

Recommandations professionnelles

Nutrition chez le patient adulte atteint de cancer : orexigènes et autres médicaments anticachectisants

SFNEP oncology nutrition guidelines: Appetite stimulants and anti-cachexia treatment

Pascal Crenn*, le groupe de travail¹

EA 4497 (Université de Versailles Saint Quentin en Yvelines)-hôpital Raymond Poincaré (AP-HP), 104, boulevard Raymond-Poincaré, 92380 Garches, France

Disponible sur Internet le 20 novembre 2012

Groupe de travail :

- Patrick Bachmann, CRLCC Léon Bérard, 28, rue Laennec, 69008 Lyon, France ;
- René Jean Bensadoun, CHU de Poitiers, BP 577, 86021 Poitiers cedex, France ;
- Isabelle Besnard, CHU de Nice et faculté de médecine, université de Nice Sophia-Antipolis, 06202 Nice cedex 03, France ;
- Isabelle Bourdel-Marchasson, centre Henri-Choussat, hôpital Xavier-Arnoz, 33604 Pessac cedex, France ;
- Corinne Bouteloup, CHU de Clermont Ferrand, 58 rue Montalembert, 63000 Clermont Ferrand, France ;
- François Goldwasser, AP-HP, 27, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 750014 Paris, France ;
- Olivier Guérin, CHU de Nice et faculté de médecine, université de Nice Sophia-Antipolis, 06202 Nice cedex 03, France ;
- Xavier Hébuterne, CHU de Nice et faculté de médecine, université de Nice Sophia-Antipolis, 06202 Nice cedex 03, France ;
- Paule Latino-Martel, INRA, CRJ, bâtiment 400, 78352 Jouy-en-Josas cedex France
- Jocelyne Meuric, Institut Curie 26, Rue D'Ulm, 75005 Paris, France ;
- Françoise May-Levin, Ligue Nationale contre le cancer, 14, rue Corvisart, 75013 Paris, France ;
- Mauricette Michallet, centre hospitalier Lyon-Sud, 165, chemin du Grand-Revoyet, 69495 Pierre Benite cedex, France ;
- Pierre Senesse, CRLCC Val d'Aurelle, 208, avenue des Apothicaires, parc Euromédecine, 34298 Montpellier cedex 5, France ;

- Marie Paule Vasson, CRLCC Jean Perrin 58, rue Montalembert BP 392, 63000 Clermont Ferrand, France.

Groupe de relecture :

- les groupes coopérateurs sollicités étaient :
 - la Fédération française de cancérologie (FFCD),
 - le Groupe coopérateur multidisciplinaire en oncologie (GERCOR),
 - le Groupe de radiothérapeutes et oncologues tête et cou (GORTEC),
 - l'Interclan des centres de lutte contre le cancer (CLCC),
 - la Société française d'accompagnement et de soins palliatifs (SFAP),
 - la Société francophone de nutrition clinique et métabolisme (SFNEP),
 - la Société française de radiothérapie oncologique (SFRO) ;
- nous remercions tout particulièrement les personnes suivantes pour leurs commentaires :
 - Florence Boranian, diététicienne (Saint-Joseph, Paris),
 - Didier Cupissol, oncologue (Centre Val d'Aurelle, Montpellier),
 - Nicolas Flori, gastro-entérologue (Centre Val d'Aurelle, Montpellier),
 - Laurence Garin, gastro-entérologue (PSPH, Rennes),
 - Renaud Garrel, chirurgien (CHU, Montpellier),
 - Chloé Janiszewski, diététicienne (Centre Val d'Aurelle, Montpellier),
 - Guillemette Laval, soins palliatifs (CHU, Grenoble),
 - Stéphane Lopez, médecin généraliste en radiothérapie (APHP, La Pitié-Salpêtrière),
 - May Mabro, oncologue (CHU, hôpital Foch, Suresnes),
 - André Petit, nutritionniste (CHU, Rouen),

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : pascal.crenn@rpc.aphp.fr

¹ Pour la Société francophone de nutrition clinique et métabolisme, <http://www.sfnep.org/>.

- Yann Pointreau, chirurgien (CHU, Tours),
- Bruno Raynard, médecin gastro-entérologue et hépatologue (Villejuif, Paris),
- Florence Rollet-Trad, gériatre (Institut Curie, Paris),
- Valérie Royer-Garabige, diététicienne (Institut Curie, Paris).

1. Introduction

La prévalence de l'anorexie du patient cancéreux varie de 0 % à plus de 70 % selon les tumeurs [1]. Dans les cancers de l'estomac, de l'ovaire et du poumon, la prévalence de l'anorexie et de l'hypophagie dépasse 50 %. Elle est quasi-constante en situation phase palliative avancée et en fin d'évolution (phase terminale).

L'anorexie est liée à la fois à la tumeur (sécrétions de divers facteurs anorexiantes, localisation), aux divers traitements mais également à la dénutrition elle-même (syndrome anorexie-cachexie), avec implications de divers médiateurs (TNF- α IL-1, neuropeptides, hormones, etc.) [2]. L'anorexie et la réduction des ingesta peuvent également être liées à des symptômes mal contrôlés (douleur, état dépressif...) qui devront être systématiquement recherchés et pris en compte dans la prise en charge globale du patient. Aucun produit ne peut prétendre avoir une action sur l'ensemble des causes et voies impliquées, la ou les cibles d'action étant multiples. Un médicament est considéré comme ayant un effet orexigène quand il permet d'augmenter l'appétit (critère principal). Un certain nombre de produits ont également une action anabolisante et/ou anticatabolisante i.e. anticachectisante. La prévalence d'utilisation de ces produits en cancérologie est faible mais non précisément connue.

2. Recherche systématique et Sélection bibliographique

Les recommandations Standards Options Recommendations (SOR) publiées en 2000 sur les médicaments orexigènes en cancérologie ont constitué la base initiale de ce travail [3,4]. L'argumentaire a été revu et actualisé en tenant compte des nouvelles études. Une recherche des effets orexigènes, des effets indésirables et du bénéfice que pourrait en tirer les patients sur l'anorexie et la prise alimentaire (ingesta), le poids, l'évolution anthropométrique et de composition corporelle ainsi que biologique, la qualité de vie, la réponse aux traitements, les effets secondaires de certains traitements (comme les nausées et/ou les vomissements) a été réalisée en consultant la base de données Medline sur la période 2000–2012. Les mots-clés suivants ont été notamment utilisés : *appetite stimulants, anorexia/drug therapy, cachexia/drug therapy, appetite/neoplasm* ou *cancer*. Dans la majorité des études l'augmentation de l'appétit et des ingesta était jugée par autoévaluation subjective (questionnaire, échelle analogique visuelle). Les méta-analyses et les essais randomisés de phase II et III ont été sélectionnés en première intention. Certaines études non randomisées (phases I et II notamment) ont été sélectionnées lorsqu'aucune autre littérature n'était disponible.

Au total, 24 nouvelles références ont été sélectionnées sur un total de 356, dont 165 depuis 2000 :

- deux méta-analyses (Tableau 1) ;
- 21 études (11 prospectives randomisées de phase III, quatre essais de phases I ou II et six essais ouverts non randomisés) (Tableau 1) ;
- la revue générale de Yavuzsen et al. [5] publiée en 2005. Cette revue a colligé, à partir de l'ensemble de la base Medline, au total 55 essais randomisés contrôlés. Elle a inclus 3436 patients inclus dans 23 études pour l'acétate de mégésterol, 703 patients dans six études pour le médroxyprogestérone, 647 patients dans sept études pour les corticoïdes, 55 patients dans deux études avec la métoclopramide. Les autres produits étudiés étaient : le sulfate d'hydralazine (796 patients, cinq études), la cyproheptadine (344 patients, deux études), la pentoxifylline, la mélatonine, les stéroïdes anabolisants (nandrolone décanoate), les cannabinoïdes, l'interféron, les analogues de la ghréline.

3. Analyse de la littérature

3.1. Corticoïdes

Les corticoïdes agissent par stimulation centrale de l'appétit et indirectement par diminution de production de cytokines anorexiantes d'origine périphérique. La dexaméthasone, la prednisolone, la méthylprednisolone et la méthylprednisone ont été testées pour leurs effets orexigènes, et anabolisants, toujours en situation avancée ou palliative et à des posologies variables. Il faut d'emblée distinguer cette indication de celle où les corticoïdes sont par exemple utilisés en prophylaxie des nausées et vomissements de la chimiothérapie et non pour leur effet orexigène, qui n'ont pas été retenus pour cette analyse.

Les études concernant ces molécules sont les plus anciennes. Les études randomisées comparant corticoïdes et placebo sont au nombre de cinq entre 1974 et 1989 [6–10] et aucune étude randomisée récente n'a été retrouvée. Il existe également deux études prospectives randomisées corticoïdes versus acétate de mégésterol [11,12] dont une a comparé la prednisolone, l'acétate de mégésterol et le placebo [11] et l'autre la dexaméthasone, la fluoxymesterone et l'acétate de mégésterol [12]. Les effets sur l'appétit et le poids étaient identiques entre corticoïdes et acétate de mégésterol mais les corticoïdes étaient moins bien tolérés que le mégésterol (35 versus 25 % d'effets entraînant l'arrêt du traitement, $p=0,03$), en dehors des thromboses veineuses profondes (1 % versus 5 % pour l'acétate de mégésterol, $p=0,06$). Un essai randomisé de méthylprednisolone contre placebo, publié en 1989, malgré un effet favorable sur l'appétit et le « bien-être », objective une moins bonne survie chez les patients traités par méthylprednisolone (125 mg/j), par rapport au placebo, chez 403 patients en situation préterminale [10].

Les SOR de 2000 indiquent que les corticoïdes sont des médicaments à effet orexigène mais que l'analyse de la littérature ne permet pas de définir les conditions optimales de leur utilisation dans cette indication.

Depuis la publication des SOR, nous avons retrouvé deux études de faible qualité méthodologique. Une étude non randomisée contrôlée de niveau 4 publiée en 2008 dans les cancers du poumon (deux groupes de 30 patients) conclut que 8 mg de

Tableau 1
Méta-analyses et essais randomisés ou non sur les orexigènes en cancérologie publiés entre 2000 et 2012.

Références	Nature des traitements	Nombre de patients	Moment d'évaluation	Augmentation de l'appétit sous traitement (% de patients ou % augmentation [+])	Prise de poids (% de patients)	Niveau de preuve
<i>Méta-analyses</i>						
Pascual [24]	Acétate de mégestrol vs placebo	3887 (36 études)	Variable	Oui	Oui	1
Berenstein [25]	Acétate de mégestrol	4123 (30 études)	Variable	Oui	Oui	1
<i>Essais prospectifs randomisés phase III</i>						
Jatoi [19]	Dronabinol vs acétate de mégestrol	469	2 mois	Oui	11 % (mégestrol)	1
Ulutin [20]	Acétate de mégestrol (160 vs 320 mg/j)	119	3 mois	Oui	Oui (360 > 160 mg)	2
Navari [21]	Mégestrol vs mégestrol + olanzapine	80	2 mois	Oui (5 vs 64 %)	Oui (40 vs 84 %)	2
Jatoi [22]	EPA vs mégestrol et combinaison	421	1 mois	Oui (66 %)	Oui (5 à 15 %)	2
McQuellon [23]	Acétate de mégestrol vs placebo	56	12 semaines	Oui	Oui	2
Mantovani [18]	5 bras avec traitements variables	125	4 mois	Oui	±	4
Strasser [34]	Cannabis vs. d-9-THC vs. placebo	164	6 semaines	Non	Non	2
Gordon [38]	Thalidomide vs placebo	50	8 semaines	Non	Oui	2
Jatoi [35]	Étanercept vs placebo	63	1 mois	Non	Non	2
Jatoi [36]	Infleximab vs placebo	61	2 mois	Non	Non	2
Persson [40]	Mélatonine vs huiles de poisson	24	1 mois	Non	Oui (33 %)	4
<i>Essais phases I/II</i>						
Jeanfaivre [14]	Acétate de mégestrol + prednisolone	8	1 mois	Oui (+ 39 %)	Oui (+ 5 %)	4
Reichelman [37]	Mirtazapine	17	1 mois	Oui (24 %)	Oui (24 %)	4
Neary [41]	Ghreline	7	1 j	Oui (+ 28 %)	Non évaluable	4
Strasser [42]	Ghreline	21	7 j	Non	Non évaluable	4
<i>Essais non randomisés</i>						
Sarcev [13]	Dexaméthasone (avec la chimiothérapie)	30		Non	Non	4
Tomiska [27]	Acétate de mégestrol	22	8 semaines	Oui (95 % à 2 secondes)	±	4
Cerchietti [30]	Medroxyprogestérone + celecoxib	15	6 semaines	Oui	Non	4
Couluris [44]	Cyproheptadine ± acétate de mégestrol	66	6 semaines	Oui (75 %)	Oui (75 %)	4
Wilson [39]	Métoclopramide	48	12 semaines	±	Non	4
Jatoi [45]	Infleximab	4	8 semaines	Non	Non	4

dexaméthasone, administré uniquement lors de cure de chimiothérapie de trois jours, diminue la perte d'appétit mais n'augmente pas ce dernier per se alors qu'il y a diminution de la perte de poids mais non gain de poids [13]. Un essai de phase II de niveau 4 a étudié la combinaison mégestrol (320 mg/j) avec prednisolone (40 mg/j) chez huit patients ayant un cancer bronchique en situation palliative [14]. Les résultats montrent une augmentation des ingesta de près de 40 % en moyenne les deux premières semaines puis de 16 % les deux semaines suivantes avec une amélioration significative ($p=0,05$) du poids de 5,4 % à un mois. La faible qualité méthodologique de ces deux études (effectifs faibles) n'autorise cependant pas la formulation de conclusions supplémentaires par rapport à la littérature plus ancienne analysée dans les SOR [3,4].

Conclusion : les données de la littérature publiées depuis plusieurs décennies ont confirmé l'effet orexigène des corticoïdes [3,4]. Il est surtout observé un gain, variable, de poids par rétention hydrosodée et augmentation de tissu grasseux ainsi qu'une augmentation de la sensation de bien-être (effets euphorisants) [7,10], les principaux effets secondaires bien connus étant retrouvés dans ces essais (œdèmes, anxiété et

hyperglycémie). Les modalités de prescription (produit, dose, durée) restent imprécises. La surveillance des effets secondaires, qui réduisent le bénéfice espéré, est indispensable.

3.2. Progestatifs de synthèse

Les progestatifs de synthèse sont principalement utilisés dans les cancers du sein. L'effet orexigène et anabolisant pourrait s'expliquer par : un effet anti cytokines, un effet sur la différenciation des adipocytes, la possible stimulation du neuropeptide Y et la restauration du déficit en lipoprotéine lipase induit par le TNF-alpha, ce qui « protège » les adipocytes et la masse grasse de la lipolyse. De nombreuses études randomisées, en double insu, ont montré que ces médicaments (acétate de mégestrol et acétate de médroxyprogestérone) peuvent parfois stimuler l'appétit et entraîner une prise de poids (prédominant sur le tissu grasseux) [15]. Souvent, il existe également une diminution des nausées et des vomissements.

En termes de prise de poids, les résultats obtenus avec l'acétate de mégestrol (différentiel de 1,2 kg avec 1600 mg versus placebo à quatre semaines [16]) sont proches que ceux

obtenus avec l'acétate de médroxyprogestérone (différentiel de +0,9 kg à six semaines et de +2 kg à 12 semaines avec 500 mg deux fois par jour versus placebo [17]). La dose minimale d'acétate de méggestrol ayant prouvé son efficacité est de 160 mg/j, mais la dose optimale n'est pas déterminée. Les effets indésirables les plus fréquents sont les œdèmes et les thromboses veineuses (environ 5 %) et plus occasionnellement, les troubles digestifs, le pyrosis et le prurit.

3.2.1. Acétate de méggestrol (Mégace®)

Pour les conclusions des SOR de 2000 de nombreuses études randomisées (11 publiées entre 1990 et 1999) versus placebo ont été analysées, ainsi que deux versus corticoïdes (1994 et 1999) [11,12]. Ces études montrent un effet proche pour l'augmentation de l'appétit mais moins d'effets secondaires, en dehors des thromboses veineuses, qu'avec les corticoïdes [4]. Les posologies utilisées d'acétate de méggestrol étaient variables, de 160 à 1600 mg/j.

Les SOR de 2000 indiquent que l'acétate de méggestrol est un médicament à effet orexigène dont l'administration entraîne une amélioration significative de l'appétit et un effet bénéfique sur l'évolution pondérale du patient porteur d'un cancer. L'analyse de la littérature ne permettait cependant pas de définir la posologie optimale de leur utilisation. La posologie minimale ayant montrée une efficacité était de 160 mg/j pouvant, en cas d'échec, être portée à 480 mg/j sans argument de preuve de meilleure efficacité pour une posologie supérieure.

Depuis 2000, six nouvelles études randomisées ont été publiées [18–23] (Tableau 1). Les données de la littérature confirment que l'acétate de méggestrol induit une amélioration de l'appétit, de l'évolution pondérale et une prise de poids prédominant sur la masse grasse. Dans les tumeurs pulmonaires et des voies aérodigestives, une étude de phase III publiée en 2002 suggère que le méggestrol (800 mg/j) est supérieur au placebo (différentiel de perte de 4 kg en trois mois en faveur du méggestrol, amélioration significative de l'appétit à un et deux mois) [23], mais cette étude bien que randomisée, a inclus des groupes de patients hétérogènes dans les localisations et le pronostic. Dans toutes les études, les effets secondaires sont les œdèmes, l'augmentation du risque thromboembolique et l'insuffisance surrénale.

Les méta-analyses de Pascual et al. ainsi que celle de Berenstein et Ortiz (Cochrane) publiées respectivement en 2004 et 2005 [24,25], montrent que l'acétate de méggestrol augmente l'appétit et le poids, mais aucune conclusion ne peut être portée pour la qualité de vie. Trente études (4123 patients) ont été analysées dans la méta-analyse de la Cochrane [25]. Vingt et une études comparaient l'acétate de méggestrol à différentes doses avec un placebo, quatre comparaient différentes doses d'acétate de méggestrol à d'autres médicaments à effet orexigènes, deux comparaient l'acétate de méggestrol avec d'autres médicaments et un placebo, et trois comparaient différentes doses d'acétate de méggestrol. Pour la majorité des patients, malgré l'hétérogénéité des études, l'acétate de méggestrol comparé au placebo a engendré de façon significative une amélioration de l'appétit et une augmentation du poids. Il n'a cependant pas été possible de déterminer la dose optimale d'acétate de méggestrol. Dans une

des études de niveau 2, la qualité de vie (échelle EORTC-QLQ-C30) était améliorée au-delà de deux mois de traitement, par rapport au placebo (255 patients randomisés) à la dose de 320 mg/j [26], mais ces résultats ne sont pas confirmés dans les méta-analyses.

La dose d'acétate de méggestrol efficace reste encore mal déterminée. Une étude randomisée de niveau 4 (sans placebo) sur 119 patients atteints un cancer bronchique non à petites cellules a montré que la dose de 320 mg/j est plus efficace, au troisième mois, sur le poids, que celle de 160 mg/j [20], sans différence de toxicité. Cependant, l'effet ne s'est manifesté favorablement qu'après le deuxième mois avec une moindre perte de poids dans le groupe de patients qui a reçu 320 mg/j. Une nouvelle présentation sous forme de suspension orale (jusqu'à 840 mg peut être proposée) versus les comprimés à 160 mg est disponible dans certains pays [19,27], depuis 2008 aux États-Unis (Megace ES®), mais ne l'est pas à ce jour en France. L'intérêt pourrait être de faciliter la prise du produit.

Plusieurs études comparant l'acétate de méggestrol à d'autres produits non placebo ont été publiées depuis les SOR :

- une étude randomisée publiée en 2002 a comparé le dronabinol à l'acétate de méggestrol (800 mg/j), d'une part, et leur combinaison, d'autre part, chez 469 patients [19]. Le méggestrol s'est révélé plus efficace que le dronabinol, sans effet supérieur de la combinaison : 75 % versus 49 % ($p=0,0001$) pour l'amélioration appétit et 11 % versus 3 % pour la prise de poids ($p=0,02$) ;
- une étude randomisée de niveau 2 publiée en 2004 a comparé l'acide eicosapentanoïque (1,09 g deux fois par jour) à l'acétate de méggestrol (600 mg/j en suspension buvable) chez 121 patients [22]. Aucune différence n'a été observée sur l'amélioration de l'appétit (65 % versus 68 %) ;
- une étude randomisée de niveau 2 publiée en 2009 [21] a étudié l'effet de l'adjonction d'olanzapine (Zyprexa®) à l'acétate de méggestrol chez des patients atteints de cancer digestif avancés : 37 d'entre eux ont reçu du méggestrol et 39 ont reçu méggestrol et olanzapine. Les résultats à deux mois ont montré que l'amélioration du poids et de l'appétit a été significativement plus fréquente chez les patients qui ont reçu de l'olanzapine (33 patients versus 15 patients avaient une amélioration de leur poids de plus de 5 % et/ou de leur appétit sans toxicité sévère).

3.2.2. Acétate de médroxyprogestérone (Farlutal®)

L'acétate de médroxyprogestérone possède en France depuis 1998 une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour l'indication « traitement de moins de trois mois, pour ralentir et/ou atténuer la perte de poids et l'anorexie chez les patients atteints de cancer avancé et pour lesquels aucun traitement spécifique n'est envisagé avec une posologie recommandée de 500 à 1000 mg/j ». En pratique les posologies utilisées varient de 200 à 1500 mg/j.

Il existe moins d'études que pour l'acétate de méggestrol. Trois essais objectivent un effet favorable sur l'appétit [17,28,29] et deux essais montrent un effet favorable sur le poids [17,29].

Les SOR de 2000 indiquent que l'acétate de médroxyprogestérone est un médicament à effet orexigène dont l'administration entraîne une amélioration significative de l'appétit [3,4]. En revanche, l'effet sur l'évolution pondérale était mal déterminé. L'analyse de la littérature ne permettait cependant pas de définir la posologie optimale de leur utilisation, la dose minimale utilisée dans les études étant de 200 mg/j.

Depuis 2000, seules deux études ont réévalué ce produit dans des études de méthodologie discutable car non randomisées ou peu puissantes :

- l'étude de Cerchiatti et al. de niveau 4 a étudié la combinaison acétate de médroxyprogestérone (500 mg deux fois par jour), célécoxib (200 mg deux fois par jour), et complémentation orale pendant six semaines chez 50 patients ayant un adénocarcinome bronchique. Cette étude montre une amélioration de l'appétit et pour 13 patients une stabilisation du poids [30] ;
- l'étude de Mantavoni et al. de niveau 4 publiée en 2008 [18] est un essai de combinaison qui a porté sur 475 patients randomisés dans l'un des cinq bras suivant : acétate de médroxyprogestérone/acétate de mégésterol (bras 1), support nutritionnel avec de l'acide eicosapentanoïque, huile de poisson ayant expérimentalement une action anti-cachexiante (bras 2), L-carnitine (bras 3) ; thalidomide (bras 4) ou acétate de médroxyprogestérone/acétate de mégésterol, support nutritionnel, L-carnitine et thalidomide (bras 5). La durée du traitement était de quatre mois. Les résultats préliminaires sur 125 patients sont en faveur d'une combinaison thérapeutique (bras 3, 4 et 5) sur l'amélioration de la masse maigre mais cela reste à confirmer [18]. Un d'effet plus important antiasthénique a été observé dans les trois bras (i.e. 3, 4 et 5) recevant un traitement combiné par rapport aux bras 1 et 2.

3.3. Produits inefficaces selon les études publiées

Le sulfate d'hydrazine, la pentoxifylline, la nandrolone et le dronabinol sont des médicaments qui ont été évalués négativement dans la littérature il y a plus de dix ans. Les résultats négatifs sur les anticorps monoclonaux anti-TNF- α sont plus récents.

3.3.1. Le sulfate d'hydrazine

Le sulfate d'hydrazine n'est pas commercialisé en France. Trois études randomisées anciennes ont montré qu'il était inefficace en cancérologie, tant sur l'appétit que le poids, et de plus neurotoxique [4].

3.3.2. La pentoxifylline

La pentoxifylline est un produit anti-TNF- α et anti-IL1. Une étude randomisée négative a été publiée en 1995 [31] mais il n'y pas eu d'étude nouvelle depuis.

3.3.3. La nandrolone

La nandrolone est un androgène anabolisant qui n'est plus commercialisé en France. Les études sont anciennes et peu convaincantes [4,32]. Aucune étude n'a été publiée depuis 2000.

3.3.4. Le dronabinol

Le dronabinol (THC : delta-9-tétrahydrocannabinol = dronabinol) est un dérivé du cannabis qui n'est pas disponible en France. Il a une action antiémétique et antalgique. Les effets secondaires neuropsychologiques sont nombreux. Une étude de phase II avait suggéré que le dronabinol à la posologie de 2,5 mg deux fois/j, en présence d'une anorexie liée à un cancer avancé, entraînait une augmentation de l'appétit chez 13 patients sur 18 évaluable [33]. Cette substance est cependant moins efficace que l'acétate de mégésterol d'après une étude prospective randomisée sur 466 patients qui a comparé 2,5 mg de dronabinol versus 800 mg d'acétate mégésterol en suspension orale. Les résultats de ce travail ont montré une amélioration de l'appétit dans 49 % des cas dans le groupe dronabinol versus 75 % des cas dans le groupe mégésterol [19]. Le dronabinol n'avait pas d'effet sur le poids.

D'autres cannabinoïdes ont été testés. C'est le cas du cannabis dans la Cachexia study group [34], étude de phase III, qui a comparé THC (delta-9-tétrahydrocannabinol = dronabinol 2,5 mg), extrait de cannabis (2,5 mg THC + 1 mg cannabiodol) et placebo chez 245 patients : aucune différence sur l'appétit (évaluée par échelle analogique visuelle) n'a été observée, à ces posologies, entre les trois groupes sur l'appétit, le poids, la perte de poids ou la qualité de vie.

3.3.5. L'étanercept et l'infleximab

L'étanercept et l'infleximab ont fait l'objet de quelques études cliniques ne montrant pas d'efficacité sur le poids et l'anorexie et pouvant être de plus être toxique. Une étude randomisée négative sur 63 patients atteints d'un cancer – notamment pulmonaire et digestif – à un stade avancé, a été publiée avec l'étanercept à la dose de 25 mg deux fois par semaine en sous-cutané ($n = 33$) versus placebo ($n = 30$) [35]. L'étanercept s'avérait plus neurotoxique que le placebo (29 % versus 0 % respectivement), en revanche, il y avait moins d'anémie et de thrombopénie dans le groupe traité par étanercept. L'anorexie et la prise de poids, bien que cette dernière soit supérieure dans le groupe étanercept, ne différaient pas significativement entre les deux groupes. Paradoxalement l'étanercept augmentait, à un mois, les nausées et vomissements par rapport au placebo (32 versus 6 %). Il n'y a pas d'autres études disponibles dans cette indication avec cette molécule. En ce qui concerne l'infleximab, une étude randomisée en double insu sur 61 patients porteurs d'un cancer bronchique non à petite cellule avancé n'a montré aucune différence sur l'appétit et le poids entre les deux groupes, ce qui a entraîné la fermeture plus rapide que prévu de l'essai d'autant que l'infleximab augmentait la sensation de fatigue et détériorait la qualité de vie [36].

3.4. Produits nécessitant des études prospectives randomisées

3.4.1. Mirtazapine (Norsei®)

La mirtazapine est un antidépresseur noradrénergique et sérotoninergique. L'effet orexigène pourrait passer par l'amélioration des signes digestifs hauts. Une étude de phase II a été publiée en 2010. Elle montre des résultats prometteurs chez

Tableau 2
Orexigènes en cancérologie : niveau de preuve scientifique et force des recommandations.

Produits	Niveau de preuve sur l'anorexie	Force des recommandations
<i>Efficaces sur l'anorexie</i>		
Corticoïdes (prednisolone, méthylprednisolone)	Niveau 1	Grade B
Acétate de mégéstronol	Niveau 1	Grade B
Acétate de médroxyprogestérone	Niveau 1	Grade B
<i>Non efficaces</i>		
Cannabinoïdes	Niveau 2	Grade B ^a
Sulfate d'hydralazine	Niveau 2	Grade B ^a
Pentoxifylline	Niveau 2	Grade B ^a
Nandrolone	Niveau 4	Grade C ^a
Anticorps anti-TNF- α (étanercept, infliximab)	Niveau 2	Grade B ^a
<i>À évaluer dans des études complémentaires</i>		
Thalidomide ^c	Niveau 2	Grade C ^b
Cyproheptadine	Niveau 4	Grade C ^b
Mirtazapine	Niveau 4	Grade C ^b
Métoclopramide	Niveau 4	Grade C ^b
Mélatonine	Niveau 4	Grade C ^b
Agoniste de la ghréline	Niveau 4	Grade C ^b

Seuls les corticoïdes et les progestatifs de synthèse peuvent être recommandés avec néanmoins une incertitude sur leur posologie et leur durée de prescription ce qui baisse la recommandation en grade B.

^a Produits ne devant pas être utilisés à visée orexigène du fait d'études négatives.

^b Produits ne devant pas être utilisés à visée orexigène du fait d'études insuffisantes sur le plan méthodologique ou uniques.

^c Non orexigène mais anticatabolisant.

un quart des patients d'une courte série de 17 [37] mais ces résultats préliminaires sont à confirmer. D'autres inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (notamment la paroxétine) sont empiriquement proposés. Il est à rappeler cependant que l'indication princeps de ces molécules est l'état dépressif majeur. Celui-ci est à rechercher systématiquement devant une anorexie sévère.

3.4.2. Thalidomide

Le thalidomide agit par action anti TNF. Il existe des données préliminaires positives sur l'évolution pondérale [18,38] qu'il serait nécessaire de confirmer. Dans l'étude randomisée contre placebo de Gordon de niveau 2 portant sur 50 patients ayant un cancer pancréatique avancé qui avaient perdu plus de 10 % de leur poids, 9 % des patients sous traitement présentaient une neuropathie périphérique régressive à l'arrêt du traitement et 17 % une hypersomnie diurne. À quatre semaines les patients sous thalidomide (200 mg/j) gagnaient 0,37 kg et 1 cm³ de masse musculaire brachiale contre une perte de 2,21 kg (différence de -2,59 kg (95 % IC -4,3 à -0,8); $p=0,005$) et 4,46 cm³ (différence de -5,6 cm³ (95 % IC -8,9 à -2,2); $p=0,002$) dans le groupe placebo. À 8 semaines, les patients du groupe thalidomide avaient perdu 0,06 kg contre une perte de 3,62 kg (différence de -3,57 kg (95 % IC -6,8 à -0,3); $p=0,034$) dans le groupe placebo [38]. La thalidomide n'avait pas d'effet sur l'appétit et ne peut donc être considéré comme un orexigène. Comme mentionné plus haut, le risque est la survenue de neuropathies périphériques régressives à l'arrêt du traitement.

3.4.3. Métoclopramide (Primpéran[®]) et neuroleptiques

Aucune étude comparative bien conduite n'a été réalisée. Le métoclopramide et les neuroleptiques pourraient être efficaces

sur les symptômes dyspeptiques et faciliteraient donc les ingesta d'après les résultats (avec une posologie de 20 à 80 mg/j) d'une étude ouverte de niveau 4 publiée en 2002 [39]. Il serait donc nécessaire de conduire de nouvelles études.

3.4.4. Mélatonine

L'effet orexigène de la mélatonine est mal connu. Une étude ouverte a testé son action et sa combinaison avec les huiles de poisson. Un nombre limité de trois patients sur 11 dans le groupe mélatonine seul a stabilisé ou amélioré son poids sans effet clair d'amélioration de l'appétit [40].

3.4.5. Agoniste de la ghréline

La ghréline est un peptide gastrique puissamment orexigène. Une étude de phase I en cross over chez sept patients a montré qu'à la dose de 5 pmol/kg par minute pendant une durée de perfusion intraveineuse de 180 minutes, une augmentation de 28 ± 7 % des ingesta énergétiques était observée par rapport au sérum physiologique [41]. Une autre étude de phase I (ghréline intraveineuse, deux injections à sept jours d'intervalle) a été publiée en 2008 [42]. Elle a inclus 21 patients qui recevaient la ghréline aux jours 1 et 8 et le placebo aux jours 4 et 11 ou vice versa, durant une période de 60 minutes avant le déjeuner : dix ont reçu 2 µg/kg ; 11 ont reçu 8 µg/kg. L'effet orexigène et les symptômes digestifs hauts mesurés sur cette durée d'étude ne sont pas supérieurs à ceux du placebo mais la ghréline était bien tolérée. Les études actuelles ne permettent donc aucune conclusion pour ce produit en clinique.

3.4.6. Cyproheptadine

Une étude randomisée ancienne versus placebo a été publiée en 1990 [43] et a montré, à la posologie de 24 mg/j, un effet

positif de la cyproheptadine sur l'appétit et les troubles digestifs hauts mais pas sur le poids. Dans cette étude de niveau 2, les effets secondaires (par action antisérotinergique : sédation, vertige, sécheresse buccale) pouvaient motiver l'arrêt du traitement. En hématologie pédiatrique, dans une étude de niveau 4 sur 66 patients publiée en 2008, la cyproheptadine a amélioré le poids après quatre semaines de traitement chez 50 patients (gain de 2,6 kg) mais les résultats doivent être interprétés avec prudence car il s'agit d'une étude non comparative [44]. Dans cette dernière étude, cinq parmi sept patients non répondeurs à la cyproheptadine avaient ultérieurement une augmentation de poids (gain pondéral moyen 2,5 kg) avec le passage à l'acétate de mégestrol pendant 4 semaines. En France il n'y a pas d'AMM pour ce produit dans cette indication.

3.4.7. Antagoniste des récepteurs de la mélanocortine (MC4-R)

À la différence des expérimentations animales, il n'existe pas à ce jour d'étude clinique publiée sur les antagonistes des récepteurs de la mélanocortine.

4. Conclusion de la littérature

4.1. Quels sont les patients concernés par l'administration de médicaments à action orexigène ?

Dans les études, les orexigènes ont été utilisés soit en situation palliative avancée (pour environ la moitié des patients étudiés), soit en situation palliative avec poursuite d'un traitement anti-neoplasique mais non curatif. Même si la majorité des études a été faite chez des patients porteurs de tumeurs malignes gynécologiques, digestives et pulmonaires, les plus pourvoyeuses d'anorexie, aucune localisation tumorale ne peut a priori être exclue de l'utilisation des orexigènes.

4.2. Comment et quand doivent être administrés les médicaments à action orexigène ?

Le problème du choix du produit et de la dose reste entier. L'hétérogénéité des études, des types et des stades de tumeur, ne permettait pas de conclusion nette. Les critères d'arrêt, en dehors de la mauvaise tolérance (notamment le risque thrombogène des progestatifs), ne sont pas définis.

Une utilisation d'orexigènes peut être proposée après échec des mesures diététiques (adaptation et enrichissement de l'alimentation, etc.) et insuffisance ou échec des compléments nutritionnels oraux dans le but d'améliorer les symptômes gênant le patient (manque d'appétit, angoisse concernant la perte de poids). Cela est le cas de l'acétate de mégestrol et à un moindre degré de l'acétate de médroxyprogestérone. Il existe un accord professionnel pour une utilisation prudente de courte durée des corticoïdes du fait de leurs effets secondaires. Cependant, ces derniers seraient plus adaptés en présence d'un syndrome inflammatoire. Les autres produits, inefficaces ou mal évalués, ne devraient pas être utilisés par manque d'essais cliniques.

Ces constats reposent sur l'amélioration de la prise alimentaire et du poids. En revanche, l'amélioration de la qualité de vie

n'est pas démontrée. En 2012, il est donc possible de reprendre la conclusion de la revue systématique de Yavutsen et al. publiée en 2005 : « la dose optimale, le moment pour débiter et la durée du traitement par orexigènes chez les patients cancéreux hypophagiques restent très mal connus. Une recherche spécifique avec des moyens de mesure universels reconnus reste nécessaire. Un traitement combiné utilisant plusieurs produits ne peut être recommandé en l'état actuel des connaissances » [5].

Au total (Tableau 2), seuls l'acétate de mégestrol, l'acétate de médroxyprogestérone et les corticoïdes (essentiellement prednisolone et méthylprednisolone) ont prouvé leur efficacité sur l'appétit et le poids (niveau de preuve 1) en cures « courtes » (moins de un mois pour les corticoïdes, deux à trois mois pour les progestatifs) (niveaux de preuve 2 à 3). D'autres molécules, telles que les antagonistes du MC4-R ou les agonistes de la ghréline régulant le centre de l'appétit, seraient à étudier de manière plus approfondie pour leur action orexigène et/ou anticatabolique.

Recommandations

La réduction des ingesta (par anorexie, obstacle mécanique, douleur, ...) en cancérologie, est un des mécanismes majeurs à l'origine de la dénutrition et de la perte de poids.

Il n'est pas recommandé, en cas d'anorexie, d'utiliser systématiquement des médicaments orexigènes (avis d'experts).

En l'absence d'étude, il n'est pas recommandé d'utiliser les orexigènes en périopératoire, en radiothérapie ou radiochimiothérapie en phase curative (avis d'experts).

En situation palliative ou palliative avancée, si la perte de poids est préjudiciable au projet de vie ou si l'hypophagie est une plainte caractérisée du patient, il est recommandé de mettre en place un traitement orexigène en parallèle des mesures diététiques et de la complémentation nutritionnelle orale (avis d'experts).

En cas d'indication retenue à la prescription d'orexigènes, il est recommandé d'utiliser :

- l'acétate de mégestrol ou l'acétate de médroxyprogestérone (grade A), en traitement de moyenne durée (2 à 3 mois), à la posologie respective de 160–480 mg/j pour l'acétate de mégestrol et de 500 à 1000 mg/j pour la médroxyprogestérone (avis d'experts).
- la prednisolone (grade B) en traitement de courte durée (2 semaines) à une dose initiale entre 30 et 60 mg/j (0,5 à 1 mg/kg par jour) (ou de dexaméthasone 4 à 8 mg/j) (avis d'experts) avec nécessaire réévaluation pour une poursuite du traitement n'excédant pas 4 semaines.

Il est recommandé d'évaluer l'efficacité du traitement (échelle analogique ou calcul des ingesta) (avis d'experts) et de surveiller cliniquement la survenue d'éventuels effets secondaires (grade A).

Il est recommandé de ne pas utiliser de combinaisons de plusieurs médicaments à effet orexigène (avis d'experts).

Il est recommandé de ne pas utiliser les cannabinoides (grade B), le sulfate d'hydralazine (grade B), la pentoxifylline (grade C), la nandrolone (grade C), l'éтанercept et l'infliximab (grade B).

Références

- [1] Tchekmedyian NS, Halpert C, Ashley J, Heber D. Nutrition in advanced cancer: anorexia as an outcome variable and target of therapy. *J Parenter Enteral Nutr* 1992;16(6 Suppl.):88S–92S.
- [2] Ramos EJ, Suzuki S, Marks D, Inui A, Asakawa A, Meguid MM. Cancer anorexia-cachexia syndrome: cytokines and neuropeptides. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004;7(4):427–34.
- [3] Desport JC, Blanc-Vincent MP, Gory-Delabaere G, Bachmann P, Beal J, Benamouzig R, et al. Standards, options and recommendations (SOR) for the use of appetite stimulants in oncology. Work group. Federation of the French Cancer Centres (FNCLCC). *Bull Cancer* 2000;87(4):315–28.
- [4] Desport JC, Gory-Delabaere G, Blanc-Vincent MP, Bachmann P, Beal J, Benamouzig R, et al. Standards, options and recommendations for the use of appetite stimulants in oncology (2000). *Br J Cancer* 2003;89(Suppl. 1):S98–100.
- [5] Yavuzsen T, Davis MP, Walsh D, LeGrand S, Lagman R. Systematic review of the treatment of cancer-associated anorexia and weight loss. *J Clin Oncol* 2005;23(33):8500–11.
- [6] Moertel CG, Schutt AJ, Reitemeier RJ, Hahn RG. Corticosteroid therapy of preterminal gastrointestinal cancer. *Cancer* 1974;33(6):1607–9.
- [7] Willox JC, Corr J, Shaw J, Richardson M, Calman KC, Drennan M. Prednisolone as an appetite stimulant in patients with cancer. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984;288(6410):27.
- [8] Bruera E, Roca E, Cedaro L, Carraro S, Chacon R. Action of oral methylprednisolone in terminal cancer patients: a prospective randomized double-blind study. *Cancer Treat Rep* 1985;69(7–8):751–4.
- [9] Popiela T, Lucchi R, Giongo F. Methylprednisolone as palliative therapy for female terminal cancer patients. The Methylprednisolone Female Preterminal Cancer Study Group. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989;25(12):1823–9.
- [10] Della Cuna GR, Pellegrini A, Piazzini M. Effect of methylprednisolone sodium succinate on quality of life in preterminal cancer patients: a placebo-controlled, multicenter study. The Methylprednisolone Preterminal Cancer Study Group. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989;25(12):1817–21.
- [11] Lai YL, Fang FM, Yeh CY. Management of anorexic patients in radiotherapy: a prospective randomized comparison of megestrol and prednisolone. *J Pain Symptom Manage* 1994;9(4):265–8.
- [12] Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, Mailliard JA, Krook JE, Wilwerding MB, et al. Randomized comparison of megestrol acetate versus dexamethasone versus fluoxymesterone for the treatment of cancer anorexia/cachexia. *J Clin Oncol* 1999;17(10):3299–306.
- [13] Sarcev T, Secen N, Sabo A, Povazan D. Influence of dexamethasone on appetite and body weight in lung cancer patients. *Med Pregl* 2008;61(11–12):571–5.
- [14] Jeanfaivre T, Souday V, Chaleil D, Maillet F, Tuchais E. Phase II trial evaluating the effect of megestrol acetate-prednisolone combination in the treatment of anorexia during the palliative-care phase of lung cancer. *Rev Pneumol Clin* 2000;56(4):255–60.
- [15] Maltoni M, Nanni O, Scarpi E, Rossi D, Serra P, Amadori D. High-dose progestins for the treatment of cancer anorexia-cachexia syndrome: a systematic review of randomised clinical trials. *Ann Oncol* 2001;12(3):289–300.
- [16] Tchekmedyian NS, Hickman M, Siau J, Greco FA, Keller J, Browder H, et al. Megestrol acetate in cancer anorexia and weight loss. *Cancer* 1992;69(5):1268–74.
- [17] Simons JP, Aaronson NK, Vansteenkiste JF, ten Velde GP, Muller MJ, Drenth BM, et al. Effects of medroxyprogesterone acetate on appetite, weight, and quality of life in advanced-stage non-hormone-sensitive cancer: a placebo-controlled multicenter study. *J Clin Oncol* 1996;14(4):1077–84.
- [18] Mantovani G, Maccio A, Madeddu C, Gramignano G, Serpe R, Massa E, et al. Randomized phase III clinical trial of five different arms of treatment for patients with cancer cachexia: interim results. *Nutrition* 2008;24(4):305–13.
- [19] Jatoi A, Windschitl HE, Loprinzi CL, Sloan JA, Dakhil SR, Mailliard JA, et al. Dronabinol versus megestrol acetate versus combination therapy for cancer-associated anorexia: a North Central Cancer Treatment Group study. *J Clin Oncol* 2002;20(2):567–73.
- [20] Ulutin HC, Arpacı F, Pak Y. Megestrol acetate for cachexia and anorexia in advanced non-small cell lung cancer: a randomized study comparing two different doses. *Tumori* 2002;88(4):277–80.
- [21] Navari RM, Brenner MC. Treatment of cancer-related anorexia with olanzapine and megestrol acetate: a randomized trial. *Support Care Cancer* 2010;18(8):951–6.
- [22] Jatoi A, Rowland K, Loprinzi CL, Sloan JA, Dakhil SR, MacDonald N, et al. An eicosapentaenoic acid supplement versus megestrol acetate versus both for patients with cancer-associated wasting: a North Central Cancer Treatment Group and National Cancer Institute of Canada collaborative effort. *J Clin Oncol* 2004;22(12):2469–76.
- [23] McQuellon RP, Moose DB, Russell GB, Case LD, Greven K, Stevens M, et al. Supportive use of megestrol acetate (Megace) with head/neck and lung cancer patients receiving radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52(5):1180–5.
- [24] Pascual Lopez A, Roque i Figuls M, Urrutia Cuchi G, Berenstein EG, Almenar Pases B, Balcells Alegre M, et al. Systematic review of megestrol acetate in the treatment of anorexia-cachexia syndrome. *J Pain Symptom Manage* 2004;27(4):360–9.
- [25] Berenstein EG, Ortiz Z. Megestrol acetate for the treatment of anorexia-cachexia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2). CD004310.
- [26] Westman G, Bergman B, Albertsson M, Kadar L, Gustavsson G, Thaning L, et al. Megestrol acetate in advanced, progressive, hormone-insensitive cancer. Effects on the quality of life: a placebo-controlled, randomised, multicentre trial. *Eur J Cancer* 1999;35(4):586–95.
- [27] Tomiska M, Tomiskova M, Salajka F, Adam Z, Vorlicek J. Palliative treatment of cancer anorexia with oral suspension of megestrol acetate. *Neoplasma* 2003;50(3):227–33.
- [28] Downer S, Joel S, Allbright A, Plant H, Stubbs L, Talbot D, et al. A double blind placebo controlled trial of medroxyprogesterone acetate (MPA) in cancer cachexia. *Br J Cancer* 1993;67(5):1102–5.
- [29] Simons JP, Schols AM, Hoefnagels JM, Westerterp KR, ten Velde GP, Wouters EF. Effects of medroxyprogesterone acetate on food intake, body composition, and resting energy expenditure in patients with advanced, nonhormone-sensitive cancer: a randomized, placebo-controlled trial. *Cancer* 1998;82(3):553–60.
- [30] Cerchietti LC, Navigante AH, Peluffo GD, Diament MJ, Stillitani I, Klein SA, et al. Effects of celecoxib, medroxyprogesterone, and dietary intervention on systemic syndromes in patients with advanced lung adenocarcinoma: a pilot study. *J Pain Symptom Manage* 2004;27(1):85–95.
- [31] Goldberg RM, Loprinzi CL, Mailliard JA, O'Fallon JR, Krook JE, Ghosh C, et al. Pentoxifylline for treatment of cancer anorexia and cachexia? A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 1995;13(11):2856–9.
- [32] Chlebowski RT, Herrold J, Ali I, Oktay E, Chlebowski JS, Ponce AT, et al. Influence of nandrolone decanoate on weight loss in advanced non-small cell lung cancer. *Cancer* 1986;58(1):183–6.

- [33] Nelson K, Walsh D, Deeter P, Sheehan F. A phase II study of delta-9-tetrahydrocannabinol for appetite stimulation in cancer-associated anorexia. *J Palliat Care* 1994;10(1):14–8.
- [34] Strasser F, Luftner D, Possinger K, Ernst G, Ruhstaller T, Meissner W, et al. Comparison of orally administered cannabis extract and delta-9-tetrahydrocannabinol in treating patients with cancer-related anorexia-cachexia syndrome: a multicenter, phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial from the Cannabis-In-Cachexia-Study-Group. *J Clin Oncol* 2006;24(21):3394–400.
- [35] Jatoi A, Dakhil SR, Nguyen PL, Sloan JA, Kugler JW, Rowland Jr KM, et al. A placebo-controlled double blind trial of etanercept for the cancer anorexia/weight loss syndrome: results from N00C1 from the North Central Cancer Treatment Group. *Cancer* 2007;110(6):1396–403.
- [36] Jatoi A, Ritter HL, Dueck A, Nguyen PL, Nikcevich DA, Luyun RF, et al. A placebo-controlled, double-blind trial of infliximab for cancer-associated weight loss in elderly and/or poor performance non-small cell lung cancer patients (N01C9). *Lung Cancer* 2010;68(2):234–9.
- [37] Riechelmann RP, Burman D, Tannock IF, Rodin G, Zimmermann C. Phase II trial of mirtazapine for cancer-related cachexia and anorexia. *Am J Hosp Palliat Care* 2010;27(2):106–10.
- [38] Gordon JN, Trebble TM, Ellis RD, Duncan HD, Johns T, Goggin PM. Thalidomide in the treatment of cancer cachexia: a randomised placebo controlled trial. *Gut* 2005;54(4):540–5.
- [39] Wilson J, Plourde JY, Marshall D, Yoshida S, Chow W, Harsanyi Z, et al. Long-term safety and clinical effectiveness of controlled-release metoclopramide in cancer-associated dyspepsia syndrome: a multicentre evaluation. *J Palliat Care* 2002;18(2):84–91.
- [40] Persson C, Glimelius B, Ronnelid J, Nygren P. Impact of fish oil and melatonin on cachexia in patients with advanced gastrointestinal cancer: a randomized pilot study. *Nutrition* 2005;21(2):170–8.
- [41] Neary NM, Small CJ, Wren AM, Lee JL, Druce MR, Palmieri C, et al. Ghrelin increases energy intake in cancer patients with impaired appetite: acute, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(6):2832–6.
- [42] Strasser F, Lutz TA, Maeder MT, Thuerlimann B, Bueche D, Tschop M, et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of intravenous ghrelin for cancer-related anorexia/cachexia: a randomised, placebo-controlled, double-blind, double-crossover study. *Br J Cancer* 2008;98(2):300–8.
- [43] Kardinal CG, Loprinzi CL, Schaid DJ, Hass AC, Dose AM, Athmann LM, et al. A controlled trial of cyproheptadine in cancer patients with anorexia and/or cachexia. *Cancer* 1990;65(12):2657–62.
- [44] Couluris M, Mayer JL, Freyer DR, Sandler E, Xu P, Krischer JP. The effect of cyproheptadine hydrochloride (peractin) and megestrol acetate (megace) on weight in children with cancer/treatment-related cachexia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008;30(11):791–7.
- [45] Jatoi A, Jett JR, Sloan J, Novotny P, Ford J, Prabhakar U, et al. A pilot study on safety and pharmacokinetics of infliximab for the cancer anorexia/weight loss syndrome in non-small-cell lung cancer patients. *Support Care Cancer* 2004;12(12):859–63.