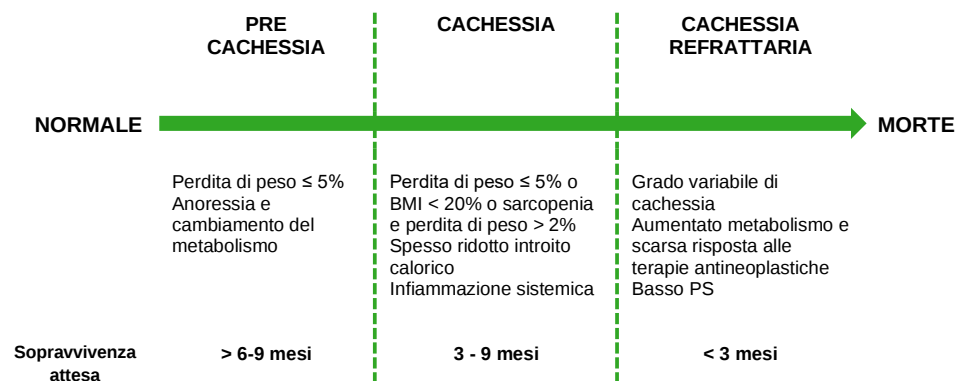


Immagine 1 Stadi di cachessia (AIOM, 2018)

La gravità può essere classificata in base al grado di esaurimento degli accumuli energetici e delle proteine corporee in combinazione con il grado di perdita di peso continuo. La valutazione per la classificazione e la gestione clinica dovrebbe includere i seguenti ambiti: anoressia o riduzione dell'assunzione di cibo, impulso catabolico, massa e forza muscolare, compromissione funzionale e psicosociale. Nella pre-cachessia, i primi segni clinici e metabolici (ad esempio, anoressia e ridotta tolleranza al glucosio) precedono un'estesa perdita involontaria di peso e di muscolo. Il rischio di cachessia e il suo peggioramento dipende da fattori quali il tipo e lo stadio del cancro, la presenza di infiammazione sistemica, la bassa assunzione di cibo e il grado di risposta alla terapia antitumorale (Arends et al., 2017). Nella cachessia refrattaria, la cachessia può essere il risultato di un cancro molto

avanzato (preterminale) o della presenza di un cancro rapidamente progressivo che non risponde alla terapia antitumorale (Fearon et al., 2011). Questa fase è associata al catabolismo attivo o alla presenza di fattori che rendono non più possibile o appropriata la gestione attiva della perdita di peso. La cachessia refrattaria è caratterizzata da un basso stato di performance (punteggio OMS 3 o 4) e da un'aspettativa di vita inferiore a 3 mesi. L'onere e i rischi del supporto nutrizionale artificiale sono probabilmente superiori a qualsiasi potenziale beneficio. Gli interventi terapeutici si concentrano tipicamente sull'attenuazione delle conseguenze e delle complicazioni della cachessia.

L'anoressia invece, è definita come la mancanza del desiderio di mangiare, che non è un rifiuto consapevole del cibo ma la perdita del senso di fame e del desiderio di mangiare con un persistente senso di pienezza (Arends et al., 2017). In questa condizione, segnali neuronali o ormonali legati al pasto e segnali umorali legati al grasso corporeo o all'accumulo di energia svolgono un ruolo patogeno. Se questi poi interagiscono con l'ipotalamo o si ha una risposta ipotalamica inadeguata possono esserci delle ulteriori conseguenze. L'anoressia nel cancro ha molte cause, ma la causa primaria è spesso un aumento delle citochine pro-infiammatorie, come già menzionato precedentemente (Ezeoke & Morley, 2015).

1.3 L'assessment nutrizionale

La nutrizione clinica è la disciplina che si occupa della prevenzione, della diagnosi e della gestione dei cambiamenti nutrizionali e metabolici legati a malattie e condizioni acute e croniche causate dalla mancanza o dall'eccesso di energia e di sostanze nutritive (Cederholm et al., 2016). I criteri di base per diagnosticare la malnutrizione sono stati definiti dall'European Society of Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) e possono essere applicati indipendentemente dal contesto clinico e dell'eziologia. I criteri per diagnosticare una malnutrizione devono comprendere il (1) "rischio nutrizionale" attraverso uno strumento di screening convalidato e (2) uno delle due seguenti alternative: (a) l'indice di massa corporea ridotta (BMI) $<18,5 \text{ kg/m}^2$ (secondo la definizione di sottopeso fornita dall'OMS), oppure (b) una perdita di peso non intenzionale ($> 5\%$ negli ultimi 3 mesi o $>10\%$ in un periodo indefinito) combinato con (b.1) un BMI ridotto ($< 20 \text{ kg/m}^2$ con < 70 anni o ≥ 70 anni) oppure (b.2) una riduzione dell'indice di massa libera dal grasso (FFMI, *Fat-Free Mass Index*) <15 e 17 kg/m^2 nelle femmine e maschi rispettivamente.

La valutazione nutrizionale è un passo essenziale nella gestione globale di tutti i pazienti affetti da cancro, al fine di distinguere i pazienti malnutriti da quelli non malnutriti. Malnutrizione, cachessia e anoressia sono condizioni comuni nei pazienti affetti da cancro, che diventano più evidenti con la crescita e la diffusione del tumore (Nicolini et al., 2013). Tuttavia, i meccanismi con cui si manifestano spesso sorgono all'inizio della storia del cancro.

Le Linee guida ESPEN (2016) fanno riferimento ad un processo di terapia nutrizionale, una sequenza sistematica che prevede fasi distinte e correlate per garantire una terapia nutrizionale adeguata. Per una identificazione dei soggetti a rischio nutrizionale vengono utilizzati strumenti di screening. Secondo le Linee guida, lo screening dovrebbe essere eseguito entro le prime 24-48 ore dopo il primo contatto con il paziente e successivamente a intervalli regolari. I soggetti identificati come a rischio devono essere sottoposti a una valutazione nutrizionale, poiché "il rischio di malnutrizione" è di per sé è una condizione legata all'aumento della morbidità e della mortalità. Gli screening

più comunemente usati sono il *Nutritional Risk Score 2002* (NRS-2002) (allegato IV) e *Malnutrition Universal Screening Tool* (MUST) (allegato V), per le persone anziane invece viene raccomandato l'uso del *Mini Nutritional Assessment* (MNA) (allegato VI). Questi strumenti contengono varie combinazioni di criteri come il BMI, la perdita di peso, l'assunzione di cibo, la gravità della malattia e l'età.

Tutti i soggetti identificati come a rischio attraverso lo screening del rischio nutrizionale, devono eseguire una valutazione nutrizionale. Strumenti di valutazione come la *Subjective Global Assessment* (SGA) (allegato VII) e la SGA Generata dal Paziente (PG-SGA) (allegato VIII) possono essere utilizzati per facilitare la procedura di valutazione. La valutazione nutrizionale aiuta nella decisione di diagnosi e fornisce la base per un intervento nutrizionale. La valutazione dello stato nutrizionale comprende un'anamnesi generale e nutrizionale, l'antropometria e la composizione corporea e gli indici biochimici. Per effettuare un'accurata anamnesi generale e nutrizionale, dove essere esaminata la storia clinica del paziente, patologia di base e comorbidità, terapie in atto, familiarità, ricerca di fattori che espongono l'individuo ad un aumentato rischio di malnutrizione, sintomatologia gastrointestinale, storia del peso, intolleranze/allergie, consumo di alcolici, abitudine al fumo, dati socio-economici e grado di autosufficienza della persona, allettamento/attività fisica. L'antropometria e la composizione corporea comprendono la rivelazione del peso corporeo, l'altezza del corpo e l'indice di massa corporea (BMI - kg/m^2). Le Linee Guida NICE (2006) definiscono persone malnutrite se presente un BMI < 18,5 kg/m^2 oppure una perdita di peso involontaria > 10% negli ultimi 3-6 mesi oppure un BMI < 20 kg/m^2 e una perdita di peso involontaria > 5% negli ultimi 3-6 mesi. Un metodo veloce e non invasivo per identificare la composizione corporea è la bioimpedenziometria (BIA, *Bioelectrical Impedance Analysis*). Al paziente vengono applicati quattro elettrodi adesivi, una coppia su una mano e l'altra sul piede dello stesso lato, che misurano la resistenza che il corpo oppone al passaggio di una corrente debolissima e ad altissima frequenza, definita *impedenza*. La BIA si basa su un dato fisico, dove l'acqua è un buon conduttore di corrente elettrica, mentre il grasso è un

isolante quasi perfetto. Poiché la massa magra corporea (FFM, *Fat Free Mass*) è costituita prevalentemente da acqua, determinando il contenuto di acqua dell'organismo, è possibile risalire facilmente al contenuto in FFM, e quindi al contenuto di massa grassa (FM, *Fat Mass*). Dai valori rilevati, tramite algoritmi computerizzati, si risale al contenuto di acqua corporea, di massa magra, di massa grassa ed al metabolismo basale del paziente, e così anche i diversi compartimenti corporei. Per completare la valutazione nutrizionale si considerano anche gli indici biochimici, quali l'albumina, la transferrina, la prealbumina, le proteine leganti il retinolo (RBP), i linfociti e la PCR (proteina C-reattiva) riportati nell'immagine 2.

VALUTAZIONE NUTRIZIONALE			
Parametro	Malnutrizione		
	Lieve	Moderata	Grave
Calo ponderale (su peso abituale)	5-10%	11-20%	>20%
IMC (o BMI) (kg/m ²)	17-18.4	16-16.9	< 16
Indice creatinina/altezza	99-80	79-60	< 60
Albumina (g/dL)	3.5-3.0	2.9-2.5	< 2.5
Transferrina (mg/dL)	200-150	149-100	< 100
Prealbumina (mg/dL)	18-22	10-17	< 10
Retinol-binding protein (mg/dL)	2.9-2.5	2.4-2.1	< 2.1
Linfociti /mm ³	1500-1200	1199-800	< 800
<i>Qualora non sia acquisibile alcuna informazione sul peso abituale ci si può riferire alla stima del peso ideale</i>			
Calo ponderale (su peso ideale)	10-20%	21-40%	> 40%

Immagine 2 Valutazione nutrizionale (SINPE, 2002)

Dopo aver effettuato una valutazione nutrizionale viene sviluppato da un team multi/interdisciplinare e con il paziente un piano di terapia nutrizionale in base ai risultati della valutazione. L'utilizzo di un supporto nutrizionale, da solo o in combinazione, dev'essere preso in considerazione per le persone che sono malnutrite o a rischio di malnutrizione.

La cura e la terapia nutrizionale possono essere fornite in molti modi, le Linee guida ESPEN (2016) descrivono i principali supporti nutrizionali che possono essere messi in atto. Metodi per migliorare o mantenere l'apporto nutrizionale includono (a) diete terapeutiche, (b) terapie nutrizionali orali, (c) la nutrizione enterale e la (d) nutrizione parenterale. Le (a) diete terapeutiche vengono

prescritte in base alle esigenze specifiche del paziente, che possono comprendere modificazioni di alimenti, cibi fortificanti, integratori alimentari, alimenti funzionali o cibi a cui viene modificata la struttura. La (b) terapia nutrizionale orale viene somministrata principalmente sotto forma di integratori nutrizionali orali (ONS, *oral nutritional supplements*). Le ONS sono sviluppate per fornire soluzioni energetiche e nutrienti che vengono fornite come liquidi pronti da bere, creme o integratori in polvere che possono essere preparati come bevande o aggiunti a bevande e cibi. Ci sono due tipi principali di ONS, quelli completi o quelli incompleti dal punto di vista nutrizionale. ONS nutrizionalmente completi, hanno una composizione nutrizionale equilibrata di macro- e micronutrienti, che vengono comunemente usati come supplemento alla dieta generale, quando l'assunzione regolare di cibo è insufficiente e sono formule standard che possono essere utilizzati come unica fonte di nutrimento. ONS nutrizionalmente incompleti, invece non sono adatti all'uso come unica fonte di nutrienti in quanto contengono alcuni nutrienti specifici in quantità più elevate mentre altri nutrienti sono carenti o insufficienti. Inoltre, vengono prodotte ONS particolari per determinate malattie in grado di soddisfare esigenze nutrizionali e metaboliche specifiche per quelle malattie e anch'essa possono essere complete o incomplete. La (c) nutrizione enterale (NE) prevede la somministrazione della terapia nutrizionale attraverso un sondino o una stomia direttamente a livello dello stomaco o dell'intestino. Il sondino può essere inserito attraverso un accesso naturale, il naso (sondino naso-gastrico o naso-digiunale) o attraverso una stomia artificiale a livello della faringe, dello stomaco o del digiuno (gastrostomia endoscopica percutanea (PEG) o digiunostomia endoscopica percutanea (PEJ)). La NE può essere supplementare a quella orale, totale (TEN, *total enteral nutrition*) o domiciliare, in base alle necessità del paziente. Esistono diverse formule enterali che possono essere standard (con o senza fibre), ipercalorici-iperproteici (con o senza fibre), semielementari o specifiche per patologia. La (d) nutrizione parenterale (NP) invece, è un tipo di terapia nutrizionale fornita attraverso la somministrazione per via endovenosa di sostanze nutritive come aminoacidi, glucosio, lipidi, elettroliti, vitamine e oligoelementi, a seconda della necessità.

Le sostanze nutritive possono essere somministrate singolarmente o in combinazione. La NP può essere centrale, attraverso una linea venosa centrale, o periferica, attraverso una linea endovenosa periferica, a seconda dall'osmolarità e del pH della soluzione. Esistono diverse forme di nutrizione parenterale, tra cui la nutrizione parenterale totale (TPN), la nutrizione parenterale supplementare (SPN) e la nutrizione parenterale domiciliare (NPD).

Nonostante i numerosi progressi nelle terapie e nelle cure per le persone affette da cancro, la malnutrizione rimane un problema irrisolto. Gli esperti di ESPEN sottolineano l'importanza di mettere in pratica le Linee guida e hanno sviluppato delle raccomandazioni chiave per migliorare le cure nutrizionali, riportate in seguito: (1) Eseguire lo screening di tutti i pazienti affetti da cancro per individuare precocemente il rischio nutrizionale il loro corso di cura, indipendentemente dall'indice di massa corporea e storia del peso; regolarmente rivalutare lo stato nutrizionale. (2) Aumentare la valutazione nutrizionale per includere misure di anoressia, composizione corporea, biomarcatori infiammatori, il dispendio energetico a riposo e la funzione fisica. (3) Utilizzare interventi nutrizionali con piani individualizzati, compresa la cura focalizzata sull'aumento dell'apporto nutrizionale, diminuzione dell'infiammazione e dello stress ipermetabolico e aumentando l'attività fisica.

Capitolo 2

Elaborazione di un Critical Appraisal Topic (CAT)

“Interventi nutrizionali per migliorare i risultati clinici nel cancro ovarico: Una revisione sistematica degli studi randomizzati controllati”

Estratto da: “Nutritional Interventions to Improve Clinical Outcomes in Ovarian Cancer: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials”

Fonte originale:

Rinninella, E., Fagotti, A., Cintoni, M., Raoul, P., Scaletta, G., Quagliozzi, L., Miggiano, G., Scambia, G., Gasbarrini, A., & Mele, M. C. (2019). Nutritional Interventions to Improve Clinical Outcomes in Ovarian Cancer: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*, 11(6), 1404. <https://doi.org/10.3390/nu11061404>

Il quesito:

Quali interventi nutrizionali migliorano i risultati clinici nel cancro ovarico?

Scopo della revisione:

L’obiettivo della revisione sistematica è di esaminare l’impatto di diversi tipi di interventi nutrizionali sugli esiti clinici nelle pazienti con cancro ovarico.

Metodologia

La revisione sistematica è stata eseguita secondo il Cochrane Handbook per le revisioni sistematiche e ha seguito la dichiarazione Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta- Analyses (PRISMA).

Fonte dei dati:

La ricerca è stata effettuata il 17 dicembre 2018 utilizzando tre banche dati bibliografiche elettroniche (MEDLINE, Web of Science e Cochrane Central

Register of Controlled Trials) per identificare studi randomizzati controllati (RCT) inclusi cross-over e disegni paralleli, utilizzando le seguenti parole chiavi: *ovarian cancer, diet, nutrition therapy, nutritional support, randomized controlled trials, personalised medicine*. Inoltre, un controllo manuale delle liste di riferimento è stato utilizzato per integrare la ricerca elettronica. La strategia di ricerca è stata limitata agli articoli in lingua inglese e non ci sono state restrizioni rispetto alla data di pubblicazione. Le banche dati sono state esaminate con termini di ricerca nei titoli ed abstract.

Selezione e valutazione degli studi:

Il processo di selezione dello studio è stato condotto in modo indipendente da tre revisori (P.R.; E.R.; M.C.). I titoli e gli abstract di tutti i documenti sono stati esaminati per l'ammissibilità in base a criteri di inclusione. Le differenze di giudizio durante il processo di selezione tra i tre revisori sono state risolte mediante discussione e consenso. I principali risultati della revisione sono stati riportati in una tabella riassuntiva con una descrizione della popolazione, del tipo di intervento, delle misure di *outcome* e dei risultati. La qualità degli studi inclusi è stata valutata in termini di rischio di errori.

Criteri di inclusione:

Campione

Le pazienti con almeno 18 anni di età con qualsiasi stato nutrizionale (ben nutrito, malnutrito, a rischio di malnutrizione) e con una diagnosi istologica di cancro ovarico epiteliale che abbiano completato o meno il trattamento primario (chirurgia, chemioterapia). A causa del numero limitato di studi effettuati solo su pazienti con cancro ovarico, hanno preso in considerazione anche studi su pazienti con altri tumori ginecologici.

Interventi

Studi con interventi nutrizionali, tra cui valutazione nutrizionale, consulenza nutrizionale, alimenti o bevande supplementari, alimenti arricchiti, integratori alimentari per via orale, alimentazione per via enterale o parenterale durante la chemioterapia o durante il periodo perioperatorio. Non ci sono state

restrizioni sulla frequenza, la durata e l'intensità degli interventi e nessuna limitazione nelle sedi dell'intervento (ad esempio, consulenza ospedaliera, domiciliare, individuale o di gruppo).

Outcome

I risultati di interesse sono stati la sopravvivenza globale, la sopravvivenza senza progressione (PFS, *progression-free survival*), la durata della degenza ospedaliera (LOS, *length of hospital stay*), le complicazioni postoperatorie, l'antropometria e le misure di qualità della vita (QoL, *quality of life*), seguendo le strategie nutrizionali.

Risultati principali:

Nella revisione sistematica sono stati inclusi 14 studi RCT, di cui diversi studi di interventi di alimentazione postoperatoria precoce che dimostrano principalmente una riduzione della LOS e un miglioramento del recupero intestinale dopo l'intervento chirurgico. Inoltre, approcci nutrizionali innovativi come l'intervento sulle gomme da masticare, il consumo di caffè, l'intervento sulla dieta chetogenica o la dieta di integrazione di succhi di frutta e verdura concentrati e il digiuno a breve termine si sono dimostrati validi e ben tollerati come strategie nutrizionali che migliorano i risultati clinici. Nell'articolo sono stati riassunti i risultati degli effetti degli interventi nutrizionali in base agli outcome di interesse (allegato X):

A. SOPRAVVIVENZA GLOBALE: Solamente uno studio ha valutato la sopravvivenza globale delle pazienti con cancro ovarico, confrontando la immunonutrizione enterale (IEN, *immune-enhancing enteral nutrition*) con la NE standard, dimostrando nessuna differenze significative in termini di tasso di mortalità tra i due gruppi.

B. LOS: Nove RCT hanno valutato il rapporto tra interventi nutrizionali e LOS delle pazienti con cancro ovarico. In tre RCT, la LOS dei pazienti che ricevono l'alimentazione orale precoce (EOF, *early oral feeding*) è stata più breve della LOS dei pazienti che ricevono l'alimentazione orale tradizionale (TOF,

traditional oral feeding). Un differente studio ha confrontato l'EOF con decompressione nasogastrica seguita da alimentazione al primo passaggio di flato, con il risultato che i pazienti che hanno ricevuto una EOF hanno avuto una LOS postoperatoria significativamente più breve. Un ulteriore studio invece, non ha trovato alcune differenze significative nella LOS tra EOF postoperatoria e una dieta standard. Un differente studio ha mostra una LOS simile tra le pazienti che hanno ricevuto una dieta regolare il primo giorno postoperatorio rispetto a una dieta con liquidi chiari come primo pasto postoperatorio. Infine, l'uso dell'IEN è stato confrontato con l'alimentazione enterale standard dopo un intervento di chirurgia addominale, dove la LOS era significativamente più breve nelle pazienti IEN. Interventi innovativi come l'uso di gomme da masticare e il consumo di caffè hanno mostrato una riduzione della LOS.

C. RISULTATI CLINICI POST-OPERATORI: Nove studi hanno valutato l'effetto degli interventi nutrizionali sul recupero dell'attività funzionale postoperatoria di pazienti sottoposti a chirurgia addominale come il tempo per la motilità intestinale (suoni intestinali, eliminazione del flato, passaggio delle feci), necessità di analgesici e antiemetici, il tempo prima della dieta solida tollerata, la nausea e vomito postoperatorio. I pazienti che hanno ricevuto una precoce dieta con liquidi chiari hanno mostrato un recupero più veloce della funzione intestinale postoperatoria in termini di tempo per i suoni intestinali e di tempo per il flato rispetto al gruppo di controllo, invece risultati simili tra pazienti che ricevevano una dieta regolare il primo giorno postoperatorio e una dieta con liquidi chiari come primo pasto postoperatorio. L'incidenza della nausea post-operatoria è stata confrontata nell'alimentazione precoce con dieta con liquidi chiari con l'alimentazione tradizionale, risultando quasi il doppio di quella del gruppo di alimentazione tradizionale, mentre la frequenza del vomito era simile in entrambi i gruppi. In due studi il tempo di tolleranza delle diete solide era stato più breve nel gruppo della dieta precoce con liquidi chiari rispetto al gruppo tradizionale. Ulteriori richieste di farmaci analgesici e antiemetici erano simili tra i due gruppi. Un ulteriore studio ha dimostrato che l'EOF ha ridotto il disagio postoperatorio e ha permesso un recupero più rapido

rispetto alla decompressione nasogastrica. Infatti, le pazienti che ricevono una EOF sono state associate con una risoluzione significativamente più veloce di ileo postoperatorio, un ritorno più rapido ad una dieta regolare e un primo passaggio di feci e flato. Confrontando una dieta semiliquida con alimenti chiari, si nota un'incidenza significativamente più elevata di nausea e un tempo più breve per la ripresa regolare della dieta nelle pazienti con dieta semiliquida. Altri interventi come la masticazione delle gomme e il consumo di caffè dopo l'intervento chirurgico sono strumenti che servono a migliorare la motilità intestinale e la capacità di tollerare il cibo. Inoltre, la gomma da masticare ha ridotto significativamente le richieste di analgesici e antiemetici.

D. COMPLICAZIONI POSTOPERATORIE: Per quanto riguarda le complicanze postoperatorie, sono stati selezionati studi che hanno confrontato l'impatto dell'EOF post-operatoria con dieta con liquidi chiari nel primo giorno postoperatorio con la TOF, mostrando nessuna differenza significativa nell'incidenza di complicazioni generali, infettive o intestinali tra il gruppo. Uno studio invece, ha dimostrato delle complicanze postoperatorie generali significativamente più elevate nei pazienti che hanno ricevuto la TOF. Lo studio dell'immunonutrizione perioperatoria ha mostrato che riduce le complicanze postoperatorie e aumenta la risposta immunologica. Per quanto riguarda l'influenza della gomma da masticare, l'insorgenza di sintomi per ileo lievi è stata maggiore nelle pazienti del gruppo di controllo.

E. APPORTO DIETETICO E MISURE ANTROPOMETRICHE: Pochi studi hanno valutato l'effetto di diverse prescrizioni dietetiche sull'apporto dietetico da parte dei pazienti e sul peso corporeo o sulla composizione. Uno studio tra questi non hanno riportato differenze significative nell'assunzione di proteine ed energia e nell'aumento di peso tra il gruppo di alimentazione enterale postoperatorio precoce e il gruppo di alimentazione tradizionale. Confrontato la composizione corporea delle pazienti assegnate alla dieta raccomandata *dall'American Cancer Society (ACS)* con le pazienti con una dieta chetogenica (KD, *ketogenic diet*), hanno dimostrato che la KD ha prodotto livelli significativamente più bassi di massa grassa totale regolata e androide. Un ulteriore studio ha trovato un apporto di fibre significativamente più elevato,

porzioni giornaliere di succo e verdure nelle pazienti consumando una dieta a basso contenuto di grassi/alto contenuto di fibre (LFHF) rispetto a una dieta di concentrati di succo di frutta e verdura (FVJC). Tuttavia, non sono state rilevati variazioni di peso significative tra i due gruppi.

F. QoL: L'uso sia di un'alimentazione enterale postoperatoria precoce, sia quella di una ripresa precoce dell'assunzione orale postoperatoria con una dieta con liquidi chiari non ha migliorato significativamente il benessere delle pazienti rispetto agli standard di cura. Un ulteriore studio ha studiato l'impatto di un intervento dietetico ≥ 6 mesi dopo un trattamento chemioterapico confrontando la dieta LFHF contro FVJC, dove non sono state osservate differenze significative nella QoL relativo alla salute. Uno studio recente invece, confronta l'impatto della dieta raccomandata dalla dieta ACS con una KD, dove il gruppo KD ha migliorato la percezione dello stato fisico funzionale e ridotto il desiderio di cibo amidaceo e di grassi da *fast food*. Gli effetti del digiuno a breve termine (STF, *short-term fasting*) sulla QoL e la tolleranza alla chemioterapia nelle pazienti sono stati studiati da un ulteriore studio, riportando un l'effetto benefico sulla QoL e sulla fatigue durante la chemioterapia.

Conclusioni:

La revisione sistematica ha evidenziato l'assenza di dati relativi all'effetto degli interventi nutrizionali sulla PFS durante i trattamenti di oncologia ovarica. Per quanto riguarda il cancro ovarico, l'importanza di trovare interventi nutrizionali per migliorare la sopravvivenza della paziente è ancora più cruciale in quanto il tasso di mortalità ovarica è uno dei più alti tra i tumori maligni. Ulteriori studi di alta qualità sono necessari per proporre nuove strategie nutrizionali e per indagare l'effetto di tali strategie come possibili modificatori di risultati rilevanti come la sopravvivenza del cancro ovarico e sopravvivenza senza progressione.

Capitolo 3

Commento

L'articolo principale che è stato selezionato per l'analisi critica è la revisione sistematica di Rinninella et al. (2019), che ha come obiettivo quello di valutare l'impatto di diversi tipi di interventi nutrizionali sugli esiti clinici nelle pazienti con cancro ovarico.

L'articolo di Rinninella et al. (2019) è costituito da 14 articoli RCT, il campione di tutti gli articoli è composto da donne con diagnosi istologica di cancro ovarico che hanno completato o meno il trattamento primario (chirurgico o chemioterapico). A causa del numero limitato di studi effettuati solo su pazienti con cancro ovarico (2 su 14 studi inclusi), lo studio di Rinninella et al. (2019) ha preso in considerazione anche studi su pazienti con altri tumori ginecologici, riportando la percentuale delle pazienti con cancro ovarico sul campione totale degli studi selezionati. Nella maggior parte degli RCT con campione misto esaminati da Rinninella et al. (2019), (8 su 12 studi), meno del 50% dei campioni delle pazienti era costituito da cancro ovarico. La revisione ha valutato studi con interventi nutrizionali (valutazione nutrizionale, consulenza nutrizionale, alimenti o bevande supplementari, alimenti arricchiti, integratori alimentari per via orale, alimentazione per via enterale (NE) o parenterale (NP)), durante la chemioterapia o durante il periodo perioperatorio, confrontandone gli outcome. La revisione ha selezionato sei outcome di interesse (allegato IX e X).

Per confrontare i risultati di questa revisione, sono stati ricercati altri articoli che analizzassero gli outcome degli interventi nutrizionali in pazienti con carcinoma ovarico e sono stati scelti tre studi per creare un'analisi critica: Hertlein et al. (2018), uno studio prospettico svolto in un centro di cancro ginecologico terziario presso il Dipartimento di Ginecologia e Ostetricia dell'Università di Monaco di Baviera con l'obiettivo di determinare se l'immuninutrizione peri-operatoria può diminuire le complicanze e la durata della degenza (LOS) nelle pazienti malnutrite con cancro ovarico (allegato XI). Hertlein et al. (2018) ha selezionato delle pazienti con stadio avanzato di

cancro ovarico prima dell'intervento chirurgico (prima della diagnosi istopatologica) e sono state valutate utilizzando la scala NRS-2002, con un punteggio ≥ 3 , confrontandole con pazienti malnutrite con cancro ovarico di un precedente studio (Hertlein et al., 2014) trattate con alcun supporto nutrizionale additivo (dieta clinica/nutrizione standard). Hertlein et al. (2018) ha selezionato tre outcome di interesse, tra cui due presenti nell'articolo principale (allegato XIV); Mendivil et al. (2016), uno studio retrospettivo svolto negli Stati Uniti con l'obiettivo di analizzare i risultati delle pazienti con cancro ovarico in stadio avanzato che si sono sottoposte ad un intervento chirurgico di debulking e ad un intervento di resezione intestinale clinicamente definita prima di iniziare la TPN o la gestione conservativa in un ospedale terziario da un singolo gruppo di oncologi ginecologi (allegato XII). Mendivil et al. (2016) ha selezionato sette outcome di interesse, tra i quali tre presenti nello studio principale (allegato XIV). Ed infine, lo studio di Madhok et al. (2011), una revisione retrospettiva realizzata al St James' University Hospital (SJUH) nel Regno Unito. Lo scopo di questa revisione era di determinare il modello di prescrizione della nutrizione parenterale (NP) in pazienti con tumore dell'ovaio in stadio avanzato nel contesto di un grande ospedale universitario, con l'obiettivo di identificare i sottogruppi in cui l'uso della NP era appropriata o meno (allegato XIII). Per questa revisione sono state selezionate le pazienti ricoverate con una diagnosi di tumore ovarico diffuso (stadio IIIc o IV e avevano precedentemente ricevuto una chemioterapia con o senza chirurgia citoriduttrice) e che hanno indicazioni per la NP. Madhok et al. (2011) ha selezionato quattro outcome di interesse, due di essi presenti nella revisione di Rinninella et al. (2019) (allegato XIV). Ciò che accomuna questi tre studi è il tipo di paziente ossia con carcinoma ovarico allo stadio avanzato che sono stati sottoposti ad un intervento chirurgico. Inoltre, tutti tre studi di confronto si sono focalizzati su un unico intervento nutrizionale per capire se quell'intervento possa avere un impatto sulle pazienti con carcinoma ovarico, giustificato dal fatto che sono disegni di studio diversi da quello di Rinninella et al. (2019).

Rispetto all'analisi critica sono stati selezionati i seguenti outcome clinici: la durata della degenza ospedaliera (LOS), le complicanze postoperatorie, gli esiti clinici post-operatori, la sopravvivenza globale, la qualità della vita (QoL) e la durata della somministrazione.

- La durata della degenza ospedaliera (LOS, *length of hospital stay*) è un outcome che risulta essere analizzato in tre degli articoli scelti e viene studiato da nove studi della revisione di Rinninella et al. (2019); cinque di questi hanno valutato un'alimentazione orale precoce (EOF, *early oral feeding*), che comprendeva interventi nutrizionali come diete con liquidi chiari, confrontate con l'alimentazione orale tradizionale postoperatoria (TOF, *traditional oral feeding*) in pazienti ginecologiche, compreso il cancro alle ovaie dopo un intervento chirurgico oncologico. Emerge che l'intervento nutrizionale EOF porta ad una riduzione significativa della LOS. Dei nove studi della revisione due hanno valutato la nutrizione enterale (NE) come intervento: uno ha confrontato la NE con una dieta standard, dimostrando nessuna differenza significativa, l'altro invece ha confrontato la NE con l'immunonutrizione enterale (IEN, *immune-enhancing enteral nutrition*), dimostrandosi un intervento che ha ridotto significativamente la durata della degenza ospedaliera ($p < 0,05$). L'immunonutrizione enterale (IEN) è stata somministrata due giorni prima dell'intervento di chirurgia addominale e nei seguenti sette giorni post-operatori, ma nello studio di Rinninella et al. (2019) non viene specificato quali molecole o immonutrienti sono stati somministrati. Nello studio di Hertlein et al. (2018), invece, viene esaminata la dieta immunomodulante orale (IMD, *oral immune-modulating diet*), anch'essa un intervento peri-operatorio somministrato cinque giorni prima dell'intervento e almeno tre giorni dopo l'intervento, specificando però l'utilizzo di un unico prodotto Impact® (tre volte al giorno). Nell'articolo viene descritto esattamente il prodotto Impact®: la quantità di una singola porzione (237 ml) e i singoli immonutrienti contenuti al suo interno (4,3 g di arginina, 430 mg di nucleotidi, 1,2 g di acidi grassi omega-3). Hertlein et al. (2018) ha somministrato la dieta IMD a 28 pazienti malnutrite con cancro ovarico avanzato, le quali, per essere reclutate, dovevano presentare un punteggio ≥ 3 nella scala NRS-2002 prima

dell'intervento chirurgico. I risultati delle 28 pazienti sono stati confrontati con i risultati di uno studio precedente dello stesso gruppo di ricercatori (Hertlein et al., 2014) dove erano state valutate 19 pazienti malnutrite con cancro ovarico, ma che non avevano ricevuto supporto nutrizionale additivo (dieta clinica/nutrizione standard). Dallo studio Hertlein et al. (2018) è emerso che le pazienti a cui è stata somministrata una dieta immunomodulante orale (IMD) hanno mostrato una permanenza più lunga rispetto al gruppo di controllo ($p = 0,299$). Nello studio che ha somministrato l'immunonutrizione enterale (IEN), selezionato da Rinninella et al. (2019), è stato analizzato un campione di 50 pazienti, delle quali il 32% presenta un tumore ovarico mentre la parte restante è composta da tumori ginecologici non definiti nel dettaglio. Da considerare, che la revisione sistematica di Rinninella et al. (2019) ha incluso studi con pazienti che avevano almeno 18 anni di età e senza specificare il loro stato nutrizionale (ben nutrito, malnutrito e a rischio di malnutrizione), restando così uno dato sconosciuto. Ulteriori due studi, selezionati da Rinninella et al. (2019), hanno valutato la LOS in interventi innovativi. Uno di questi ha analizzato l'intervento post-operatorio dell'uso della gomma da masticare (30 minuti di masticazione, tre volte/giorno, dalla prima mattina dell'intervento fino al primo passaggio di flato) di pazienti sottoposte a stadiazione chirurgica completa addominale per vari tumori ginecologici tra cui il cancro ovarico (36,9%). Ha dimostrato una LOS significativamente ridotta in queste pazienti rispetto al gruppo di controllo ($p < 0,001$). L'altro intervento innovativo è stato il consumo di caffè (3 tazze di caffè (100ml) con caffeina al giorno), mostrando che il consumo di caffè durante il primo periodo post-operatorio dopo l'intervento addominale riduce ($p = 0,003$) la durata della degenza ospedaliera. Lo studio di Mendivil et al. (2016) invece, ha valutato un intervento nutrizionale che nell'articolo principale di Rinninella et al. (2019) non viene incluso: la nutrizione parenterale. Mendivil et al. (2016) analizza nello specifico la nutrizione parenterale totale (TPN) in uno studio retrospettivo in un ospedale terziario americano. Lo studio ha voluto esaminare i risultati delle pazienti con stadio avanzato di tumore ovarico che si sono sottoposte ad una chirurgia citoriduttiva (ottimale ≤ 1 cm, subottimale ≥ 1 cm) che incorporava la resezione

intestinale. Queste pazienti sono state trattate con la TPN oppure con una gestione nutrizionale conservativa: delle 147 pazienti incluse, 78 hanno ricevuto una gestione conservativa e 69 una TPN. I criteri per il trattamento con TPN si basavano su una combinazione di fattori, tra cui anche il livello di albumina sierica preoperatoria ($< 2,0$ g/dl), parametro che negli altri articoli di confronto non è stato utilizzato, evidenziando livelli di albumina sierica preoperatoria di 2,22 g/dl per il gruppo a cui poi è stata somministrata la TPN e di 2,97 g/dl per il gruppo di gestione conservativa ($p < 0,001$). Dai risultati si evince che la durata media della degenza ospedaliera è stata di 7,14 giorni per il gruppo di gestione conservativa e 11,46 giorni per i soggetti a cui è stata somministrata la TPN, portando ad una riduzione significativa della LOS nel gruppo di gestione conservativa ($p < 0,001$).

- Un altro outcome che viene misurato in tre degli articoli sono le complicanze postoperatorie generali, suddivise in infettive e non-infettive. Rinninella et al. (2019) ha selezionato un articolo nel quale sono state dimostrate delle complicanze postoperatorie generali significativamente più elevate in pazienti che hanno ricevuto un'alimentazione orale tradizionale (niente per bocca fino alla ripresa della normale funzione intestinale) postoperatoria rispetto a pazienti che hanno ricevuto un'alimentazione orale precoce ($p = 0,003$). Infatti, questo RCT, dimostra che nel gruppo TOF ci sono state delle complicanze infettive postoperatorie considerevolmente più alte ($p = 0,017$) e la comparsa di ileo postoperatorio più frequente, anche se questo non era statisticamente significativo ($p = 0,367$). Lo studio ha inoltre valutato la riammissione per cui due pazienti del gruppo TOF sono stati ricoverati nuovamente in ospedale per la sindrome febbrile e l'ileo postoperatorio. Nel gruppo dell'alimentazione orale precoce (EOF) non c'è stato nessun ricovero. Anche lo studio di Mendivil et al. (2016) ha esaminato il numero e la gravità delle complicanze postoperatorie. Si deve tenere in considerazione però, che in questo studio sono state ammesse pazienti che si sono sottoposte ad un intervento chirurgico di debulking ed una resezione intestinale. Nello studio vengono spiegate in dettaglio anche le caratteristiche dei pazienti ed in specifico il tipo di resezione intestinale eseguito (resezione dell'intestino tenue (SBR) o enterectomia;

colectomia prossimale (Col); resezione rettosigmoide (RSR); resezione rettosigmoide con colectomia prossimale (RSR + Col)), nel quale non ci sono state differenze rispetto al tipo di chirurgia intestinale e la probabilità di ricevere TPN ($p = 0,544$). Nell'articolo viene mostrato nello specifico il tipo di complicanze riscontrate durante lo studio: nel gruppo TPN, come complicazioni sono state identificate ostruzioni dell'intestino tenue ($n = 2$), perforazione dell'intestino tenue ($n = 1$), fistola entero-cutanea ($n = 1$) e infezione del sito chirurgico o della ferita ($n = 2$). Nel gruppo di gestione conservativa invece, sono state diagnosticate delle infezioni da sito chirurgico ($n = 2$) e una piccola perdita anastomotica ($n = 1$), riportando in entrambi i casi come sono state trattate le varie complicanze e specificando che sono state risolte con successo. Inoltre, lo studio Mendivil et al. (2016) ha valutato anche la riammissione dei pazienti con complicanze postoperatorie, segnalando 4/6 pazienti nel gruppo della TPN, mentre 3/3 soggetti di gestione conservativa sono stati riammessi. Per quanto riguarda l'intervento nutrizionale dell'immunonutrizione peri-operatoria, sia la revisione di Rinninella et al. (2019) con lo studio sulla l'immunonutrizione enterale (IEN), che Hertlein et al. (2018) con la dieta immunomodulante orale (IMD), hanno valutato l'effetto di questo intervento per capire se potesse determinare una diminuzione delle complicanze. Emerge che l'immunonutrizione (IEN) perioperatoria, rispetto alla nutrizione enterale standard, ha ridotto significativamente le complicanze postoperatorie ($p < 0,005$), in particolare nelle infezioni e deiscenze delle ferite, aumentando la risposta immunologica. Hertlein et al. (2018) invece, non presenta una differenza nel numero totale delle complicanze (infettive e non-infettive) tra il gruppo di intervento con IMD - Impact® - ($n = 12$; 42,9%) e il gruppo di controllo ($n = 8$; 42,1%). Invece, si riscontra un effetto positivo dell'immunonutrizione nelle complicanze infettive, in cui è stato osservato un tasso di complicanze infettive nel gruppo di intervento (21,4%) inferiore al gruppo di controllo (26,3%), ma non significativo ($p = 0,698$). Lo studio di Hertlein et al. (2018), esamina inoltre anche la *compliance* dei pazienti nel gruppo di intervento riguardo l'assunzione della dieta immunomodulante orale (IMD), in cui definisce "ottimale" 12 - 15 porzioni di Impact®; "sufficiente" 8 -

11 porzioni e "insufficiente" sette porzioni e meno. La *compliance* preoperatoria è stata del 78,6% nei pazienti che hanno assunto la IMD in quantità ottimale e sufficiente, mentre dopo l'intervento, solo otto pazienti (28,6%) sono stati in grado di assumere la IMD in quantità ottimale e sufficiente. Motivi principali per interrompere l'assunzione della IMD nel post-operatorio sono stati "problemi di motivazione" (52,6%), "nausea o vomito" (36,8%), "scarso appetito" (5,3%) e "troppo dolce" (10,5%). In caso di gravi problemi di subocclusione intestinale, è stato necessario interrompere l'applicazione orale di IMD e passare alla nutrizione parenterale (NP).

- Un ulteriore outcome di interesse della revisione di Rinninella et al. (2019) è quello degli esiti clinici post-operatori, con il quale è stato valutato l'effetto degli interventi nutrizionali sul recupero dell'attività funzionale postoperatoria come il tempo per la motilità intestinale (suoni intestinali, eliminazione del flato, passaggio delle feci), la necessità di analgesici e antiemetici, il tempo impiegato per tollerare la dieta solida, la nausea e il vomito postoperatorio. I pazienti che hanno ricevuto una precoce dieta con liquidi chiari hanno mostrato un recupero più veloce della funzione intestinale postoperatoria in termini di tempo per i suoni intestinali e di tempo per il flato rispetto al gruppo di controllo (niente per bocca fino alla ripresa della normale funzione intestinale). Il tempo di sviluppo dei suoni intestinali ($1,2 \pm 0,5$ giorni) e il passaggio del flato ($2,8 \pm 1,4$ giorni) sono simili tra i pazienti che ricevevano una dieta regolare il primo giorno postoperatorio e i pazienti che ricevevano una dieta con liquidi chiari come primo pasto postoperatorio. Anche lo studio di Mendivil et al. (2016) ha valutato i giorni fino al passaggio di flato o al ripristino della funzione intestinale in pazienti a cui è stata somministrata la TPN o che hanno ricevuto una gestione conservativa, presentando un tempo medio di 5,77 giorni per gruppo TPN e 4,70 giorni nel gruppo conservativo ($p < 0,001$). Da tenere conto che il campione ammesso per lo studio sono tutte pazienti che sono state sottoposte ad una resezione intestinale. Solamente lo studio di Rinninella et al. (2019) ha valutato la nausea e vomito, la necessità di analgesici e antiemetici e il tempo prima della dieta solida tollerata. Tra questi, l'incidenza della nausea post-operatoria nell'alimentazione precoce

con dieta con liquidi chiari era quasi il doppio di quella del gruppo di alimentazione tradizionale (43,5% nel gruppo EOF vs. il 24,3% nel gruppo TOF; $p = 0,006$), mentre la frequenza del vomito era simile in entrambi i gruppi. L'incidenza di nausea/vomito era simile tra le pazienti con cancro ovarico che hanno ricevuto una dieta regolare il primo giorno postoperatorio e le pazienti che hanno ricevuto una dieta con liquidi chiari come primo pasto postoperatorio. In due RCT di Rinninella et al. (2019), il tempo di tolleranza delle diete solide era stato più breve nel gruppo della dieta precoce con liquidi chiari rispetto al gruppo tradizionale. Le ulteriori richieste di farmaci analgesici e antiemetici erano analoghe tra il gruppo della precoce dieta con liquidi chiari e il gruppo tradizionale. Uno studio RCT invece, ha dimostrato che l'EOF ha ridotto il disagio postoperatorio e ha permesso un recupero più rapido nelle pazienti ginecologiche (tra cui 48,3% di cancro ovarico). Infatti, le pazienti che hanno ricevuto una EOF sono state associate a una risoluzione significativamente più veloce di ileo postoperatorio ($p < 0,01$), un ritorno più rapido ad una dieta regolare ($p < 0,01$) e un primo passaggio di feci ($p < 0,01$) e flato rispetto alle pazienti che ricevono una decompressione nasogastrica. Tuttavia, i tassi di nausea e vomito erano simili in entrambe le condizioni. Inoltre, un altro studio ha condotto un RCT confrontando una dieta semiliquida con alimenti chiari, entrambi iniziati a 6 ore in pazienti ginecologiche oncologiche (18,3% delle pazienti con cancro ovarico) dopo un importante intervento chirurgico oncologico di ginecologia addominale. Sono state rilevate incidenze significativamente elevate di nausea e un tempo più breve per la ripresa regolare della dieta nelle pazienti con dieta semiliquida rispetto alla alimentazione chiara ($p < 0,005$). Non sono state riscontrate differenze significative nel vomito, nel tempo di sviluppo del suono intestinale e nel passaggio di flato. Altri interventi come la masticazione delle gomme e il consumo di caffè dopo l'intervento chirurgico sono stati esplorati come strumenti adiuvanti per migliorare la motilità intestinale (primo movimento intestinale, flato, tempo di defecazione) e la capacità di tollerare il cibo. Inoltre, la gomma da masticare ha ridotto significativamente le richieste di analgesici e antiemetici rispetto al gruppo di controllo.

Lo studio di Hertlein et al. (2018) è l'unico studio che ha valutato lo stato di malnutrizione nelle pazienti attraverso uno strumento di screening. Lo strumento di screening usato dallo studio è quello del NRS-2002, che è stato adattato a dei problemi ginecologici. Il punteggio del NRS-2002, che è stato usato come criterio d'inclusione e doveva essere ≥ 3 . La revisione di Rinninella et al. (2019) invece, non specifica in dettaglio lo stato nutrizionale dei pazienti e se i vari studi hanno usato degli strumenti di valutazione o meno. Madhok et al. (2011), ha valutato lo stato nutrizionale dei pazienti attraverso l'analisi della storia sull'apporto nutrizionale e della recente perdita di peso, l'esame dell'indici di massa corporea e l'utilizzo delle Linee guida della NICE (2006). Sono stati poi suddivisi in stato nutrizionale povero (42%), moderato (32%) e buono (26%). Lo studio di Mendivil et al. (2016) non prende in considerazione lo stato nutrizionale delle pazienti con carcinoma ovarico.

- La revisione di Rinninella et al. (2019) dichiara di volere valutare gli effetti degli interventi nutrizionali sugli esiti clinici come la sopravvivenza globale e la sopravvivenza libera da progressione (PFS), di cui però viene solamente valutata la sopravvivenza globale come outcome di interesse. Emerge comunque, che dei 14 studi selezionati da Rinninella et al. (2019) solamente un RCT ha valutato l'impatto di un intervento nutrizionale post-diagnosi sulla sopravvivenza globale delle pazienti con cancro ovarico, quello con l'immunonutrizione enterale (IEN) confrontata con la NE standard dopo un intervento chirurgico ginecologico oncologico. Questo studio non ha dimostrato differenze significative in termini di tasso di mortalità ($p > 0.05$) tra i due gruppi. La revisione retrospettiva di Madhok et al. (2011) condotta al St. James' University Hospital (UK) tra gennaio 2002 e maggio 2008, rispetto all'articolo principale ha voluto determinare il modello di prescrizione della nutrizione parenterale (NP) in pazienti con tumore dell'ovaio in stadio avanzato (stadio IIIc o IV e avevano precedentemente ricevuto una chemioterapia con o senza chirurgia citoriduttiva), con lo scopo di identificare i sottogruppi in cui l'uso della NP era appropriata o meno. In totale sono state identificate 65 pazienti, in cui 53 con una malattia ricorrente e 13 di nuova diagnosi a cui è stata somministrata una nutrizione parenterale (NP). Un parametro studiato da

Madhok et al. (2011), è stata la sopravvivenza globale mediana, partendo dal giorno in cui hanno iniziato la NP, ed è stata di 112 (30 - 365) giorni. Lo scopo della revisione retrospettiva di Madhok et al. (2011) era quello di individuare dei sottogruppi per capire se l'uso della NP era appropriata o meno, un parametro non preso in considerazione dagli altri articoli. Il campione è stato suddiviso in 3 sottogruppi: Il primo sottogruppo, composto da pazienti che sono morti o si sono ritirati dal trattamento attivo con la NP (n = 18, 28%), il secondo sottogruppo, composto da pazienti che hanno ripreso con successo una nutrizione enterale (NE) (n = 40, 61%) ed il terzo sottogruppo invece, pazienti che hanno continuato a ricevere una nutrizione parenterale anche a domicilio (NPD) (n = 7, 11%). Lo studio, oltre a valutare la sopravvivenza globale totale di tutte le pazienti all'interno di questo studio, ha analizzato la sopravvivenza anche nei singoli sottogruppi. I risultati riportano che nel primo sottogruppo la sopravvivenza mediana è stata di 12 (6 - 28) giorni, nel secondo sottogruppo, il quale ha ripreso con successo una nutrizione enterale (NE) la sopravvivenza mediana è stata molto più elevata, portando ad un risultato di 264 (96 - 564) giorni. E nel terzo sottogruppo c'è stata una sopravvivenza di 241 (90 - 305) giorni. Come già menzionato in precedenza, lo studio Madhok et al. (2011) ha voluto anche valutare l'appropriatezza dell'intervento nutrizionale con le indicazioni che avevano portato alla somministrazione della nutrizione parenterale (NP). Troviamo, quindi, che la maggior parte (n = 13, 72%) del primo sottogruppo aveva un'ostruzione intestinale terminale correlata alla malattia, nel secondo sottogruppo invece, l'indicazione per una NP più comune era quella per un ileo prolungato (n = 25, 63%) e nel terzo sottogruppo quattro pazienti avevano la sindrome dell'intestino corto e tre un'ostruzione intestinale terminale. Lo studio di Mendivil et al. (2016) invece, ha usato dei criteri per decidere se somministrare o meno la TPN, tra cui il livello di albumina sierica pre-operatoria < 2,0 g/dl, una significativa tossicità gastrointestinale che controindicava l'assunzione per via enterale e una ripresa post-operatoria anticipata dell'assunzione per via orale superiore a 7 giorni.

- Un ulteriore outcome studiato dalla revisione retrospettiva di Madhok et al. (2011) è lo stato di performance, il quale viene utilizzato per misurare la qualità della vita e per quantificare il benessere generale in pazienti oncologici. Lo studio ha valutato il performance status attraverso l'utilizzo del punteggio dell'OMS, riportando che la maggior parte dei pazienti (n = 43, 66%) ha avuto un buono stato di performance. In correlazione con i sottogruppi sviluppati dallo studio per studiare l'appropriatezza dell'intervento nutrizionale della NP, possiamo distinguere che nel primo sottogruppo abbiamo una scarsa (≥ 2) performance, nel secondo sottogruppo (88% delle pazienti appartenenti a questo sottogruppo) e tutte le pazienti del terzo sottogruppo hanno presentato uno stato di performance buono (≤ 1). In diversi studi, Rinninella et al. (2019) riferisce che l'uso sia di un'alimentazione enterale (NE) postoperatoria precoce, sia di una ripresa precoce dell'assunzione orale postoperatoria con una dieta con liquidi chiari non ha migliorato significativamente il benessere delle pazienti rispetto agli standard di cura. Anche i punteggi di dolore e della qualità della vita non differivano significativamente tra i gruppi. Inoltre, la revisione di Rinninella et al. (2019) ha evidenziato uno studio pilota cross-over che ha misurato l'effetto del digiuno a breve termine (STF, *short-term fasting*)-36 ore prima e 24 ore dopo la chemioterapia (periodo di 60 ore di digiuno), compreso un apporto energetico giornaliero totale di 350 kcal sulla QoL e la tolleranza alla chemioterapia nelle pazienti con cancro al seno e alle ovaie (11,7%). Questo studio ha evidenziato un effetto benefico dell'STF sulla QoL e sulla fatigue durante la chemioterapia, in particolare quando STF è stato proposto nella prima metà dei cicli di chemioterapia. Per valutare la qualità della vita (QoL) lo studio ha usato il *Functional Assessment of Cancer Therapy-General* (FACT-G) che non è stato utilizzato da nessun altro articolo preso in considerazione. Un RCT recente, pubblicato nel 2018, ha confrontato l'impatto della dieta raccomandata dall'American Cancer Society (ACS) (dieta moderato-ad alto contenuto di carboidrati, alto contenuto di fibre e un basso contenuto di grassi) con una dieta chetogenica (KD, *ketogenic diet*) nelle pazienti con cancro ovarico (62,2%) e endometriale. Emerge che rispetto all'ACS, il gruppo KD ha migliorato la percezione dello stato fisico funzionale

($p < 0,05$) e ridotto il desiderio di cibo amidaceo e di grassi da fast food ($p < 0,05$). Questi risultati suggeriscono che una KD può fornire diversi benefici che migliorano la QoL delle pazienti. Inoltre, questo studio ha confrontato la composizione corporea delle pazienti assegnate alla dieta raccomandata dall'ACS con quelle della dieta chetogenica (KD). È stato dimostrato che la KD, rispetto alla dieta ACS, ha prodotto livelli significativamente più bassi di massa grassa totale regolata ($p < 0,05$) e androide ($p < 0,05$), una percentuale di variazione del grasso viscerale ($p < 0,05$), ma non è stata dimostrata alcuna differenza significativa in entrambi i gruppi nella massa magra totale regolata. Oltre a questo studio, pochi studi selezionati da Rinninella et al. (2019) hanno valutato l'effetto di diverse prescrizioni dietetiche sull'apporto dietetico da parte dei pazienti e sul peso corporeo o sulla composizione. Nemmeno gli articoli di confronto non hanno valutato questo outcome. Un altro studio all'interno della revisione di Rinninella et al. (2019) che ha confrontato la nutrizione enterale postoperatoria precoce con una dieta orale standard in un campione di 109 donne con cancro alle ovaie, non ha riportato differenze significative nell'assunzione di proteine ed energia e nell'aumento di peso tra i due gruppi. Ha però evidenziato un miglioramento dello stato nutrizionale usando come strumento di screening la PG-SGA nei pazienti con alimentazione enterale precoce con una differenza significativa ($p < 0,05$) a soli 7 giorni dopo l'intervento. Un altro studio, revisionato da Rinninella et al. (2019), eseguito esclusivamente su un campione ($n = 52$) di donne con carcinoma alle ovaie, ha studiato l'impatto di un intervento dietetico ≥ 6 mesi dopo un trattamento chemioterapico, dove ha confrontato la dieta LFHF (basso contenuto di grassi e alto contenuto di fibre) contro una dieta FVJC (concentrati di succhi di frutta e verdura), riportando un miglioramento significativo nel gruppo della dieta LFHF ($p < 0,05$): nell'apporto di fibre (+5,2 g/giorno) e nelle porzioni giornaliere di succhi di frutta (+0,9 porzioni/giorno) e verdure (+1,3 porzioni/giorno). Tuttavia, non sono state rilevate variazioni di peso significative tra i due gruppi.

- La durata della somministrazione della nutrizione parenterale (NP) standard studiata da Madhok et al. (2011) oppure quella totale (TPN) studiata da Mendivil et al. (2016) è stata valutata come outcome di interesse da entrambi

gli studi, mentre l'articolo di Rinninella et al. (2019) e quello di Hertlein et al. (2018) non l'hanno preso in considerazione. Da Madhok et al. (2011) emerge che la durata mediana della somministrazione della NP è stata di 10 (5 - 19) giorni: durata mediana nel primo sottogruppo di 5 (2 - 11) giorni, nel secondo sottogruppo di 10 (6 - 17) giorni e nel terzo sottogruppo una somministrazione mediana di 241 (90 - 305) giorni, la quale corrisponde alla sopravvivenza globale mediana del terzo sottogruppo. Mendivil et al. (2016) invece, rileva una durata media del trattamento con TPN di 3,68 giorni, valutando inoltre anche la media dei giorni postoperatori che sono trascorsi all'inizio della TPN con un risultato di 1,99 giorni. Oltre a ciò, Mendivil et al. (2016) ha utilizzato la regressione logistica multipla per analizzare l'impatto del tipo di chirurgia intestinale, i giorni fino al ripristino del flato o dell'intestino, l'uso di TPN, i livelli di albumina preoperatori e numero di complicazioni postoperatorie durante il ricovero in ospedale. Il modello ($R^2 = 0,2355$) indica che livelli di albumina più bassi ($p = 0,009$), l'uso di TPN ($p = 0,013$) e un numero maggiore di complicazioni ($p < 0,001$) sono indicatori prognostici per una maggiore permanenza in ospedale (LOS).

Conclusioni e implicazioni per la pratica

La paziente con carcinoma ovarico è una paziente ad alto rischio di malnutrizione. Quest'ultima nei pazienti oncologici è multifattoriale e spesso viene sottovalutata, infatti il 20% dei pazienti muore per gli effetti della malnutrizione piuttosto che per la malignità stessa. La letteratura e l'analisi critica riportano come alcuni interventi possano, anche in questa tipologia di quadro clinico, migliorare alcuni outcome clinici.

Dall'analisi critica della letteratura, è emerso che l'alimentazione orale precoce (EOF) e le strategie nutrizionali innovative come l'uso della gomma da masticare e il consumo di caffè nel periodo postoperatorio non solo riducono la durata della degenza ospedaliera (LOS), ma migliorano anche il recupero intestinale dopo l'intervento. D'altro canto, però, emerge che un'alimentazione precoce con dieta con liquidi chiari (EOF) porti ad un'incidenza di nausea più elevata, ma nessuna differenza nella frequenza del vomito. Interventi nutrizionali come la immunonutrizione, sia quella orale (IMD) che enterale (IEN), ha evidenziato delle riduzioni nelle complicanze infettive. La immunonutrizione enterale (IEN) in particolare, ha evidenziato anche un aumento della risposta immunologica ed una degenza ospedaliera significativamente più breve, ma riportando nessuna differenza in termini di tasso di mortalità. Infine, anche una dieta chetogenica (KD) ha dimostrato di fornire diversi benefici che possano migliorare la qualità della vita (QoL) e la diminuzione del desiderio di cibo amidaceo e di grassi da fast food e inducendo una perdita selettiva di massa grassa senza una riduzione della massa magra nelle pazienti con cancro ovarico. Inoltre, dall'analisi critica è emerso che la nutrizione parenterale (NP), sia quella standard che quella totale, in pazienti oncologici, in particolare nel carcinoma ovarico, non porti alcun beneficio clinico e che l'uso di essa resta ancora controversa. Ritengo importante però mettere in evidenza che l'uso della nutrizione artificiale, ossia quella parenterale ed enterale, ha delle indicazioni molto precise e la decisione della somministrazione deve essere presa da un team multidisciplinare e in accordo con il paziente.

Come dimostrato dall'analisi critica degli studi e per rispondere al mio quesito di tesi, non vi è uno specifico intervento nutrizionale da attivare per tutte le pazienti di carcinoma ovarico in termini di efficacia in quanto la stadiazione della malattia, i trattamenti e gli stati nutrizionali possono modificare le scelte, eterogeneità evidenziata anche dai diversi studi presi in considerazione per l'analisi critica.

Una priorità assoluta nella gestione di queste pazienti risulta essere l'approccio multidisciplinare, costituito da infermiere, ginecologo, chirurgo generale, oncologo e dietologo/dietista che a seconda delle loro competenze contribuiscono alla cura della malattia. È molto importante, e questo emerge anche dalle Linee guida NICE (2006), la valutazione nutrizionale e il riconoscimento precoce di una paziente malnutrita, per poter garantire un percorso di cura personalizzato e migliorarne la prognosi. Infatti, è noto che la malnutrizione correlata alla malattia può essere un importante fattore di rischio di mortalità e morbilità post-operatoria nelle pazienti con cancro ovarico, per questo motivo il coinvolgimento di un dietologo in queste pazienti è di fondamentale importanza. Nell'approccio multidisciplinare, oltre alle figure già sopra descritte, la figura dell'infermiere può essere parte integrante nelle attività di assessment e monitoraggio in quanto una presenza privilegiata, rispetto ad altre figure professionali, perché a contatto quasi quotidiano, sia ospedaliero che territoriale, con la persona malata e la famiglia.

Dall'elaborato di tesi ho appreso come la malnutrizione incida negativamente sul decorso della malattia, sulla qualità di vita, sulla durata della degenza, complicanze postoperatorie e sulla sopravvivenza. In passato il problema della malnutrizione è stato sottovalutato e poco presidiato così come conferma anche il parere di un'infermiera esperta la quale identifica attività quali somministrazione e vigilanza della TPN e del peso, siano state attività routinarie e quindi non di presa in carico del problema, che risulta non essere presente in PDTA e piani di assistenza. Da qualche anno al problema del rischio di malnutrizione viene dato sempre più importanza, formando e aggiornando gli operatori, al fine di monitorare con consapevolezza, lo stato nutrizionale della paziente oncologica. Il rischio di malnutrizione così come

confermato dall'intervista con il dietologo è associato principalmente a pazienti con carcinoma ovarico e raramente per altri tipi di tumore ginecologici. Il dietologo effettua consulenze in reparto, successivamente all'intervento di debulking oppure in oncologia, se la paziente viene sottoposta a chemioterapia. Successivamente alla diagnosi di malnutrizione, pianifica interventi nutrizionali personalizzati quali integratori nutrizionali (ONS), nutrizione enterale fino alla TPN (periferica o totale), descritti come nelle Linee guida ESPEN (2016).

Mi auspico che, considerando l'efficacia degli interventi, rispetto agli outcome clinici, il problema della malnutrizione possa essere sempre più integrato nei PDTA nel percorso di cura con pazienti con carcinoma ovarico, con un approccio multiprofessionale/multidisciplinare e inoltre che successivamente agli interventi di aggiornamento e formazione degli operatori, aumenti sempre più la consapevolezza della malnutrizione come problema e non come attività.

Bibliografia

Articoli scientifici

- Arends, J., Baracos, V., Bertz, H., Bozzetti, F., Calder, P. C., Deutz, N., Erickson, N., Laviano, A., Lisanti, M. P., Lobo, D. N., McMillan, D. C., Muscaritoli, M., Ockenga, J., Pirlich, M., Strasser, F., de van der Schueren, M., Van Gossum, A., Vaupel, P., & Weimann, A. (2017). ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 36(5), 1187–1196. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.06.017>
- Berek, J. S., Kehoe, S. T., Kumar, L., & Friedlander, M. (2018). Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 143 Suppl 2, 59–78. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12614>
- Billson, H. A., Holland, C., Curwell, J., Davey, V. L., Kinsey, L., Lawton, L. J., Whitworth, A. J., & Burden, S. (2013). Perioperative nutrition interventions for women with ovarian cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*, (9), CD009884. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009884.pub2>
- Cederholm, T., Barazzoni, R., Austin, P., Ballmer, P., Biolo, G., Bischoff, S. C., Compher, C., Correia, I., Higashiguchi, T., Holst, M., Jensen, G. L., Malone, A., Muscaritoli, M., Nyulasi, I., Pirlich, M., Rothenberg, E., Schindler, K., Schneider, S. M., de van der Schueren, M. A., Sieber, C., ... Singer, P. (2017). ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 36(1), 49–64. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.09.004>
- Ezeoke, C. C., & Morley, J. E. (2015). Pathophysiology of anorexia in the cancer cachexia syndrome. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*, 6(4), 287–302. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12059>
- Fearon, K., Strasser, F., Anker, S. D., Bosaeus, I., Bruera, E., Fainsinger, R. L., Jatoi, A., Loprinzi, C., MacDonald, N., Mantovani, G., Davis, M., Muscaritoli, M., Ottery, F., Radbruch, L., Ravasco, P., Walsh,

D., Wilcock, A., Kaasa, S., & Baracos, V. E. (2011). Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *The Lancet. Oncology*, 12(5), 489–495. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70218-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70218-7)

- Gupta, D., Lis, C. G., Vashi, P. G., & Lammersfeld, C. A. (2010). Impact of improved nutritional status on survival in ovarian cancer. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 18(3), 373–381. <https://doi.org/10.1007/s00520-009-0670-y>
- Hertlein, L., Zeder-Göß, C., Fürst, S., Bayer, D., Trillsch, F., Czogalla, B., Mahner, S., Burges, A., & Rittler, P. (2018). Peri-operative oral immunonutrition in malnourished ovarian cancer patients assessed by the nutritional risk screening. *Archives of gynecology and obstetrics*, 297(6), 1533–1538. <https://doi.org/10.1007/s00404-018-4759-8>
- Kondrup, J., Allison, S. P., Elia, M., Vellas, B., Plauth, M., & Educational and Clinical Practice Committee, European Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN) (2003). ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 22(4), 415–421. [https://doi.org/10.1016/s0261-5614\(03\)00098-0](https://doi.org/10.1016/s0261-5614(03)00098-0)
- Laky, B., Janda, M., Cleghorn, G., & Obermair, A. (2008). Comparison of different nutritional assessments and body-composition measurements in detecting malnutrition among gynecologic cancer patients. *The American journal of clinical nutrition*, 87(6), 1678–1685. <https://doi.org/10.1093/ajcn/87.6.1678>
- Madhok, B. M., Yeluri, S., Haigh, K., Burton, A., Broadhead, T., & Jayne, D. G. (2011). Parenteral nutrition for patients with advanced ovarian malignancy. *Journal of human nutrition and dietetics : the official journal of the British Dietetic Association*, 24(2), 187–191. <https://doi.org/10.1111/j.1365-277X.2010.01127.x>
- Mendivil, A. A., Rettenmaier, M. A., Abaid, L. N., Brown, J. V., 3rd, Mori, K. M., & Goldstein, B. H. (2017). The impact of total parenteral nutrition on postoperative recovery in patients treated for advanced stage

ovarian cancer. *Archives of gynecology and obstetrics*, 295(2), 439–444. <https://doi.org/10.1007/s00404-016-4227-2>

- Miller, J., Wells, L., Nwulu, U., Currow, D., Johnson, M. J., & Skipworth, R. (2018). Validated screening tools for the assessment of cachexia, sarcopenia, and malnutrition: a systematic review. *The American journal of clinical nutrition*, 108(6), 1196–1208. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy244>
- Momenimovahed, Z., Tiznobaik, A., Taheri, S., & Salehiniya, H. (2019). Ovarian cancer in the world: epidemiology and risk factors. *International journal of women's health*, 11, 287–299. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S197604>
- Nicolini, A., Ferrari, P., Masoni, M. C., Fini, M., Pagani, S., Giampietro, O., & Carpi, A. (2013). Malnutrition, anorexia and cachexia in cancer patients: A mini-review on pathogenesis and treatment. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 67(8), 807–817. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2013.08.005>
- Rinninella, E., Fagotti, A., Cintoni, M., Raoul, P., Scaletta, G., Quagliozzi, L., Miggiano, G., Scambia, G., Gasbarrini, A., & Mele, M. C. (2019). Nutritional Interventions to Improve Clinical Outcomes in Ovarian Cancer: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*, 11(6), 1404. <https://doi.org/10.3390/nu11061404>

Sitografia

- Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM). *Linee guida trattamento e prevenzione della cachessia neoplastica*, Edizione 2018. [Image]. Retrieved from https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2018/11/2018_LG_AIOM_Cachessia.pdf
- Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM). *Linee guida tumore dell'ovaio*, Edizione 2019. Retrieved from https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2019/10/2019_LG_AIOM_Ovaio.pdf

- British Association for Parenteral and Enteral Nutrition (BAPEN). *Malnutrition Universal Screening Tool (MUST)*. (2011). Retrieved from <https://www.bapen.org.uk/images/pdfs/must/italian/must-exp-bk.pdf>
- Canadian Malnutrition Task Force. *Subjective global assessment (SGA)*. (2017). Retrieved from [https://nutritioncareincanada.ca/sites/default/uploads/files/SGA%20Tool%20EN%20BKWT_2017\(1\).pdf](https://nutritioncareincanada.ca/sites/default/uploads/files/SGA%20Tool%20EN%20BKWT_2017(1).pdf)
- InfoMedics. *Stadiazione FIGO del tumore ovarico*. (2012). [Image]. Retrieved from <https://www.infomedics.it/therapeutic-areas/carcinoma-ovarico/stadiazione.html>
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE guideline). *Nutrition support for adults: oral nutrition support, enteral tube feeding and parenteral nutrition*. (2006). Retrieved from <https://www.nice.org.uk/guidance/cg32/resources/nutrition-support-for-adults-oral-nutrition-support-enteral-tube-feeding-and-parenteral-nutrition-pdf-975383198917>
- Nestlé Nutrition Institute. *Mini Nutritional Assessment (MNA)*. (2009). Retrieved from https://www.mna-elderly.com/forms/MNA_italian.pdf
- PG-SGA/Pt-Global Platform. *Scored Patient-Generated Subjective Global assessment (PG-SGA)*. (2018). Retrieved from <http://pt-global.org/wp-content/uploads/2018/03/PG-SGA-Metric-Italian-18-007-v03.10.18.pdf>
- Pignata, S., Cecere, S.C., & AIRTUM Working Group. (2019) *I numeri del cancro in Italia 2019*. Retrieved from https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2019/09/2019_Numeri_Cancro-operatori-web.pdf
- Relazione Sanitaria Provinciale. (2019). *Registro Tumori dell'Alto Adige*. Retrieved from <http://www.provincia.bz.it/salute-benessere/osservatorio-salute/tumori-maligni.asp>
- Società Italiana di Nutrizione Artificiale e Metabolismo (SINPE). *Linee guida SINPE per la Nutrizione Artificiale Ospedaliera 2002- Parte Generale. Valutazione nutrizionale*. (2002). [Image]. Retrieved from <http://www.sinpe.org/wp-content/uploads/2017/02/9-11.pdf>



Review

Nutritional Interventions to Improve Clinical Outcomes in Ovarian Cancer: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials

Emanuele Rinninella ^{1,2,*}, Anna Fagotti ^{3,4}, Marco Cintoni ⁵, Pauline Raoul ²,
Giuseppe Scaletta ³, Lorena Quagliozzi ³, Giacinto Abele Donato Miggiano ^{1,2},
Giovanni Scambia ^{3,4}, Antonio Gasbarrini ^{2,6} and Maria Cristina Mele ^{1,2}

¹ UOC di Nutrizione Clinica, Dipartimento di Scienze Gastroenterologiche, Endocrino-Metaboliche e Nefro-Urologiche, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Largo A. Gemelli 8, 00168 Rome, Italy; giacintoabeledonato.miggiano@policlinicogemelli.it (G.A.D.M.); mariacristina.mele@unicatt.it (M.C.M.)

² Istituto di Patologia Speciale Medica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Largo F. Vito 1, 00168 Rome, Italy; pauline.raoul1@gmail.com (P.R.); antonio.gasbarrini@unicatt.it (A.G.)

³ UOC di Ginecologia Oncologica, Dipartimento di Scienze della Salute della Donna e del Bambino e di Sanità Pubblica, Fondazione Policlinico Agostino Gemelli IRCCS, Largo A. Gemelli 8, 00168 Rome, Italy; anna.fagotti@unicatt.it (A.F.); giuscaletta@gmail.com (G.S.); lorenaquagliozzi@gmail.com (L.Q.); giovanni.scambia@policlinicogemelli.it (G.S.)

⁴ Istituto di Clinica Ostetrica e Ginecologica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Largo F. Vito 1, 00168 Rome, Italy

⁵ Scuola di Specializzazione in Scienza dell'Alimentazione, Università di Roma Tor Vergata, Via Montpellier 1, 00133 Rome, Italy; marco.cintoni@gmail.com

⁶ UOC di Medicina Interna e Gastroenterologia, Dipartimento di Scienze Gastroenterologiche, Endocrino-Metaboliche e Nefro-Urologiche, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Largo A. Gemelli 8, 00168 Rome, Italy

* Correspondence: emanuele.rinninella@unicatt.it

Received: 6 May 2019; Accepted: 19 June 2019; Published: 21 June 2019



Abstract: Among all gynaecological neoplasms, ovarian cancer has the highest rate of disease-related malnutrition, representing an important risk factor of postoperative mortality and morbidity. Hence, the importance of finding effective nutritional interventions is crucial to improve ovarian cancer patient's well-being and survival. This systematic review of randomized controlled trials (RCTs) aims at assessing the effects of nutritional interventions on clinical outcomes such as overall survival, progression-free survival, length of hospital stay (LOS), complications following surgery and/or chemotherapy in ovarian cancer patients. Three electronic bibliographic databases (MEDLINE, Web of Science, and Cochrane Central Register of Controlled Trials) were used to conduct a systematic literature search based on fixed inclusion and exclusion criteria, until December 2018. A total of 14 studies were identified. Several early postoperative feeding interventions studies ($n = 8$) were retrieved mainly demonstrating a reduction in LOS and an ameliorated intestinal recovery after surgery. Moreover, innovative nutritional approaches such as chewing gum intervention ($n = 1$), coffee consumption ($n = 1$), ketogenic diet intervention ($n = 2$) or fruit and vegetable juice concentrate supplementation diet ($n = 1$) and short-term fasting ($n = 1$) have been shown as valid and well-tolerated nutritional strategies improving clinical outcomes. However, despite an acceptable number of prospective trials, there is still a lack of homogeneous and robust endpoints. In particular, there is an urgent need of RCTs evaluating overall survival and progression-free survival during ovarian oncology treatments. Further high-quality studies are warranted, especially prospective studies and large RCTs, with more homogeneous types of intervention and clinical outcomes, including a more specific sampling of ovarian cancer women, to identify appropriate and effective nutritional strategies for this cancer, which is at high risk of malnutrition.

Keywords: ovarian cancer; diet; nutrition therapy; nutritional support; randomized controlled trials; personalised medicine

1. Introduction

Ovarian cancer is one of the most common cancers worldwide with an estimated global incidence in 2018 of 295,414 new cases [1]. Ovarian cancer has the highest mortality rate of all gynaecologic cancers [2] with a poor five year survival rate. Older women are more likely to be initially diagnosed with advanced disease, peaking in the seventh decade of life [3]. Due to the non-specific nature of symptoms (dyspepsia, nausea, lack of appetite, fatigue, abdominal pain), patients may often be found to have advanced disease with a wide intra-abdominal spread of neoplasms at the time of diagnosis. One of the detrimental effects of the involvement of the intra-abdominal gastro-enteric apparatus is a progressive reduction in caloric intake [4], contributing to the impairment of nutritional status and body composition. As a consequence, women with this malignancy tend to have a higher incidence of malnourishment at the time of diagnosis [5]. Since oncology treatments, such as surgery and chemotherapy, produce additional adverse effects such as short bowel, diarrhoea, malabsorption and fatigue [6], malnutrition in these cancer patients has a multifactorial origin and unfortunately is not often recognized [7].

Among gynecologic malignancies, the prevalence of malnutrition is higher in ovarian cancer, reaching 70% in some reports [4,8]. Many laboratory and clinical tools have been employed to identify malnutrition in this setting, such as prealbumin or albumin [4,9,10], Nutritional Risk Score (NRS) [8], Subjective Global Assessment (SGA) [11], and bioelectrical impedance analysis (BIA)-derived phase angle [12]. These scores are able to predict longer hospital stays and impaired therapeutic outcomes in malnourished patients [4,9–12].

All these findings underline the problem of malnutrition in ovarian cancer patients and highlight the crucial need to propose adequate nutritional support in order to optimize their wellbeing and maximize their ability to complete cancer treatments and consequently improve survival.

In recent years, a growing number of randomized clinical trials (RCTs) evaluated the effect of nutritional support on clinical outcomes. This systematic review aims at examining the impact of several types of nutrition interventions on clinical outcomes in ovarian cancer patients.

2. Materials and Methods

This systematic review was performed according to the Cochrane Handbook for systematic reviews [13] and followed the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) statement [14].

2.1. Eligibility Criteria

2.1.1. Studies

Eligible study designs included RCTs including cross-over and parallel designs.

2.1.2. Participants

Eligible patients must (i) be at least 18 years old with any nutritional status (well-nourished, malnourished, at risk of malnutrition) and (ii) have a histological diagnosis of epithelial ovarian cancer having completed or not primary treatment (surgery, chemotherapy). Due to the limited number of studies carried out on ovarian cancer patients only, we also considered studies on patients with ovarian cancer and other gynecological cancers.

2.1.3. Interventions

Studies with nutritional interventions including nutrition assessment, nutrition counseling, supplementary food or drink, fortified foods, oral nutrition supplements, enteral or parenteral feeds

during chemotherapy or during the perioperative period were considered for inclusion in this review. There were no restrictions on frequency, duration, and intensity of interventions. There was also no limitation on intervention settings (e.g., hospital-based, home-based, individual/group counseling).

2.1.4. Outcomes

The outcomes of interest were overall survival, progression-free survival (PFS), length of hospital stay (LOS), postoperative complications, anthropometry, and quality of life (QoL) measures, following nutritional strategies.

2.2. Information Sources and Search Strategy

2.2.1. Electronic Searches

The search was carried out on 17 December 2018 using three electronic databases MEDLINE (via PubMed), ISI Web of Science and Cochrane Central Register of Controlled Trials. The search strategy was limited to English language articles and there were no restrictions on date of publication. Databases were screened for search terms in titles and abstracts. The search string for each database is described in Table 1.

Table 1. Full search strategies for three databases.

MEDLINE	
Set	Search Terms
1	diet*[TextWord] OR diet therapy[MeSHTerms] OR therapy nutrition[MeSHTerms] OR eat*[TextWord] OR food*[TextWord] OR feed*[TextWord] OR meal*[TextWord] OR nutriment*[TextWord] OR nutritional advice*[TextWord] OR nutritional counseling*[TextWord] OR nutritional support*[TextWord] OR nutritional intervention*[TextWord]
2	ovar* [TextWord] OR ovary [MeSHTerms]
3	cancer*[TextWord] OR oncology[TextWord] OR tumour*[TextWord] OR tumor*[TextWord] OR malignan*[TextWord] OR carcinoma[TextWord] OR neoplasm*[TextWord]
4	2 AND 3
5	1 AND 4
6	5 and Refined by: Publication Type: "Randomized Controlled Trial"
7	6 and Refined by: Subjects: "Humans"
WEB OF SCIENCE	
Set	Search Terms
1	Topic: (diet* OR eat* OR food* OR feed* OR meal* OR nutriment* or nutritional advice* OR nutritional therapy* OR nutritional support* OR nutritional intervention*)
2	Topic: (Ovarian OR Ovary)
3	Topic: (cancer* OR oncology OR tumour* OR tumor* OR malignan* OR carcinoma OR neoplasm*)
4	1 AND 2 AND 3
5	#4 AND Refined by: Topic: (randomised controlled trial* OR randomised controlled clinical trial* OR randomised controlled study OR randomised controlled clinical study OR randomized controlled trial* OR randomized controlled clinical trial* OR randomised-controlled trial* OR randomised-controlled clinical trial* OR randomised-controlled clinical study OR randomized-controlled trial* OR randomized-controlled clinical trial* OR randomized-controlled stud* OR randomized-controlled clinical stud*)
COCHRANE	
Set	Search Terms
1	Title Abstract Keyword: diet* OR eat* OR food* OR feed* OR meal* OR nutriment* or nutritional advice* OR nutritional therapy* OR nutritional support* OR nutritional intervention*
2	Title Abstract Keyword: ovarian OR ovary
3	Title Abstract Keyword: cancer* OR oncology OR tumour* OR tumor* OR malignan* OR carcinoma OR neoplasm*
4	1 AND 2 AND 3

Abbreviation: * star search algorithm.

2.2.2. Hand Searches

Checking reference lists was used to supplement electronic searching. The reference lists of retrieved articles were manually scrutinized to identify potentially relevant studies.

2.3. Study Selection

The study selection process was independently carried out by three reviewers (P.R; E.R; M.C). All articles generated from the electronic search were imported into Mendeley[®] (Elsevier, Amsterdam, The Netherlands), a reference management software, and duplicates were removed. Titles and abstracts of all records were screened for eligibility based on inclusion criteria. All titles assessed as ineligible were excluded. Differences in judgment during the selection process between the three reviewers were settled by discussion and consensus.

2.4. Data Extraction

Information was collected using an Excel[®] (Microsoft Office, Redmond, WA, USA) spreadsheet specifically developed for this study. Each full-text article was retrieved, and the articles deemed ineligible were excluded and the reasoning reported. Differences in judgment between two reviewers were settled by discussion and consensus.

2.5. Risk of Bias and Quality Assessment

The risk of bias instruments was used for randomized controlled trials and non randomized comparative studies. Based on Cochrane's guideline, risk of bias was independently assessed by at least two reviewers, then the agreed assessment was further entered into the software Review Manager 5.3.5 (The Nordic Cochrane Centre, Copenhagen, Denmark).

The articles were assessed as high, low, or unclear risk using recommendations for judging the risk of bias of the "Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions". In total, there are seven domains for quality assessment: (1) Random sequence generation; (2) Allocation concealment; (3) Blinding of participants and personnel; (4) Blinding of outcome assessment; (5) Incomplete outcome data; (6) Selective reporting; (7) Other bias (other source of bias could put the study at a high risk of bias in certain circumstances, e.g., carry-over in cross-over trials, baseline imbalance). Each judgment has three options: low risk, high risk, and unclear risk.

2.6. Data Synthesis

Because of the high heterogeneity of the studies' measures and the types of nutritional intervention, a systematic review was performed. Indeed, the measurement units, nutritional and control interventions of each study were not comparable and consequently, meta-analysis was unfeasible. The main results of the review were displayed on a summary of findings table. For each study, a description of the population, type of intervention, outcomes measures and results were presented.

3. Results

3.1. Study Selection

The flow diagram in Figure 1 displays the results of the literature search and study selection process.

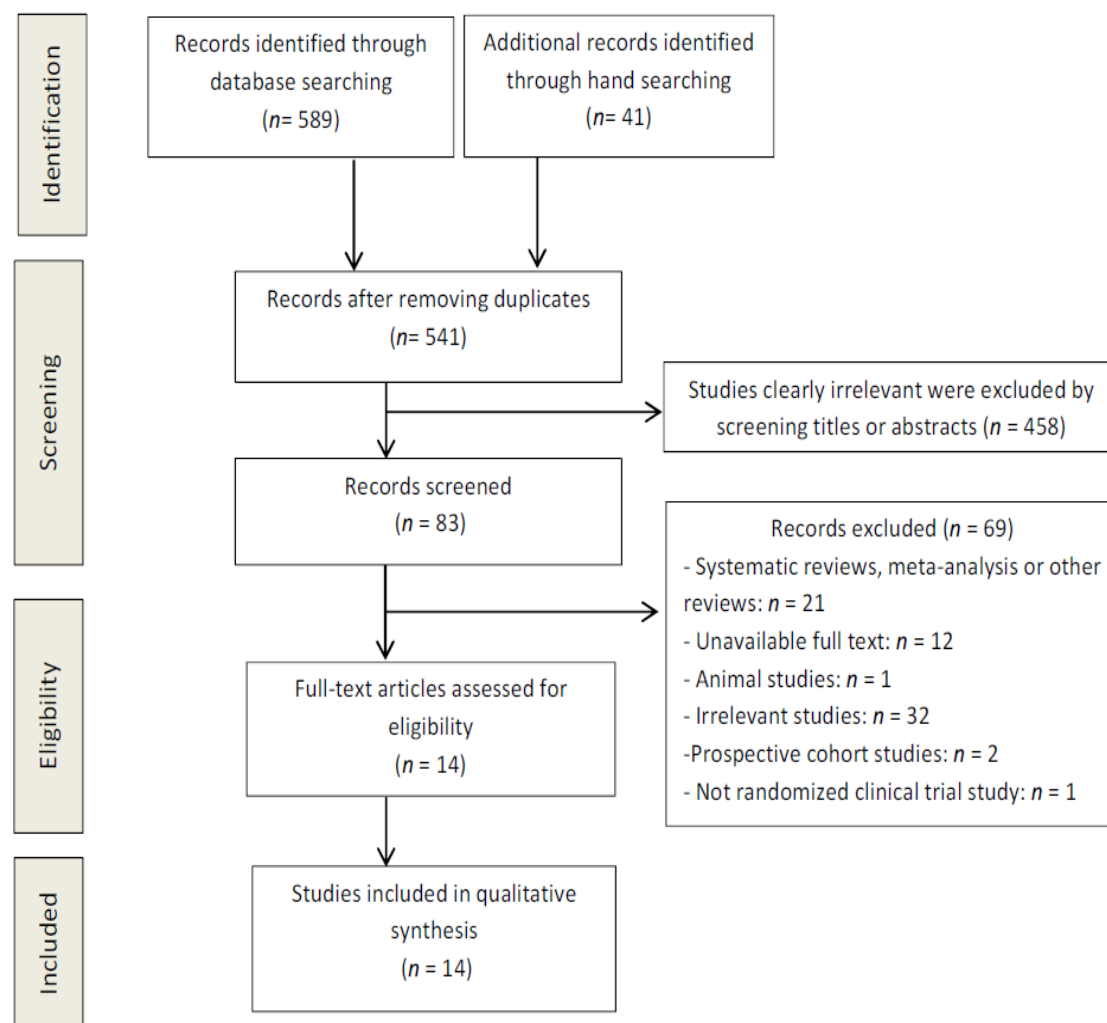


Figure 1. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) 2009 flow diagram.

Fourteen studies were identified for inclusion in the systematic review. Following the initial review of titles and abstracts and after hand searching, it was noted that the search strategy had not been sufficiently broad to identify all available studies in this area. Hand searching allowed the identification of five significant studies.

3.2. Study Characteristics

Detailed study characteristics were retrieved in the Table 2.

Table 2. Characteristics of included studies.

Study ID	Study Design	Cancer Types with % Ovarian Cancer	Sample Size	Time of Intervention	Type of Nutritional Intervention	Comparison	Outcomes Measures	Results
Pearl et al. 1998 [15]	RCT	Ovarian (32.3%), cervical, uterine and benign cancers	$n = 195$	Post-operation on the first postoperative day	EOF: Clear liquid diet	TOF: Nothing by mouth until bowel sounds, the passage of stool or flatus	- Incidence of vomiting and nausea - Intestinal function recovery - LOS - Postoperative complications	-No significant differences between the two groups in: - incidence of vomiting - postoperative complications -Significantly more patients in the EOF group developed nausea ($p = 0.006$) -Significantly reduction in the EOF group of: - time of development of bowel sounds ($p = 0.007$) - time to initiation of clear liquid and regular diets ($p < 0.001$) - LOS ($p = 0.001$)
Cutillo et al. 1999 [16]	RCT with parallel arm design	Ovarian (48.3%) and other gynecologic cancers	$n = 122$	Post-operation on the first postoperative day	EOF: Clear-fluid diet, passing to a semiliquid fiberless diet within the next 24 h	Nasogastric decompression followed by feeding at the first passage of flatus	- Incidence of nausea and vomiting - Intestinal function recovery: time to first passage of flatus and stool, time elapsed before adequate tolerance of a regular diet - LOS - Postoperative complications	-No significant differences between the two groups in incidence of nausea and vomiting. -Significant reduction in the EOF group of: - time of resolution of postoperative ileus ($p < 0.01$) - time elapsed to a regular diet ($p < 0.01$) - time of first passage of stool ($p < 0.01$) - LOS ($p < 0.05$)
Pearl et al. 2002 [17]	RCT	Ovarian (33%), cervical, uterine and benign cancers	$n = 245$	Post-operation on the first postoperative day	EOF: Regular diet	EOF: Clear liquid diet	- Incidence of nausea and vomiting - Abdominal distention, passage of flatus before discharge - LOS - Postoperative complications	-No significant differences between the two groups in: - incidence of nausea and vomiting - abdominal distention - time of first passage of flatus before discharge - LOS - postoperative complications

Table 2. Cont.

Study ID	Study Design	Cancer Types with % Ovarian Cancer	Sample Size	Time of Intervention	Type of Nutritional Intervention	Comparison	Outcomes Measures	Results
Feng et al. 2008 [18]	RCT	Ovarian (18.3%) and other gynecologic cancers	$n = 60$	Post-operation on the first 6 postoperative hours	Semiliquid diet followed by regular diet	Clear-liquid diet to semiliquid diet to regular diet	- Incidence of nausea and vomiting - Time to development of bowel sound and passage of flatus - Pre and post operative weight - Urine acetone - Fasting blood sugar	-Significant reduction ($p < 0.05$) in clear feeds group of: - incidence of nausea - time of regular diet resumption -No significant differences between the two groups in: - incidence of vomiting - time to development of bowel sound - time of first passage of flatus - pre and post operative weight - urine acetone and fasting blood sugar
Celik et al. 2009 [19]	RCT with parallel arm design	Ovarian (32%) and other gynecologic cancers	$n = 50$	Pre-operation on the last 2 preoperative days post-operation on the first 7 postoperative days	IEN	Standard enteral nutrition	- Nutritional measures (albumin, prealbumin) - LOS - Postoperative complications - Mortality rate.	-No significant differences between the two groups in: - nutritional measures - mortality rate ($p > 0.05$) -Significant reduction in patients receiving IEN vs patients receiving standard enteral nutrition in: - LOS ($p < 0.05$) - postoperative complications ($p < 0.05$) for wound infections and dehiscence
Minig et al. 2009a [20]	RCT	Ovarian cancer (87.5%)	$n = 40$	Post-operation during the first 24 postoperative hours	EOF: Clear liquid diet	TOF: Nothing by mouth until the resumption of normal bowel function	- LOS - VAS score (abdominal pain) - QoL (EORTC OV-28 and EORTC C-30) - EBL - Incidence of nausea and vomiting - Postoperative complications - Intestinal function recovery - Analgesic and antiemetic drugs requirements	-Significant reduction of LOS ($p = 0.022$) in EOF group vs TOF group. -No significant differences between both groups in: - VAS score - QoL - EBL - incidence of nausea and vomiting - postoperative complications - intestinal activity recovery - analgesic and antiemetic drugs needs

Table 2. Cont.

Study ID	Study Design	Cancer Types with % Ovarian Cancer	Sample Size	Time of Intervention	Type of Nutritional Intervention	Comparison	Outcomes Measures	Results
Minig et al. 2009b [21]	RCT	Ovarian (58%), endometrial, cervix and other cancers	$n = 143$	Post-operation during the first 24 postoperative hours	EOF: Clear liquid diet	TOF: Nothing by mouth until the resumption of normal bowel function	• LOS • VAS score (Abdominal pain) • QoL • Incidence of nausea and vomiting • Postoperative complications • Intestinal function recovery • Analgesic and antiemetic drugs requirements	-Significant reduction of LOS in the EOF group ($p = 0.006$). -Significant higher overall postoperative ($p = 0.003$) and infective complications ($p = 0.017$) in the TOF group compared to the EOF group. -Significant higher mean level of postoperative satisfaction ($p < 0.001$) in the EOF group. -No differences between both groups in: • QoL • incidence of nausea and vomiting • abdominal pain • analgesic and antiemetic drugs requirements
Ertas et al. 2013 [22]	RCT	Ovarian (36.9%), endometrial and cervix cancers	$n = 149$	Post-operation on the first postoperative morning until the first passage of flatus	Chewing-gum 3 times/day	Control	• Postoperative intestinal function recovery • LOS	-Significant reduction ($p < 0.001$) in patients who chewed gum compared to controls of: • time to flatus and defecation • time to bowel movement • time to tolerate diet • LOS
Baker et al. 2015 [23]	RCT	Ovarian cancer (100%)	$n = 109$	Post-operation on the first postoperative day	Early enteral feeding: standard fiber (20P:30F:50C) 125 kJ/kg body weight. Until adequate oral intake could be maintained: 65–75% of the daily nutritional requirements.	Standard oral diet	• QoL: FACT-G, FACT-O, EQ5D index, Euroqol-VAS, • ICU or HDU admission • %Nausea/vomiting • Blood transfusion % • Nutritional status (PG-SGA score) • Pain score • Weight • Protein and energy intake • LOS	-No significant differences between both groups in: • QoL • LOS • pain score • Euroqol-VAS • ICU or HDU admission • % Nausea/vomiting • blood transfusion % • protein and energy intake • weight -Improvements of nutritional status (PG-SGA score) in the early enteral feeding patients vs. controls: significant different ($p < 0.05$) at 7 days postoperatively only (intention-to-treat analysis).

Table 2. Cont.

Study ID	Study Design	Cancer Types with % Ovarian Cancer	Sample Size	Time of Intervention	Type of Nutritional Intervention	Comparison	Outcomes Measures	Results
Güngördüket al. 2017 [24]	RCT	Ovarian (39.5%), endometrial, cervical and fallopian cancers	$n = 114$	Post-operation on the first morning after surgery	3 cups of caffeinated coffee daily (100 mL at 10:00 AM, 3:00 PM and 7:00 PM)	Routine care without coffee consumption	- Intestinal activity recovery (time to the first passage of flatus after surgery, time to first defecation, time to first bowel movement, time to toleration of a solid diet) - LOS	-Significant reduction ($p < 0.001$) in patients who consumed coffee compared with controls in: - time to flatus and defecation - time to bowel movement - time to tolerate diet. -Reduction of LOS in patients who consumed coffee compared to controls.
Bauersfeld et al. 2018 [25]	RCT with cross-over design	Ovarian (11.7%) and breast cancers	$n = 34$	During CT	Group A: 60 h (36 h before to 24 h after CT) during the first three of scheduled 6 CTs then standard Mediterranean diet during the last three of scheduled 6 CTs. Group B: Standard Mediterranean diet during the first three of scheduled 6 CTs then 60 h (36 h before to 24 h after CT) during the first three of scheduled 6 CTs	Group B: Standard Mediterranean diet during the first three of scheduled 6 CTs then 60 h (36 h before to 24 h after CT) during the first three of scheduled 6 CTs	- QoL: FACT-G - Fatigue: FACIT-F	-In the group A, significant improvements during fasted periods compared to standard diet in: - QoL - fatigue -In the group B, no significant reduction during fasted period compared to standard diet in - QoL - Fatigue
Cohen et al. 2018 [26]	RCT	Ovarian (62.2%) and endometrial cancers	$n = 45$	During ($n = 11$) or post-CT	KD diet (70:25:5 energy from fat, protein, and carbohydrate)	ACS diet: high fiber, lower fat	- Body composition: android fat mass, visceral fat, lean mass - Fasting serum insulin	-Significant reduction in the KD group compared to the ACS group of: - total and android fat mass ($p < 0.05$) - percentage of change in visceral fat ($p < 0.05$) - fasting serum insulin ($p < 0.01$) -No significant differences between both groups in adjusted total lean mass.
Cohen et al. 2018 [27]	RCT with parallel arm design	Ovarian (62.2%) and endometrial cancers	$n = 45$	During CT ($n = 11$) or post-CT	KD diet (70:25:5 energy from fat, protein, and carbohydrate)	ACS diet: moderate-to-high-carbohydrate, high fiber, low fat	- Mental function by Medical Outcomes Study Short Form-12 Health Survey (SF-12) - Appetite (VAS) - Food cravings by FCI	-No significant differences between both groups in - mental function - hunger and appetite -Less frequent food cravings in KD group than ACS group at 12 weeks ($p < 0.05$).

Table 2. Cont.

Study ID	Study Design	Cancer Types with % Ovarian Cancer	Sample Size	Time of Intervention	Type of Nutritional Intervention	Comparison	Outcomes Measures	Results
Paxton et al. 2012 [28]	RCT with parallel arm design	Ovarian cancer (100%)	<i>n</i> = 52	Post-CT≥6 months	LFHF group	FVJC group	- Serum carotenoid and tocopherol levels - Dietary intake - Weight - QoL	-Significant improvements in both groups ($p < 0.01$) in: - serum carotenoid and alpha-tocopherol levels -Significant improvement in the LFHF group ($p < 0.05$) in: - dietary intake (fiber intake, daily servings of juice fruits and vegetables) -No difference in both groups in: - QoL - Weight

Abbreviations: ACS, american cancer society; BMI, body mass index; C, carbohydrate; EBL, estimated blood loss; ECOG, eastern cooperative oncology group; EOF, early oral feeding; EORTC, European Organization for the Research and Treatment of Cancer; F, fat; FACIT-F, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; FACT-G, Functional Assessment of Cancer Therapy—General; FACT-O, Functional Assessment of Cancer Therapy—Ovarian; FCI, food craving inventory; FVJC, fruit and vegetable juice concentrates; HDU, high dependency unit; ICU, intensive care unit; IEN, immunenhancing enteral nutrition; KD, ketogenic diet; LFHF, low fat high fibre; LOS, length of hospital stay; n, number; P, protein; PGA-SGA score, Patient-Generated Subjective Global Assessment; Post-CT, post-chemotherapy treatment; QoL, quality of life; RCT, randomized controlled trial; STF, short-term fasting; TOF, traditional oral feeding; CT, chemotherapy treatment; VAS, visual analogue scale. * Fasting period: unrestricted amounts of water, herbal tea, 2x100cl vegetable juice and small standardized quantities of light vegetable broth with a maximum total daily energy intake of 350 kcal.

3.3. Study Quality Assessment

The quality of the included studies was assessed in terms of risk of bias. The risk of bias across all included studies is shown in Figure 2.

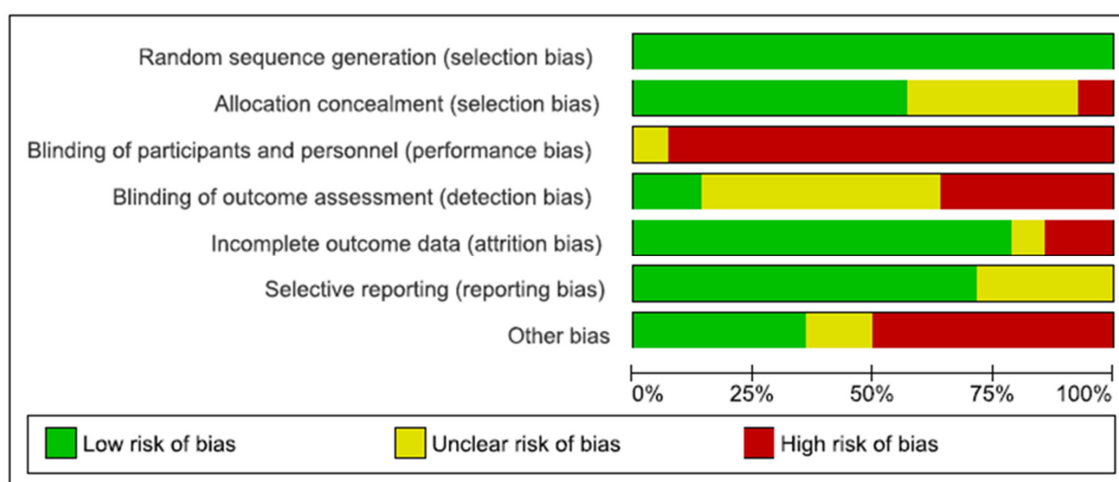


Figure 2. Risk of bias graph: review authors' judgements about each risk of bias item presented as percentages across all included studies.

The low risk of bias (above 50% of the studies) was due to adequate random sequence generation and allocation concealment (selection bias), sufficient outcome data (attrition bias), adequate reporting of results (reporting bias). Regarding other bias, the sample size calculation was not performed in five studies, reducing the validity of their results. Blinding of participants (performance bias) was the highest risk of bias. Indeed, as the nature of the intervention was nutritional, it was not possible to blind participants and study personnel. Although high risk of bias was identified in six out of seven domains across all included studies, the magnitude is relatively small. The risk of bias summary, including an assessment of each risk item in each study, is shown in Figure 3.

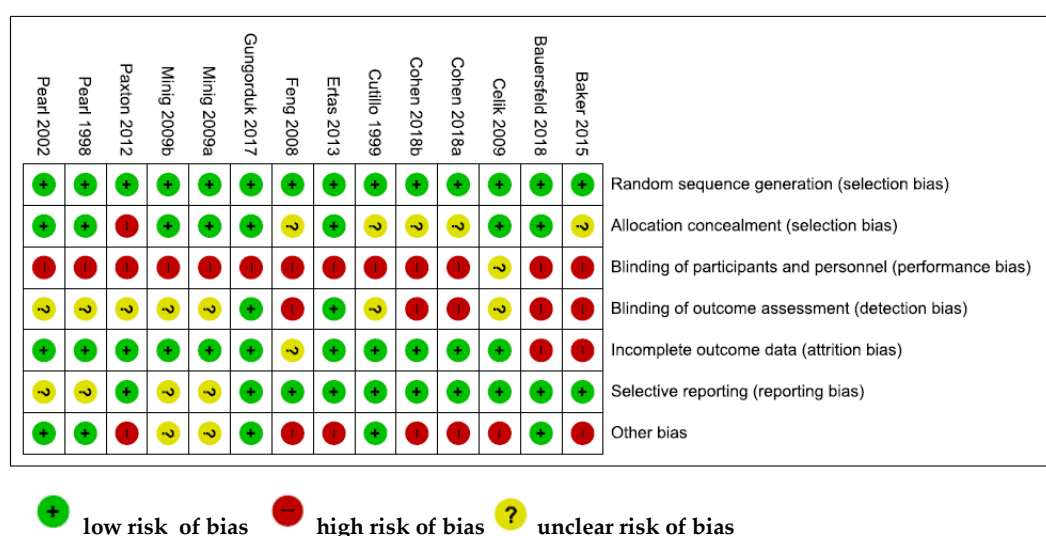


Figure 3. Risk of bias summary: review authors' judgements about each risk of bias item for each included study.

None of the studies was assessed as fully low risk of bias. In seven studies, more than half of the domains were assessed to be as low risk of bias [15–17,19,22,24,25].

3.4. Summary of Findings

3.4.1. Effects of Nutritional Interventions on Overall Survival

Only one RCT evaluated the impact of a post-diagnosis nutritional intervention on overall survival of patients with ovarian cancer. Celik et al. [19] compared immune-enhancing enteral nutrition (IEN) with standard enteral feeding in oncologic gynecologic patients (32% of ovarian cancer patients) after gynecologic oncologic surgery. This study demonstrated no significant differences in terms of mortality rate ($p > 0.05$) between the two groups.

3.4.2. Effects of Nutritional Interventions on LOS

Nine RCTs evaluated the relationship between nutritional interventions and LOS of patients with ovarian cancer.

Non-conventional postoperative feeding interventions were compared with postoperative traditional oral diet in gynecological patients including ovarian cancer after oncologic surgery [15–17,19–21,23]. In three RCTs [15,20,21], LOS of patients receiving early oral feeding (EOF) was shorter than LOS of patients receiving traditional oral feeding (TOF). Indeed, in the first RCT of Minig et al. [20], LOS was 6.9 ± 2.6 days in the EOF group versus (vs.) 9.1 ± 4.5 days in the TOF group ($p = 0.022$). In the second study of Minig et al. [21], the reduction of LOS was confirmed with 4.7 ± 1.9 days in the EOF group vs 5.8 ± 2.3 days in the TOF group ($p = 0.006$). Finally, Pearl et al. [15] demonstrated that LOS was significantly longer in the TOF group (4.6 ± 2.1 days in the EOF group vs. 5.8 ± 2.7 days in the TOF group; $p = 0.001$). Cutillo et al. [16] developed a RCT comparing, in ovarian (48.3%) and other gynecologic cancer patients, early oral feeding (EOF) with nasogastric decompression followed by feeding at the first passage of flatus, after major oncologic gynecologic surgery. Patients receiving an EOF had a significantly shorter postoperative LOS than patients receiving a nasogastric decompression followed by feeding at the first passage of flatus (median 5 days, range 3–18 vs. median 6 days, range 4–18; $p < 0.05$). However, the study of Baker et al. [23] did not find any significant differences in LOS between ovarian cancer patients receiving postoperative early enteral feeding and patients receiving a standard diet. Pearl et al. [17] showed a comparable LOS between gynecologic cancer patients (including 33% of ovarian cancer patients) who received a regular diet on the first postoperative day compared with patients who received a clear liquid diet as the first postoperative meal. Finally, the use of immune-enhancing enteral nutrition (IEN) was compared with standard enteral feeding in oncologic gynecologic patients (including 32% of ovarian cancer patients) after abdominal surgery [19]. LOS was significantly shorter in IEN patients than standard enteral feeding patients (4.1 ± 1.3 days vs. 7.8 ± 1.2 days; $p < 0.05$) [19].

Ertas et al. [22] evaluated an innovative postoperative gum-chewing intervention (30 min of chewed gum, three times/day, from the first operative morning until the first passage of flatus) on LOS of patients undergoing abdominal complete surgical staging for various gynecological cancers including ovarian cancer. This study demonstrated that LOS was significantly reduced in patients that chewed gum compared with controls (5.9 ± 1 vs. 7.0 ± 1.4 days; $p < 0.001$) [22]. Moreover, the impact of coffee consumption was evaluated by Güngördük et al. [24]. This RCT showed that coffee consumption during the early postoperative period after abdominal surgery reduces LOS (7.4 ± 2.9 days in the control group vs. 6.1 ± 1.1 in the coffee group; $p = 0.003$).

3.4.3. Effects of Nutritional Interventions on Postoperative Clinical Outcomes

Nine studies evaluated the effect of nutritional interventions on postoperative functional activity recovery of gynecologic cancer patients (including ovarian cancer) undergoing abdominal surgery such as time to bowel motility (bowel sounds, flatus elimination, passage of stools), analgesic and antiemetic requirements, time before solid diet tolerated, postoperative nausea and vomiting.

Patients who received the early clear liquid diet showed faster recovery of postoperative intestinal function in terms of time to bowel sounds and time to flatus [15,20,21] compared to control group

(clear liquid diet on the first postoperative day or nothing by mouth until the resumption of normal bowel function). The time to development of bowel sounds (1.2 ± 0.5 days) and passage of flatus (2.8 ± 1.4 days) were comparable between patients receiving a regular diet on the first postoperative day and patients receiving a clear liquid diet as the first postoperative meal [17]. The incidence of postoperative nausea in the early clear liquid diet feeding was nearly twice that of the traditional feeding group (43.5% in the EOF group vs. 24.3% in the TOF group; $p = 0.006$) [15], whereas the frequency of vomiting were comparable in both groups [15,21]. The incidence of nausea/ vomiting was comparable between ovarian cancer patients who received a regular diet on the first postoperative day and patients who received a clear liquid diet as the first postoperative meal [17]. In two RCTs [15,21], the time to tolerance of solid diets was shorter in the early clear liquid diet group compared to the traditional group. Additional requirements of analgesic and antiemetic drugs were similar between the early clear liquid diet group and the traditional group [20,21]. The parallel design RCT of Cuttillo et al. [16] demonstrated that EOF reduced postoperative discomfort and allowed a more rapid recovery in gynecologic patients (48.3% of ovarian cancer) [16]. Indeed, patients receiving an EOF were associated with a significantly faster resolution of postoperative ileus ($p < 0.01$), a more rapid return to a regular diet (3 days, range 2–14 vs. 5 days, range 2–8; $p < 0.01$) and an earlier first passage of stool (3 days, range 1–10 vs. 4 days, range 1–8; $p < 0.01$) and flatus (2 days, range 1–4 vs. 3 days, range 1–6) than patients receiving a nasogastric decompression. Nevertheless, rates of nausea and vomiting were similar in both conditions. Moreover, Feng et al. [18] conducted a RCT comparing a semiliquid diet with clear feeds, both started at 6 h in oncologic gynecologic patients (18.3% of ovarian cancer patients) after major abdominal gynecological oncology surgery. There were significantly higher incidences of nausea (17 patients vs. 7 patients; likelihood ratio $\chi^2 = 6.944$; $p = 0.008$) and a shorter time for regular diet resumption in patients with semiliquid diet than in those with clear feeds ($t = 4.112$; $p = 0.000$) [18]. No significant differences were found in vomiting, in time to development of bowel sound and in passage of flatus [18].

Other interventions such as gum-chewing [22] and coffee consumption [24] after surgery were explored as adjuvant tools to improve bowel motility (first bowel movement, flatus, defecation time), and the ability to tolerate food. Moreover, gum-chewing intervention significantly reduced analgesic (relative risk $RR = 7.8$; 95% confidence interval CI : 1.0–61.5; $p = 0.03$) and antiemetic requirements ($RR = 4.8$; 95% CI : 1.0–21.1; $p = 0.03$) compared to the control group.

3.4.4. Effects of Nutritional Interventions on Postoperative Complications

Regarding early postoperative feeding interventions, four RCTs assessed the impact of early postoperative clear liquid diet feeding on the first postoperative day, compared to traditional oral feeding. Two RCTs [15,20] observed a nonsignificant difference in the incidence of overall, infective or intestinal complications between early clear diet group and traditional group. On the other hand, Minig et al. performed another RCT [21] demonstrating significantly higher overall postoperative complications in patients who received TOF than in patients receiving EOF (39% vs. 17% in the EOF group; $p = 0.003$). Indeed, in this RCT, infective postoperative complications were significantly higher in the TOF group (14% vs. 3%; $p = 0.017$) and the occurrence of postoperative ileus was higher in the TOF than in the EOF branch, although this was not statistically significant (6% vs. 1%; $p = 0.367$). Additionally, two patients in the TOF group required readmission (for fever syndrome and postoperative ileus) vs. none in the EOF group [21]. Celik et al. [19] demonstrated that perioperative immunonutrition decreased postoperative complications in patients undergoing surgery for gynecological malignancy (including 32% of ovarian cancer patients) by increasing the immunologic response. Regarding the influence of gum-chewing, the occurrence of mild ileus symptoms was higher in patients in the control group compared to patients in the gum-chewing group ($RR = 2.4$; 95% CI : 1.2–4.5; $p = 0.004$) [22].

3.4.5. Effects of Nutritional Interventions on Dietary Intake and Anthropometric Measures

Few studies evaluated the effect of different dietary prescriptions on patients' dietary intake and body weight or composition. Baker et al. reported no significant differences in protein and energy intake and in weight increase between early postoperative enteral feeding group and traditional diet group [23]. The parallel-arm RCT of Cohen et al. [26] compared the body composition of gynecologic cancer patients (62.2% of ovarian cancer patients) assigned to the diet recommended by the American Cancer Society (ACS) with the body composition of gynecologic cancer patients assigned to a ketogenic diet (KD). This study demonstrated that the KD, compared with ACS diet, produced significantly lower levels of adjusted total (35.3 kg compared with 38.0 kg; $p < 0.05$) and android (3.0 kg compared with 3.3 kg; $p < 0.05$) fat mass. Paxton et al. found a significantly higher fiber intake (+5.2 g/day), daily servings of juice (+0.9 servings/day) and vegetables (+1.3 servings/day) (all $p < 0.05$) in ovarian cancer survivors consuming a low fat/high fiber (LFHF) diet compared with the arm consuming fruit and vegetable juice concentrates (FVJC) diet [28]. However, no significant weight changes were appreciated between the two groups [28].

3.4.6. Effects of Nutritional Interventions on QoL

The use of both an early postoperative enteral feeding [23], and an early postoperative resumption of oral intake with a clear liquid diet [20,21] did not significantly improve patients' well-being compared to standard of care. Pain and QoL scores did not differ significantly between the groups [21]. The impact of a 6 month dietary intervention (LFHF diet or FVJC diet) in ovarian cancer survivors was studied by Paxton et al. [28]: in their study, no significant differences in Health-related QOL were observed between LFHF group and FVJC group [28]. Cohen et al. [27] compared the impact of the diet recommended by the ACS diet with a KD in patients with ovarian or endometrial cancer. Compared to the ACS, the KD group improved perceived physical functional status as well as reduced cravings for starchy food and fast food fats ($p < 0.05$ for both). These findings suggest that a KD is feasible for ovarian cancer patients and may provide several benefits that improve QoL [27]. A recent cross over pilot RCT [25] studied the effects of short-term fasting (STF)—36 h before and 24 h after chemotherapy (60 h-fasting period) including a maximum total daily energy intake of 350 kcal on QoL and tolerance to chemotherapy in patients with breast and ovarian cancer (11.7%). This study reported beneficial effect of STF on QoL and fatigue during chemotherapy, in particular when STF was proposed in the first half of chemotherapy cycles. Indeed, the chemotherapy-induced reduction of QoL was less than the minimally important difference (MID; Functional Assessment of Cancer Therapy—General (FACT-G) = 5) for STF, but greater than the MID for non-fasted periods.

4. Discussion

Disease-related malnutrition is well known to be an important risk factor of postoperative mortality and morbidity in ovarian cancer patients [11,12]. As weight loss reduces the ability of patients to be effectively treated with chemotherapy [29], the more oncologic patients are well-nourished by receiving adequate nutritional support by clinicians, the better they are able to optimally withstand cancer treatments.

This systematic review aimed at assessing whether nutritional interventions could improve clinical outcomes, such as overall survival, PFS, LOS, clinical conditions and complications following surgery, anthropometry and QoL measures in ovarian cancer patients during chemotherapy, or during the perioperative period. Only RCTs were considered in order to conduct a meta-analysis and thus obtain clear and valid conclusions, but all the reviewed RCTs were based on heterogeneous clinical outcomes, used different nutritional interventions and control groups, thus resulting not suitable for a meta-analysis.

The majority of RCTs reported improved clinical outcomes after nutritional interventions [15,16,18–22,24,26–28]. Most of them found a reduction in LOS and ameliorated

intestinal recovery after surgery [15,16,19,21,22,24]. In particular, patients receiving postoperative early enteral feeding had significantly accelerated intestinal recovery following surgery [15,16,21]. Moreover, inexpensive nutritional strategies such as chewing gum use [22] and coffee consumption [24] in the postoperative period have been shown as valid and well-tolerated tools to accelerate intestinal recovery in gynecologic oncology patients, including ovarian cancer patients. Additionally, a parallel trial [28] comparing a low-fat high-fiber diet (LFHF) to a fruit and vegetable juice concentrate (FVJC) reported an improved energy intake in the LFHF group. Finally, up to now, only one trial [27] demonstrated that KD did not negatively affect QoL (physical function, perceived energy), and that it may decrease food cravings and induce selective fat mass loss without lean mass reduction in ovarian or endometrial cancer patients.

The major strength of this review lies on the gathering of the latest researches on all the nutritional strategies, including innovative nutritional interventions, in order to improve clinical outcomes in ovarian cancer patients. Since the correlation between malnutrition, disease complications and morbidity in oncology patients was demonstrated in different clinical settings [30–33], nutritional and dietary management progressively have been under the spotlight in the field of gynecologic malignancies in the last decade [8,11,34,35]. However, until now, the number of reviews on this topic specifically addressing ovarian cancer remains very limited. Indeed, in recent years, only one review [36] evaluated the impact of perioperative traditional early vs delayed oral fluids and food, reporting a reduction of complications and LOS in ovarian cancer patients. The authors were unable to identify any RCTs evaluating the use of nutrition supplementation or nutritional counselling in women with ovarian cancer [36] and our review agrees with their conclusions. Indeed, due to several limitations, we also cannot reach clear conclusions despite the rigorous methodology adopted. Nevertheless, our review highlighted a few innovative nutritional approaches, such as high fibre diet, fruit and vegetable juice concentrate supplementation [28], ketogenic diet intervention [27,28], coffee [24] and chewing-gum [22] consumptions.

Furthermore, this review highlighted an intriguing crossover pilot study [25] which measured the effect of STF during chemotherapy and reported improved tolerance to the treatment and QoL among gynecologic patients (including 11.7% ovarian cancer patients). The scientific rationale of this study relies on the results of in vitro and animal studies showing cancer cells sensitization to chemotherapy after fasting for 48 h [37,38]. There is a growing interest on the effect of STF or fast-mimicking diets (FMDs) during chemotherapy [39,40] and many clinical trials on this topic are ongoing [41–47]. However, these results should be taken with extreme caution [48]. Indeed, considering the lack of strong clinical data (RCTs or prospective cohort studies with solid endpoints) on FMDs or STF, a position paper from the Italian Society of Medical Oncology (AIOM) and the Italian Society of Artificial Nutrition and Metabolism (SINPE) raised concerns particularly for malnourished patients [49]. Further evidences are required to confirm the effects of STF and identify the right set of patients whom this approach could be applied to and could really benefit from it [50].

Several limitations of the evidence shown in this systematic review require acknowledgment. Firstly, only 2 out of 14 [23,28] included exclusively ovarian cancer patients. For this reason, RCTs evaluating all gynecological cancer patients—including ovarian cancer—were also considered during the data selection process. The majority of the reviewed RCTs used a mixed sample of gynecological cancer patients and, in 8 out of 12 studies, less than 50% of the patients' samples were ovarian cancer [15–19,22,24,25]. Moreover, all these studies—in which ovarian cancer patients were categorised as gynaecological cancer patients—did not report separate outcomes according to cancer type, making it difficult to assess whether the results were consistent with ovarian cancer patients. Secondly, the small sample sizes and the variations in cancer stage, treatment history, and concurrent chemotherapy status of participants may also influence the results and represent a potential risk of bias. Thirdly, only 7 out of 14 RCTs performed a sample size calculation [16,20–22,24–26], making the validity of their findings statistically reliable. Another limitation is the high risk of performance bias of all included

studies. Indeed, it was not feasible to blind the participants due to the nutritional intervention received and it may influence some nutritional intervention effect estimates.

5. Conclusions

Our systematic review highlighted the absence of data regarding the effect of nutritional interventions on PFS during ovarian oncology treatments. Only one study [19] evaluated the effect of immunonutrition on mortality rate. Regarding ovarian cancer, the importance to find nutritional interventions in order to improve patient's survival is even more crucial since the ovarian mortality rate is one of the highest among malignancies [4,8].

Further high-quality studies, especially prospective studies and large RCTs, with more homogeneity among types of intervention and clinical outcomes, including a large number of ovarian cancer women, are required to propose new nutritional strategies and to investigate the effect of such strategies as possible modifiers of relevant outcomes such as ovarian cancer survival and PFS.

Author Contributions: E.R. conceived the topic and revised the manuscript, M.C., G.S. (Giuseppe Scaletta) and L.Q. selected bibliographic sources, P.R. prepared the manuscript and generated the schematic diagrams, A.G., G.A.D.M. and G.S. (Giovanni Scambia) revised the final version, A.F. and M.C.M. coordinated the working group and revised the final version. All the authors made significant contributions to this review article.

Funding: This research received no external funding.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Bray, F.; Ferlay, J.; Soerjomataram, I.; Siegel, R.L.; Torre, L.A.; Jemal, A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* **2018**, *68*, 394–424. [\[CrossRef\]](#)
2. Hunn, J.; Rodriguez, G.C. Ovarian cancer: Etiology, risk factors, and epidemiology. *Clin. Obstet. Gynecol.* **2012**, *55*, 3–23. [\[CrossRef\]](#)
3. Yancik, R. Ovarian cancer. Age contrasts in incidence, histology, disease stage at diagnosis, and mortality. *Cancer* **1993**, *71*, 517–523. [\[CrossRef\]](#)
4. Laky, B.; Janda, M.; Cleghorn, G.; Obermair, A. Comparison of different nutritional assessments and body-composition measurements in detecting malnutrition among gynecologic cancer patients. *Am. J. Clin. Nutr.* **2008**, *87*, 1678–1685. [\[CrossRef\]](#)
5. Yim, G.W.; Eoh, K.J.; Kim, S.W.; Nam, E.J.; Kim, Y.T. Malnutrition identified by the nutritional risk index and poor prognosis in advanced epithelial ovarian carcinoma. *Nutr. Cancer* **2016**, *68*, 772–779. [\[CrossRef\]](#)
6. Van Cutsem, E.; Arends, J. The causes and consequences of cancer-associated malnutrition. *Eur. J. Oncol. Nurs.* **2005**, *9*, S51–S63. [\[CrossRef\]](#)
7. Read, J.A.; Beale, P.J.; Volker, D.H.; Smith, N.; Childs, A.; Clarke, S.J. Nutrition intervention using an eicosapentaenoic acid (EPA)-containing supplement in patients with advanced colorectal cancer. Effects on nutritional and inflammatory status: A phase II trial. *Support Care. Cancer* **2017**, *15*, 301–307. [\[CrossRef\]](#)
8. Hertlein, L.; Kirschenhofer, A.; Fürst, S.; Beer, D.; Göß, C.; Lenhard, M.; Friese, K.; Burges, A.; Rittler, P. Malnutrition and clinical outcome in gynecologic patients. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **2014**, *174*, 137–140. [\[CrossRef\]](#)
9. Geisler, J.P.; Linnemeier, G.C.; Thomas, A.J.; Manahan, K.J. Nutritional assessment using prealbumin as an objective criterion to determine whom should not undergo primary radical cytoreductive surgery for ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* **2007**, *106*, 128–131. [\[CrossRef\]](#)
10. Kathiresan, A.S.; Brookfield, K.F.; Schuman, S.I.; Lucci, J.A., 3rd. Malnutrition as a predictor of poor postoperative outcomes in gynecologic cancer patients. *Arch. Gynecol. Obstet.* **2011**, *284*, 445–451. [\[CrossRef\]](#)
11. Gupta, D.; Lis, C.G.; Vashi, P.G.; Lammersfeld, C.A. Impact of improved nutritional status on survival in ovarian cancer. *Support Care. Cancer* **2010**, *18*, 373–381. [\[CrossRef\]](#)

12. Uccella, S.; Mele, M.C.; Quagliozzi, L.; Rinninella, E.; Nero, C.; Cappuccio, S.; Cintoni, M.; Gasbarrini, A.; Scambia, G.; Fagotti, A. Assessment of preoperative nutritional status using BIA-derived phase angle (PhA) in patients with advanced ovarian cancer: Correlation with the extent of cytoreduction and complications. *Gynecol. Oncol.* **2018**, *149*, 263–269. [\[CrossRef\]](#)
13. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. Available online: www.cochrane-handbook.org (accessed on 4 February 2019).
14. Moher, D.; Liberati, A.; Tetzlaff, J.; Altman, D.G.; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *BMJ* **2009**, 339. [\[CrossRef\]](#)
15. Pearl, M.L.; Valea, F.A.; Fischer, M.; Mahler, L.; Chalas, E. A randomized controlled trial of early postoperative feeding in gynecologic oncology patients undergoing intra-abdominal surgery. *Obstet. Gynecol.* **1998**, *92*, 94–97. [\[CrossRef\]](#)
16. Cuttillo, G.; Maneschi, F.; Franchi, M.; Giannice, R.; Scambia, G.; Benedetti-Panici, P. Early feeding compared with nasogastric decompression after major oncologic gynecologic surgery: A randomized study. *Obstet. Gynecol.* **1999**, *93*, 41–45. [\[CrossRef\]](#)
17. Pearl, M.L.; Frandina, M.; Mahler, L.; Valea, F.A.; Di Silvestro, P.A.; Chalas, E. A randomized controlled trial of a regular diet as the first meal in gynecologic oncology patients undergoing intraabdominal surgery. *Obstet. Gynecol.* **2002**, *100*, 230–234.
18. Feng, S.; Chen, L.; Wang, G.; Chen, A.; Qiu, Y. Early oral intake after intra-abdominal gynecological oncology surgery. *Cancer Nurs.* **2008**, *31*, 209–213. [\[CrossRef\]](#)
19. Celik, J.B.; Gezginc, K.; Ozcelik, K.; Celik, C. The role of immunonutrition in gynecologic oncologic surgery. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* **2009**, *30*, 418–421.
20. Minig, L.; Biffi, R.; Zanagnolo, V.; Attanasio, A.; Beltrami, C.; Bocciolone, L.; Botteri, E.; Colombo, N.; Iodice, S.; Landoni, F.; et al. Early oral versus “traditional” postoperative feeding in gynecologic oncology patients undergoing intestinal resection: A randomized controlled trial. *Ann. Surg. Oncol.* **2009**, *16*, 1660–1668. [\[CrossRef\]](#)
21. Minig, L.; Biffi, R.; Zanagnolo, V.; Attanasio, A.; Beltrami, C.; Bocciolone, L.; Botteri, E.; Colombo, N.; Iodice, S.; Landoni, F.; et al. Reduction of postoperative complication rate with the use of early oral feeding in gynecologic oncologic patients undergoing a major surgery: A randomized controlled trial. *Ann. Surg. Oncol.* **2009**, *16*, 3101–3110. [\[CrossRef\]](#)
22. Ertas, I.E.; Gungorduk, K.; Ozdemir, A.; Solmaz, U.; Dogan, A.; Yildirim, Y. Influence of gum chewing on postoperative bowel activity after complete staging surgery for gynecological malignancies: A randomized controlled trial. *Gynecol. Oncol.* **2013**, *131*, 118–122. [\[CrossRef\]](#)
23. Baker, J.; Janda, M.; Graves, N.; Bauer, J.; Banks, M.; Garrett, A.; Chetty, N.; Crandon, A.J.; Land, R.; Nascimento, M.; et al. Quality of life after early enteral feeding versus standard care for proven or suspected advanced epithelial ovarian cancer: Results from a randomised trial. *Gynecol. Oncol.* **2015**, *137*, 516–522. [\[CrossRef\]](#)
24. Güngördük, K.; Özdemir, İ.A.; Güngördük, Ö.; Gülseren, V.; Gökçü, M.; Sancı, M. Effects of coffee consumption on gut recovery after surgery of gynecological cancer patients: A randomized controlled trial. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **2017**, *216*, e1–e145. [\[CrossRef\]](#)
25. Bauersfeld, S.P.; Kessler, C.S.; Wischnowsky, M.; Jaensch, A.; Steckhan, N.; Stange, R.; Kunz, B.; Brückner, B.; Sehouli, J.; Michalsen, A. The effects of short-term fasting on quality of life and tolerance to chemotherapy in patients with breast and ovarian cancer: A randomized cross-over pilot study. *BMC Cancer* **2018**, *18*, 476. [\[CrossRef\]](#)
26. Cohen, C.W.; Fontaine, K.R.; Arend, R.C.; Alvarez, R.D.; Leath, C.A.; Huh, W.K.; Bevis, K.S.; Kim, K.H.; Straughn, J.M., Jr.; Gower, B.A. A Ketogenic Diet Reduces Central Obesity and Serum Insulin in Women with Ovarian or Endometrial Cancer. *J. Nutr.* **2018**, *148*, 1253–1260. [\[CrossRef\]](#)
27. Cohen, C.W.; Fontaine, K.R.; Arend, R.C.; Soleymani, T.; Gower, B.A. Favorable Effects of a Ketogenic Diet on Physical Function, Perceived Energy, and Food Cravings in Women with Ovarian or Endometrial Cancer: A Randomized, Controlled Trial. *Nutrients* **2018**, *10*, 1187. [\[CrossRef\]](#)

28. Paxton, R.J.; Garcia-Prieto, C.; Berglund, M.; Hernandez, M.; Hajek, R.A.; Handy, B.; Brown, J.; Jones, L.A. A randomized parallel-group dietary study for stages II-IV ovarian cancer survivors. *Gynecol. Oncol.* **2012**, *124*, 410–416. [\[CrossRef\]](#)
29. Andreyev, H.J.; Norman, A.R.; 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*, 503–509. [\[CrossRef\]](#)
30. Triarico, S.; Rinninella, E.; Cintoni, M.; Capozza, M.A.; Mastrangelo, S.; Mele, M.C.; Ruggiero, A. Impact of malnutrition on survival and infections among pediatric patients with cancer: A retrospective study. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* **2019**, *23*, 1165–1175. [\[CrossRef\]](#)
31. Rinninella, E.; Cintoni, M.; De Lorenzo, A.; Addolorato, G.; Vassallo, G.; Moroni, R.; Miggiano, G.A.D.; Gasbarrini, A.; Mele, M.C. Risk, prevalence, and impact of hospital malnutrition in a Tertiary Care Referral University Hospital: A cross-sectional study. *Intern. Emerg. Med.* **2018**, *13*, 689–697. [\[CrossRef\]](#)
32. Muscaritoli, M.; Rossi Fanelli, F.; Molfino, A. Perspectives of health care professionals on cancer cachexia: Results from three global surveys. *Ann. Oncol.* **2016**, *27*, 2230–2236. [\[CrossRef\]](#)
33. Laviano, A.; Di Lazzaro, L.; Koverech, A. Nutrition support and clinical outcome in advanced cancer patients. *Proc. Nutr. Soc.* **2018**, *77*, 388–393. [\[CrossRef\]](#)
34. Uccella, S.; Mariani, A.; Wang, A.H.; Vierkant, R.A.; Cliby, W.A.; Robien, K.; Anderson, K.E.; Cerhan, J.R. Intake of coffee, caffeine and other methylxanthines and risk of Type I vs. Type II endometrial cancer. *Br. J. Cancer* **2013**, *109*, 1908–1913. [\[CrossRef\]](#)
35. Uccella, S.; Mariani, A.; Wang, A.H.; Vierkant, R.A.; Robien, K.; Anderson, K.E.; Cerhan, J.R. Dietary and supplemental intake of one-carbon nutrients and the risk of type I and type II endometrial cancer: A prospective cohort study. *Ann. Oncol.* **2011**, *22*, 2129–2136. [\[CrossRef\]](#)
36. Billson, H.A.; Holland, C.; Curwell, J.; Davey, V.L.; Kinsey, L.; Lawton, L.J.; Whitworth, A.J.; Burden, S. Perioperative nutrition interventions for women with ovarian cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2013**, *9*, CD009884. [\[CrossRef\]](#)
37. Longo, V.D.; Mattson, M.P. Fasting: Molecular mechanisms and clinical applications. *Cell Metab.* **2014**, *19*, 181–192. [\[CrossRef\]](#)
38. Safdie, F.; Brandhorst, S.; Wei, M.; Wang, W.; Lee, C.; Hwang, S.; Conti, P.S.; Chen, T.C.; Longo, V.D. Fasting enhances the response of glioma to chemo- and radiotherapy. *PLoS One* **2012**, *7*, e44603. [\[CrossRef\]](#)
39. Vernieri, C.; Signorelli, D.; Galli, G.; Ganzinelli, M.; Moro, M.; Fabbri, A.; Tamborini, E.; Marabese, M.; Caiola, E.; Broggin, M.; et al. Exploiting Fasting-mimicking Diet and METformin to Improve the Efficacy of Platinum-pemetrexed Chemotherapy in Advanced LKB1-inactivated Lung Adenocarcinoma: The FAME Trial. *Clin. Lung Cancer* **2018**, *18*, 30335–30338. [\[CrossRef\]](#)
40. Wallace, T.C.; Bultman, S.; D’Adamo, C.; Daniel, C.R.; Debelius, J.; Ho, E.; Eliassen, H.; Lemanne, D.; Mukherjee, P.; Seyfried, T.N.; et al. Personalized Nutrition in Disrupting Cancer—Proceedings From the 2017 American College of Nutrition Annual Meeting. *J. Am. Coll. Nutr.* **2019**, *38*, 1–14. [\[CrossRef\]](#)
41. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02126449. US National library of Medicine. Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02126449> (accessed on 1 December 2018).
42. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03340935. US National library of Medicine. Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03340935> (accessed on 1 December 2018).
43. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03454282. US National library of Medicine. Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03454282> (accessed on 1 December 2018).
44. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03595540. US National library of Medicine. Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03595540> (accessed on 1 December 2018).
45. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03700437. US National library of Medicine. Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03700437> (accessed on 1 December 2018).
46. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03709147. US National library of Medicine. Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03709147> (accessed on 1 December 2018).
47. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03811587. US National library of Medicine. Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03811587> (accessed on 1 December 2018).
48. Caccialanza, R.; Aprile, G.; Cereda, E.; Pedrazzoli, P. Fasting in oncology: A word of caution. *Nat. Rev. Cancer* **2019**. [\[CrossRef\]](#)

49. Caccialanza, R.; Pedrazzoli, P.; Cereda, E.; Gavazzi, C.; Pinto, C.; Paccagnella, A.; Beretta, G.D.; Nardi, M.; Laviano, A.; Zagonel, V. Nutritional Support in Cancer Patients: A Position Paper from the Italian Society of Medical Oncology (AIOM) and the Italian Society of Artificial Nutrition and Metabolism (SINPE). *J. Cancer* **2016**, *7*, 131–135. [[CrossRef](#)]
50. Caccialanza, R.; Cereda, E.; De Lorenzo, F.; Farina, G.; Pedrazzoli, P.; AIOM-SINPE-FAVO Working Group. To fast, or not to fast before chemotherapy, that is the question. *BMC Cancer* **2018**, *18*, 337. [[CrossRef](#)]



© 2019 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Revisione

Interventi nutrizionali per migliorare i risultati clinici nel cancro ovarico: Una revisione sistematica degli studi randomizzati controllati

Emanuele Rinninella ^{1,2,*} , Anna Fagotti ^{3,4}, Marco Cintoni ⁵ , Pauline Raoul ²,
Giuseppe Scaletta ³, Lorena Quagliozzi ³, Giacinto Abele Donato Miggiano ^{1,2},
Giovanni Scambia ^{3,4}, Antonio Gasbarrini ^{2,6} e Maria Cristina Mele ^{1,2}

¹ UOC di Nutrizione Clinica, Dipartimento di Scienze Gastroenterologiche, Endocrino-Metaboliche e Nefro-Urologiche, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Largo A. Gemelli 8, 00168 Roma, Italia; giacintoabeledonato.miggiano@policlinicogemelli.it (G.A.D.M.); mariacristina.mele@unicatt.it (M.C.M.)

² Istituto di Patologia Speciale Medica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Largo F. Vito 1, 00168 Roma, Italia; pauline.raoul1@gmail.com (P.R.); antonio.gasbarrini@unicatt.it (A.G.)

³ UOC di Ginecologia Oncologica, Dipartimento di Scienze della Salute della Donna e del Bambino e di Sanità Pubblica, Fondazione Policlinico Agostino Gemelli IRCCS, Largo A. Gemelli 8, 00168 Roma, Italia; anna.fagotti@unicatt.it (A.F.); giuscaletta@gmail.com (G.S.); lorenaquagliozzi@gmail.com (L.Q.); giovanni.scambia@policlinicogemelli.it (G.S.)

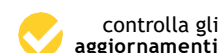
⁴ Istituto di Clinica Ostetrica e Ginecologica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Largo F. Vito 1, 00168 Roma, Italia

⁵ Scuola di Specializzazione in Scienza dell'Alimentazione, Università di Roma Tor Vergata, Via Montpellier 1, 00133 Roma, Italia; marco.cintoni@gmail.com

⁶ UOC di Medicina Interna e Gastroenterologia, Dipartimento di Scienze Gastroenterologiche, Endocrino-Metaboliche e Nefro-Urologiche, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Largo A. Gemelli 8, 00168 Roma, Italia

* Corrispondenza: emanuele.rinninella@unicatt.it

Ricevuto: 6 Maggio 2019; Accettato: 19 Giugno 2019; Pubblicato: 21 Giugno 2019



Riassunto: Tra tutte le neoplasie ginecologiche, il cancro ovarico ha il più alto tasso di malnutrizione correlata alla malattia, rappresentando un importante fattore di rischio di mortalità e morbidità postoperatoria. Pertanto, l'importanza di trovare interventi nutrizionali efficaci è fondamentale per migliorare il benessere e la sopravvivenza della paziente affetta da cancro ovarico. Questa revisione sistematica di studi randomizzati controllati (RCT) mira a valutare gli effetti degli interventi nutrizionali sugli esiti clinici come la sopravvivenza globale, la sopravvivenza libera da progressione, la durata della degenza ospedaliera (LOS), le complicanze a seguito di interventi chirurgici e/o chemioterapia nelle pazienti con cancro ovarico. Tre banche dati bibliografiche elettroniche (MEDLINE, Web of Science e Cochrane Central Register of Controlled Trials) sono state utilizzate per condurre una ricerca sistematica della letteratura basata su criteri fissi di inclusione ed esclusione, fino al dicembre 2018. In totale sono stati identificati 14 studi. Sono stati recuperati diversi studi di interventi di alimentazione postoperatoria precoce ($n = 8$) che dimostrano principalmente una riduzione della LOS e un miglioramento del recupero intestinale dopo l'intervento chirurgico. Inoltre, approcci nutrizionali innovativi come l'intervento sulle gomme da masticare ($n = 1$), il consumo di caffè ($n = 1$), l'intervento sulla dieta chetogenica ($n = 2$) o la dieta di integrazione di succhi di frutta e verdura concentrati ($n = 1$) e il digiuno a breve termine ($n = 1$) si sono dimostrati validi e ben tollerati come strategie nutrizionali che migliorano i risultati clinici. Tuttavia, nonostante un numero accettabile di studi prospettici, vi è ancora una mancanza di endpoint omogenei e robusti. In particolare, c'è un urgente bisogno di RCT che valutino la sopravvivenza globale e la sopravvivenza libera da progressione durante i trattamenti di oncologia ovarica. Sono necessari ulteriori studi di alta qualità, soprattutto studi prospettici e RCT di grandi dimensioni, con tipi di intervento e risultati clinici più omogenei, compreso un campionamento più specifico delle donne affette da tumore ovarico, per identificare strategie nutrizionali appropriate ed efficaci per questo tumore, che è ad alto rischio di malnutrizione.

Parole chiave: cancro alle ovaie; dieta; terapia nutrizionale; supporto nutrizionale; studi controllati randomizzati; medicina personalizzata

1. Introduzione

Il cancro ovarico è uno dei tumori più comuni al mondo, con un'incidenza globale stimata nel 2018 di 295,414 nuovi casi [1]. Il cancro ovarico ha il più alto tasso di mortalità tra tutti i tumori ginecologici [2] con un basso tasso di sopravvivenza a cinque anni. Le donne più anziane hanno maggiori probabilità di ricevere una diagnosi iniziale di malattia avanzata, con un picco nel settimo decennio di vita [3]. A causa della natura aspecifica dei sintomi (dispepsia, nausea, mancanza di appetito, fatigue, dolore addominale), le pazienti possono spesso trovarsi ad avere una malattia avanzata con un'ampia diffusione intra-addominale delle neoplasie al momento della diagnosi. Uno degli effetti dannosi del coinvolgimento dell'apparato gastroenterico intra-addominale è una progressiva riduzione dell'apporto calorico [4], che contribuisce al deterioramento dello stato nutrizionale e della composizione corporea. Di conseguenza, le donne con questa malignità tendono ad avere una maggiore incidenza di malnutrizione al momento della diagnosi [5]. Poiché i trattamenti oncologici, come la chirurgia e la chemioterapia, producono ulteriori effetti avversi come intestino corto, diarrea, malassorbimento e fatigue [6], la malnutrizione in queste pazienti affette da cancro ha un'origine multifattoriale e purtroppo non è spesso riconosciuta [7].

Tra i tumori maligni ginecologici, la prevalenza della malnutrizione è più alta nel cancro ovarico, raggiungendo il 70% in alcuni studi [4,8]. Molti strumenti di laboratorio e clinici sono stati utilizzati per identificare la malnutrizione in questi contesti, come la prealbumina o albumina [4,9,10], Nutritional Risk Score (NRS) [8], Subjective Global Assessment (SGA) [11] e l'analisi di impedenza bioelettrica (BIA) - angolo di fase derivato [12]. Questi punteggi sono in grado di prevedere le degenze ospedaliere più lunghe e risultati terapeutici compromessi in pazienti malnutriti [4,9-12].

Tutti questi risultati sottolineano il problema della malnutrizione nelle pazienti con cancro ovarico ed evidenziano la necessità cruciale di proporre un adeguato supporto nutrizionale al fine di ottimizzare il loro benessere e massimizzare la loro capacità di completare i trattamenti oncologici e di conseguenza migliorare la sopravvivenza.

Negli ultimi anni, un numero crescente di studi clinici randomizzati (RCT) ha valutato l'effetto del supporto nutrizionale sui risultati clinici. Questa revisione sistematica mira ad esaminare l'impatto di diversi tipi di interventi nutrizionali sugli esiti clinici nelle pazienti con cancro ovarico.

2. Materiali e metodi

Questa revisione sistematica è stata eseguita secondo il Cochrane Handbook per le revisioni sistematiche [13] e ha seguito la dichiarazione Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) [14].

2.1. Criteri di ammissibilità

2.1.1. Studi

Disegni di studio eleggibili: studi randomizzati controllati inclusi cross-over e disegni paralleli.

2.1.2. Partecipanti

Le pazienti ammissibili devono (i) avere almeno 18 anni di età con qualsiasi stato nutrizionale (ben nutrito, malnutrito, a rischio di malnutrizione) e (ii) avere una diagnosi istologica di cancro ovarico epiteliale che abbiano completato o meno il trattamento primario (chirurgia, chemioterapia). A causa del numero limitato di studi effettuati solo su pazienti con cancro ovarico, abbiamo preso in considerazione anche studi su pazienti con cancro ovarico e altri tumori ginecologici.

2.1.3. Interventi

Studi con interventi nutrizionali, tra cui valutazione nutrizionale, consulenza nutrizionale, alimenti o bevande supplementari, alimenti arricchiti, integratori alimentari per via orale, alimentazione per via

enterale o parenterale durante la chemioterapia o durante il periodo perioperatorio sono stati presi in considerazione per l'inclusione in questa revisione. Non ci sono state restrizioni sulla frequenza, la durata e l'intensità degli interventi. Inoltre, non ci sono state limitazioni nelle sedi dell'intervento (ad esempio, consulenza ospedaliera, domiciliare, individuale o di gruppo).

2.1.4. Esiti

I risultati di interesse sono stati la sopravvivenza globale, la sopravvivenza senza progressione (PFS), la durata della degenza ospedaliera (LOS), le complicazioni postoperatorie, l'antropometria e le misure di qualità della vita (QoL), seguendo le strategie nutrizionali.

2.2. Fonti di informazione e strategia di ricerca

2.2.1. Ricerche elettroniche

La ricerca è stata effettuata il 17 dicembre 2018 utilizzando tre banche dati elettroniche MEDLINE (via PubMed), ISI Web of Science e Cochrane Central Register of Controlled Trials. La strategia di ricerca è stata limitata agli articoli in lingua inglese e non ci sono state restrizioni rispetto alla data di pubblicazione. Le banche dati sono state esaminate con termini di ricerca nei titoli ed abstract. La stringa di ricerca per ogni banca dati è descritta nella Tabella 1.

Tabella 1. Strategie di ricerca complete relative a tre banche dati.

MEDLINE	
Set	Termini di Ricerca
1	diet*[TextWord] OR diet therapy[MeSHTerms] OR therapy nutrition[MeSHTerms] OR eat*[TextWord] OR food*[TextWord] OR feed*[TextWord] OR meal*[TextWord] OR nutriment*[TextWord] or nutritional advice*[TextWord] OR nutritional counseling*[TextWord] OR nutritional support*[TextWord] OR nutritional intervention*[TextWord]
2	ovar* [TextWord] OR ovary [MeSHTerms]
3	cancer*[TextWord] OR oncology[TextWord] OR tumour*[TextWord] OR tumor*[TextWord] OR malignan*[TextWord] OR carcinoma[TextWord] OR neoplasm*[TextWord]
4	2 AND 3
5	1 AND 4
6	5 and Refined by: Publication Type: "Randomized Controlled Trial"
7	6 and Refined by: Subjects: "Humans"
WEB OF SCIENCE	
Set	Search Terms
1	Topic: (diet* OR eat* OR food* OR feed* OR meal* OR nutriment* or nutritional advice* OR nutritional therapy* OR nutritional support* OR nutritional intervention*)
2	Topic: (Ovarian OR Ovary)
3	Topic: (cancer* OR oncology OR tumour* OR tumor* OR malignan* OR carcinoma OR neoplasm*)
4	1 AND 2 AND 3
5	#4 AND Refined by: Topic: (randomised controlled trial* OR randomised controlled clinical trial* OR randomised controlled study OR randomised controlled clinical study OR randomized controlled trial* OR randomized controlled clinical stud* OR randomised-controlled clinical trial* OR randomised-controlled clinical trial* OR randomised-controlled study OR randomised-controlled clinical study OR randomized-controlled trial* OR randomized-controlled clinical trial* OR randomized-controlled stud* OR randomized-controlled clinical stud*)
COCHRANE	
Set	Termini di Ricerca
1	Title Abstract Keyword: diet* OR eat* OR food* OR feed* OR meal* OR nutriment* or nutritional advice* OR nutritional therapy* OR nutritional support* OR nutritional intervention*
2	Title Abstract Keyword: ovarian OR ovary
3	Title Abstract Keyword: cancer* OR oncology OR tumour* OR tumor* OR malignan* OR carcinoma OR neoplasm*
4	1 AND 2 AND 3

Abbreviation: * star search algorithm.

2.2.2. Ricerca manuale

Il controllo delle liste di riferimento è stato utilizzato per integrare la ricerca elettronica. Le liste di riferimento degli articoli estratti sono state esaminate manualmente per identificare gli studi potenzialmente rilevanti.

2.3. Selezione dello studio

Il processo di selezione dello studio è stato condotto in modo indipendente da tre revisori (P.R.; E.R.; M.C.). Tutti gli articoli generati dalla ricerca elettronica sono stati importati in Mendeley® (Elsevier, Amsterdam, Paesi Bassi), un software di gestione bibliografica e i duplicati sono stati rimossi. I titoli e gli abstract di tutti i documenti sono stati esaminati per l'ammissibilità in base a criteri di inclusione. Tutti i titoli valutati come non ammissibili sono stati esclusi. Le differenze di giudizio durante il processo di selezione tra i tre revisori sono state risolte mediante discussione e consenso.

2.4. Estrazione dei dati

Le informazioni sono state raccolte utilizzando un foglio di calcolo Excel® (Microsoft Office, Redmond, WA, USA) sviluppato appositamente per questo studio. Ogni articolo a testo completo è stato recuperato e gli articoli ritenuti inammissibili sono stati esclusi e segnalato il ragionamento. Le differenze di giudizio tra due revisori sono state risolte mediante discussione e consenso.

2.5. Rischio di errori sistematici e valutazione della qualità

Gli strumenti per il rischio di errore sono stati utilizzati per studi controllati randomizzati e studi comparativi non randomizzati. Sulla base della linea guida di Cochrane, il rischio di bias è stato valutato in modo indipendente da almeno due revisori, quindi la valutazione concordata è stata ulteriormente inserita nel software Review Manager 5.3.5 (The Nordic Cochrane Centre, Copenhagen, Danimarca).

Gli articoli sono stati valutati come rischio alto, basso o non chiaro utilizzando le raccomandazioni per giudicare il rischio di errore del "Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions". In totale, ci sono sette ambiti per la valutazione della qualità: (1) Generazione di sequenze casuali; (2) Occultamento di allocazione; (3) Cecità dei partecipanti e del personale; (4) Cecità nella valutazione dei risultati; (5) Dati di risultato incompleti; (6) Segnalazione selettiva; (7) Altri errori (altre fonti di errore potrebbero mettere lo studio ad alto rischio di errore in determinate circostanze, ad esempio, effetto trascinamento negli studi cross-over, sbilanciamento di base). Ogni giudizio ha tre opzioni: basso rischio, alto rischio e rischio non chiaro.

2.6. Sintesi dei dati

A causa dell'elevata eterogeneità delle misure degli studi e dei tipi di intervento nutrizionale, è stata effettuata una revisione sistematica. Infatti, le unità di misura, gli interventi nutrizionali e di controllo di ogni studio non erano comparabili e di conseguenza la meta-analisi non era fattibile. I principali risultati della revisione sono stati riportati su una tabella riassuntiva. Per ogni studio è stata presentata una descrizione della popolazione, del tipo di intervento, delle misure di outcome e dei risultati.

3. Risultati

3.1. Selezione dello studio

Il diagramma di flusso nella Figura 1 mostra i risultati del processo di ricerca della letteratura e di selezione dello studio.

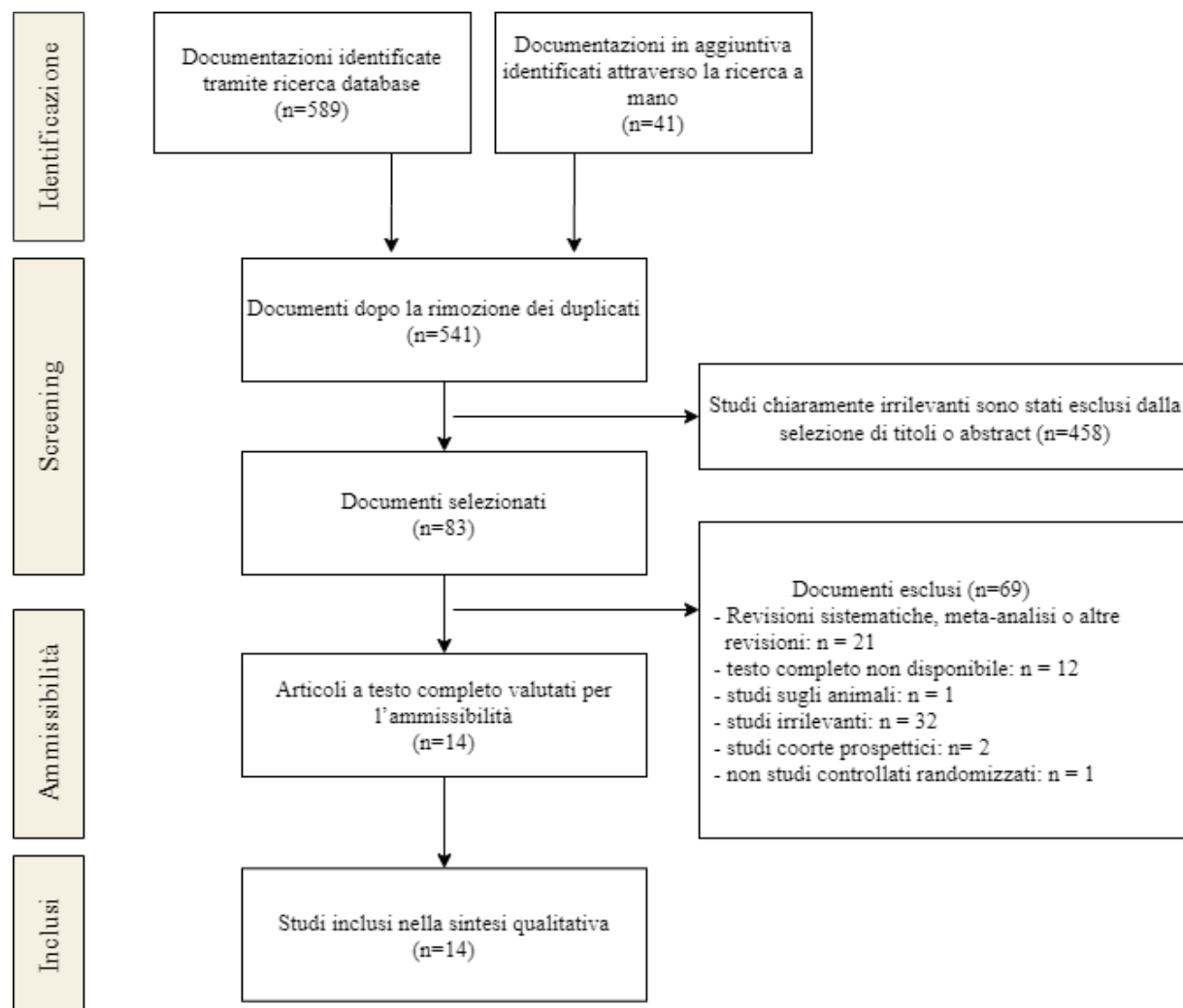


Figura 1. Elementi di segnalazione preferenziali per le revisioni sistematiche e le meta-analisi (PRISMA) 2009 diagramma di flusso.

Sono stati individuati quattordici studi da includere nella revisione sistematica. Dopo la revisione iniziale dei titoli e degli abstract e dopo una ricerca a mano, si è notato che la strategia di ricerca non era stata sufficientemente ampia per identificare tutti gli studi disponibili in questo settore. La ricerca manuale ha permesso di identificare cinque studi significativi.

3.2. Caratteristiche dello studio

Le caratteristiche dettagliate dello studio sono state riportate nella Tabella 2.

Tabella 2. Caratteristiche degli studi inclusi.

ID Studio	Disegno dello studio	Tipi di cancro con % di cancro ovarico	Dimensione campione	Tempi di intervento	Tipo di intervento nutrizionale	Confronto	Misure di outcome	Risultati
Pearl et al. 1998 [15]	RCT	Tumori ovarici (32.3%), cervicali, uterini e benigni	$n = 195$	Post-operazione nel primo giorno postoperatorio	EOF: dieta con liquidi chiari	TOF: niente per bocca fino a quando presenti suoni intestinali, passaggio di feci o flato	- incidenza di nausea e vomito - recupero della funzione intestinale - LOS - complicazioni postoperatorie	-Nessuna differenza significativa tra i due gruppi in: - incidenza di vomito - complicazioni postoperatorie -Significativamente più pazienti del gruppo EOF hanno sviluppato nausea ($p = 0.006$) -Riduzione significativa nel gruppo EOF di: - tempo di sviluppo dei suoni intestinali ($p = 0.007$) - tempo di inizio di diete con liquidi chiari e regolari ($p < 0.001$) - LOS ($p = 0.001$)
Cuttillo et al. 1999 [16]	RCT con disegno parallelo	Tumori ovarici (48.3%) e altri tumori ginecologici	$n = 122$	Post-operazione nel primo giorno postoperatorio	EOF: dieta chiara-fluida, passando a una dieta semiliquida senza fibre entro le prossime 24 ore	Decompressione nasogastrica seguita da alimentazione al primo passaggio di flato	- incidenza di nausea e vomito - recupero della funzione intestinale: tempo passato al primo passaggio di flato e feci, tempo trascorso prima di un'adeguata tolleranza ad una dieta regolare - LOS - complicazioni postoperatorie	-Nessuna differenza significativa tra i due gruppi nell'incidenza di nausea e vomito. -Riduzione significativa nel gruppo EOF di: - tempo di risoluzione dell'ileo postoperatorio ($p < 0.01$) - tempo trascorso fino ad una dieta regolare ($p < 0.01$) - tempo passato al primo passaggio di feci ($p < 0.01$) - LOS ($p < 0.05$)
Pearl et al. 2002 [17]	RCT	Tumori ovarici (33%), cervicali, uterini e benigni	$n = 245$	Post-operazione nel primo giorno postoperatorio	EOF: dieta regolare	EOF: dieta con liquidi chiari	- incidenza di nausea e vomito - distensione addominale, passaggio di flato prima della scarica - LOS - complicazioni postoperatorie	-Nessuna differenza significativa tra i due gruppi in: - incidenza di nausea e vomito - distensione addominale - tempo passato al primo passaggio di flato prima della scarica - LOS - complicazioni postoperatorie

Tabella 2. Continuazione

ID Studio	Disegno dello studio	Tipi di cancro con % di cancro ovarico	Dimensione campione	Tempi di intervento	Tipo di intervento nutrizionale	Confronto	Misure di outcome	Risultati
Feng et al. 2008 [18]	RCT	Tumori ovarici (18.3%) e altri tumori ginecologici	n = 60	Post-operazione nelle prime 6 ore postoperatorie	Dieta semiliquida seguita da una dieta regolare	Da una dieta con liquidi chiari a una dieta semiliquida a una dieta regolare	- incidenza di nausea e vomito - tempo di sviluppo dei suoni intestinali e del passaggio di flato - peso pre- e post-operatorio - acetone urinario - glicemia a digiuno	- Riduzione significativa ($p < 0.005$) nel gruppo di dieta semiliquida di: - incidenza di nausea più elevata - tempo di ripresa regolare della dieta più breve -Nessuna differenza significativa tra i due gruppi in: - incidenza di vomito - tempo di sviluppo dei suoni intestinali - tempo trascorso fino al primo passaggio di flato - peso pre- e post-operatorio - acetone urinario e glicemia a digiuno
Celik et al. 2009 [19]	RCT con disegno parallelo	Tumori ovarici (32%) e altri tumori ginecologici	n = 50	Pre-operazione negli ultimi 2 giorni preoperatori dopo l'operazione nei primi 7 giorni postoperatori	IEN	Nutrizione enterale standard	- misure nutrizionali (albumina, prealbumina) - LOS - complicazioni postoperatorie - tasso di mortalità	-Nessuna differenza significativa tra i due gruppi in: - misure nutrizionali - tasso di mortalità ($p > 0.05$) -Riduzione significativa in pazienti ricevono IEN rispetto ai pazienti che ricevono una nutrizione enterale standard in: - LOS ($p < 0.05$) - complicazioni postoperatorie ($p < 0.05$) per infezioni e deiscenza delle ferite
Minig et al. 2009a [20]	RCT	Cancro alle ovaie (87.5%)	n = 40	Post-operazione durante le prime 24 ore postoperatorie	EOF: dieta con liquidi chiari	TOF: niente per bocca fino alla ripresa della normale funzione intestinale	- LOS - scala VAS (dolore addominale) - QoL (EORTC OV-28 e EORTC C-30) - incidenza di nausea e vomito - complicazioni postoperatorie - recupero della funzione intestinale - richiesta di farmaci analgesici e antiemetici	-Riduzione significativa nella LOS ($p = 0.022$) nel gruppo EOF contro il gruppo TOF. -Nessuna differenza significativa in entrambi i gruppi in: - scala VAS - QoL - EBN - incidenza di nausea e vomito - complicazioni postoperatorie - recupero dell'attività intestinale - necessità di farmaci analgesici e antiemetici

Tabella 2. Continuazione

ID Studio	Disegno dello studio	Tipi di cancro con % di cancro ovarico	Dimensione campione	Tempi di intervento	Tipo di intervento nutrizionale	Confronto	Misure di outcome	Risultati
Minig et al. 2009b [21]	RCT	Tumori ovarici (58%), endometriali, della cervice uterina e altri	$n = 143$	Post-operazione durante le prime 24 ore postoperatorie	EOF: dieta con liquidi chiari	TOF: Niente per bocca fino alla ripresa della normale funzione intestinale	• LOS • scala VAS (dolore addominale) • QoL • incidenza di nausea e vomito • complicanze postoperatorie • recupero della funzione intestinale • richiesta di farmaci analgesici e antiemetici	-Riduzione significativa nella LOS nel gruppo EOF ($p = 0.006$). -Complicanze postoperatorie ($p = 0.003$) e infettive ($p = 0.017$) complessive significativamente più elevate nel gruppo TOF rispetto al gruppo EOF. -Livello medio di soddisfazione post-operatorio significativamente più elevato ($p < 0.001$) nel gruppo EOF. -Nessuna differenza in entrambi i gruppi in: • QoL • incidenza di nausea e vomito • dolore addominale • requisita di farmaci analgesici e antiemetici
Ertas et al. 2013 [22]	RCT	Tumori ovarici (36.9%), endometriali e della cervice uterina	$n = 149$	Post-operazione alla prima mattina postoperatoria fino al primo passaggio di flato	Gomma da masticare 3 volte/giorno	Gruppo di controllo	• recupero postoperatorio della funzione intestinale • LOS	-Riduzione significativa ($p < 0.001$) in pazienti che hanno masticato una gomma da masticare rispetto ai gruppi di controllo in: • tempo fino al flato e defecazione • tempo fino al movimento intestinale • tempo per tollerare la dieta • LOS
Baker et al. 2015 [23]	RCT	Cancro alle ovaie (100%)	$n = 109$	Post-operazione nel primo giorno postoperatorio	Alimentazione enterale precoce: fibre standard (20P:30F:50C) 125 kJ/kg di peso corporeo. Fino a quando non sarà possibile mantenere un'adeguata assunzione orale: 65-75% del fabbisogno nutrizionale giornaliero.	Dieta orale standard	• QoL: FACT-G, FACT-O, indice EQ5D, Euroqol-VAS • ammissione nella ICU oppure HDU • %nausea/vomito • trasfusione di sangue % • stato nutrizionale (punteggio PG-SGA) • scala del dolore • peso • apporto di proteine ed energia • LOS	-Nessuna differenza significativa in entrambi i gruppi in: • QoL • LOS • scala del dolore • Euroqol-VAS • ammissione nella ICU oppure HDU • %nausea/vomito • trasfusioni di sangue % • apporto di proteine ed energia • peso -Miglioramento dello stato nutrizionale (punteggio PG-SGA) nei pazienti con alimentazione enterale precoce rispetto ai pazienti di controllo: differenza significativa ($p < 0.05$) a soli 7 giorni dopo l'intervento (analisi per intenzione a trattare).

Tabella 2. Continuazione

ID Studio	Disegno dello studio	Tipi di cancro con % di cancro ovarico	Dimensione campione	Tempi di intervento	Tipo di intervento nutrizionale	Confronto	Misure di outcome	Risultati
Güngördüket al. 2017 [24]	RCT	Tumori ovarici (39.5%), endometriali, cervicali e delle tube di Falloppio	$n = 114$	Post-operazione la prima mattina dopo l'intervento	3 tazze di caffè con caffeina al giorno (100mL alle 10:00, 15:00 e /:00)	Trattamento di routine senza consumo di caffè	recupero dell'attività intestinale (tempo trascorso al primo passaggio di flato dopo l'intervento chirurgico, tempo trascorso alla prima defecazione, tempo trascorso al primo movimento intestinale, tempo per tollerare una dieta solida) LOS	-Riduzione significativa ($p < 0.001$) in pazienti che hanno consumato caffè rispetto ai controlli in: - tempo fino al flato e defecazione - tempo fino al movimento intestinale - tempo per tollerare la dieta -Riduzione nella LOS in pazienti che hanno consumato caffè rispetto ai gruppi di controlli.
Bauersfeld et al. 2018 [25]	RCT con disegno cross-over	Tumori ovarici (11.7%) e del seno	$n = 34$	Durante trattamento chemioterapico	Gruppo A STF* di 60h (36h prima a 24h dopo il trattamento chemioterapico) durante i primi 3 dei 6 trattamenti chemioterapici programmati, successivamente dieta mediterranea standard durante gli ultimi 3 trattamenti chemioterapici programmati	Gruppo B dieta mediterranea standard durante i primi 3 dei 6 trattamenti chemioterapici programmati, successivamente STF* di 60h (36h prima a 24h dopo il trattamento chemioterapico) durante gli ultimi 3 trattamenti chemioterapici programmati	- QoL: FACT-G - fatigue: FACIT-F	-Nel gruppo A, miglioramenti significativi durante i periodi di digiuno rispetto alla dieta standard in: - QoL - fatigue -Nel gruppo B, nessuna riduzione significativa durante il periodo di digiuno rispetto alla dieta standard in: - QoL - fatigue
Cohen et al. 2018 [26]	RCT	Tumori ovarici (62.2%) e endometriali	$n = 45$	Durante ($n = 11$) o dopo trattamento chemioterapico	Dieta KD (70:25:5 energia da grassi, proteine e carboidrati)	Dieta ACS: alto contenuto di fibre, basso contenuto di grassi	- composizione corporea: massa grassa androide, grasso viscerale, massa magra - insulina sierica a digiuno	-Riduzione significativa nel gruppo KD rispetto al gruppo ACS di: - massa grassa totale e androide ($p < 0.05$) - percentuale di variazione del grasso viscerale ($p < 0.05$) - insulina sierica a digiuno ($p < 0.01$) -Nessuna differenza significativa in entrambi i gruppi nella massa magra totale regolata.
Cohen et al. 2018 [27]	RCT con disegno parallelo	Tumori ovarici (62.2%) e endometriali	$n = 45$	Durante ($n = 11$) o dopo trattamento chemioterapico	Dieta KD (70:25:5 energia da grassi, proteine e carboidrati)	Dieta ACS: moderato – ad alto contenuto di carboidrati, alto contenuto di fibre, basso contenuto di grassi	- funzione mentale by Medical Outcomes Study Short Form-12 Health Survey(SF-12) - appetito (VAS) - desiderio di cibo di FCI	-Nessuna differenza significativa in entrambi i gruppi in: - funzione mentale - fame e appetito -Desiderio di cibo meno frequente nel gruppo KD rispetto al gruppo ACS a 12 settimane ($p < 0.05$).

Tabella 2. Continuazione

ID Studio	Disegno dello studio	Tipi di cancro con % di cancro ovarico	Dimensione campione	Tempi di intervento	Tipo di intervento nutrizionale	Confronto	Misure di outcome	Risultati
Paxton et al. 2012 [28]	RCT con disegno parallelo	Cancro alle ovaie (100%)	$n = 52$	Dopo trattamento chemioterapico ≥ 6 mesi	Gruppo LFHF	Gruppo FVJC	- livelli sierici di carotenoidi e tecoferoli - apporto dietetico - peso - QoL	-Miglioramenti significativi in entrambi i gruppi ($p < 0.01$) in: - livelli sierici di carotenoidi e alpha-tecoferoli -Miglioramento significativo nel gruppo LFHF ($p < 0.05$) in: - apporto dietetico (apporto di fibre, porzioni giornaliere di succhi di frutta e verdura) -Nessuna differenza in entrambi i gruppi in: - QoL - peso

Abbreviazioni: ACS, American Cancer Society; BMI, indice di massa corporea; C, carboidrato; EBL, perdita di sangue stimata; ECOG, gruppo oncologico cooperativo orientale; EOF, alimentazione orale precoce; EORTC, Organizzazione Europea per la Ricerca e la Cura del Cancro; F, grasso; FACIT-F, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; FACT-G, Assessment of Cancer Therapy—General; FACT-O, Functional Assessment of Cancer Therapy—Ovarian; FCI, food craving inventory; FVJC, concentrati di succhi di frutta e verdura; HDU, unità di terapia semi-intensiva; ICU, unità di terapia intensiva; IEN, immunonutrizione enterale; KD, dieta chetogenica; LFHF, basso contenuto di grassi e tante fibre; LOS, durata della degenza ospedaliera; n, numero; P, proteine; punteggio PGA-SGA, Patient-Generated Subjective Global Assessment; Post-CT, trattamento post-chemioterapia; QoL, qualità della vita; RCT, studio controllato randomizzato; STF, digiuno a breve termine; TOF, alimentazione orale tradizionale; CT, trattamento chemioterapico; VAS, scala analogica visiva. * Periodo di digiuno: quantità illimitate di acqua, tisane, 2x100cl di succo vegetale e piccole quantità standardizzate di brodo vegetale leggero con un apporto energetico giornaliero totale di 350 kcal.

3.3. Valutazione della qualità dello studio

La qualità degli studi inclusi è stata valutata in termini di rischio di errori. Il rischio di errori in tutti gli studi inclusi è mostrato nella Figura 2.

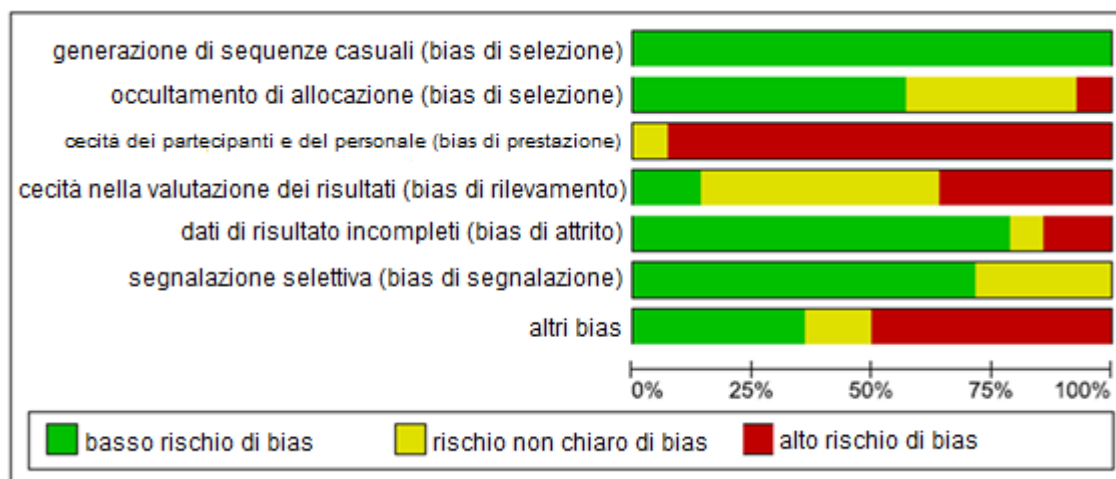


Figura 2. Grafico del rischio di errore: revisione dei giudizi degli autori su ogni elemento di rischio di errore presentato come percentuale in tutti gli studi inclusi.

Il basso rischio di errori (oltre il 50% degli studi) era dovuto a un'adeguata generazione di sequenze casuali e all'occultamento dell'allocazione (errore di selezione), a dati di risultato sufficienti (errore di attrito), a un'adeguata segnalazione dei risultati (errore di segnalazione). Per quanto riguarda gli altri bias, il calcolo della dimensione del campione non è stato effettuato in cinque studi, riducendo la validità dei loro risultati. La cecità dei partecipanti (errore di prestazioni) è stato il rischio più elevato di errore. Infatti, poiché la natura dell'intervento era nutrizionale, non è stato possibile mettere in cieco i partecipanti e il personale dello studio. Sebbene l'alto rischio di errore sia stato identificato in sei dei sette ambiti in tutti gli studi inclusi, l'entità è relativamente minore. Il riassunto del rischio di errore, compresa una valutazione di ogni elemento di rischio in ogni studio, è mostrato nella Figura 3.

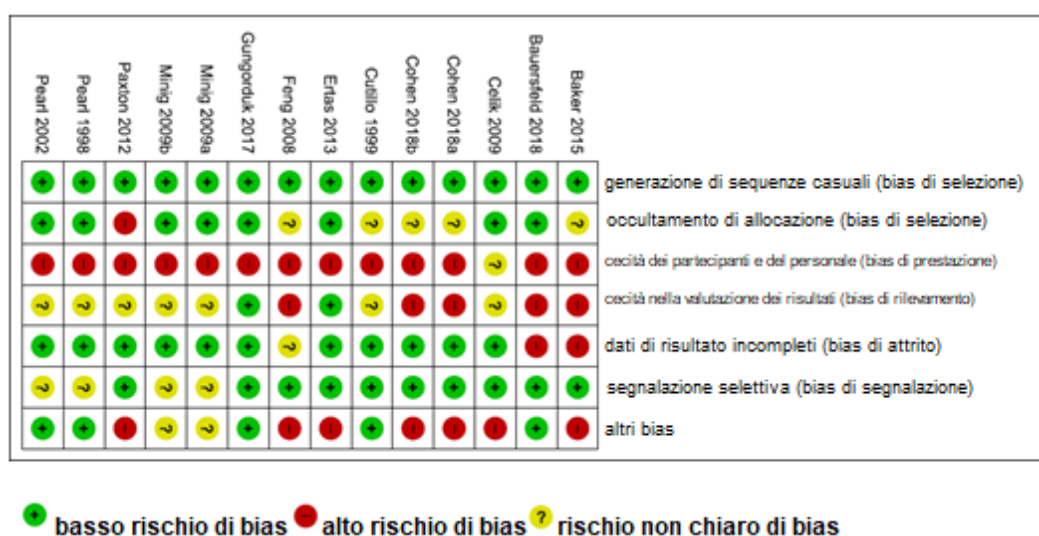


Figura 3. Riassunto del rischio di errore: revisione dei giudizi degli autori su ogni elemento di rischio di errore per ogni studio incluso.

Nessuno degli studi è stato valutato come completamente a basso rischio di errore. In sette studi, più della metà dei settori è stata valutata a basso rischio di errore [15-17,19,22,24,25].

3.4. Riepilogo dei risultati

3.4.1. Effetti degli interventi nutrizionali sulla sopravvivenza globale

Solo un RCT ha valutato l'impatto di un intervento nutrizionale post-diagnosi sulla sopravvivenza globale delle pazienti con cancro ovarico. Celik et al. [19] hanno confrontato la immunonutrizione enterale (IEN) con l'alimentazione enterale standard nelle pazienti ginecologiche oncologiche (32% delle pazienti con cancro ovarico) dopo un intervento chirurgico ginecologico oncologico. Questo studio non ha dimostrato differenze significative in termini di tasso di mortalità ($p > 0.05$) tra i due gruppi.

3.4.2. Effetti degli interventi nutrizionali su LOS

Nove RCT hanno valutato il rapporto tra interventi nutrizionali e LOS delle pazienti con cancro ovarico.

Gli interventi di alimentazione non convenzionali postoperatori sono stati confrontati con la dieta orale tradizionale postoperatoria in pazienti ginecologiche, compreso il cancro alle ovaie dopo un intervento chirurgico oncologico [15-17,19-21,23]. In tre RCT [15,20,21], la LOS dei pazienti che ricevono l'alimentazione orale precoce (EOF) è stata più breve della LOS dei pazienti che ricevono l'alimentazione orale tradizionale (TOF). Infatti, nel primo RCT di Minig et al. [20], la LOS era di 6.9 ± 2.6 giorni nel gruppo EOF contro (vs.) 9.1 ± 4.5 giorni nel gruppo TOF ($p = 0.022$). Nel secondo studio di Minig et al. [21], la riduzione della LOS è stata confermata con 4.7 ± 1.9 giorni nel gruppo EOF contro 5.8 ± 2.3 giorni nel gruppo TOF ($p = 0.006$). Infine, Pearl et al. [15] hanno dimostrato che la LOS era significativamente più lunga nel gruppo TOF (4.6 ± 2.1 giorni nel gruppo EOF vs. 5.8 ± 2.7 giorni nel gruppo TOF; $p = 0.001$). Cutillo et al. [16] hanno sviluppato un RCT che confronta, in pazienti con cancro ovarico (48.3%) e in altri pazienti con cancro ginecologico, l'alimentazione orale precoce (EOF) con decompressione nasogastrica seguita da alimentazione al primo passaggio di flato, dopo un importante intervento di ginecologica oncologica. I pazienti che hanno ricevuto una EOF hanno avuto una LOS postoperatoria significativamente più breve rispetto ai pazienti che hanno ricevuto una decompressione nasogastrica seguita da alimentazione al primo passaggio di flato (mediana 5 giorni, range 3-18 vs. mediana 6 giorni, range 4-18; $p < 0.05$). Tuttavia, lo studio di Baker et al. [23] non ha trovato alcune differenze significative nella LOS tra le pazienti con cancro ovarico che ricevono un'alimentazione enterale precoce post-operatoria e le pazienti che ricevono una dieta standard. Pearl et al. [17] hanno mostrato una LOS paragonabile tra le pazienti con cancro ginecologico (incluso il 33% delle pazienti con cancro ovarico) che hanno ricevuto una dieta regolare il primo giorno postoperatorio rispetto alle pazienti che hanno ricevuto una dieta con liquidi chiari come primo pasto postoperatorio. Infine, l'uso della immunonutrizione enterale (IEN) è stato confrontato con l'alimentazione enterale standard nelle pazienti ginecologiche oncologiche (incluso il 32% delle pazienti con cancro ovarico) dopo un intervento di chirurgia addominale [19]. La LOS era significativamente più breve nelle pazienti IEN rispetto alle pazienti con alimentazione enterale standard (4.1 ± 1.3 giorni vs. 7.8 ± 1.2 giorni; $p < 0.05$) [19].

Ertas et al. [22] hanno valutato un innovativo intervento post-operatorio dell'uso di gomme da masticare (30 minuti di masticazione, tre volte/giorno, dalla prima mattina dell'intervento fino al primo passaggio di flato) sulla LOS di pazienti sottoposte a stadiazione chirurgica completa addominale per vari tumori ginecologici tra cui il cancro ovarico. Questo studio ha dimostrato che la LOS è stata significativamente ridotta nelle pazienti che hanno masticato la gomma rispetto ai gruppi di controllo (5.9 ± 1 vs. 7.0 ± 1.4 giorni; $p < 0.001$) [22]. Inoltre, l'impatto del consumo di caffè è stato valutato da Güngördük et al. [24]. Questo RCT ha mostrato che il consumo di caffè durante il primo periodo post-operatorio dopo l'intervento addominale riduce la LOS (7.4 ± 2.9 giorni nel gruppo di controllo vs. 6.1 ± 1.1 giorni nel gruppo del caffè; $p = 0.003$).

3.4.3. Effetti degli interventi nutrizionali sui risultati clinici post-operatori

Nove studi hanno valutato l'effetto degli interventi nutrizionali sul recupero dell'attività funzionale postoperatoria di pazienti con cancro ginecologico (compreso il cancro alle ovaie) sottoposti a chirurgia addominale come il tempo per la motilità intestinale (suoni intestinali, eliminazione del flato, passaggio delle feci), necessità di analgesici e antiemetici, il tempo prima della dieta solida tollerata, la nausea e vomito postoperatorio.

I pazienti che hanno ricevuto una precoce dieta con liquidi chiari hanno mostrato un recupero più veloce della funzione intestinale postoperatoria in termini di tempo per i suoni intestinali e di tempo per il flato [15,20,21] rispetto al gruppo di controllo (dieta con liquidi chiari il primo giorno postoperatorio o niente per bocca fino alla ripresa della normale funzione intestinale). Il tempo di sviluppo dei suoni intestinali (1.2 ± 0.5 giorni) e il passaggio dell'flato (2.8 ± 1.4 giorni) erano paragonabili tra i pazienti che ricevevano una dieta regolare il primo giorno postoperatorio e i pazienti che ricevevano una dieta con liquidi chiari come primo pasto postoperatorio [17]. L'incidenza della nausea post-operatoria nella alimentazione precoce con dieta con liquidi chiari era quasi il doppio di quella del gruppo di alimentazione tradizionale (43.5% nel gruppo EOF vs. il 24.3% nel gruppo TOF; $p = 0.006$) [15], mentre la frequenza del vomito era paragonabile in entrambi i gruppi [15,21]. L'incidenza di nausea/vomito era paragonabile tra le pazienti con cancro ovarico che hanno ricevuto una dieta regolare il primo giorno postoperatorio e le pazienti che hanno ricevuto una dieta con liquidi chiari come primo pasto postoperatorio [17]. In due RCT [15,21], il tempo di tolleranza delle diete solide era stato più breve nel gruppo della dieta precoce con liquidi chiari rispetto al gruppo tradizionale. Ulteriori richieste di farmaci analgesici e antiemetici erano simili tra il gruppo della precoce dieta con liquidi chiari e il gruppo tradizionale [20,21]. Lo studio RCT parallelo di Cutillo et al. [16] ha dimostrato che l'EOF ha ridotto il disagio postoperatorio e ha permesso un recupero più rapido nelle pazienti ginecologiche (48.3% di cancro ovarico) [16]. Infatti, le pazienti che ricevono una EOF sono state associate con una risoluzione significativamente più veloce di ileo postoperatorio ($p < 0.01$), un ritorno più rapido ad una dieta regolare (3 giorni, range 2-14 vs. 5 giorni, range 2-8; $p < 0.01$) e un primo passaggio di feci (3 giorni, range 1-10 vs. 4 giorni, range 1-8; $p < 0.01$) e flato (2 giorni, range 1-4 vs. 3 giorni, range 1-6) rispetto alle pazienti che ricevono una decompressione nasogastrica. Tuttavia, i tassi di nausea e vomito erano simili in entrambe le condizioni. Inoltre, Feng et al. [18] hanno condotto un RCT confrontando una dieta semiliquida con alimenti chiari, entrambi iniziati a 6 ore in pazienti ginecologiche oncologiche (18.3% delle pazienti con cancro ovarico) dopo un importante intervento chirurgico oncologico di ginecologia addominale. Sono state rilevate incidenze significativamente più elevate di nausea (17 pazienti vs. 7 pazienti; likelihood ratio $\chi^2 = 6.944$; $p = 0.008$) e un tempo più breve per la ripresa regolare della dieta nelle pazienti con dieta semiliquida rispetto a quelle con alimentazione chiara ($t = 4.112$; $p = 0.000$) [18]. Non sono state riscontrate differenze significative nel vomito, nel tempo di sviluppo del suono intestinale e nel passaggio di flato [18].

Altri interventi come la masticazione delle gomme [22] e il consumo di caffè [24] dopo l'intervento chirurgico sono stati esplorati come strumenti adiuvanti per migliorare la motilità intestinale (primo movimento intestinale, flato, tempo di defecazione), e la capacità di tollerare il cibo. Inoltre, l'intervento di masticazione delle gomme da masticare ha ridotto significativamente le richieste di analgesici (rischio relativo $RR = 7.8$; 95% intervallo di confidenza $CI: 1.0-61.5$; $p = 0.03$) e antiemetici ($RR = 4.8$; 95% $CI: 1.0-21.1$; $p = 0.03$) rispetto al gruppo di controllo.

3.4.4. Effetti degli interventi nutrizionali sulle complicazioni postoperatorie

Per quanto riguarda gli interventi di alimentazione precoce post-operatoria, quattro RCT hanno valutato l'impatto dell'alimentazione precoce post-operatoria con dieta con liquidi chiari nel primo giorno postoperatorio, rispetto all'alimentazione orale tradizionale. Due RCT [15,20] hanno osservato una differenza non significativa nell'incidenza di complicazioni generali, infettive o intestinali tra il gruppo della dieta chiara precoce e il gruppo tradizionale. D'altra parte, Minig et al. hanno effettuato un altro RCT [21] dimostrando complicanze postoperatorie generali significativamente più elevate nei pazienti che hanno ricevuto TOF rispetto ai pazienti che hanno ricevuto EOF (39% vs. 17% nel gruppo EOF; $p = 0.003$). Infatti, in questo RCT, le complicanze infettive postoperatorie erano significativamente più alte nel gruppo TOF (14% vs. 3%; $p = 0.017$) e la comparsa di ileo postoperatorio era più alta nel TOF che nel ramo EOF, anche se questo non era statisticamente significativo (6% vs. 1%; $p = 0.367$). Inoltre, due pazienti del gruppo TOF hanno richiesto la riammissione (per la sindrome febbrile e l'ileo postoperatorio) contro nessuno del gruppo EOF [21]. Celik et al. [19] hanno dimostrato che l'immunonutrizione perioperatoria ha ridotto le complicanze postoperatorie nelle pazienti sottoposte ad intervento chirurgico per malignità ginecologica (incluso il 32% delle pazienti con cancro ovarico) aumentando la risposta immunologica. Per quanto riguarda l'influenza della masticazione delle gomme da masticare, l'insorgenza di sintomi per ileo lievi è stata maggiore nelle pazienti del gruppo di controllo rispetto alle pazienti del gruppo delle gomme da masticare ($RR = 2.4$; 95% $CI: 1.2-4.5$; $p = 0.004$) [22].

3.4.5. Effetti degli interventi nutrizionali sull'apporto dietetico e sulle misure antropometriche

Pochi studi hanno valutato l'effetto di diverse prescrizioni dietetiche sull'apporto dietetico da parte dei pazienti e sul peso corporeo o sulla composizione. Baker et al. non hanno riportato differenze significative nell'assunzione di proteine ed energia e nell'aumento di peso tra il gruppo di alimentazione enterale postoperatorio precoce e il gruppo di alimentazione tradizionale [23]. L'RCT con disegno parallelo di Cohen et al. [26] ha confrontato la composizione corporea delle pazienti con cancro ginecologico (62.2% delle pazienti con cancro ovarico) assegnate alla dieta raccomandata dall'American Cancer Society (ACS) con la composizione corporea delle pazienti con cancro ginecologico assegnate ad una dieta chetogenica (KD). Questo studio ha dimostrato che la KD, rispetto alla dieta ACS, ha prodotto livelli significativamente più bassi di massa grassa totale regolata (35.3 kg rispetto ai 38.0 kg; $p < 0.05$) e androide (3.0 kg rispetto ai 3.3 kg; $p < 0.05$). Paxton et al. hanno trovato un apporto di fibre significativamente più elevato (+5.2 g/giorno), porzioni giornaliere di succo (+0.9 porzioni/giorno) e verdure (+1.3 porzioni/giorno) (tutti $p < 0.05$) nei sopravvissuti al cancro alle ovaie consumando una dieta a basso contenuto di grassi / alto contenuto di fibre (LFHF) rispetto al braccio che consuma una dieta di concentrati di succo di frutta e verdura (FVJC) [28]. Tuttavia, non sono state rilevate variazioni di peso significative tra i due gruppi [28].

3.4.6. Effetti degli interventi nutrizionali sulla QoL

L'uso sia di un'alimentazione enterale postoperatoria precoce [23], sia quella di una ripresa precoce dell'assunzione orale postoperatoria con una dieta con liquidi chiari [20,21] non ha migliorato significativamente il benessere delle pazienti rispetto agli standard di cura. I punteggi di dolore e QoL non differivano significativamente tra i gruppi [21]. L'impatto di un intervento dietetico di 6 mesi (dieta LFHF o dieta FVJC) nelle sopravvissute al cancro ovarico è stato studiato da Paxton et al. [28]: nel loro studio, non sono state osservate differenze significative nella QoL relativo alla salute tra il gruppo LFHF e il gruppo FVJC [28]. Cohen et al. [27] hanno confrontato l'impatto della dieta raccomandata dalla dieta ACS con una KD nelle pazienti con cancro ovarico o endometriale. Rispetto all'ACS, il gruppo KD ha migliorato la percezione dello stato fisico funzionale e ridotto il desiderio di cibo amidaceo e di grassi da fast food ($p < 0.05$ per entrambi). Questi risultati suggeriscono che una KD è fattibile per le pazienti con cancro ovarico e può fornire diversi benefici che migliorano la QoL [27]. Uno studio pilota recente randomizzato controllato cross-over [25] ha studiato gli effetti del digiuno a breve termine (STF)-36 ore prima e 24 ore dopo la chemioterapia (periodo di 60 ore di digiuno), compreso un apporto energetico giornaliero totale di 350 kcal sulla QoL e la tolleranza alla chemioterapia nelle pazienti con cancro al seno e alle ovaie (11.7%). Questo studio ha riportato l'effetto benefico dell'STF sulla QoL e sulla fatigue durante la chemioterapia, in particolare quando STF è stato proposto nella prima metà dei cicli di chemioterapia. In effetti, la riduzione della QoL indotta dalla chemioterapia è stata inferiore alla differenza minima (MID; Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G) = 5) per STF, ma maggiore della MID per i periodi non digiunanti.

4. Discussione

La malnutrizione correlata alla malattia è ben nota per essere un importante fattore di rischio di mortalità e morbilità post-operatoria nelle pazienti con cancro ovarico [11,12]. Poiché la perdita di peso riduce la capacità delle pazienti di essere trattate efficacemente con la chemioterapia [29], più le pazienti oncologiche sono ben nutrite grazie ad un adeguato supporto nutrizionale da parte dei medici, più sono in grado di sostenere in modo ottimale i trattamenti contro il cancro.

Questa revisione sistematica mirava a valutare se gli interventi nutrizionali fossero in grado di migliorare gli esiti clinici, come la sopravvivenza globale, la PFS, la LOS, le condizioni cliniche e le complicanze a seguito di interventi chirurgici, misure di antropometria e di QoL nelle pazienti con cancro ovarico durante la chemioterapia o durante il periodo perioperatorio. Sono stati presi in considerazione solo gli RCT per condurre una meta-analisi e quindi ottenere conclusioni chiare e valide, ma tutti gli RCT esaminati erano basati su esiti clinici eterogenei, hanno utilizzato diversi interventi nutrizionali e gruppi di controllo, risultando quindi non adatti ad una meta-analisi.

La maggior parte degli RCT ha riportato un miglioramento dei risultati clinici dopo gli interventi nutrizionali [15,16,18-22,24,26-28]. La maggior parte di loro ha trovato una riduzione della LOS e migliorato

il recupero intestinale dopo l'intervento [15,16,19,21,22,24]. In particolare, i pazienti che ricevevano un'alimentazione enterale precoce post-operatoria avevano accelerato significativamente il recupero intestinale dopo l'intervento [15,16,21]. Inoltre, strategie nutrizionali poco costose come l'uso di gomme da masticare [22] e il consumo di caffè [24] nel periodo postoperatorio si sono dimostrati strumenti validi e ben tollerati per accelerare il recupero intestinale nelle pazienti oncologiche ginecologiche, comprese le pazienti con cancro ovarico. Inoltre, uno studio parallelo [28] che confronta una dieta a basso contenuto di grassi ad alto contenuto di fibre (LFHF) con un concentrato di succhi di frutta e verdura (FVJC) ha riportato un miglioramento dell'apporto energetico nel gruppo LFHF. Infine, fino ad ora, solo uno studio [27] ha dimostrato che la KD non ha influito negativamente sulla QoL (funzione fisica, energia percepita) e che può diminuire il desiderio di cibo e indurre una perdita selettiva di massa grassa senza riduzione della massa magra nelle pazienti con cancro ovarico o endometriale.

Il principale punto di forza di questa revisione è la raccolta delle ultime ricerche su tutte le strategie nutrizionali, compresi gli interventi nutrizionali innovativi, al fine di migliorare i risultati clinici nelle pazienti con cancro ovarico. Dal momento che la correlazione tra malnutrizione, complicazioni della malattia e morbidità nei pazienti oncologici è stata dimostrata in diversi contesti clinici [30–33], la gestione nutrizionale e dietetica è stata progressivamente sotto i riflettori nel campo dei tumori maligni ginecologici nell'ultimo decennio [8,11,34,35]. Tuttavia, fino ad ora, il numero di revisioni su questo argomento che riguardano specificamente il cancro alle ovaie rimane molto limitato. In effetti, negli ultimi anni, solo una revisione [36] ha valutato l'impatto di fluidi orali e alimenti assunti precocemente nel periodo perioperatorio come da tradizione rispetto a quelli posticipati, riportando una riduzione delle complicazioni e nella LOS nelle pazienti con cancro ovarico. Gli autori non sono stati in grado di identificare alcun RCT che valutasse l'uso di integratori alimentari o di una consulenza nutrizionale nelle donne con cancro ovarico [36] e la nostra revisione concorda con le loro conclusioni. Infatti, a causa di diverse limitazioni, non siamo in grado di giungere a conclusioni chiare nonostante la rigorosa metodologia adottata. Tuttavia, la nostra revisione ha evidenziato alcuni approcci nutrizionali innovativi, come la dieta ad alto contenuto di fibre, l'integrazione di succhi di frutta e verdura concentrati [28], l'intervento sulla dieta chetogenica [27,28], il consumo di caffè [24] e della gomma da masticare [22].

Inoltre, questa revisione ha evidenziato un intrigante studio pilota cross-over [25] che ha misurato l'effetto del STF durante la chemioterapia e ha riportato un miglioramento della tolleranza al trattamento e della QoL tra le pazienti ginecologiche (tra cui l'11.7% di pazienti con cancro ovarico). La razionale scientifica di questo studio si basa sui risultati di studi in vitro e su animali che mostrano la sensibilizzazione delle cellule tumorali alla chemioterapia dopo un digiuno di 48 ore [37,38]. C'è un crescente interesse sull'effetto del STF o dieta mima-digiuno (DMD) durante la chemioterapia [39,40] e molti studi clinici su questo argomento sono in corso [41–47]. Tuttavia, questi risultati devono essere presi con estrema cautela [48]. Infatti, considerando la mancanza di forti dati clinici (studi randomizzati controllati o studi prospettici di coorte con outcome solidi) sulle DMD o STF, un documento di posizione dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) e della Società Italiana di Nutrizione Artificiale e Metabolismo (SINPE) ha sollevato preoccupazioni soprattutto per i pazienti malnutriti [49]. Sono necessarie ulteriori prove per confermare gli effetti del STF e identificare il giusto gruppo di pazienti a cui questo approccio potrebbe essere applicato e che potrebbero realmente beneficiarne [50].

Diverse limitazioni delle evidenze dimostrate in questa revisione sistematica richiedono una conferma. In primo luogo, solo 2 su 14 [23,28] includevano esclusivamente pazienti affetti da cancro ovarico. Per questo motivo, durante il processo di selezione dei dati sono stati presi in considerazione anche gli RCT che valutavano tutte le pazienti con cancro ginecologico - incluso il cancro alle ovaie. La maggior parte degli RCT esaminati ha utilizzato un campione misto di pazienti con cancro ginecologico e, in 8 dei 12 studi, meno del 50% dei campioni delle pazienti era costituito da cancro ovarico [15–19,22,24,25]. Inoltre, tutti questi studi, in cui le pazienti con cancro ovarico sono state classificate come pazienti con cancro ginecologico, non hanno riportato esiti separati a seconda del tipo di cancro, rendendo difficile valutare se i risultati erano coerenti con le pazienti con cancro ovarico. In secondo luogo, anche le dimensioni ridotte del campione e le variazioni dello stadio del cancro, la storia del trattamento e lo stato concomitante della chemioterapia dei partecipanti possono anche influenzare i risultati e rappresentare un potenziale rischio di errore. In terzo luogo, solo 7 dei 14 RCT hanno effettuato un

calcolo delle dimensioni del campione [16,20–22,24–26], rendendo statisticamente affidabile la validità dei loro risultati. Un'altra limitazione è l'alto rischio di errore delle prestazioni di tutti gli studi inclusi. In effetti, non è stato possibile mantenere in cieco i partecipanti a causa dell'intervento nutrizionale ricevuto e ciò può influenzare alcune stime dell'effetto dell'intervento nutrizionale.

5. Conclusioni

La nostra revisione sistematica ha evidenziato l'assenza di dati relativi all'effetto degli interventi nutrizionali sulla PFS durante i trattamenti di oncologia ovarica. Solo uno studio [19] ha valutato l'effetto dell'immunonutrizione sul tasso di mortalità. Per quanto riguarda il cancro ovarico, l'importanza di trovare interventi nutrizionali per migliorare la sopravvivenza della paziente è ancora più cruciale in quanto il tasso di mortalità ovarica è uno dei più alti tra i tumori maligni [4,8].

Ulteriori studi di alta qualità, soprattutto studi prospettici e RCT di grandi dimensioni, con una maggiore omogeneità tra i tipi di intervento e i risultati clinici, tra cui un gran numero di donne affette da cancro ovarico, sono necessari per proporre nuove strategie nutrizionali e per indagare l'effetto di tali strategie come possibili modificatori di risultati rilevanti come la sopravvivenza del cancro ovarico e PFS.

Contributi dell'autore: E.R. ha concepito l'argomento e ha rivisto il manoscritto, M.C., G.S. (Giuseppe Scaletta) e L.Q. hanno selezionato le fonti bibliografiche, P.R. ha preparato il manoscritto e ha generato i diagrammi schematici, A.G., G.A.D.M. e G.S. (Giovanni Scambia) hanno rivisto la versione finale, A.F. e M.C.M. hanno coordinato il gruppo di lavoro e rivisto la versione finale. Tutti gli autori hanno contribuito in modo significativo a questo articolo di revisione.

Finanziamento: Questa ricerca non ha ricevuto alcun finanziamento esterno.

Conflitti di interesse: Gli autori non dichiarano alcun conflitto di interessi.

Riferimenti

1. Bray, F.; Ferlay, J.; Soerjomataram, I.; Siegel, R.L.; Torre, L.A.; Jemal, A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* **2018**, *68*, 394–424. [\[CrossRef\]](#)
2. Hunn, J.; Rodriguez, G.C. Ovarian cancer: Etiology, risk factors, and epidemiology. *Clin. Obstet. Gynecol.* **2012**, *55*, 3–23. [\[CrossRef\]](#)
3. Yancik, R. Ovarian cancer. Age contrasts in incidence, histology, disease stage at diagnosis, and mortality. *Cancer* **1993**, *71*, 517–523. [\[CrossRef\]](#)
4. Laky, B.; Janda, M.; Cleghorn, G.; Obermair, A. Comparison of different nutritional assessments and body-composition measurements in detecting malnutrition among gynecologic cancer patients. *Am. J. Clin. Nutr.* **2008**, *87*, 1678–1685. [\[CrossRef\]](#)
5. Yim, G.W.; Eoh, K.J.; Kim, S.W.; Nam, E.J.; Kim, Y.T. Malnutrition identified by the nutritional risk index and poor prognosis in advanced epithelial ovarian carcinoma. *Nutr. Cancer* **2016**, *68*, 772–779. [\[CrossRef\]](#)
6. Van Cutsem, E.; Arends, J. The causes and consequences of cancer-associated malnutrition. *Eur. J. Oncol. Nurs.* **2005**, *9*, S51–S63. [\[CrossRef\]](#)
7. Read, J.A.; Beale, P.J.; Volker, D.H.; Smith, N.; Childs, A.; Clarke, S.J. Nutrition intervention using an eicosapentaenoic acid (EPA)-containing supplement in patients with advanced colorectal cancer. Effects on nutritional and inflammatory status: A phase II trial. *Support Care. Cancer* **2017**, *15*, 301–307. [\[CrossRef\]](#)
8. Hertlein, L.; Kirschenhofer, A.; Fürst, S.; Beer, D.; Göß, C.; Lenhard, M.; Friese, K.; Burges, A.; Rittler, P. Malnutrition and clinical outcome in gynecologic patients. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **2014**, *174*, 137–140. [\[CrossRef\]](#)
9. Geisler, J.P.; Linnemeier, G.C.; Thomas, A.J.; Manahan, K.J. Nutritional assessment using prealbumin as an objective criterion to determine whom should not undergo primary radical cytoreductive surgery for ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* **2007**, *106*, 128–131. [\[CrossRef\]](#)
10. Kathiresan, A.S.; Brookfield, K.F.; Schuman, S.I.; Lucci, J.A., 3rd. Malnutrition as a predictor of poor postoperative outcomes in gynecologic cancer patients. *Arch. Gynecol. Obstet.* **2011**, *284*, 445–451. [\[CrossRef\]](#)
11. Gupta, D.; Lis, C.G.; Vashi, P.G.; Lammersfeld, C.A. Impact of improved nutritional status on survival in ovarian cancer. *Support Care. Cancer* **2010**, *18*, 373–381. [\[CrossRef\]](#)

12. Uccella, S.; Mele, M.C.; Quagliozzi, L.; Rinninella, E.; Nero, C.; Cappuccio, S.; Cintoni, M.; Gasbarrini, A.; Scambia, G.; Fagotti, A. Assessment of preoperative nutritional status using BIA-derived phase angle (PhA) in patients with advanced ovarian cancer: Correlation with the extent of cytoreduction and complications. *Gynecol. Oncol.* **2018**, *149*, 263–269. [[CrossRef](#)]
13. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. Available online: www.cochrane-handbook.org (accessed on 4 February 2019).
14. Moher, D.; Liberati, A.; Tetzlaff, J.; Altman, D.G.; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *BMJ* **2009**, *339*. [[CrossRef](#)]
15. Pearl, M.L.; Valea, F.A.; Fischer, M.; Mahler, L.; Chalas, E. A randomized controlled trial of early postoperative feeding in gynecologic oncology patients undergoing intra-abdominal surgery. *Obstet. Gynecol.* **1998**, *92*, 94–97. [[CrossRef](#)]
16. Cutillo, G.; Maneschi, F.; Franchi, M.; Giannice, R.; Scambia, G.; Benedetti-Panici, P. Early feeding compared with nasogastric decompression after major oncologic gynecologic surgery: A randomized study. *Obstet. Gynecol.* **1999**, *93*, 41–45. [[CrossRef](#)]
17. Pearl, M.L.; Frandina, M.; Mahler, L.; Valea, F.A.; Di Silvestro, P.A.; Chalas, E. A randomized controlled trial of a regular diet as the first meal in gynecologic oncology patients undergoing intraabdominal surgery. *Obstet. Gynecol.* **2002**, *100*, 230–234.
18. Feng, S.; Chen, L.; Wang, G.; Chen, A.; Qiu, Y. Early oral intake after intra-abdominal gynecological oncology surgery. *Cancer Nurs.* **2008**, *31*, 209–213. [[CrossRef](#)]
19. Celik, J.B.; Gezgin, K.; Ozcelik, K.; Celik, C. The role of immunonutrition in gynecologic oncologic surgery. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* **2009**, *30*, 418–421.
20. Minig, L.; Biffi, R.; Zanagnolo, V.; Attanasio, A.; Beltrami, C.; Bocciolone, L.; Botteri, E.; Colombo, N.; Iodice, S.; Landoni, F.; et al. Early oral versus “traditional” postoperative feeding in gynecologic oncology patients undergoing intestinal resection: A randomized controlled trial. *Ann. Surg. Oncol.* **2009**, *16*, 1660–1668. [[CrossRef](#)]
21. Minig, L.; Biffi, R.; Zanagnolo, V.; Attanasio, A.; Beltrami, C.; Bocciolone, L.; Botteri, E.; Colombo, N.; Iodice, S.; Landoni, F.; et al. Reduction of postoperative complication rate with the use of early oral feeding in gynecologic oncologic patients undergoing a major surgery: A randomized controlled trial. *Ann. Surg. Oncol.* **2009**, *16*, 3101–3110. [[CrossRef](#)]
22. Ertas, I.E.; Gungorduk, K.; Ozdemir, A.; Solmaz, U.; Dogan, A.; Yildirim, Y. Influence of gum chewing on postoperative bowel activity after complete staging surgery for gynecological malignancies: A randomized controlled trial. *Gynecol. Oncol.* **2013**, *131*, 118–122. [[CrossRef](#)]
23. Baker, J.; Janda, M.; Graves, N.; Bauer, J.; Banks, M.; Garrett, A.; Chetty, N.; Crandon, A.J.; Land, R.; Nascimento, M.; et al. Quality of life after early enteral feeding versus standard care for proven or suspected advanced epithelial ovarian cancer: Results from a randomised trial. *Gynecol. Oncol.* **2015**, *137*, 516–522. [[CrossRef](#)]
24. Güngördük, K.; Özdemir, İ.A.; Güngördük, Ö.; Gülseren, V.; Gökçü, M.; Sancı, M. Effects of coffee consumption on gut recovery after surgery of gynecological cancer patients: A randomized controlled trial. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **2017**, *216*, e1–e145. [[CrossRef](#)]
25. Bauersfeld, S.P.; Kessler, C.S.; Wischniewsky, M.; Jaensch, A.; Steckhan, N.; Stange, R.; Kunz, B.; Brückner, B.; Sehouli, J.; Michalsen, A. The effects of short-term fasting on quality of life and tolerance to chemotherapy in patients with breast and ovarian cancer: A randomized cross-over pilot study. *BMC Cancer* **2018**, *18*, 476. [[CrossRef](#)]
26. Cohen, C.W.; Fontaine, K.R.; Arend, R.C.; Alvarez, R.D.; Leath, C.A.; Huh, W.K.; Bevis, K.S.; Kim, K.H.; Straughn, J.M., Jr.; Gower, B.A. A Ketogenic Diet Reduces Central Obesity and Serum Insulin in Women with Ovarian or Endometrial Cancer. *J. Nutr.* **2018**, *148*, 1253–1260. [[CrossRef](#)]
27. Cohen, C.W.; Fontaine, K.R.; Arend, R.C.; Soleymani, T.; Gower, B.A. Favorable Effects of a Ketogenic Diet on Physical Function, Perceived Energy, and Food Cravings in Women with Ovarian or Endometrial Cancer: A Randomized, Controlled Trial. *Nutrients* **2018**, *10*, 1187. [[CrossRef](#)]

28. Paxton, R.J.; Garcia-Prieto, C.; Berglund, M.; Hernandez, M.; Hajek, R.A.; Handy, B.; Brown, J.; Jones, L.A. A randomized parallel-group dietary study for stages II–IV ovarian cancer survivors. *Gynecol. Oncol.* **2012**, *124*, 410–416. [\[CrossRef\]](#)
29. Andreyev, H.J.; Norman, A.R.; 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*, 503–509. [\[CrossRef\]](#)
30. Triarico, S.; Rinninella, E.; Cintoni, M.; Capozza, M.A.; Mastrangelo, S.; Mele, M.C.; Ruggiero, A. Impact of malnutrition on survival and infections among pediatric patients with cancer: A retrospective study. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* **2019**, *23*, 1165–1175. [\[CrossRef\]](#)
31. Rinninella, E.; Cintoni, M.; De Lorenzo, A.; Addolorato, G.; Vassallo, G.; Moroni, R.; Miggiano, G.A.D.; Gasbarrini, A.; Mele, M.C. Risk, prevalence, and impact of hospital malnutrition in a Tertiary Care Referral University Hospital: A cross-sectional study. *Intern. Emerg. Med.* **2018**, *13*, 689–697. [\[CrossRef\]](#)
32. Muscaritoli, M.; Rossi Fanelli, F.; Molfino, A. Perspectives of health care professionals on cancer cachexia: Results from three global surveys. *Ann. Oncol.* **2016**, *27*, 2230–2236. [\[CrossRef\]](#)
33. Laviano, A.; Di Lazzaro, L.; Koverech, A. Nutrition support and clinical outcome in advanced cancer patients. *Proc. Nutr. Soc.* **2018**, *77*, 388–393. [\[CrossRef\]](#)
34. Uccella, S.; Mariani, A.; Wang, A.H.; Vierkant, R.A.; Cliby, W.A.; Robien, K.; Anderson, K.E.; Cerhan, J.R. Intake of coffee, caffeine and other methylxanthines and risk of Type I vs. Type II endometrial cancer. *Br. J. Cancer* **2013**, *109*, 1908–1913. [\[CrossRef\]](#)
35. Uccella, S.; Mariani, A.; Wang, A.H.; Vierkant, R.A.; Robien, K.; Anderson, K.E.; Cerhan, J.R. Dietary and supplemental intake of one-carbon nutrients and the risk of type I and type II endometrial cancer: A prospective cohort study. *Ann. Oncol.* **2011**, *22*, 2129–2136. [\[CrossRef\]](#)
36. Billson, H.A.; Holland, C.; Curwell, J.; Davey, V.L.; Kinsey, L.; Lawton, L.J.; Whitworth, A.J.; Burden, S. Perioperative nutrition interventions for women with ovarian cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2013**, *9*, CD009884. [\[CrossRef\]](#)
37. Longo, V.D.; Mattson, M.P. Fasting: Molecular mechanisms and clinical applications. *Cell Metab.* **2014**, *19*, 181–192. [\[CrossRef\]](#)
38. Safdie, F.; Brandhorst, S.; Wei, M.; Wang, W.; Lee, C.; Hwang, S.; Conti, P.S.; Chen, T.C.; Longo, V.D. Fasting enhances the response of glioma to chemo- and radiotherapy. *PLoS One* **2012**, *7*, e44603. [\[CrossRef\]](#)
39. Vernieri, C.; Signorelli, D.; Galli, G.; Ganzinelli, M.; Moro, M.; Fabbri, A.; Tamborini, E.; Marabese, M.; Caiola, E.; Broggin, M.; et al. Exploiting Fasting-mimicking Diet and METformin to Improve the Efficacy of Platinum-pemetrexed Chemotherapy in Advanced LKB1-inactivated Lung Adenocarcinoma: The FAME Trial. *Clin. Lung Cancer* **2018**, *18*, 30335–30338. [\[CrossRef\]](#)
40. Wallace, T.C.; Bultman, S.; D’Adamo, C.; Daniel, C.R.; Debelius, J.; Ho, E.; Eliassen, H.; Lemanne, D.; Mukherjee, P.; Seyfried, T.N.; et al. Personalized Nutrition in Disrupting Cancer—Proceedings From the 2017 American College of Nutrition Annual Meeting. *J. Am. Coll. Nutr.* **2019**, *38*, 1–14. [\[CrossRef\]](#)
41. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02126449. US National library of Medicine. Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02126449> (accessed on 1 December 2018).
42. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03340935. US National library of Medicine. Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03340935> (accessed on 1 December 2018).
43. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03454282. US National library of Medicine. Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03454282> (accessed on 1 December 2018).
44. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03595540. US National library of Medicine. Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03595540> (accessed on 1 December 2018).
45. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03700437. US National library of Medicine. Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03700437> (accessed on 1 December 2018).
46. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03709147. US National library of Medicine. Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03709147> (accessed on 1 December 2018).
47. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03811587. US National library of Medicine. Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03811587> (accessed on 1 December 2018).
48. Caccialanza, R.; Aprile, G.; Cereda, E.; Pedrazzoli, P. Fasting in oncology: A word of caution. *Nat. Rev. Cancer* **2019**. [\[CrossRef\]](#)

49. Caccialanza, R.; Pedrazzoli, P.; Cereda, E.; Gavazzi, C.; Pinto, C.; Paccagnella, A.; Beretta, G.D.; Nardi, M.; Laviano, A.; Zagonel, V. Nutritional Support in Cancer Patients: A Position Paper from the Italian Society of Medical Oncology (AIOM) and the Italian Society of Artificial Nutrition and Metabolism (SINPE). *J. Cancer* **2016**, *7*, 131–135. [[CrossRef](#)]
50. Caccialanza, R.; Cereda, E.; De Lorenzo, F.; Farina, G.; Pedrazzoli, P.; AIOM-SINPE-FAVO Working Group. To fast, or not to fast before chemotherapy, that is the question. *BMC Cancer* **2018**, *18*, 337. [[CrossRef](#)]



© 2019 degli autori. Licenziatario MDPI, Basilea, Svizzera. Questo articolo è un articolo ad accesso aperto distribuito secondo i termini e le condizioni della licenza Creative Commons Attribution (CC BY) (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Allegato III Stadiazione FIGO del tumore ovarico (InfoMedics, 2012)

1

Stadio I

Crescita limitata
ad un ovaio
o tuba di Falloppio

IA

Tumore limitato a un ovaio o tuba, capsula intatta, assenza di tumore sulla superficie dell'ovaio o della/e tuba/e di Falloppio, assenza di ascite e lavaggi peritoneali negativi

IB

Tumore limitato a entrambe le ovaie con capsule intatte o alle tube, per il resto IA

IC

Presente in un ovaio o in entrambe le ovaie o alle tube di Falloppio e uno dei seguenti:

IC1

Rottura intraoperatoria della capsula

IC2

Rottura della capsula prima della chirurgia o tumore sulla superficie dell'ovaio o delle tube

IC3

Presenza di ascite positiva per cellule tumorali maligne o con lavaggio peritoneale positivo

2

Stadio II

Il tumore interessa
un ovaio o entrambe
le ovaie o tube di Falloppio
con estensione pelvica

IIA

Estensione e/o impianti sull'utero
o sulla(e) tuba(e) di Falloppio o sulle ovaie

IIB

Estensione ad altri tessuti/organi pelvici intraperitoneali

3

Stadio III

Il tumore
interessa un ovaio
o entrambe le ovaie
o alle tube di Falloppio,
con diffusione citologicamente
o istologicamente
confermata al perineo
extrapelvico e/o metastasi
ai linfonodi retro peritoneali.

IIIA

Linfonodi retroperitoneali positivi e/o micrometastasi peritoneali extrapelviche

IIIA1

solo linfonodi retroperitoneali positivi

IIIA1(i) Metastasi ≤ 10 mm

IIIA1(ii) Metastasi > 10 mm

IIIA2

Coinvolgimento peritoneale extrapelvico microscopico (al di sopra dello stretto superiore), con o senza linfonodi retroperitoneali positivi

IIIB

Metastasi macroscopiche peritoneali extrapelviche ≤ 2 cm, con o senza linfonodi retroperitoneali positivi.

IIIC

Metastasi macroscopiche peritoneali extrapelviche > 2 cm, con o senza linfonodi retroperitoneali positivi. Include l'estensione alla capsula fegato/milza ma non metastasi parenchimali di altri organi

4

Stadio IV

Metastasi a distanza,
oltre alle metastasi
peritoneali.

IVA

Effusione pleurica con citologia positiva

IVB

Metastasi al parenchima di fegato e/o milza, metastasi agli organi extra-addominali (inclusi linfonodi inguinali e linfonodi al di fuori della cavità addominale)

Allegato IV Nutritional Risk Screening 2002 (NRS-2002) (Kondrup et al., 2003)

Nutritional Risk Screening (NRS 2002)

Table 1 Initial screening			
1	Is BMI <20.5?	Yes	No
2	Has the patient lost weight within the last 3 months?		
3	Has the patient had a reduced dietary intake in the last week?		
4	Is the patient severely ill ? (e.g. in intensive therapy)		
Yes: If the answer is 'Yes' to any question, the screening in Table 2 is performed. No: If the answer is 'No' to all questions, the patient is re-screened at weekly intervals. If the patient e.g. is scheduled for a major operation, a preventive nutritional care plan is considered to avoid the associated risk status.			

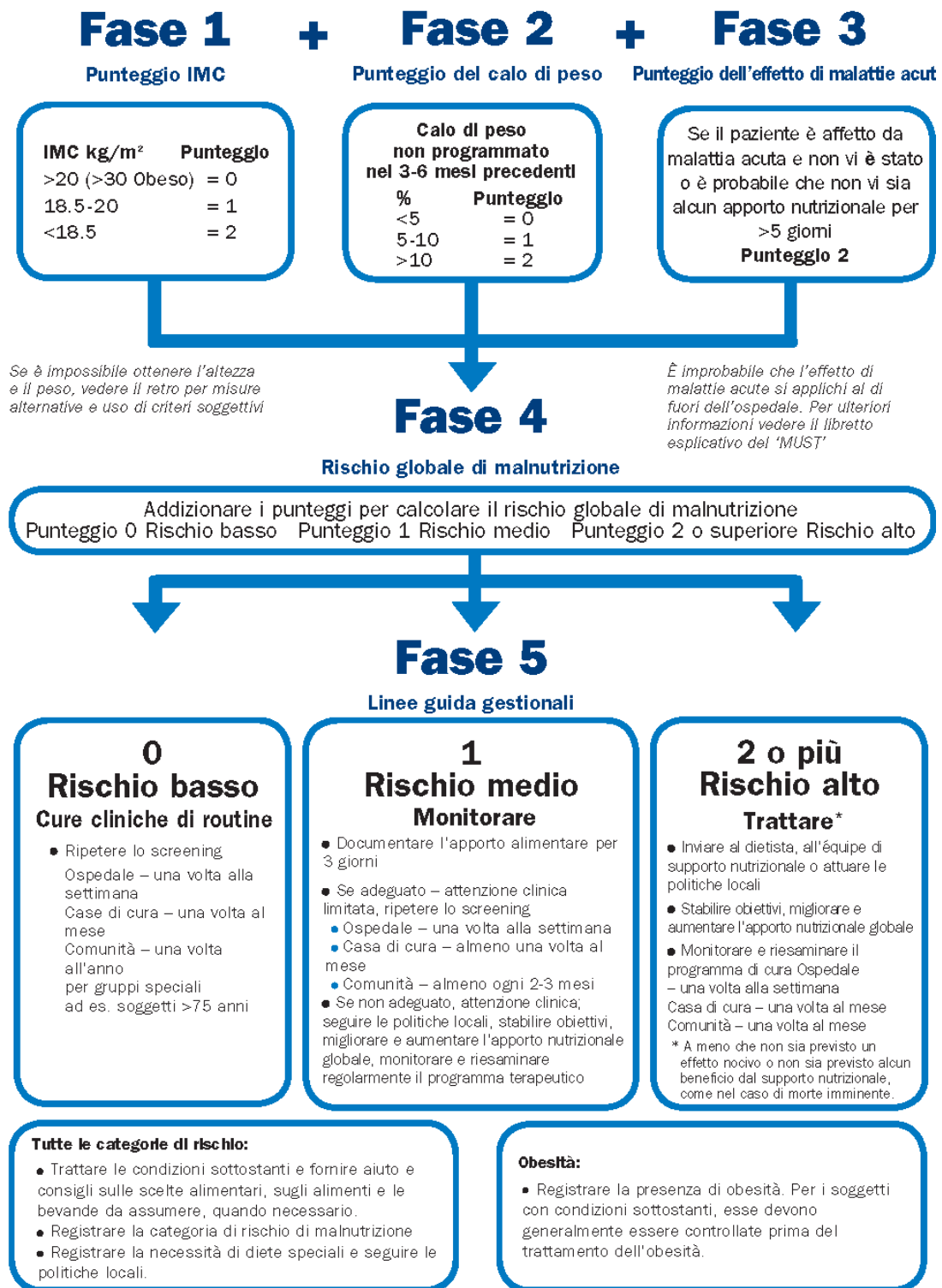
Table 2 Final screening			
Impaired nutritional status		Severity of disease (≈ increase in requirements)	
Absent Score 0	Normal nutritional status	Absent Score 0	Normal nutritional requirements
Mild Score 1	Wt loss > 5% in 3 mths or Food intake below 50-75% of normal requirement in preceding week	Mild Score 1	Hip fracture* Chronic patients, in particular with acute complications: cirrhosis*, COPD*. <i>Chronic hemodialysis, diabetes, oncology</i>
Moderate Score 2	Wt loss > 5% in 2 mths or BMI 18.5-20.5 + impaired general condition or Food intake 25-60% of normal requirement in preceding week	Moderate Score 2	Major abdominal surgery* Stroke* <i>Severe pneumonia, hematologic malignancy</i>
Severe Score 3	Wt loss > 5% in 1 mth (> 15% in 3 mths) or BMI < 18.5 + impaired general condition or Food intake 0-25% of normal requirement in preceding week in preceding week.	Severe Score 3	Head injury* Bone marrow transplantation* <i>Intensive care patients (APACHE > 10).</i>
Score:	+	Score:	= Total score
Age	if ≥ 70 years: add 1 to total score above = age-adjusted total score		
Score ≥ 3: the patient is nutritionally at-risk and a nutritional care plan is initiated			
Score < 3: weekly rescreening of the patient. If the patient e.g. is scheduled for a major operation, a preventive nutritional care plan is considered to avoid the associated risk status.			

NRS-2002 is based on an interpretation of available randomized clinical trials.
 *indicates that a trial directly supports the categorization of patients with that diagnosis. Diagnoses shown in *italics* are based on the prototypes given below.
Nutritional risk is defined by the present **nutritional status** and risk of impairment of present status, due to **increased requirements** caused by stress metabolism of the clinical condition.

A nutritional care plan is indicated in all patients who are
 (1) severely undernourished (score 3), or (2) severely ill (score 3), or (3) moderately undernourished + mildly ill (score 2 + 1), or (4) mildly undernourished + moderately ill (score 1 + 2).
Prototypes for severity of disease
Score = 1: a patient with chronic disease, admitted to hospital due to complications. The patient is weak but out of bed regularly. Protein re-

quirement is increased, but can be covered by oral diet or supplements in most cases.
Score = 2: a patient confined to bed due to illness, e.g. following major abdominal surgery. Protein requirement is substantially increased, but can be covered, although artificial feeding is required in many cases.
Score = 3: a patient in intensive care with assisted ventilation etc. Protein requirement is increased and cannot be covered even by artificial feeding. Protein breakdown and nitrogen loss can be significantly attenuated.

Allegato V Malnutrition Universal Screening Tool (MUST) (BAPEN, 2011)



Allegato VI Mini Nutritional Assessment (MNA). (Nestlé Nutrition Institute, 2009)

Mini Nutritional Assessment

MNA®

Nestlé
Nutrition Institute

Cognome:		Nome:		
Sesso:	Età:	Peso, kg:	Altezza, cm:	Data:

Risponda alla prima parte del questionario indicando, per ogni domanda, il punteggio appropriato. Sommi il punteggio della valutazione di screening e, se il risultato è uguale o inferiore a 11, completi il questionario per ottenere una valutazione dello stato nutrizionale.

Screening	
A Presenta una perdita dell'appetito? Ha mangiato meno negli ultimi 3 mesi? (perdita d'appetito, problemi digestivi, difficoltà di masticazione o deglutizione) 0 = grave riduzione dell'assunzione di cibo 1 = moderata riduzione dell'assunzione di cibo 2 = nessuna riduzione dell'assunzione di cibo	☐
B Perdita di peso recente (<3 mesi) 0 = perdita di peso > 3 kg 1 = non sa 2 = perdita di peso tra 1 e 3 kg 3 = nessuna perdita di peso	☐
C Motricità 0 = dal letto alla poltrona 1 = autonomo a domicilio 2 = esce di casa	☐
D Nell'arco degli ultimi 3 mesi: malattie acute o stress psicologici? 0 = sì 2 = no	☐
E Problemi neuropsicologici 0 = demenza o depressione grave 1 = demenza moderata 2 = nessun problema psicologico	☐
F Indice di massa corporea IMC = peso in kg / (altezza in m)² 0 = IMC < 19 1 = 19 ≤ IMC < 21 2 = 21 ≤ IMC < 23 3 = IMC ≥ 23	☐
Valutazione di screening (totale parziale max. 14 punti)	☐ ☐
12-14 punti: stato nutrizionale normale 8-11 punti: a rischio di malnutrizione 0-7 punti: malnutrito	
Per una valutazione più approfondita, continuare con le domande G-R	
Valutazione globale	
G Il paziente vive autonomamente a domicilio? 1 = sì 0 = no	☐
H Prende più di 3 medicinali al giorno? 0 = sì 1 = no	☐
I Presenza di decubiti, ulcere cutanee? 0 = sì 1 = no	☐
J Quanti pasti completi prende al giorno? 0 = 1 pasto 1 = 2 pasti 2 = 3 pasti	☐
K Consuma? • Almeno una volta al giorno dei prodotti lattiero-caseari? sì ☐ no ☐ • Una o due volte la settimana uova o legumi? sì ☐ no ☐ • Oni giorno della carne, del pesce o del pollame? sì ☐ no ☐ 0.0 = se 0 o 1 sì 0.5 = se 2 sì 1.0 = se 3 sì	☐ ☐
L Consuma almeno due volte al giorno frutta o verdura? 0 = no 1 = sì	☐
M Quanti bicchieri beve al giorno? (acqua, succhi, caffè, té, latte...) 0.0 = meno di 3 bicchieri 0.5 = da 3 a 5 bicchieri 1.0 = più di 5 bicchieri	☐ ☐
N Come si nutre? 0 = necessita di assistenza 1 = autonomamente con difficoltà 2 = autonomamente senza difficoltà	☐
O Il paziente si considera ben nutrito? (ha dei problemi nutrizionali) 0 = malnutrizione grave 1 = malnutrizione moderata o non sa 2 = nessun problema nutrizionale	☐
P Il paziente considera il suo stato di salute migliore o peggiore di altre persone della sua età? 0.0 = meno buono 0.5 = non sa 1.0 = uguale 2.0 = migliore	☐ ☐
Q Circonferenza brachiale (CB, cm) 0.0 = CB < 21 0.5 = CB ≤ 21 CB ≤ 22 1.0 = CB > 22	☐ ☐
R Circonferenza del polpaccio (CP in cm) 0 = CP < 31 1 = CP ≥ 31	☐
Valutazione globale (max. 16 punti)	☐ ☐ ☐ ☐
Screening	☐ ☐ ☐ ☐
Valutazione totale (max. 30 punti)	☐ ☐ ☐ ☐
Valutazione dello stato nutrizionale 24-30 da 24 a 30 punti ☐ stato nutrizionale normale 17-23.5 da 17 a 23,5 punti ☐ rischio di malnutrizione meno 17 punti ☐ cattivo stato nutrizionale	

Ref. Vellas B, Villars H, Abellan G, et al. Overview of MNA® - Its History and Challenges. J Nutr Health Aging 2006; 10: 456-465.
Rubenstein LZ, Harker JO, Salva A, Guigoz Y, Vellas B. Screening for Undernutrition in Geriatric Practice: Developing the Short-Form Mini Nutritional Assessment (MNA-SF). J Gerontol 2001; 56A: M366-377.
Guigoz Y. The Mini-Nutritional Assessment (MNA®) Review of the Literature - What does it tell us? J Nutr Health Aging 2006; 10: 466-487.
© Société des Produits Nestlé SA, Trademark Owners.
© Société des Produits Nestlé SA 1994, Revision 2009.
Per maggiori informazioni: www.mna-elderly.com

Allegato VII.a Subjective global assessment (SGA) (Canadian Malnutrition Task Force, 2017)

Subjective Global Assessment Form

MEDICAL HISTORY

Patient name: _____ Date: ____/____/____

NUTRIENT INTAKE

1. ☐ No change; adequate
2. Inadequate; duration of inadequate intake _____
☐ Suboptimal solid diet ☐ Full fluids or only oral nutrition supplements ☐ Minimal intake, clear fluids or starvation
3. **Nutrient Intake in past 2 weeks***
☐ Adequate _____ ☐ Improved but not adequate _____ ☐ No improvement or inadequate _____

WEIGHT

Usual weight _____ Current weight _____

1. **Non fluid weight change past 6 months**
☐ <5% loss or weight stability ☐ 5-10% loss without stabilization or increase ☐ >10% loss and ongoing
 If above not known, has there been a subjective loss of weight during the past six months?
☐ None or mild ☐ Moderate ☐ Severe
2. **Weight change past 2 weeks*** Amount (if known) _____
☐ Increased ☐ No change ☐ Decreased

SYMPTOMS (Experiencing symptoms affecting oral intake)

1. ☐ Pain on eating ☐ Anorexia ☐ Vomiting ☐ Nausea ☐ Dysphagia ☐ Diarrhea
☐ Dental problems ☐ Feels full quickly ☐ Constipation
2. ☐ None ☐ Intermittent/mild/few ☐ Constant/severe/multiple
3. **Symptoms in the past 2 weeks***
☐ Resolution of symptoms ☐ Improving ☐ No change or worsened

FUNCTIONAL CAPACITY (Fatigue and progressive loss of function)

1. No dysfunction
2. Reduced capacity; duration of change _____
☐ Difficulty with ambulation/normal activities ☐ Bed/chair-ridden
3. **Functional Capacity in the past 2 weeks***
☐ Improved ☐ No change ☐ Decrease

METABOLIC REQUIREMENT

High metabolic requirement ☐ No ☐ Yes

PHYSICAL EXAMINATION

Loss of body fat	☐ No	☐ Mild/Moderate	☐ Severe
Loss of muscle mass	☐ No	☐ Mild/Moderate	☐ Severe
Presence of edema/ascites	☐ No	☐ Mild/Moderate	☐ Severe

SGA RATING

- | | | |
|--|---|---|
| ☐ A Well-nourished
Normal | ☐ B Mildly/moderately malnourished
Some progressive nutritional loss | ☐ C Severely malnourished
Evidence of wasting and progressive symptoms |
|--|---|---|

CONTRIBUTING FACTOR

- | | |
|---|---|
| ☐ CACHEXIA - (fat and muscle wasting due to disease and inflammation) | ☐ SARCOPENIA - (reduced muscle mass and strength) |
|---|---|

*See page 2 SGA Rating for more description.

April 2017

Subjective Global Assessment Guidance For Body Composition

SUBCUTANEOUS FAT

Physical examination	Normal	Mild/Moderate	Severe
Under the eyes	Slightly bulging area	Somewhat hollow look, Slightly dark circles,	Hollowed look, depression, dark circles
Triceps	Large space between fingers	Some depth to fat tissue, but not ample. Loose fitting skin.	Very little space between fingers, or fingers touch
Ribs, lower back, sides of trunk	Chest is full; ribs do not show. Slight to no protrusion of the iliac crest	Ribs obvious, but indentations are not marked. Iliac Crest somewhat prominent	Indentation between ribs very obvious. Iliac crest very prominent

MUSCLE WASTING

Physical examination	Normal	Mild/Moderate	Severe
Temple	Well-defined muscle	Slight depression	Hollowing, depression
Clavicle	Not visible in males; may be visible but not prominent in females	Some protrusion; may not be all the way along	Protruding/prominent bone
Shoulder	Rounded	No square look; acromion process may protrude slightly	Square look; bones prominent
Scapula/ribs	Bones not prominent; no significant depressions	Mild depressions or bone may show slightly; not all areas	Bones prominent; significant depressions
Quadriceps	Well defined	Depression/atrophy medially	Prominent knee, Severe depression medially
Interosseous muscle between thumb and forefinger (back of hand)**	Muscle protrudes; could be flat in females	Slightly depressed	Flat or depressed area

FLUID RETENTION

Physical examination	Normal	Mild/Moderate	Severe
Edema	None	Pitting edema of extremities / pitting to knees, possible sacral edema if bedridden	Pitting beyond knees, sacral edema if bedridden, may also have generalized edema
Ascites	Absent	Present (may only be present on imaging)	

A - Well-nourished no decrease in food/nutrient intake; < 5% weight loss; no/minimal symptoms affecting food intake; no deficit in function; no deficit in fat or muscle mass **OR** *an individual with criteria for SGA B or C but with recent adequate food intake; non-fluid weight gain; significant recent improvement in symptoms allowing adequate oral intake; significant recent improvement in function; and chronic deficit in fat and muscle mass but with recent clinical improvement in function.

B - Mildly/moderately malnourished definite decrease in food/nutrient intake; 5% - 10% weight loss without stabilization or gain; mild/some symptoms affecting food intake; moderate functional deficit or recent deterioration; mild/moderate loss of fat and/or muscle mass **OR** *an individual meeting criteria for SGA C but with improvement (but not adequate) of oral intake, recent stabilization of weight, decrease in symptoms affecting oral intake, and stabilization of functional status.

C - Severely malnourished severe deficit in food/nutrient intake; > 10% weight loss which is ongoing; significant symptoms affecting food/nutrient intake;severe functional deficit **OR** *recent significant deterioration obvious signs of fat and/or muscle loss.

Cachexia – If there is an underlying predisposing disorder (e.g. malignancy) and there is evidence of reduced muscle and fat and no or limited improvement with optimal nutrient intake, this is consistent with cachexia.

Sarcopenia – If there is an underlying disorder (e.g. aging) and there is evidence of reduced muscle and strength and no or limited improvement with optimal nutrient intake.

**In the elderly prominent tendons and hollowing is the result of aging and may not reflect malnutrition.

April 2017

Allegato VIII Scored Patient-Generated Subjective Global assessment (PG-SGA) (PG-SGA/Pt-Global Platform, 2018)



**Valutazione soggettiva globale riportata dal paziente
tramite punteggio**
**Scored Patient-Generated Subjective Global assessment
(PG-SGA)**

Anamnesi: Le sezioni da 1 a 4 sono strutturate per essere completate dal paziente. [Le sezioni da 1 a 4 vengono definite "PG-SGA Short Form (SF)"]

1. Peso (vedi Foglio di lavoro 1)

Riepilogo del mio peso attuale e recente:

Attualmente peso circa ____ kg
Sono alto circa ____ cm

Un mese fa pesavo circa ____ kg
Sei mesi fa pesavo circa ____ kg

Nelle ultime due settimane il mio peso è:

☐ diminuito ⁽¹⁾ ☐ rimasto invariato ⁽⁰⁾ ☐ aumentato ⁽⁰⁾

Sezione 1 ☐

3. Sintomi: ho avuto i seguenti problemi che mi hanno impedito di alimentarmi adeguatamente nelle ultime due settimane (mettere un segno su tutte le opzioni pertinenti)

☐ nessun problema nel mangiare ⁽⁰⁾ ☐ vomito ⁽³⁾
☐ mancanza di appetito, semplicemente non avevo voglia di mangiare ⁽³⁾ ☐ diarrea ⁽³⁾
☐ nausea ⁽¹⁾ ☐ secchezza della bocca ⁽¹⁾
☐ costipazione ⁽¹⁾ ☐ gli odori mi infastidiscono ⁽¹⁾
☐ ulcere in bocca ⁽²⁾ ☐ mi sento sazio rapidamente ⁽¹⁾
☐ i cibi hanno un sapore strano o non hanno sapore ⁽¹⁾ ☐ stanchezza ⁽¹⁾
☐ problemi di deglutizione ⁽²⁾
☐ dolore, dove? ⁽³⁾ _____
☐ altro ^{(1)**} _____

****Esempi:** depressione, motivi economici, problemi dentali

Sezione 3 ☐

Dati identificativi del paziente

2. Apporto di cibo: Rispetto alla mia alimentazione normale, durante il mese precedente il mio consumo di cibo:

☐ è rimasto invariato ⁽⁰⁾
☐ è stato superiore al solito ⁽⁰⁾
☐ è stato inferiore al solito ⁽¹⁾

Attualmente, sto assumendo

☐ un'alimentazione normale, ma in quantità inferiore al solito ⁽¹⁾
☐ piccole quantità di cibo solido ⁽²⁾
☐ solo liquidi ⁽³⁾
☐ solo integratori alimentari (sostituiti del pasto) ⁽³⁾
☐ quantità molto piccole di qualsiasi alimento ⁽⁴⁾
☐ solo alimentazione con sondino o solo nutrizione endovenosa ⁽⁰⁾

Sezione 2 ☐

4. Attività fisica e funzioni:

Durante il mese scorso, la mia attività fisica è stata:

☐ normale, senza nessuna limitazione ⁽⁰⁾
☐ non del tutto normale, ma sono stato in grado di alzarmi dal letto e di portare a termine quasi normalmente le mie solite attività ⁽¹⁾
☐ non me la sento di fare la maggior parte delle cose, ma passo a letto o seduto meno della metà della giornata ⁽²⁾
☐ in grado di svolgere qualche attività, trascorro la maggior parte della giornata a letto o seduto ⁽³⁾
☐ sostanzialmente costretto a letto, mi alzo raramente ⁽³⁾

Sezione 4 ☐

Punteggio cumulativo delle Sezioni da 1 a 4 ☐ **A**

©FD Ottery 2005, 2006, 2015 v03.22.15
Italy 15-007 v03.10.18
E-mail: faithotterymdphd@aol.com o info@pt-global.org

Scored Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA)

Scheda 1 - Punteggio corrispondente alla perdita di peso

Per determinare il punteggio utilizzare i dati sul peso relativi a 1 mese, se disponibili. Utilizzare i dati su 6 mesi solo in mancanza dei dati sul peso relativi a 1 mese. Utilizzare i punti indicati sotto per il punteggio relativo alla variazione di peso e aggiungere un punto extra se il paziente ha perso peso nelle ultime 2 settimane. Inserire il punteggio totale nella Sezione 1 del Scored Patient-Generated Subjective Global Assessment-PG-SGA.

Calo ponderale in 1 mese	Punti	Calo ponderale in 6 mesi
10 % o superiore	4	20 % o superiore
5 - 9,9 %	3	10 - 19,9 %
3 - 4,9 %	2	6 - 9,9 %
2 - 2,9 %	1	2 - 5,9 %
0 - 1,9 %	0	0 - 1,9 %

Punteggio numerico Scheda 1 ☐

Punteggio cumulativo delle sezioni da 1 a 4 (Fare riferimento al lato 1) ☐ **A**

5. Scheda 2 - La malattia e la sua relazione con i requisiti nutrizionali:

Il punteggio è ottenuto aggiungendo 1 punto per ciascuna delle condizioni seguenti:

☐ Cancro	☐ Presenza di decubiti, ferite aperte o fistole
☐ AIDS	☐ Presenza di traumi
☐ Cachessia polmonare o cardiaca	☐ Età superiore a 65 anni
☐ Insufficienza renale cronica	

Altre diagnosi significative (specificare) _____

Stadio della malattia primaria (cerchiare, se noto o pertinente) I II III IV Altro _____

Punteggio numerico ricavato dalla Scheda 2 ☐ **B**

6. Scheda 3 - Fabbisogno metabolico

Il punteggio relativo allo stress metabolico è determinato da una serie di variabili che notoriamente aumentano il fabbisogno proteico e il catabolismo. Nota: dai un punteggio alla intensità della febbre o alla sua durata, a seconda di quello che sia maggiore. Il punteggio è cumulativo, quindi un paziente con febbre a 38,9°C (3 punti) per < 72 ore (1 punto) in trattamento cronico con 10 mg di prednisone (2 punti), per questa sezione otterrebbe un punteggio cumulativo pari a 5 punti.

Stress	nessuno (0)	basso (1)	moderato (2)	elevato (3)
Febbre	assenza di febbre	> 37,2 e < 38,3	≥ 38,3 e < 38,8	≥ 38,8 °C
Durata della febbre	assenza di febbre	< 72 ore	72 ore	> 72 ore
Corticosteroidi	nessuna assunzione di corticosteroidi	basse dosi (< 10 mg di equivalenti del prednisone/die)	dosi moderate (≥ 10 mg e < 30 mg di equivalenti del prednisone/die)	alte dosi (≥ 30 mg di equivalenti del prednisone/die)

Punteggio numerico ricavato dalla Scheda 3 ☐ **C**

7. Scheda 4 - Esame obiettivo

L'esame comprende una valutazione soggettiva di 3 aspetti della composizione corporea: grasso, muscolo e liquidi. Essendo soggettiva, ciascun aspetto dell'esame è classificato per gradi. Il deficit o la perdita muscolare influisce maggiormente sul punteggio rispetto al deficit/perdita di grasso. Definizione delle categorie: 0 = nessuna anomalia, 1+ = lieve, 2+ = moderato, 3+ = grave. La valutazione del deficit per queste categorie non è cumulativa, ma è utilizzata per valutare il grado del deficit (o la presenza di liquidi in eccesso) dal punto di vista clinico.

Stato muscolare	0	1+	2+	3+
tempite (muscolo temporale)				
clavicole (pettorali e deltoidi)				
spalle (deltoidi)				
muscoli interossei				
scapola (grande dorsale, trapezio, deltoidi)				
coscia (quadricepti)				
polpaccio (gastrocnemio)				

Valutazione globale dello stato muscolare 0 1+ 2+ 3+

Depositi di grasso

0	1+	2+	3+
corpi adiposi periculerari			
piega cutanea del tricipite			
strato di grasso sulle costole inferiori			

Valutazione globale dei depositi di grasso 0 1+ 2+ 3+

Stato di idratazione

0	1+	2+	3+
edema del caviglie			
edema sacrale			
ascite			

Valutazione globale dello stato di idratazione 0 1+ 2+ 3+

Punteggio numerico ricavato dalla Scheda 4 ☐ **D**

Scheda 5. Valutazione globale delle categorie del Scored PG-SGA

Categoria	Stadio A	Stadio B	Stadio C
Peso	Buono stato di nutrizione. Nessuna perdita di peso OPPURE recente aumento di peso non-fluido.	Moderata o spessa malnutrizione. Perdita < 5% in 1 mese (< 10% in 6 mesi) OPPURE Perdita progressiva di peso.	Grave malnutrizione. Perdita > 5% in 1 mese (> 10% in 6 mesi) OPPURE Perdita progressiva di peso.
Appeto nutrizionale	Nessun deficit OPPURE Recente e significativo miglioramento.	Consistente riduzione dell'introito alimentare.	Grave deficit nell'introito alimentare.
Stato di scarso apporto nutrizionale (NIS)	Nessun deficit OPPURE Recente e significativo miglioramento che consente un apporto nutrizionale adeguato.	Presenza di sintomi ad impatto nutrizionale (sezione 3 del PG-SGA).	Presenza di sintomi ad impatto nutrizionale (sezione 3 del PG-SGA).
Funzionalità	Nessun deficit OPPURE Recente e significativo miglioramento.	Moderato deficit funzionale OPPURE Recente peggioramento.	Grave deficit funzionale OPPURE Recente peggioramento.
Esame fisico	Nessun deficit OPPURE deficit cronico, ma con un recente miglioramento clinico.	Evidenza di perdita della massa muscolare da lieve a moderata e/o del tono muscolare alla palpazione e/o perdita del grasso sottocutaneo.	Chiaro segno di malnutrizione (ad es., grave perdita di massa muscolare, grasso, possibile edema).

Raccomandazioni per il triage nutrizionale: il punteggio cumulativo viene utilizzato per definire specifici interventi di gestione nutrizionale che comprendono l'educazione del paziente e della famiglia, il controllo della sintomatologia inclusa l'intervento farmacologico, e un idoneo intervento con nutrienti (alimenti, integratori, triage enterale o parenterale).

L'intervento nutrizionale di prima linea include il controllo ottimale dei sintomi.

Triage basato sul punteggio del Scored Patient-Generated Subjective Global Assessment PG-SGA:

0-1 Nessuna necessità di intervento in questa fase. Rivalutazione nutrizionale periodica in corso di trattamento.

2-3 Educazione del paziente e della famiglia a cura del dietista, dell'infermiere o di altro specialista con intervento di tipo farmacologico in base all'indagine sulla sintomatologia (Scheda 3) e i valori di laboratorio a seconda dei casi.

4-5 È necessario l'intervento di un dietista, condotto da un'infermiere o dal medico in base alla sintomatologia (Scheda 3).

≥ 9 Indica la necessità immediata di un migliore controllo dei sintomi e/o opzioni di intervento per l'apporto di nutrienti.

©FD Ottery 2005, 2006, 2015 v03.22.15
Italy 15-007 v03.10.18
E-mail: faithotterymdphd@aol.com o info@pt-global.org

Allegato IX Tabella riassuntiva dell'articolo principale: *Nutritional Interventions to Improve Clinical Outcomes in Ovarian Cancer: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials*, Rinninella et al. (2019)

Autori, anno	Disegno di studio	Obiettivo	Campione, criteri di inclusione ed esclusione	Intervento	Outcome	Risultati
Rinninella et al. (2019)	Revisione sistematica (di RCT) inclusi cross-over e disegni paralleli)	Esaminare l'impatto di diversi tipi di interventi nutrizionali sugli esiti clinici nelle pazienti con cancro ovarico	<u>Campione</u> : Le pazienti con una diagnosi istologica di cancro ovarico epiteliale che abbiano completato o meno il trattamento primario (chirurgia, chemioterapia) con qualsiasi stato nutrizionale (ben nutrito, malnutrito, a rischio di malnutrizione) con almeno 18 anni di età. Sono stati presi in considerazione anche studi con pazienti con altri tumori ginecologici (a causa del numero limitato di studi).	Studi con interventi nutrizionali, tra cui valutazione nutrizionale, consulenza nutrizionale, alimenti o bevande supplementari, alimenti arricchiti, integratori alimentari per via orale, alimentazione per via enterale o parenterale durante la chemioterapia o durante il periodo perioperatorio.	A. sopravvivenza globale B. durata della degenza ospedaliera (LOS) C. risultati clinici post-operatori D. complicanze a seguito di interventi chirurgici e/o chemioterapia E. l'antropometria F. qualità della vita (QoL)	Per i risultati allegato X.

Allegato X Risultati dell'articolo principale: *Nutritional Interventions to Improve Clinical Outcomes in Ovarian Cancer: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials*, Rinninella et al. (2019)

	Autori, anno	Intervento	Confronto	Risultato	P-value
A. SOPRAVIVENZA GLOBALE	Celik et al. (2009)	immunonutrizione enterale (IEN)	nutrizione enterale standard (NE)	No differenze significative in termini di tasso di mortalità tra i due gruppi	$p > 0,05$
	Pearl et al. (1998)				$p = 0,001$
	Minig et al. (2009a)	alimentazione orale precoce (EOF): dieta con liquidi chiari	alimentazione orale tradizionale (TOF): niente per bocca fino alla ripresa della normale funzione intestinale/presenza di suoni intestinali, passaggio di feci o flato	LOS più breve in pazienti che ricevono EOF	$p = 0,022$
	Minig et al. (2009b)				$p = 0,006$
B. LOS	Cutillo et al. (1999)	EOF: dieta chiara-fluida, passando a una dieta semiliquida senza fibre entro le 24 ore	decompressione nasogastrica seguita da alimentazione al primo passaggio di flato	LOS postoperatoria significativamente più breve nel gruppo EOF	$p < 0,05$
	Baker et al. (2015)	alimentazione enterale (NE) precoce post-operatoria	dieta orale standard	Nessuna differenza significativa	
	Pearl et al. (2002)	EOF: dieta con liquidi chiari	EOF: dieta regolare	LOS simile tra i due gruppi	
	Celik et al. (2009)	immunonutrizione enterale (IEN)	nutrizione enterale standard (NE)	LOS era significativamente più breve nelle pazienti IEN	$p < 0,05$
	Ertas et al. (2013)	uso di gomme da masticare	gruppo di controllo	LOS è stata significativamente ridotta nelle pazienti che hanno masticato la gomma	$p < 0,001$
	Güngördük et al. (2017)	consumo di caffè	gruppo di controllo	Riduzione della LOS nel gruppo che consuma il caffè durante il periodo post- operatorio	$p = 0,003$

C.
RISULTATI CLINICI POST-OPERATORI

C.
 RISULTATI CLINICI POST-OPERATORI

Pearl et al. (1998)	EOF: precoce dieta con liquidi chiari	↑ l'incidenza della nausea post-operatoria	43,5%	24,3%	Recupero più veloce della funzione intestinale postoperatoria in termini di tempo per i suoni intestinali e di tempo per il flato nella EOF	Incidenza della nausea era quasi il doppio nel gruppo EOF rispetto a TOF	$p = 0,006$
		frequenza vomito simile in entrambi i gruppi					
	↑ recupero più veloce della funzione intestinale postoperatori a	↓ tempo prima della dieta solida tollerata		TOF: niente per bocca fino alla ripresa della normale funzione intestinale			
Minig et al. (2009a)							
Minig et al. (2009b)		frequenza vomito simile in entrambi i gruppi				Richiesta di farmaci analgesici e antiemetici simili tra i due gruppi	
		↓ tempo prima della dieta solida tollerata					
Pearl et al. (2002)	EOF: dieta con liquidi chiari		EOF: dieta regolare		Dati simili tra i due gruppi		
	tempo di sviluppo dei suoni intestinali		1,2 ± 0,5 giorni				
	tempo passaggio dell'flato		2,8 ± 1,4 giorni				
	l'incidenza di nausea/vomito						
Cutillo et al. (1999)	EOF: dieta chiara-fluida, passando a una dieta semiliquida senza fibre entro le 24 ore		decompressione nasogastrica seguita da alimentazione al primo passaggio di flato		↓ disagio postoperatorio + recupero più rapido per il gruppo EOF		
	risoluzione ileo postoperatorio più veloce				$p < 0,01$		
	ritorno più rapido a dieta regolare		3 giorni		5 giorni		
	(↓) tempo primo passaggio di feci		3 giorni		4 giorni		
	(↓) tempo primo passaggio di flato		2 giorni		3 giorni		
Feng et al. (2008)	dieta semiliquida seguita da una dieta regolare iniziate 6 ore dopo l'operazione		da una dieta con liquidi chiari a una dieta semiliquida a una dieta regolare iniziate 6 ore dopo l'operazione		No differenze significative nel vomito, nel tempo di sviluppo del suono intestinale e nel passaggio del flato		
	↑ incidenza nausea		17 pazienti		7 pazienti		$p = 0,008$
	(↓) tempo più breve nella ripresa regolare della dieta				Riduzione significativa nel tempo di ripresa regolare della dieta e aumento significativo nell'incidenza di nausea nel gruppo della dieta semiliquida		$p = 0,000$
Ertas et al. (2013)	uso di gomme da masticare		gruppo di controllo		Strumenti adiuvanti per migliorare la motilità intestinale (primo movimento intestinale, flato, tempo di defecazione) e la capacità di tollerare il cibo		
	↓ richiesta di analgesici e antiemetici						
Güngördük et al. (2017)	consumo di caffè		gruppo di controllo				

D. COMPLICAZIONI POSTOPERATORIE	Pearl et al. (1998)	EOF: dieta con liquidi chiari		TOF: niente per bocca fino alla ripresa della normale funzione intestinale/presenza di suoni intestinali, passaggio di feci o flato		Differenza non significativa nell'incidenza di complicazioni generali, infettive o intestinali	
	Minig et al. (2009a)	EOF: dieta con liquidi chiari		TOF: niente per bocca fino alla ripresa della normale funzione intestinale		Complicanze postoperatorie generali significativamente più elevate nei pazienti che hanno ricevuto TOF	
	Minig et al. (2009b)	17%		39%		$p = 0,003$	
		3%		↑ complicanze infettive postoperatorie		$p = 0,017$	
		1%		↑ comparsa di ileo postoperatorio		Non statisticamente significativo	
		0 pazienti		riammissione (per la sindrome febbrile e l'ileo postoperatorio)		2 pazienti	
	Celik et al. (2009)	immunonutrizione enterale (IEN)		nutrizione enterale standard (NE)		Riduce le complicanze postoperatorie aumentando la risposta immunologica	
	Ertas et al. (2013)	uso di gomme da masticare		gruppo di controllo			
				↑ l'insorgenza di sintomi per ileo lievi		$p = 0,004$	
E. L'APPORTO DIETETICO E LE MISURE ANTROPOMETRICHE	Baker et al. (2015)	alimentazione enterale (NE) precoce post-operatoria		dieta orale standard		Nessuna differenza significativa nell'assunzione di proteine ed energia e nell'aumento di peso	
	Cohen et al. (2018)	dieta raccomandata dall' <i>American Cancer Society</i> (ACS): moderato-alto contenuto di carboidrati, alto contenuto di fibre, basso contenuto di grassi		dieta chetogenica (KD)			
		composizione corporea:		38,0 kg		↓ massa grassa totale regolata	
		3,3 kg		↓ androide		3,0 kg	
	Paxton et al. (2012)	basso contenuto di grassi / alto contenuto di fibre (LFHF)		concentrati di succo di frutta e verdura (FVJC)		No variazioni significative di peso tra i due gruppi	
		↑ apporto di fibre		+5,2 g/giorno		$p < 0,05$	
		↑ porzioni giornaliere di succo di frutta		+0,9 porzioni/giorno		Miglioramento significativo nel gruppo LFHF	
		↑ porzioni giornaliere di verdure		+1,3 porzioni/giorno		$p < 0,05$	

F. QoL	Baker et al. (2015)	alimentazione enterale (NE) precoce post-operatoria	dieta orale standard		
	Minig et al. (2009a)	EOF: dieta con liquidi chiari			
	Minig et al. (2009b)	punteggi di dolore e QoL non differivano significativamente tra i gruppi	TOF: niente per bocca fino alla ripresa della normale funzione intestinale	Non ha migliorato significativamente il benessere delle pazienti rispetto agli standard di cura	
	Paxton et al. (2012)	basso contenuto di grassi / alto contenuto di fibre (LFHF)	concentrati di succo di frutta e verdura (FVJC)	No differenze significative nella QoL relativo alla salute tra i due gruppi	
	Cohen et al. (2018)	dieta raccomandata dall'ACS	dieta chetogenica (KD)	KD è fattibile per le pazienti con cancro ovarico e può fornire diversi benefici che migliorano la QoL	
			(↑) migliorato la percezione dello stato fisico funzionale		$p < 0,05$
			(↓) ridotto il desiderio di cibo amidaceo e di grassi da fast food		$p < 0,05$
	Bauersfeld et al. (2018)	digiuno a breve termine (STF) di 60h (36h prima a 24h dopo il trattamento chemioterapico) durante i primi 3 dei 6 trattamenti chemioterapici programmati, successivamente dieta mediterranea standard durante gli ultimi 3 trattamenti chemioterapici programmati	dieta mediterranea standard durante i primi 3 dei 6 trattamenti chemioterapici programmati, successivamente STF di 60h (36h prima a 24h dopo il trattamento chemioterapico) durante gli ultimi 3 trattamenti chemioterapici programmati	STF ha un effetto benefico sulla QoL e sulla fatigue durante la chemioterapia	

Allegato XI Tabella riassuntiva del secondo articolo: *Peri-operative oral immunonutrition in malnourished ovarian cancer patients assessed by the nutritional risk screening*, Hertlein et al. (2018)

Autori, anno	Disegno di studio	Obiettivo	Campione, criteri di inclusione ed esclusione	Intervento	Outcome	Risultati
Hertlein et al. (2018)	Studio prospettico	Determinare se l'immuninutrizione peri-operatoria può diminuire le complicanze e la durata della degenza (LOS) nelle pazienti malnutrite con cancro ovarico	<u>Gruppo intervento</u> : Tutte le pazienti che erano sospette di stadio avanzato di cancro ovarico prima dell'intervento chirurgico (prima della diagnosi istopatologica), sono state valutate utilizzando la scala NRS-2002. In totale sono state incluse 35 pazienti con sospetto di cancro ovarico prima dell'intervento chirurgico. Dopo la chirurgia, sette pazienti sono state escluse a causa dei risultati istopatologici diversi dal cancro ovarico, lasciando 28 pazienti con cancro ovarico primario.	Dieta immunomodulante orale (IMD, <i>oral immune-modulating diet</i>) per 5 giorni prima dell'intervento e almeno 5 giorni dopo l'intervento, assumendo tre porzioni al giorno del prodotto Impact® (una porzione di 237ml contiene 4,3g di arginina, 430mg di nucleotidi e 1,2g di acidi grassi omega-3 eicosapentaenoico/do cosaesaenoico).	A. durata della degenza ospedaliera (LOS) B. complicanze (a) infettive e (b) non-infettive durante la degenza ospedaliera C. compliance dei pazienti nel gruppo di intervento riguardo l'assunzione della dieta immunomodulante orale (IMD) - Impact®	(A) Nel gruppo di intervento la LOS è stata di 18 giorni, indicando una permanenza più lunga rispetto al gruppo di controllo con 15 giorni ($p = 0,299$) (B) Per quanto riguarda il numero totale di complicanze (infettive e non-infettive) durante il ricovero, il tasso di complicanze nel gruppo di intervento ($n = 12$; 42,9%) è stato approssimativamente uguale a quello del gruppo di controllo ($n = 8$; 42,1%). (a) nelle complicanze infettive si riscontra un effetto positivo dell'immunonutrizione, di cui è stato osservato nel gruppo di intervento in tasso di complicanze infettive (21,4%) inferiore rispetto

		<u>Criteri di inclusione:</u> ≥ 18 anni di età; disposte e in grado di dare il loro consenso scritto; punteggio scala NRS ≥ 3 <u>Gruppo di controllo:</u> 19 pazienti malnutrite con cancro ovarico di un precedente studio (Hertlein et al., 2014) dello stesso gruppo di studio che erano stati trattati senza alcun supporto nutrizionale additivo (dieta clinica/nutrizione standard) valutato tra dicembre 2011 e marzo 2013.		al gruppo di controllo (26,3%), ma non significativo ($p = 0,698$) (C) Hanno definito "ottimale" 12-15 porzioni di Impact®; "sufficiente" 8-11 porzioni e "insufficiente" sette porzioni e meno. La compliance preoperatoria è del 78,6% dei pazienti che hanno assunto la IMD in quantità ottimale e sufficiente. Mentre dopo l'intervento, solo otto pazienti (28,6%) sono stati in grado di assumere la IMD in quantità ottimale e sufficiente. Motivi principali per interrompere l'assunzione della IMD nel post-operatorio sono stati "problemi di motivazione" (52,6%), "nausea o vomito" (36,8%), "scarso appetito" (5,3%) e "troppo dolce" (10,5%). In caso di gravi problemi di subocclusione intestinale, è stato necessario interrompere l'applicazione orale di IMD e passare alla nutrizione parenterale.
--	--	---	--	--

Allegato XII Tabella riassuntiva del terzo articolo: *The impact of total parenteral nutrition on postoperative recovery in patients treated for advanced stage ovarian cancer*, Mendivil et al. (2016)

Autori, anno	Disegno di studio	Obiettivo	Campione, criteri di inclusione ed esclusione	Intervento	Outcome	Risultati
Mendivil et al. (2016)	Studio retrospettivo	Analizzare i risultati delle pazienti con cancro ovarico in stadio avanzato che si sono sottoposte ad un intervento chirurgico di debulking e ad un intervento di resezione intestinale clinicamente definita prima di iniziare la TPN o la gestione conservativa in un ospedale terziario da un	<u>Campione:</u> Le pazienti con stadio avanzato di tumore epiteliale ovarico, tube di Falloppio e cancro peritoneali primari che si sono sottoposte a chirurgia citoriduttiva (ottimale ≤ 1 cm, subottimale ≥ 1 cm) che incorporavano una resezione intestinale (ad esempio, sigmoide resezione o resezione rettosigmoide con colectomia prossimale). <u>Criteri di inclusione:</u> documentazione completa e documentata, che comprendeva il decorso intraoperatorio e	Pazienti con cancro ovarico trattate con la nutrizione parenterale totale (TPN) confrontate con una gestione conservativa.	A. livelli di albumina sierica preoperatoria B. giorni fino al passaggio del flato o al ripristino della funzione intestinale C. giorni postoperatori fino all'inizio della TPN D. durata media della TPN E. numero e la gravità delle complicanze postoperatorie (ad es. fistola, infezione,	Sono stati selezionati 147 soggetti per questo studio, di cui 69 hanno ricevuto una TPN e 78 una gestione conservativa. (A) I livelli di albumina preoperatori erano 2,22 g/dL per il gruppo TPN e 2,97 g/dL per il gruppo di gestione conservativa ($p < 0,001$). (B) Il tempo medio per il ripristino della funzione intestinale o del flato era di 5,77 giorni per gruppo TPN e 4,70 giorni nel gruppo conservativo ($p < 0,001$). (C)(D) Nei pazienti TPN, il tempo medio per avviare l'intervento nutrizionale è stato di 1,99 giorni e la durata del trattamento è stata di 3,68 giorni. (E) Nel gruppo TPN, come complicazioni è stato identificato un ostruzioni dell'intestino tenue (n=2), perforazione dell'intestino tenue (n=1), fistola entero-cutanea (n=1) e infezione del sito chirurgico o della ferita

	singolo gruppo di oncologi ginecologi.	postoperatorio del soggetto (ad es. stato di funzionamento dell'intestino, complicanze). <u>Criteri di esclusione:</u> pazienti con tumore ovarico che avevano un tumore non in stadio avanzato, una diagnosi di tumore ovarico in stadio I/II o una diagnosi di tumore non ovarico; non si sono sottoposti ad un debulking chirurgico primario (cioè hanno iniziato una chemioterapia neo-adiuvante) o ad una procedura che non prevedeva un intervento chirurgico intestinale; non a disposizione adeguate registrazioni di trattamento e sorveglianza del paziente		ostruzione intestinale) F. durata della degenza ospedaliera (LOS) G. numero di riammissioni	(n=2). Nel gruppo di gestione conservativa, è stato diagnosticato delle infezioni da sito chirurgico (n=2) e una piccola perdita anastomotica (n=1). (F) La durata media della degenza ospedaliera è stata di 7,14 giorni per il gruppo di gestione conservativa e 11,46 giorni per i soggetti TPN ($p < 0,001$). (G) Nel gruppo TPN, 4/6 pazienti con complicazioni postoperatorie sono stati riammessi, mentre 3/3 soggetti di gestione conservativa sono stati riammessi. Inoltre, hanno analizzato l'impatto del tipo di chirurgia intestinale, i giorni fino al ripristino del flato o dell'intestino, l'uso di TPN, i livelli di albumina preoperatori e numero di complicazioni postoperatorie durante il ricovero in ospedale. Il modello ($R^2 = 0,2355$) indicava che livelli di albumina più bassi ($p = 0,009$), l'uso di TPN ($p = 0,013$) e un numero maggiore di complicazioni ($p < 0,001$) erano indicatori prognostici per una maggiore permanenza in ospedale.
--	---	--	--	--	--

Allegato XIII Tabella riassuntiva del quarto articolo: *Parenteral nutrition for patients with advanced ovarian malignancy*, Madhok et al. (2011)

Autori, anno	Disegno di studio	Obiettivo	Campione, criteri di inclusione ed esclusione	Intervento	Outcome	Risultati
Madhok et al. (2011)	Revisione retrospettiva	Determinare il modello di prescrizione della nutrizione parenterale (NP) in pazienti con tumore dell'ovaio in stadio avanzato nel contesto di un grande ospedale universitario, con lo scopo di identificare i sottogruppi in cui l'uso della NP era appropriata o meno, e quindi informare la pratica di prescrizione.	<u>Campione</u> : Le pazienti che sono state ricoverate con una diagnosi di tumore ovarico diffuso (stadio IIIc o IV e avevano precedentemente ricevuto una chemioterapia con o senza chirurgia citoriduttiva) e che hanno indicazioni per la NP. Sono stati analizzati i dati sulla demografia della paziente, lo stadio della malattia, la gestione clinica, i dettagli della prescrizione della NP, le complicazioni legate alla NP e la sopravvivenza della malattia.	Somministrazione della NP	A. stato di performance – qualità della vita e benessere generale (punteggio dell'OMS) B. durata mediana della somministrazione della NP C. sopravvivenza globale mediana D. somministrazione della NP appropriata	Sono stati identificati un totale di 65 pazienti, di cui 53 con malattia ricorrente e 13 di nuova diagnosi. (A) La maggior parte dei pazienti (n=43, 66%) ha avuto un buono stato di performance dell'OMS. (B) La durata mediana della somministrazione della NP è stata di 10 (5-19) giorni. (C) La sopravvivenza globale mediana, dal giorno di inizio della NP, è stata di 112 (30-365) giorni. (D) Il campione è stato suddiviso in 3 sottogruppi: (1) Sottogruppo I (morto o il trattamento è stato ritirato quando in NP): composto da 18 (28%) pazienti che hanno ricevuto NP per una mediana di 5 (2-11) giorni. La maggior parte di questi (n = 13, 72%) aveva un'ostruzione

					intestinale terminale correlata alla malattia. 17 (95%) avevano una scarsa performance. La sopravvivenza mediana è stata di 12 (6-28) giorni. (2) Sottogruppo II (nutrizione enterale ristabilita): composto da 40 (61%) pazienti. La durata mediana della somministrazione della NP è stata di 10 (6-17) giorni. L'indicazione più comune della NP era l'ileo prolungato (n = 25, 63%). 35 (88%) pazienti avevano un buono performance status. La sopravvivenza mediana è stata di 264 (96-564) giorni. (3) Sottogruppo III (nutrizione parenterale domiciliare (NPD)): composto da sette pazienti. Quattro (58%) pazienti avevano la sindrome dell'intestino corto e tre (42%) l'ostruzione intestinale terminale. Tutti i pazienti avevano un buono performance status. La durata mediana della somministrazione della NP e della sopravvivenza è stata di 241 (90-305) giorni.
--	--	--	--	--	---

Allegato XIV Sintesi relativa agli *outcome* nei quattro articoli per l'analisi critica

Autori, anno	Outcome													
	Sopravvivenza		Durata della degenza ospedaliera (LOS)	Complicazioni post-operatorie	L'antropometria	Compliance	Livelli di albumina sierica pre-operatoria	Risultati clinici post-operatori	Numero di riammissioni	Stato di performance		Somministrazione NP		
	globale	libera da progressione (PFS)						(p.es., giorni fino al passaggio del flato o al ripristino della funzione intestinale...)		Benessere	Qualità della vita (QoL)	durata media	appropriata	giorni postoperatori fino all'inizio della TPN
Rinninella et al. (2019)	X	(X)	X	X	X			X			X			
Hertlein et al. (2018)			X	X		X								
Mendivil et al. (2016)			X	X			X	X	X			X		X
Madhok et al. (2011)	X									X		X	X	

Come unico autore di questa Tesi di Laurea rispondo del contenuto ai sensi di legge sul diritto d'autore. Dichiaro di aver elaborato personalmente la suddetta opera nel rispetto delle vigenti disposizioni sul diritto d'autore e del Codice Civile.

Data e Firma

Ringraziamenti

Un sentito ringraziamento a tutte le persone che mi hanno permesso di arrivare fino a qui e di portare a termine questo lavoro di tesi.

Prima di tutto vorrei ringraziare il mio relatore, il Dott. Kob e la mia correlatrice, la Dott.ssa Favari, che mi hanno supportato fin dall'inizio, passo dopo passo e, soprattutto, per il grandissimo aiuto e tutte le conoscenze trasmesse durante questo periodo.

Un ringraziamento molto speciale va alla mia famiglia. Ai miei genitori senza i quali non avrei mai potuto intraprendere questo percorso di studi. Hanno creduto in me e aiutato nelle situazioni difficili standomi sempre vicini e spronandomi a dare il meglio di me e credere in me stessa.

A mia sorella per il supporto e vicinanza dimostratami in questi anni.

Ai miei nonni che mi hanno sempre sostenuto e fatto sentire fiero per il percorso che ho intrapreso.

Ringrazio di cuore anche il mio ragazzo Claudio, che non ha mai dubitato di me, sostenuto in tutto e per tutto quello che facevo e mi ha sempre dato la forza per continuare, sempre presente e con le parole giuste per motivarmi.

Non posso fare a meno di ringraziare le mie amiche che mi hanno accompagnato in questi tre anni di università, con cui ho condiviso un'esperienza indimenticabile. Le ringrazio per tutto il sostegno che mi hanno dato, per le risate e pianti fatti in compagnia, le gioie e fatiche condivise, i traguardi raggiunti.

Inoltre, ringrazio tutti coloro che hanno partecipato in qualche modo alla mia esperienza universitaria, in particolare tutti i tutor della Claudiana che mi hanno sempre aiutato a diventare un'infermiera e dato forza in questi anni.

