

## ПРАКТИЧНІ НАСТАНОВИ ЄВРОПЕЙСЬКОЇ АСОЦІАЦІЇ КЛІНІЧНОГО ХАРЧУВАННЯ ТА МЕТАБОЛІЗМУ (ESPEN): КЛІНІЧНЕ ХАРЧУВАННЯ ПРИ ОНКОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ

Мауріціо Мускарітолі (Maurizio Muscaritoli)<sup>a</sup>, Ян Арендс (Jann Arends)<sup>b</sup>, Патрик Бахман (Patrick Bachmann)<sup>c</sup>, Вікі Баракос (Vickie Baracos)<sup>d</sup>, Ніколь Бартелемі (Nicole Barthelemy)<sup>e</sup>, Гартмут Бертц (Hartmut Bertz)<sup>f</sup>, Федеріко Боццетті (Federico Bozzetti)<sup>g</sup>, Елізабет Гутерер (Elisabeth Hutterer)<sup>h</sup>, Елізабет Айсенрінг (Elizabeth Isenring)<sup>i</sup>, Штайн Кааса (Stein Kaasa)<sup>j</sup>, Зелько Крзнаріч (Zeljko Krznaric)<sup>k</sup>, Барі Лейрд (Barry Laird)<sup>l</sup>, Марія Ларссон (Maria Larsson)<sup>m</sup>, Алесандро Лавіано (Alessandro Laviano)<sup>n</sup>, Штефан Мюлебах (Stefan Muhlebach)<sup>o</sup>, Ліне Ольдєрволь (Line Oldervoll)<sup>p</sup>, Паула Раваско (Paula Ravasco)<sup>q</sup>, Тора С. Зольгайм (Tora S. Solheim)<sup>r</sup>, Флоріан Штрассер (Florian Strasser)<sup>s</sup>, Маріан де ван дер Шуєрен (Marian de van der Schueren)<sup>t,u</sup>, Жан-Шарль Прейзер (Jean-Charles Preiser)<sup>v</sup>, Штефан К. Бішоф (Stephan C. Bischoff)<sup>w</sup>, Ігор Скрипник (Igor Skrypnik)<sup>x</sup>, Олег Швець (Oleg Shvets)<sup>y\*</sup>

### За матеріалами

Арендс (Arends J), П. Бахман (Bachmann P), В. Баракос (Baracos V), Н. Бартелемі (Barthelemy N), Г. Бертц (Bertz H), Ф. Боццетті (Bozzetti F), К. Феарон (Fearon K), Е. Гутерер (Hutterer E), Е. Айсенрінг (Isenring E), Ш. Кааса (Kaasa S), З. Крзнаріч (Krznaric Z), Б. Лейрд (Laird B), М. Ларссон (Larsson M), А. Лавіано (Laviano A), Ш. Мюлебах (Muhlebach S), М. Мускарітолі (Muscaritoli M), Л. Ольдєрволь (Oldervoll L), П. Раваско (Ravasco P), Т.С. Зольгайм (Solheim TS), Ф. Штрассер (Strasser F), М. де ван дер Шуєрен (de van der Schueren M), Ж.Ш. Прейзер (Preiser JC.) Настанови ESPEN з харчування онкологічних пацієнтів. Clin. Nutrition 36:11-48, 2017

### Відомості про авторів

<sup>a</sup> Кафедра трансляційної та точної медицини університету Ла Сабієнца, Рим, Італія (Department of Translational and Precision Medicine University La Sapienza, Rome, Italy)

<sup>b</sup> Відділення медицини I, Медичний центр університету Фрайбурга, Медичний факультет, університет Фрайбурга, Німеччина (Department of Medicine I, Medical Center – University of Freiburg, Faculty of Medicine, University of Freiburg, Germany)

<sup>c</sup> Регіональний центр боротьби з раком Леона Берарда, Ліон, Франція (Centre Regional de Lutte Contre le Cancer Leon Berard, Lyon, France)

<sup>d</sup> Кафедра онкології, Альбертський університет, Едмонтон, Канада (Department of Oncology, University of Alberta, Edmonton, Canada)

<sup>e</sup> Університетська лікарня, Льеж, Бельгія (Centre hospitalier universitaire, Liege, Belgium)

<sup>f</sup> Відділення медицини I, Медичний центр університету Фрайбурга, Медичний факультет, університет Фрайбурга, Німеччина (Department of Medicine I, Medical Center – University of Freiburg, Faculty of Medicine, University of Freiburg)

<sup>g</sup> Міланський університет, Мілан, Італія (University of Milan, Milan, Italy)

<sup>h</sup> Division of Oncology, Department of Medicine I, Medical University of Vienna, Austria (Відділення онкології, кафедра медицини I, Віденський медичний університет, Австрія)

<sup>i</sup> Bond University, Gold Coast, Australia (Університет Бонда, Голд-Кост, Австралія)

<sup>k</sup> Norwegian University of Science and Technology, Trondheim, Norway (Норвезький університет природничих та технічних наук, Тронгейм, Норвегія)

<sup>l</sup> Університетський медичний центр та Школа медицини, Загреб, Хорватія (University Hospital Center and School of Medicine, Zagreb, Croatia)

<sup>m</sup> Інститут генетики та молекулярної медицини Единбурзького університету, Единбург, Велика Британія (Institute of Genetics and Molecular Medicine, University of Edinburgh, Edinburgh, UK)

<sup>n</sup> Карлстадський університет, Карлстад, Швеція (Karlstad University, Karlstad, Sweden)

<sup>o</sup> Базельський університет, Базель, Швейцарія (University of Basel, Basel, Switzerland)

<sup>p</sup> Центр кризової психології Бергенського університету, Норвегія / Кафедра громадської охорони здоров'я та сестринської справи факультету медицини та медичних наук Норвезького університету природничих та технічних наук (NTNU), Тронгейм, Норвегія (Center for Crisis Psychology, University of Bergen, Norway/Department of Public Health and Nursing, Faculty of Medicine and Health Sciences, The Norwegian University of Science and Technology (NTNU), Trondheim, Norway)

<sup>q</sup> Медичний факультет, Лісабонський університет, Лісабон, Португалія (Faculty of Medicine, University of Lisbon, Lisbon, Portugal)

<sup>r</sup> Онкологічна клініка, лікарня Святого Олава, Університетська лікарня Тронгейма, Кафедра клінічної та молекулярної медицини, Норвегія; Факультет медицини та медичних наук Норвезького університету природничих і технічних наук (Cancer clinic, St.Olavs hospital, Trondheim university hospital Department of clinical and molecular medicine, Norway; Faculty of Medicine and Health Sciences, Norwegian University of Science and Technology)

<sup>s</sup> Онкологічна паліативна медицина, клініка онкології/гематології, відділення внутрішньої медицини та центр паліативної допомоги, Кантональний госпіталь Санкт-Галлена, Швейцарія (Oncological Palliative Medicine, Clinic Oncology/Hematology, Dept. Internal Medicine and Palliative Center, Cantonal Hospital St. Gallen, Switzerland)

<sup>1</sup>Університет прикладних наук HAN, Неймеген, Нідерланди (HAN University of Applied Sciences, Nijmegen, the Netherlands)

<sup>2</sup>Університет і наукові дослідження Вагенінгена, Вагенінген, Нідерланди (Wageningen University and Research, Wageningen, the Netherlands)

<sup>3</sup>Університетська клініка Еразма, Вільний університет Брюсселя, Брюссель, Бельгія (Erasmus University Hospital, Universite Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium)

<sup>4</sup>Кафедра клінічного харчування, Гоенгаймський університет, Штутгарт, Німеччина (Department for Clinical Nutrition, University of Hohenheim, Stuttgart, Germany)

<sup>5</sup>Українська гастроентерологічна асоціація, Полтава, Україна (Ukrainian Gastroenterological Association, Poltava, Ukraine)

<sup>6</sup>Асоціація дієтологів України, Київ, Україна (Association of Dietitians of Ukraine, Kyiv, Ukraine)

## АНОТАЦІЯ

**Довідкова інформація.** Ці практичні настанови засновані на сучасних наукових настановах ESPEN з харчування онкологічних пацієнтів.

**Методи.** Для спрощення використання у клінічній практиці настанови ESPEN були скорочені та переведені в блок-схеми. Практичні настанови призначені для всіх фахівців, зокрема лікарів, дієтологів, нутриціологів і медичних сестер, які працюють з онкологічними пацієнтами.

**Результати.** В цілому представлено 43 рекомендації з короткими коментарями щодо лікування нутритивних і метаболічних розладів у пацієнтів з онкологічними захворюваннями. Рекомендаціям, що надаються у зв'язку із захворюванням, передують загальні рекомендації з оцінки нутритивного статусу онкологічних хворих.

**Висновок.** Ця практична настанова надає рекомендації медичним працівникам, які беруть участь у лікуванні онкологічних хворих, для забезпечення оптимального харчування.

**Ключові слова:** Рак, кахексія, недостатність харчування, саркопенія, втрата апетиту, хірургія, променева терапія, хіміотерапія

## Скорочення

ІМТ: індекс маси тіла; ЕХ: ентеральне харчування; ЕРАС: програма «Прискороної реабілітації після операції»; ШКТ: шлунково-кишковий тракт; НМВ:  $\beta$ -гідрокси- $\beta$ -метилбутират; ТГСК: трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин; НПЗП: нестероїдний протизапальний препарат; ПДХ: пероральне додаткове харчування; ЧЕГ: черезшкірні ендоскопічні гастростоми; ПХ: парентеральне харчування; РКД: рандомізоване контрольоване дослідження; ЕВСС: енергетичні витрати у стані спокою; РГ: гастростоми, введені під контролем рентгену; ЗЕВ: загальні енергетичні витрати; ТГК: тетрагідроканабінол.

## ВСТУП

Злоякісні новоутворення посідають друге місце серед основних причин смертності у світі, та, за прогнозами, число нових випадків суттєво зростає впродовж наступних десятиліть. Мальнутриція є спільною ознакою у хворих на рак і виникає внаслідок як самої пухлини, так і медикаментозної та хірургічної протипухлинної терапії. Недостатність харчування негативно впливає на якість життя та переносимість лікування, було підраховано, що до 10–20 % онкологічних пацієнтів помирають через наслідки мальнутриції, а не через саму пухлину. Таким чином, харчування має вирішальне значення у комбінованій протипухлинній терапії. Переконаливі докази вказують на те, що проблеми харчування слід враховувати в межах алгоритму лікування та діагностики ще з моменту діагностування раку та контролювати паралельно з провадженням протипухлинної терапії. Проте в усьому світі мальнутриція, пов'язана із онкологічним захворюванням досі у достатній мірі не виявляється

я, недооцінюється та неоптимально лікується у комплексному веденні пацієнтів. Ці клінічні настанови, засновані на доказах, були розроблені з метою перетворення сучасних найкращих доказів і позиції експертів у рекомендації для мультидисциплінарних команд, які відповідають за виявлення, запобігання та лікування зворотніх проявів мальнутриції в онкологічних пацієнтів дорослого віку.

## МЕТОДОЛОГІЯ

Ці практичні настанови містять 43 рекомендації та засновані на практичній та науковій версіях настанов Європейської асоціації клінічного харчування та метаболізму (ESPEN) з харчування(1) онкологічних пацієнтів(2). Початкова настанова була скорочена за рахунок обмеження коментарів зібраними доказами та літературою, на яких засновані рекомендації. Самі рекомендації не були змінені, але подання змісту, коли це було можливим, було представлено у графічному вигляді блок-схемами для прийняття рішень. Оригінальна версія настанов була розроблена відповідно до рамкових реко-

Для кореспонденції:

\*Асоціація дієтологів України,  
02121 вул. Вербицького, 30-А, Київ, Україна  
E-Mail: shvetsoleg@outlook.com

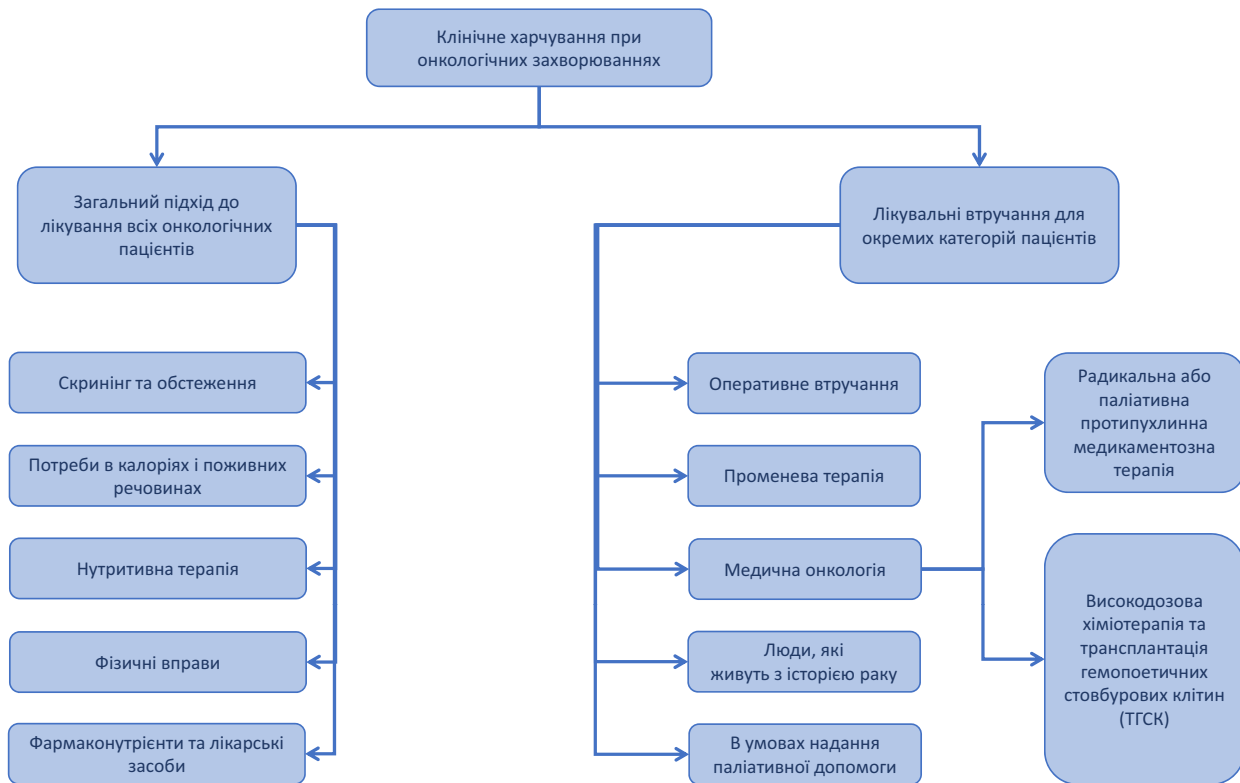


Рисунок 1. Структура практичної настанови ESPEN: «Клінічне харчування при онкологічних захворюваннях».

мендацій ESPEN для конкретних захворювань (3) і теми, які повинні бути охоплені, визначалися в ході декількох раундів обговорення та модифікації, пошуку мета-аналізів, систематичних оглядів і порівняльних досліджень, заснованих на клінічних питаннях згідно з принципом PICO. Докази оцінювали й сумішали з метою розробки клінічних рекомендацій за допомогою підходу GRADE. Усі рекомендації були не лише засновані на фактичних даних, але і пройшли процес консенсусу, в результаті якого був досягнутий певний відсоток згоди (%). Якщо було можливо, залучалися представники різних професійних груп (лікарі, дієтологи, медсестри та інші), а також представники пацієнтських асоціацій. Членів робочої групи з розробки клінічних настанов було відібрано асоціацією ESPEN у такий спосіб, аби до групи входили представники ряду професій та галузей експертних знань. Процес розробки клінічних настанов відбувався за дорученням та фінансової підтримки асоціації ESPEN та Європейського партнерства протидії онкологічним захворюванням (ЕРААС) за ініціативою ЄС. Підготовка скороченої версії та розповсюдження настанови частково фінансувалися Об'єднаним Європейським товариством гастроентерологів (UEG), а також асоціацією ESPEN.

Докладнішу інформацію про методологію, див. у повній версії настанов ESPEN (2) та настанов ESPEN для конкретних захворювань (3). Практична настанова ESPEN «Клінічне харчування при онкологічних захворюваннях» була структурована відповідно до блок-схеми, що охоплює всі аспекти харчування при онкологічних захворюваннях (рисунки 1).

## 1. ЗАГАЛЬНИЙ ПІДХІД ДО ЛІКУВАННЯ ВСІХ ОНКОЛОГІЧНИХ ПАЦІЄНТІВ

### 1.1 Скринінг та оцінка (рисунок 2)

- 1) З метою виявлення ранніх стадій нутритивних порушень ми рекомендуємо регулярно оцінювати надходження поживних речовин, зміни ваги й індексу маси тіла (ІМТ), починаючи від встановлення діагнозу онкологічного захворювання та при повторних обстеженнях залежно від стабільності клінічної ситуації. (Рекомендація В1-1; сила рекомендації – сильна, рівень доказовості – дуже низький, сильний консенсус)
- 2) Для пацієнтів з патологічними результатами скринінгу ми рекомендуємо застосовувати об'єктивну та кількісну оцінку надходження

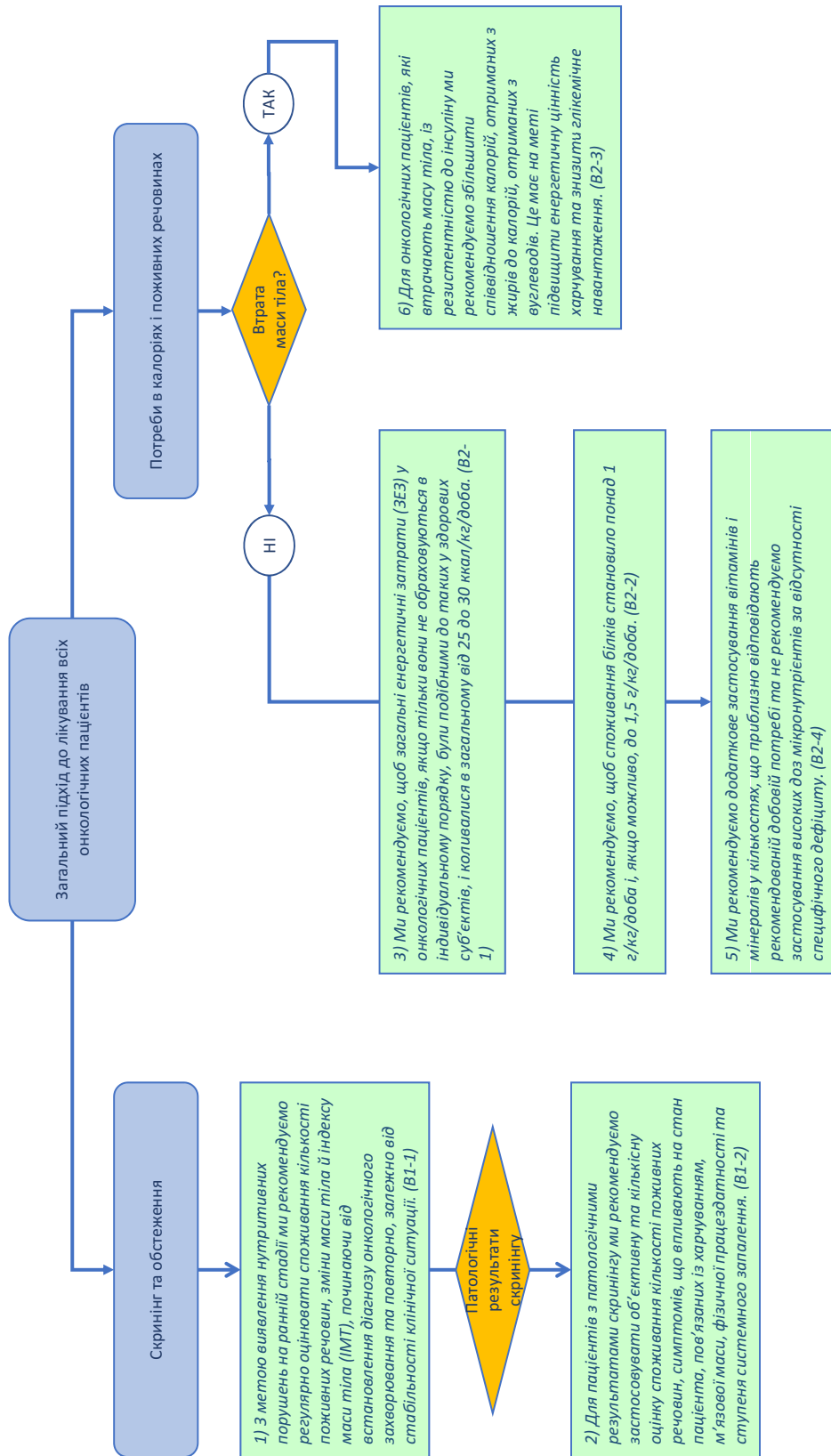


Рисунок 2. Загальний підхід до лікування всіх онкологічних пацієнтів: скринінг та обстеження; потреби в калоріях і поживних речовинах.

поживних речовин, симптомів, що впливають на стан пацієнта, пов'язаних із харчуванням, м'язової маси, фізичної працездатності та ступеня системного запалення. (Рекомендація В1-2; сила рекомендації – сильна, рівень доказовості – дуже низький, консенсус)

## 1.2 Потреби в калоріях і поживних речовинах

3) Ми рекомендуємо, щоб загальні енергетичні витрати (ЗЕВ) в онкологічних пацієнтів, якщо тільки вони не обраховуються в індивідуальному порядку, були подібними до аналогічних у здорових суб'єктів, та становили від 25 до 30 ккал/кг/доба. (Рекомендація В2-1; сила рекомендації – сильна, рівень доказовості – низький, консенсус)

### Коментар

Добре відомо, що неповноцінна дієта зумовлює хронічну недостатність харчування. Для того, щоб підтримати стабільний нутритивний статус, харчування повинне відповідати потребам пацієнта в калоріях, що є сумою енергетичних витрат у стані спокою (ЕВСС), фізичну активність і в незначній кількості – аліментарно-індукований термогенез. В онкологічних пацієнтів ЕВСС при визначенні за допомогою непрямой калориметрії, «золотого» стандарту, можуть бути незмінними, підвищеними або зниженими по відношенню до цього показника в осіб з групи контролю без пухлин (4). У великому дослідженні за участю групи з Лундхольма (5) приблизно 50 % всіх онкологічних пацієнтів, які втрачали масу тіла, були в гіперметаболічному стані, якщо порівнювати з відповідними контрольними групами, схожими за фізичною активністю, складом тіла, віком і втратою маси тіла. Так само серед первинно діагностованих онкологічних пацієнтів у 47 % виявлено гіперметаболічний стан, і вони продемонстрували вище співвідношення визначеного у порівнянні з передбачуваним показником ЕВСС на кг безжирової маси тіла (6). В той час як у багатьох онкологічних пацієнтів ЕВСС підвищені, коли розглядають показник ЗЕВ, виявляють, що його значення нижче у пацієнтів на пізніх стадіях онкологічних захворювань у порівнянні з прогнозованими значеннями у здорових осіб; основною причиною є зниження повсякденної фізичної активності (7, 8). У підсумку, при запровадженні нутритивної підтримки необхідно орієнтуватись на показники ЗЕВ аналогічні тим, які визначаються у здорових осіб із групи контролю. ЗЕВ можна визначати за допомогою стандартних формул обчислення ЕВСС і стандартних значень для рівня фізичної активності (РФА)(8).

4) Ми рекомендуємо, щоб споживання білків становило понад 1 г/кг/доба та, якщо можливо, до

1,5 г/кг/доба. (Рекомендація В2-2; сила рекомендації – сильна, рівень доказовості – помірний, твердий консенсус)

### Коментар

В онкологічних пацієнтів не пригнічується синтез м'язових білків. Декілька досліджень демонструють, що цей процес не порушується та зберігається відповідь на надходження амінокислот з їжею, нехай із підвищеною потребою в амінокислотах (білках), ніж у здорових осіб молодого віку (9). Дані стосовно відмінностей у поживній цінності білків у онкологічних пацієнтів обмежені (10-12).

5) Ми рекомендуємо додаткове застосування вітамінів і мінералів у кількостях, що приблизно відповідають рекомендованій добовій фізіологічній потребі та не рекомендуємо застосування високих доз мікронутрієнтів за відсутності підтвердженого специфічного дефіциту. (Рекомендація В2-4; сила рекомендації – сильна, рівень доказовості – низький, твердий консенсус)

### Коментар

Встановлено, що 50 % всіх онкологічних пацієнтів споживають медичні продукти чи засоби альтернативної медицини (13); значна їх частка припадає на полівітамінні дієтичні добавки.

Дефіцит вітаміну D пов'язували із захворюваністю на рак, (14) але метааналіз 40 рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) показав, що додаткове застосування вітаміну D у поєднанні з кальцієм чи без не знижувало частоту наслідків для опорно-рухового апарату або інших систем органів більш ніж на 15 %, в осіб, які не проживають у будинках для літніх людей з нерандомізованою вибіркою (15). За результатами інших систематичних оглядів було зроблено схожий висновок (16).

В одному РКД за участю 14 641 лікаря із США вивчали ефект додаткового комбінованого застосування вітаміну Е (400 МО/доба) та вітаміну С (500 мг/доба) впродовж в середньому десяти років, при цьому не виявлено жодного впливу на частоту виникнення злоякісних захворювань (17). Ані тривале додаткове застосування вітаміну Е (400 МО/доба), ані застосування селену (200 мкг в перерахунку на селенометіонін) не збільшували частоту виникнення злоякісних пухлин простати(18).

6) Для онкологічних пацієнтів, які втрачають масу тіла та мають резистентність до інсуліну ми рекомендуємо збільшити співвідношення калорій, отриманих з жирів до калорій, отриманих з вуглеводів. Це необхідно для підвищення енергетичної цінності харчування та обмеження глікемічного навантаження. (Рекомендація

V2-3; сила рекомендації – сильна, рівень доказовості – низький, консенсус)

#### *Коментар*

У пацієнтів із резистентністю до інсуліну спостерігається порушення засвоєння й окислення глюкози міоцитами; проте утилізація жирів залишається нормальною або підвищується, що також свідчить на користь вищого співвідношення жирів до вуглеводів. В онкологічних пацієнтів відбувається ефективна мобілізація жирів і використання їх як джерела енергії (19). У порівнянні зі здоровими суб'єктами, метаболічний кліренс різних ліпідних емульсій був підвищений в онкологічних пацієнтів зі стабільною масою тіла, та ще вищий у пацієнтів, які втрачали масу тіла (20). Крім того, існують додаткові переваги використання ліпідів замість глюкози при різних схемах парентерального харчування (ПХ). Видається доцільним докласти зусиль для зниження ризику інфекцій, пов'язаних із гіперглікемією, на які, незважаючи на те, що вони також трапляються у пацієнтів неонкологічного профілю, схожим чином можна очікувати і у онкологічних пацієнтів із резистентністю до інсуліну.

Проте, дотепер не проведені клінічні дослідження, в яких би порівнювався вплив різних ліпідних емульсій на клінічні результати у онкологічних пацієнтів, тому роль цих альтернативних варіантів емульсій все ще до кінця не з'ясована.

### **1.3 Нутритивні інтервенції (рисунок 3)**

7) Ми рекомендуємо нутритивні інтервенції з метою підвищення перорального споживання їжі для онкологічних пацієнтів, які здатні споживати їжу, проте мають ознаки мальнутриції або знаходяться в групі ризику. Це передбачає рекомендації з приводу дієти, лікування симптомів і порушень, які негативно впливають на споживання їжі (симптомів, що впливають на стан пацієнта та пов'язані з харчуванням) і застосування перорального додаткового харчування (ПДХ). (Рекомендація V3-1; сила рекомендації – сильна, рівень доказовості – помірний, консенсус)

#### *Коментар*

Дієтотерапію бажано розпочати тоді, коли пацієнти ще не перейшли в стан важкої мальнутриції. Першою формою нутритивної підтримки повинне бути консультування з приводу харчування, щоб полегшити контроль симптомів, і заохочення до споживання збагаченої білками та висококалорійної їжі та рідини, які добре засвоюються; перевагу слід надавати висококалорійній і високобілковій дієті як методу підтримки та покращення нутритивного статусу. Рекомендоване додаткове застосування ПДХ в тих випадках, коли застосу-

вання висококалорійної дієти не є ефективним при досягненні цілей, пов'язаних із харчуванням. Лікувальне харчування показано, якщо пацієнти не можуть харчуватися належним чином (наприклад, менше 50 % від потреби протягом більше одного тижня або лише 50–75 % від потреби протягом більше двох тижнів). Якщо було прийняте рішення на користь додаткового харчування пацієнта, ми рекомендуємо застосовувати ентеральне харчування (ЕХ), якщо дієтотерапія (консультування, ПДХ) не забезпечує належне пероральне харчування, або парентеральне харчування (ПХ), якщо ЕХ недостатньо або воно не є можливим. Доведено, що дієтотерапія в онкологічних пацієнтів із ознаками мальнутриції або у тих, хто перебуває в групі ризику щодо мальнутриції, сприяє нормалізації маси тіла та засвоєнню калорій, але не виживаності (21, 22). Існують переконливі докази того, що у пацієнтів, які отримують (ад'ювантну) променеву терапію нутритивна підтримка покращує деякі аспекти якості життя (23), проте ці результати досі не підтверджені для пацієнтів, які отримують хіміотерапію (21, 24).

8) Ми рекомендуємо не використовувати дієтичні підходи, що обмежують споживання калорій у пацієнтів із мальнутрицією або в групі ризику мальнутриції. (Рекомендація V3-2; сила рекомендації – сильна, рівень доказовості – низький, твердий консенсус)

#### *Коментар*

Ми не рекомендуємо жодну з дієт, які не засновані на клінічних доказах, не мають доведеної ефективності й потенційно можуть бути шкідливими. Не існує дієт, про які відомо, що вони лікують злоякісні захворювання або запобігають рецидивам злоякісних захворювань. У багатьох випадках аргументи на підтримку цих дієт не засновані ані на науковому обґрунтуванні, ані на надійних доказах, а джерелом інформації є індивідуальний досвід, неперевірені публікації у популярній літературі та в Інтернеті, без відповідних джерел у рецензованій літературі (25). Ці дієти підвищують ризик недостатнього споживання калорій, жирів та білків, а також загальний ризик недостатності мікронутрієнтів.

Немає клінічних досліджень, які б продемонстрували користь кетогенної дієти в онкологічних пацієнтів (26, 27). Через свою низьку смакову привабливість кетогенні дієти можуть призвести до недостатнього споживання калорій і втрати маси тіла (27). Невеликий ряд спостережень і невелике рандомізоване клінічне дослідження продемонстрували добру переносимість голодування у людей (28, 29), але без чітких доказів користі голодування під час хіміотерапії ми не можемо реко-

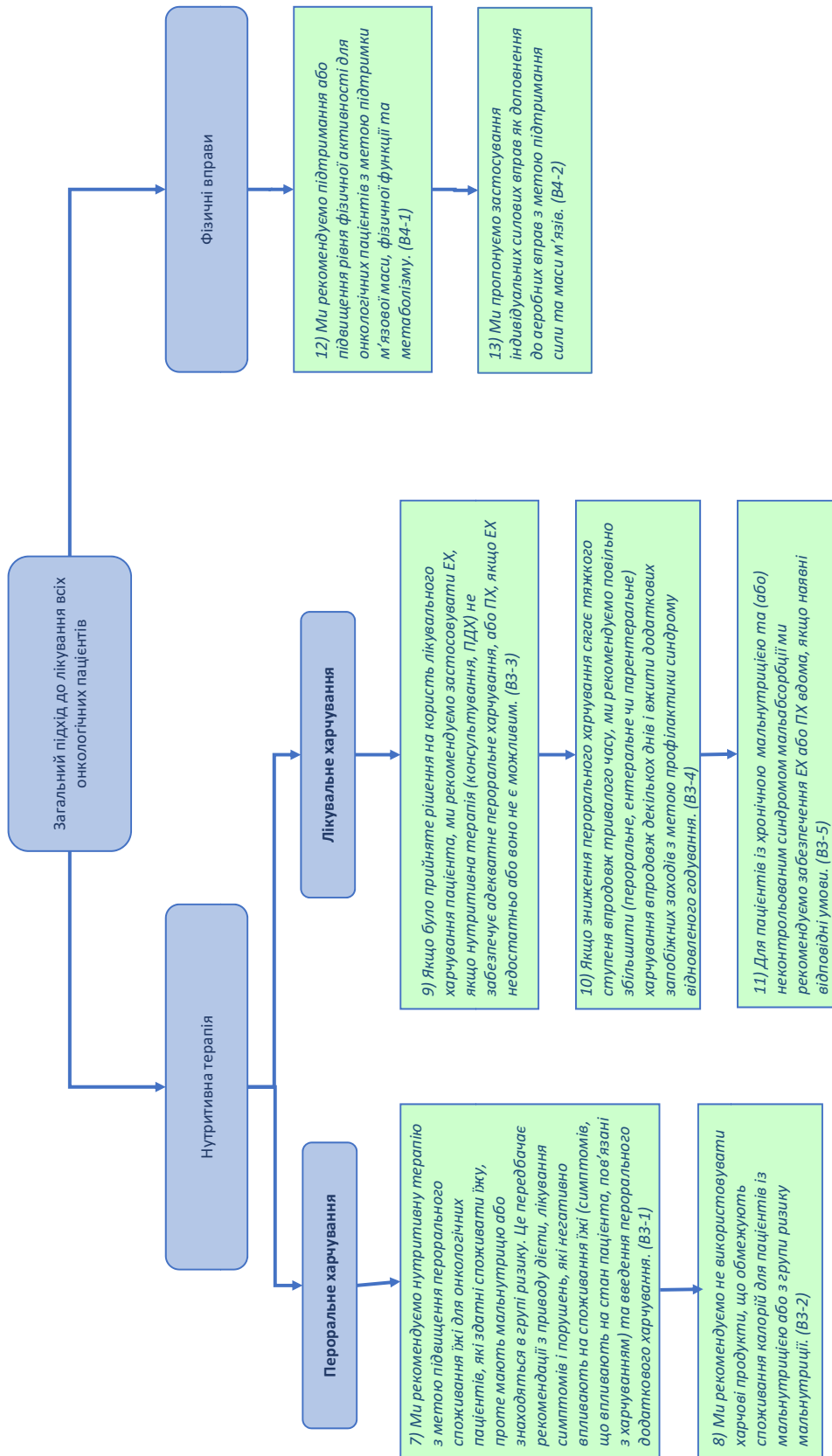


Рисунок 3. Загальний підхід до лікування всіх онкологічних пацієнтів: типи дієтотерапії; фізичні вправи.

мендувати використання цього підходу до, під час або після застосування протипухлинних засобів. Така рекомендація також обумовлена відомими ризиками мальнутриції та через те, що пацієнти можуть піддатися спокусі пролонгувати епізоди голодування.

- 9) Якщо було прийняте рішення на користь запровадження додаткового харчування пацієнта, ми рекомендуємо застосовувати ЕХ, якщо дієто-терапія (консультування, ПХД) не забезпечує належне пероральне харчування, або ПХ, якщо ЕХ недостатньо або воно не є можливим. (Рекомендація В3-3; сила рекомендації – сильна, рівень доказовості – помірний, твердий консенсус)

#### *Коментар*

В онкологічних пацієнтів з порушенням процесів травлення або всмоктування їжі, які не здатні приймати їжу, за допомогою лікувального харчування можна стабілізувати нутритивний статус. У пацієнтів з пухлинами, які перешкоджають пероральному споживанню або пасажу їжі вздовж верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, нутритивний статус можна стабілізувати за допомогою ЕХ (30, 31). У випадку тяжкої кишкової недостатності внаслідок радіаційного ентериту, хронічної кишкової непрохідності, синдрому короткої петлі, канцероматозу очеревини або хілотораксу нутритивний статус можна підтримати шляхом ПХ (32-34). Повідомлялося про те, що в онкологічних пацієнтів із пухлинами голови та шиї частота ускладнень була нижчою при застосуванні назогастральних зондів у порівнянні з вигодовуванням через ЧЕГ, в той час, як показник ефективності був високим (35). Ми рекомендуємо збільшувати інвазивність підходу до харчування тільки після ретельної оцінки відсутності забезпечення надходження належної кількості поживних речовин більш фізіологічним пероральним шляхом. Клінічна практика, протипоказання, ускладнення та моніторинг ЕХ і ПХ не відрізняються для онкологічних пацієнтів і пацієнтів із доброякісними захворюваннями (36). Враховуючи особливості конкретного пацієнта та його сім'ї, потенційні ризики та шкоду, а також недостатню ефективність лікувального харчування слід зважити користь та шкоду запланованих інтервенцій. Як правило, ризики ПХ переважають його користь у пацієнтів з прогнозом на життя менше 2 місяців.

- 10) Якщо зниження перорального харчування сягає важкого ступеня впродовж тривалого часу, ми рекомендуємо повільно збільшити (пероральне, ентеральне чи парентеральне) харчування впродовж декількох днів і вжити додаткових запобіжних заходів з метою про-

філактики синдрому відновленого годування. (Рекомендація В3-4; сила рекомендації – сильна, рівень доказовості – низький, консенсус)

#### *Коментар*

Класичними біохімічними ознаками синдрому відновленого годування є гіпофосфатемія, проте також можуть бути ознаки дисбалансу натрію та рідини, зміни метаболізму глюкози, білків і жирів, дефіцит тіаміну, гіпокаліємія та гіпомагніємія. Перед і під час відновлення харчування важливо забезпечувати споживання вітаміну В1 у добовій дозі 200–300 мг, а також застосовувати збалансовану комплекс мікронутрієнтів. Слід проводити моніторинг таких електролітів і замінювати їх за необхідності пероральним, ентеральним або парентеральним шляхом: калій (потреба становить приблизно 24 ммоль/кг/доба), фосфор (потреба становить приблизно 0,3-0,6 ммоль/кг/доба) та магній (потреба становить приблизно 0,2 ммоль/кг/доба для парентерального застосування або 0,4 ммоль/кг/доба при пероральному застосуванні)

- 11) Для пацієнтів із хронічною недостатністю надходження поживних речовин та (або) неконтрольованим синдромом мальабсорбції ми рекомендуємо забезпечення ЕХ або ПХ вдома за наявності відповідних умов. (Рекомендація В3-5; сила рекомендації – сильна, рівень доказовості – низький, твердий консенсус)

#### *Коментар*

Припинення лікувального харчування або прийняття рішення про те, щоб не розпочинати лікувальне харчування у пацієнта, який неспроможний споживати їжу, відбувається тільки за умови термінального стану пацієнта. Існують дані, що вказують на користь застосування домашнього ЕХ або ПХ в онкологічних пацієнтів із хронічними порушеннями споживання або всмоктування їжі навіть на кінцевих стадіях злякисного захворювання, допоки прогноз на життя сягає більше декількох тижнів (37, 38). Користь може бути підтверджена фактом, що деякі онкологічні пацієнти продовжують жити впродовж багатьох місяців та років виключно на ПХ, тобто такий часовий проміжок, протягом якого будь-яка особа без їжі за інших умов загинула б від голодного виснаження (32, 39). Перш ніж розпочати програму тренінгів з домашнього ПХ, важливо оцінити когнітивні та фізичні можливості пацієнта.

### **1.4 Фізична активність**

- 12) Ми рекомендуємо підтримання або підвищення рівня фізичної активності в онкологічних пацієнтів з метою підтримки м'язової маси, фізичної функції та метаболізму. (Рекомендація



B4-1; сила рекомендації – сильна, рівень доказовості – високий, консенсус)

*Коментар*

Фізична активність добре переноситься та є безпечною на різних стадіях злоякісних захворювань, а пацієнти на пізніх стадіях захворювання здатні й хочуть бути залучені до фізичної активності (40, 41). Вона включає тренування середньої інтенсивності вдома під наглядом (50–75 % від максимальної частоти серцевих скорочень в спокої або від аеробної витривалості), три тренування на тиждень тривалістю 10–60 хвилин кожне. Фізична активність в онкологічних пацієнтів пов'язана із підтриманням або значним покращенням аеробної витривалості, сили м'язів, якості життя, пов'язаної зі здоров'ям, самоствердження, а також зі зниженням рівня втоми й тривожності (42–44). Для деяких пацієнтів рекомендації щодо фізичної активності повинні складатися із спонукання до щоденних прогулянок з метою зниження ризиків атрофії внаслідок відсутності активності.

- 13) Ми пропонуємо застосування індивідуальних силових вправ як доповнення до аеробних вправ з метою підтримання сили та маси м'язів. (Рекомендація B4-2; сила рекомендації – слабка, рівень доказовості – низький, твердий консенсус)

*Коментар*

Онкологічні пацієнти загалом повідомляють про низький рівень фізичної активності, а відсутність активності, як і протипухлинне лікування, (45, 46) чинять суттєвий несприятливий вплив на м'язову масу (47). У нещодавньому систематичному огляді було показано, що аеробні навантаження, як і силові, покращують силу м'язів верхньої та нижньої частини тіла більшою мірою, ніж звичайна медична допомога, а також існують певні докази того, що силові вправи, ймовірно, є ефективнішими при покращенні сили м'язів, ніж аеробні (44).

### 1.5 Фармаконутрієнти та фармакологічні речовини (рисунок 4)

- 14) Ми пропонуємо розглянути необхідність застосування кортикостероїдів впродовж обмеженого періоду часу (1–3 тижні) для підвищення апетиту в онкологічних пацієнтів з втратою апетиту на пізніх стадіях захворювання, проте зважати на побічні ефекти (атрофія м'язів, резистентність до інсуліну, інфекції). (Рекомендація B5-1; сила рекомендації – слабка, рівень доказовості – високий, консенсус)

*Коментар*

Систематичний огляд фармакотерапії у випадках втрати апетиту, асоційованих зі злоякісними

захворюваннями, та втрати маси тіла у пацієнтів дорослого віку із негематологічними злоякісними захворюваннями Yavuzsen et al. (2005) виявив лише два класи препаратів (прогестини та кортикостероїди), які демонструють достатню доказовість щодо ефективності та безпеки при стимуляції апетиту під час їхнього застосування в онкологічних пацієнтів. Антіаноректичний ефект кортикостероїдів є тимчасовим і зникає через декілька тижнів (48), коли з'являються прояви міопатії та імуносупресії; резистентність до інсуліну є раннім проявом метаболічного побічного ефекту, остеопенія – віддаленим проявом. Внаслідок цих побічних ефектів, зокрема при тривалому використанні, кортикостероїди можуть бути кращим вибором для пацієнтів із короткою передбачуваною тривалістю життя, особливо якщо вони мають прояви інших симптомів, таких як біль або нудота, які також можуть бути усунені за рахунок застосування цього класу препаратів.

- 15) Ми пропонуємо розглянути необхідність застосування прогестинів з метою підвищення апетиту в онкологічних пацієнтів із втратою апетиту на пізніх стадіях захворювання, проте необхідно пам'ятати про потенційні серйозні побічні ефекти (тромбоемболія). (Рекомендація B5-2; сила рекомендації – слабка, рівень доказовості – високий, консенсус)

*Коментар*

Прогестини (мегестролу ацетат і медроксипрогестерону ацетат) підвищують апетит і масу тіла, але не безжирову масу тіла; вони можуть сприяти розвитку імпотенції, незначним вагінальними кров'янистим виділенням, тромбоемболії та смерті в деяких випадках (49–51).

- 16) Ми пропонуємо додаткове застосування довголанцюгових Омега-3 жирних кислот або рибі'ячого жиру у пацієнтів на пізніх стадіях онкологічного захворювання, які отримують хіміотерапію та перебувають в групі ризику втрати маси тіла або страждають від недостатності харчування, з метою стабілізації або покращення апетиту, засвоєння їжі, безжирової маси тіла та загальної маси тіла. (Рекомендація B5-7; сила рекомендації – слабка, рівень доказовості – низький, твердий консенсус)

*Коментар*

Незважаючи на деякі систематичні огляди, такі як Dewey et al 2007, які дійшли висновку про відсутність достатніх доказів на підтримку рекомендації щодо застосування довголанцюгових Омега-3 жирних кислот для лікування кахексії внаслідок онкологічного захворювання (52), два нещодавні огляди продемонстрували, що довголанцюгові жирні кислоти покращу-

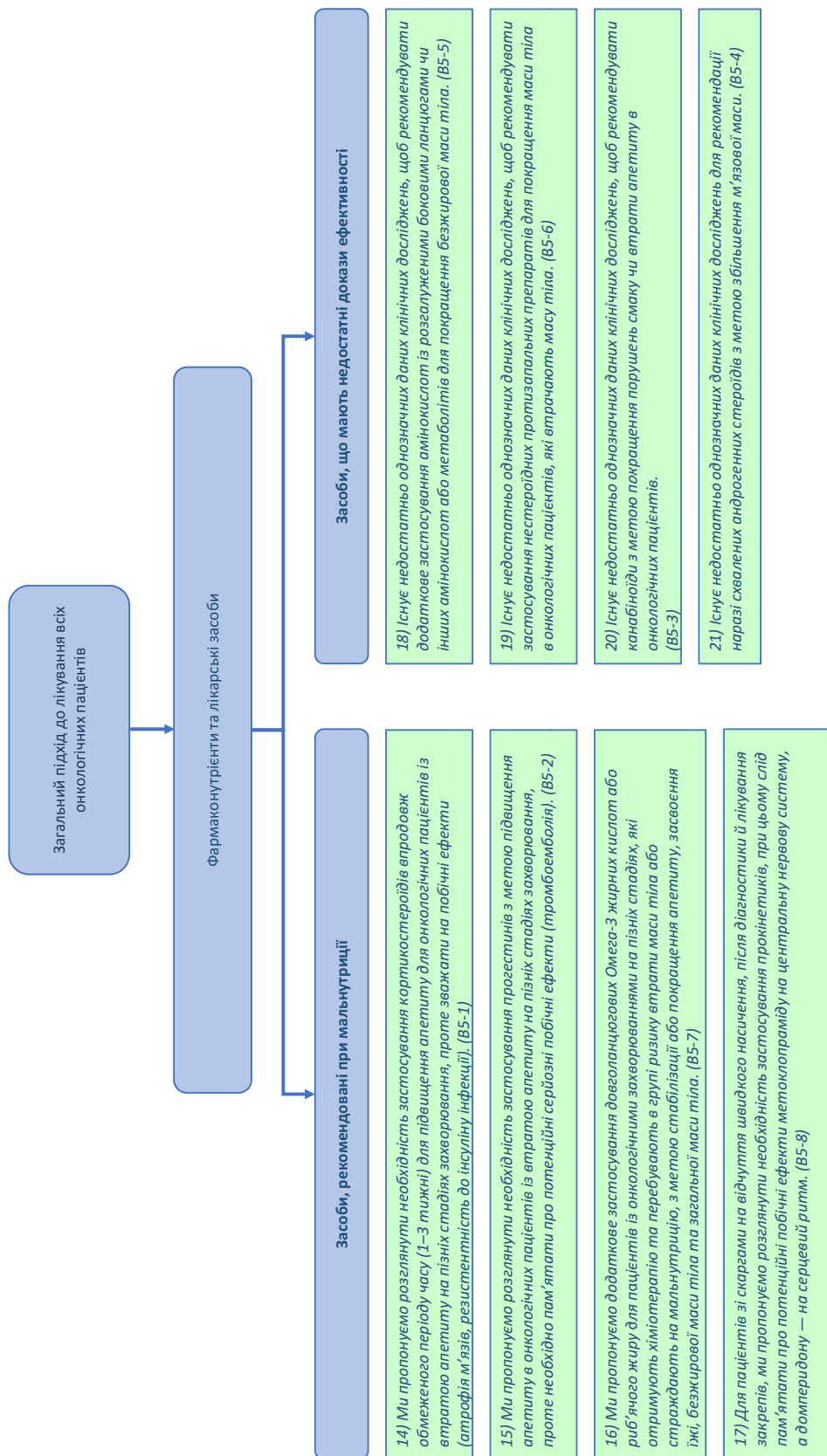


Рисунок 4. Загальний підхід до лікування всіх онкологічних пацієнтів: фармаконутрієнти та лікарські засоби.

щують апетит, масу тіла, зменшують ризик післяопераційних ускладнень та поліпшують якість життя в онкологічних хворих, які втрачають масу тіла, (53) як і довголанцюгові омега-3 жирні кислоти в подібній популяції пацієнтів під час хіміо- і (або) променевої терапії, та повідомляли про сприятливий вплив у порівнянні з контрольною групою, переважно щодо збереження стабільного складу тіла (54). Цікаво, що існує декілька повідомлень про захисні властивості риб'ячого жиру від токсичних ефектів хіміотерапії, таких як периферична нейропатія (55, 56).

При застосуванні в звичайних дозах риб'ячий жир і довголанцюгові Омега-3 жирні кислоти зазвичай добре переносяться. Є повідомлення про незначні прояви з боку ШКТ; смак, рибний післясмак або відрижка рибою можуть вплинути на комплаєнтність (57). Останнім часом застосування ібрутинібу було пов'язане з виникненням носових кровотеч у пацієнтів, які приймають добавки у вигляді риб'ячого жиру; тому пацієнтів, які отримують ібрутиніб, необхідно повідомити про уникнення використання добавок із вмістом риб'ячого жиру.

Внаслідок неоднозначності ефектів, про які повідомлялося, проте за наявності декількох досліджень, які були опубліковані протягом декількох останніх років і повідомляли про користь харчування, вагомі обґрунтування з точки зору біології, лише незначні побічні ефекти й жодні переконливо серйозні дані щодо безпеки, було розроблено слабку рекомендацію щодо застосування риб'ячого жиру та довголанцюгових Омега-3 жирних кислот.

17) У пацієнтів зі скаргами на відчуття швидкого насичення, після діагностики й лікування запорів, ми пропонуємо розглянути необхідність застосування прокінетиків, при цьому слід пам'ятати про потенційні побічні ефекти метоклопраміду на центральну нервову систему, а домперидону – на серцевий ритм. (Рекомендація В5-8; сила рекомендації – слабка, рівень доказовості – помірний, консенсус)

#### Коментар

Прокінетики, такі як метоклопрамід або домперидон, стимулюють спорожнення шлунка та часто використовуються для корекції відчуття швидкого насичення (58). У двох РКД порівнювали метоклопрамід у дозі 40 або 80 мг/доба із плацебо у пацієнтів зі злоякісними захворюваннями на пізніх стадіях і хронічною нудотою та спостерігали полегшення нудоти, проте не відмічали впливу на апетит чи споживання калорій (59, 60).

18) Існує недостатньо однозначних даних клінічних досліджень, щоб рекомендувати додаткове застосування амінокислот із розгалуженими

боковими ланцюгами чи інших амінокислот або метаболітів для поліпшення відсотку безжирової маси тіла. (Рекомендація В5-5; сила рекомендації – відсутня, рівень доказовості – низький, твердий консенсус)

#### Коментар

Зниження кількості м'язових білків є характерною ознакою кахексії на фоні онкологічного захворювання, а використання організмом амінокислот, які надходять із харчуванням, зазвичай є порушеним на фоні частоті анаболічної резистентності. Результати досліджень демонструють, що при онкологічних захворюваннях метаболізм білків, порушений внаслідок кахексії, та анаболічну резистентність м'язів можна контролювати шляхом одночасного додаткового застосування інсуліну та амінокислот (61). Тривала терапія інсуліном перед сном жодним чином не впливала на безжирову масу тіла. За результатами рандомізованого дослідження за участю 338 пацієнтів із кахексією на фоні онкологічного захворювання, при щоденному застосуванні інсуліну (0,11 МО/кг/доба) додатково до основної супровідної терапії підвищувалася частка жиру в усьому організмі, але воно не впливало на безжирову масу тіла (62).

Стверджується, що  $\beta$ -гідрокси- $\beta$ -метилбутират (НМВ), метаболіт лейцину, у звичайній дозі 3 г/доба має антикатаболітичний ефект, який зменшує до мінімуму розпад білків. У більшому РКД за участю 472 онкологічних пацієнтів з кахексією намагалися порівняти дію пероральної комбінації НМВ, аргініну та глутаміну з ізоазотистою сумішшю контролю, проте безуспішно через труднощі з дотриманням схеми лікування впродовж 8 тижнів; лише 37 % пацієнтів завершили протокол, при цьому значущої різниці між групами дослідження не спостерігалося (63).

19) Існує недостатньо однозначних даних клінічних досліджень, щоб рекомендувати застосування нестероїдних протизапальних препаратів для відновлення маси тіла в онкологічних пацієнтів, які втрачають масу тіла. (Рекомендація В5-6; сила рекомендації – відсутня, рівень доказовості – низький, твердий консенсус)

#### Коментар

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) можуть знижувати вивільнення гострофазних білків і цитокінів клітинами пухлини та організму. Докази є надто обмеженими, щоб рекомендувати НПЗП чи інші протизапальні препарати з метою лікування кахексії поза межами клінічних досліджень. НПЗП можуть покращити масу тіла в онкологічних пацієнтів із кахексією, також існують дані щодо їхнього впливу на фізичну працездат-

ність, якість життя зі слів пацієнта та показники запалення (64-66). Причиною того, що НПЗП не рекомендується застосовувати з метою лікування кахексії поза межами клінічних досліджень є суперечливість результатів вже завершених досліджень та їхня низька якість (67), проте застереженням також є потенційно тяжкі побічні ефекти НПЗП, незважаючи на те, що в результаті огляду літератури знайдено повідомлення про застосування цих препаратів при кахексії, в яких ідеться про майже відсутню токсичність (68).

20) Існує недостатньо однозначних даних клінічних досліджень, щоб рекомендувати канабіноїди з метою покращення порушень смаку чи втрати апетиту в онкологічних пацієнтів. (Рекомендація B5-3; сила рекомендації – відсутня, рівень доказовості – низький, консенсус)

#### *Коментар*

Тетрагідроканабінол (ТГК) є основним психоактивним складником канабісу, доступний на ринку під торговою назвою «дронабінол». У проспективному рандомізованому плацебо-контрольованому багаточасовому дослідженні за участю 164 пацієнтів із онкологічними захворюваннями на пізніх стадіях та синдромом втрати апетиту-кахексії застосування екстракту канабісу або ТГК у дозі 5 мг на добу протягом 6 тижнів не призвело до покращення апетиту чи якості життя (69). Проте застосування ТГК (2,5 мг двічі на добу) протягом 18 днів, яке вивчалось в невеликому пілотному РКД за участю пацієнтів на пізніх стадіях онкологічного захворювання, поганим апетитом і хемосенсорними порушеннями, призвело до покращення хемосенсорики, кращого смакового сприйняття їжі та покращення апетиту в порівнянні з плацебо (70).

Отже, незважаючи на те, що дронабінол має здатність до покращення хемосенсорного сприйняття й апетиту у пацієнтів із втраченою апетиту на фоні онкологічного захворювання, обмежена кількість однозначних доказів не підкріплює цю рекомендацію.

21) Існує недостатньо однозначних даних клінічних досліджень для рекомендації наразі схвалених андрогенних стероїдів з метою збільшення м'язової маси. (Рекомендація B5-4; сила рекомендації – відсутня, рівень доказовості – низький, консенсус)

#### *Коментар*

Досліджувався вплив ендогенних і екзогенних речовин для гальмування процесу втрати м'язової маси (протеолізу) або стимуляції синтезу білків. Серед них розглядали анаболічні або анаболічні андрогенні стероїди, оскільки вони імітують чоловічі

статеві гормони (тестостерон і дигідротестостерон [ДГТ] і менш активний андростендіон) за рахунок підвищення синтезу білків. У пацієнтів із онкологічними захворюваннями на пізніх стадіях часто спостерігається знижений рівень вільного тестостерону (71). Типовим представником андрогенів, дію якого досліджували в онкологічних пацієнтів, є нандролону деканоат (200 мг на тиждень для в/м введення) та оксандролон або флуоксиместерон перорально (20 мг на добу).

У рандомізованому дослідженні за участю 37 пацієнтів із недрібноклітинним раком легень, які проходять хіміотерапію, нандролону деканоат (200 мг на тиждень) порівнювали зі схемою без застосування додаткової терапії; в групі, де застосовували нандролон, спостерігалася тенденція до зменшення втрати маси тіла (72). В одному РКД за участю 475 онкологічних пацієнтів із кахексією порівнювали ефект препаратів стероїдів, прогестину й флуоксиместерону. При застосуванні флуоксиместерону (20 мг/доба) спостерігався менший стимулюючий вплив на апетит у порівнянні з мегестролу ацетатом (800 мг/доба) та дексаметазоном (3 мг/доба), в той час як показник припинення застосування препарату внаслідок токсичності був приблизно однаковим в усіх трьох групах (73).

## 2. ЛІКУВАЛЬНІ ІНТЕРВЕНЦІЇ ДЛЯ ОКРЕМИХ КАТЕГОРІЙ ПАЦІЄНТІВ

### 2.1 Хірургічні втручання (рисунок 5)

22) Для всіх онкологічних пацієнтів, яким проводять радикальні чи паліативні хірургічні втручання ми рекомендуємо ведення в межах програми «Прискороної реабілітації після операції» (ERAS); згідно з цією програмою кожному пацієнту слід провести скринінг мальнутриції та, якщо пацієнт знаходиться в групі ризику, забезпечити додаткову нутритивну підтримку. (Рекомендація C1-1; сила рекомендації – сильна, рівень доказовості – високий, консенсус)

#### *Коментар*

Сучасні хірургічні стандарти щодо онкологічних пацієнтів, яким проводять хірургічне втручання, передбачають лікування згідно з програмою ERAS, метою якої є мінімізація стресу оперативного втручання, підтримання нутритивного статусу, зменшення ускладнень і оптимізація показника одужання. Нутритивні складові ERAS – уникнення голодування, передопераційне навантаження рідиною й вуглеводами та відновлення перорального вживання їжі в перший післяопераційний день. Дані свідчать про те, що коли всі пацієнти отримують таку оптимізовану нутритивну й метаболічну допомогу, це сприяє мінімізації метаболічної відповіді на хірургічне втручання.

23) Для пацієнтів, яким проводять повторні хірургічні втручання в межах комбінованого плану ведення при онкозахворюваннях, ми рекомендуємо ведення кожного епізоду хірургічного втручання згідно з програмою ERAS. (Рекомендація C1-2; сила рекомендації – сильна, рівень доказовості – низький, консенсус)

#### Коментар

Пацієнти, яким надають допомогу в межах комбінованого плану ведення при онкозахворюван-

нях, мають особливий ризик прогресивного погіршення нутритивного статусу. З метою мінімізації покрокового погіршення нутритивного статусу під час такої складної протипухлинної терапії важливо мінімізувати нутритивний/метаболічний вплив повторних хірургічних втручань і вести кожен епізод оперативного втручання в контексті алгоритмів ERAS.

24) Для онкологічних пацієнтів з групи ризику мальнутриції, яким провели хірургічне втру-

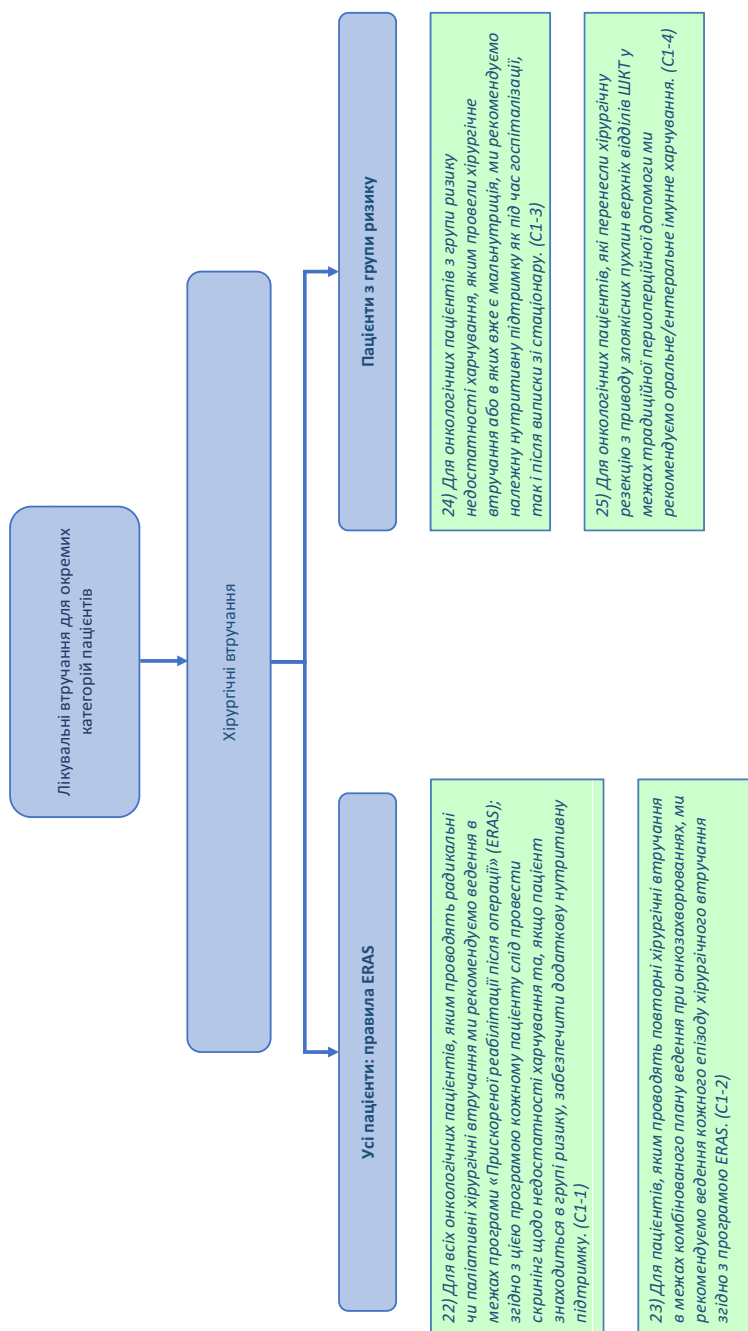


Рисунок 5. Лікувальні втручання для окремих категорій пацієнтів: оперативне втручання.

чання або в яких вже є мальнутриція, ми рекомендуємо належну нутритивну підтримку як під час госпіталізації, так і після виписки зі стаціонару. (Рекомендація С1-3; сила рекомендації – сильна, рівень доказовості – помірний, консенсус)

#### Коментар

Для пацієнтів з групи помірного чи тяжкого нутритивного ризику (особливо ті, хто перенесли оперативне втручання з приводу злоякісних пухлин верхніх відділів ШКТ) слід розглянути можливість рутинної післяопераційної нутритивної підтримки (де можливо – пероральним або ентеральним шляхом), і слід зважити щодо подовження такої підтримки, коли пацієнт виписується за місцем проживання (74, 75).

- 25) Для онкологічних пацієнтів, які перенесли хірургічну резекцію верхніх відділів ШКТ з приводу злоякісних пухлин в межах традиційної періопераційної допомоги ми рекомендуємо оральне/ентеральне імунне харчування (аргінін, Омега-3 жирні кислоти, нуклеотиди). (Рекомендація С1-4; сила рекомендації – сильна, рівень доказовості – високий, твердий консенсус)

#### Коментар

Онкологічні пацієнти зі злоякісними пухлинами верхніх відділів ШКТ, які вважаються пацієнтами групи високого нутритивного ризику, мали менше ускладнень після застосування преопераційного ПХ (76). Згодом було продемонстровано, що в онкологічних пацієнтів зі злоякісними пухлинами верхніх відділів ШКТ, яких вели згідно з традиційною схемою періопераційної допомоги, спостерігалось зменшення післяопераційних інфекційних ускладнень при забезпеченні так званого орального/ентерального «імуномодуючого харчування» в періопераційний період (77). Термін «імуномодуюче харчування» або «імунне харчування» означає вживання рідких сумішей, збагачені специфічними поживними речовинами (аргінін, Омега-3 жирні кислоти, нуклеотиди).

## 2.2 Променева терапія (рисунок 6).

- 26) Ми рекомендуємо протягом променевої терапії, особливо що стосується променевої терапії голови та шиї, грудної клітки та ШКТ, забезпечити в першу чергу споживання достатньої кількості поживних речовин, застосовуючи індивідуальне консультування з приводу харчування та (або) за допомогою ПДХ з метою уникнення погіршення нутритивного статусу, підтримання засвоєння їжі та уникнення переривання променевої терапії. (Рекомендація С2-1; сила рекомендації – сильна, рівень доказовості – помірний, твердий консенсус)

#### Коментар

Променева терапія голови та шиї або стравоходу призводить до розвитку мукозиту, зниження засвоєння їжі та втрати маси тіла у майже 80% пацієнтів (78-89). Променева терапія ділянки тазу також пов'язана із виникненням симптомів з боку ШКТ у майже 80% пацієнтів (90). З цих причин всі пацієнти, які отримують променеву терапію ШКТ або голови та шиї, повинні пройти ретельну оцінку харчування, належне консультування з приводу харчування та, за необхідності, нутритивну підтримку відповідно до симптомів і нутритивного статусу (23, 91). Якщо є необхідність у нутритивній підтримці, її слід розпочати якнайшвидше, та якщо споживання калорій є недостатнім, рекомендується призначити ПДХ (80) або запропонувати ЕХ (79).

- 27) Ми рекомендуємо проводити скринінг на наявність дисфагії та лікувати цей стан, а також заохочувати та навчати пацієнтів щодо того, як підтримувати їхню функцію ковтання під час ЕХ. (Рекомендація С2-3; сила рекомендації – сильна, рівень доказовості – низький, твердий консенсус)

#### Коментар

Консенсусна група нещодавно рекомендувала проводити оцінку всіх пацієнтів з групи ризику на предмет порушення функції ковтання до та під час лікування, а також регулярно під час подальшого спостереження, а також щодо належного призначення та нагляду за виконанням ковтальних вправ у всіх пацієнтів із дисфагією. Таким чином, слід регулярно проводити оцінку на наявність та профілактику дисфагії, а також лікувальні втручання з цього приводу.

- 28) Ми рекомендуємо ЕХ за допомогою назогастрального або черезшкірного зонда (наприклад, черезшкірні ендоскопічні гастростоми [ЧЕГ]) при тяжкому мукозиті, індукованому променевою терапією, або при обструктивних пухлинах голови та шиї або грудної клітки. (Рекомендація С2-2; сила рекомендації – сильна, рівень доказовості – низький, твердий консенсус)

#### Коментар

У пацієнтів із обструктивними злоякісними пухлинами голови та шиї або стравоходу та за умов очікування тяжкого мукозиту ротової порожнини чи стравоходу, спричиненого опроміненням, існує високий ризик втрати маси тіла, зниження фізичної працездатності, дегідратації, зниження переносимості лікування та підвищений ризик вимушеного переривання лікування. У ситуаціях підвищеного ризику, наприклад, первинна локалізація пухлини в гіпофарингеальній ділянці, пух-

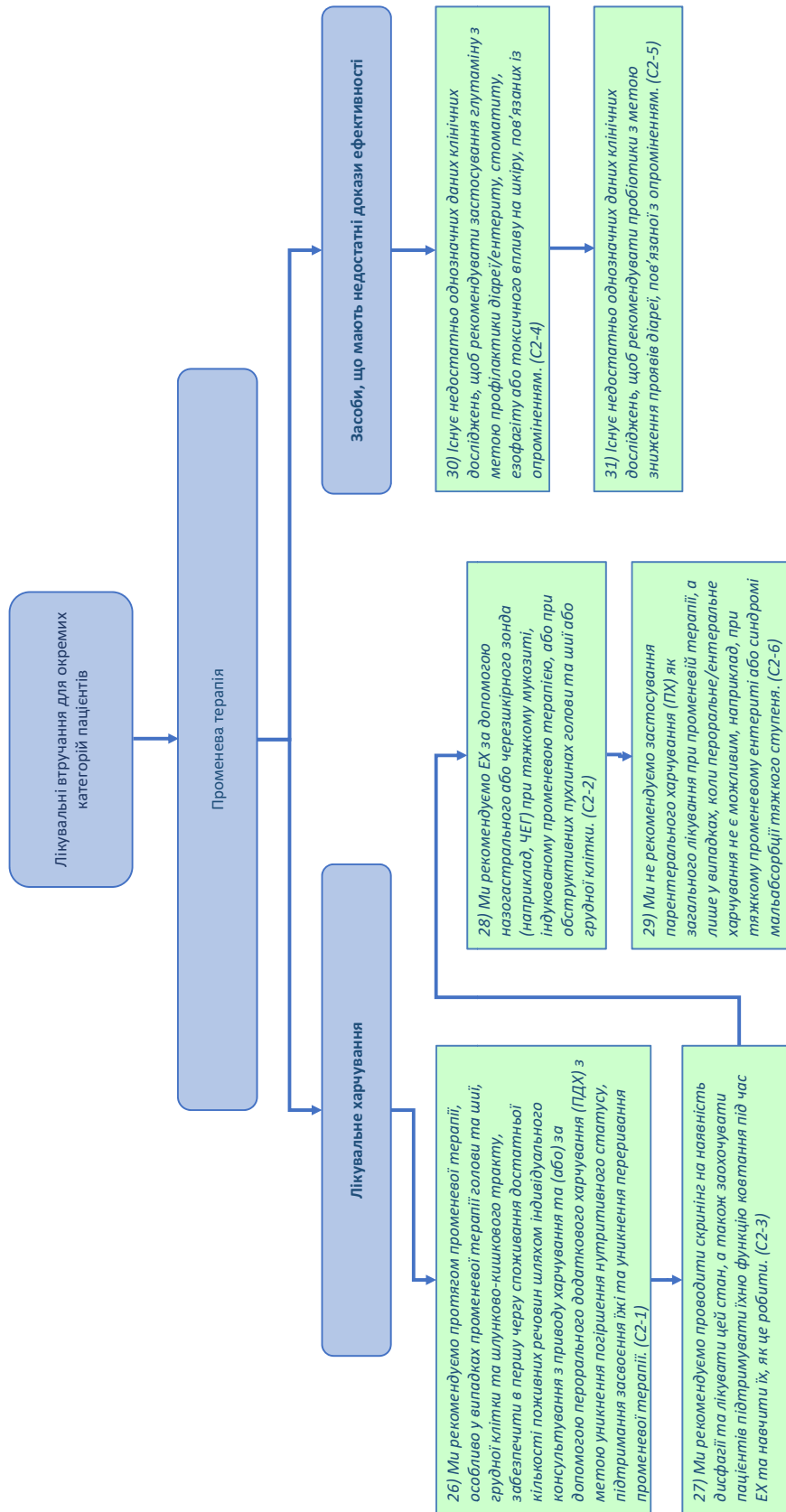


Рисунок 6. Лікувальні втручання у пацієнтів, які отримують променеву терапію.

лина Т4, жіноча стать або комбінована радіохіміо-терапія (92), проведення профілактичного ЕХ (на відміну від ентерального харчування, розпочатого після розвитку дисфагії) може підтримувати нутритивний статус і допомогти уникнути вимушених перерв у лікуванні. У декількох, здебільшого ретроспективних спостережних дослідженнях спостерігали покращення маси тіла та нижчу частоту повторних госпіталізацій та вимушених перерв у лікуванні у пацієнтів, які отримували раннє лікування у порівнянні з пізнім початком або відсутністю ЕХ (79, 93). ЧЕГ у порівнянні з гастростомами, введеними під радіологічним контролем, пов'язані з нижчим ризиком розвитку перитоніту та нижчою смертністю (94). У порівнянні з назогастральними зондами, ЧЕГ демонструють, що масу тіла можна підтримувати аналогічним чином (95), ризик зміщення зонда нижчий (95), а якість життя, ймовірно, краще (96), в той час як назогастральні зонди пов'язані з меншою дисфагією (95) та більш раннім відлученням після завершення променевої терапії (95). Ризики пневмонії та інших інфекцій є подібними (95).

29) Ми не рекомендуємо застосування ПХ як загального лікування при променевої терапії, а лише у випадках, коли пероральне/ентеральне харчування не є можливим, наприклад, при тяжкому променевому ентериті або синдромі мальабсорбції тяжкого ступеня. (Рекомендація С2-6; сила рекомендації – сильна, рівень доказовості – помірний, консенсус)

#### *Коментар*

Променева терапія голови та шиї або ділянки тазу пов'язана з виникненням симптомів з боку ШКТ і втратою маси тіла у майже 80% пацієнтів (81, 84, 97). Застосування ПХ показано за відсутності достатньої оральної/ентеральної переносимості для споживання необхідної кількості калорій і поживних речовин. Те саме характерне і для хронічної тяжкої ентеральної непереносимості їжі (нудота, що не піддається лікуванню, блювання, біль у животі, синдром мальабсорбції або діарея), яку не можна побороти шляхом ЕХ. Кишкова недостатність розвивається у приблизно 5% пацієнтів (32), для яких домашнє ПХ є доцільним методом лікування, можливо, навіть кращим, ніж хірургічні інтервенції (98).

30) Існує недостатньо однозначних результатів клінічних досліджень, щоб рекомендувати застосування глутаміну з метою профілактики діареї/ентериту, стомагиту, езофагіту або токсичного впливу на шкіру, пов'язаних з опроміненням. (Рекомендація С2-4; сила рекомендації – відсутня, рівень доказовості – низький, твердий консенсус)

#### *Коментар*

Є певні докази потенційних сприятливих ефектів глутаміну по відношенню до мукозиту та токсичних уражень шкіри, пов'язаних з опроміненням. У двох невеликих рандомізованих дослідженнях повідомлялося про те, що полоскання ротової порожнини глутаміном (16 г/доба; 17 пацієнтів) (99) або внутрішньовенне введення глутаміну (0,3 г/кг/доба; 29 пацієнтів) (100) у порівнянні з плацебо (хлорид натрію) знизили частоту, тяжкість і тривалість мукозиту, пов'язаного з опроміненням. Глутамін пов'язаний з вищою частотою рецидивів пухлин при трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК) у пацієнтів (101); таким чином, рекомендація щодо застосування глутаміну вимагає з'ясування цього питання безпечності його застосування та надійніших даних щодо ефективності (102).

31) Існує недостатньо однозначних даних клінічних досліджень, щоб рекомендувати пробіотики з метою зниження проявів діареї, пов'язаної з опроміненням. (Рекомендація С2-5; сила рекомендації – відсутня, рівень доказовості – низький, твердий консенсус)

#### *Коментар*

Існують дані про захисний вплив ефектів пробіотиків, проте через неоднорідність таких даних та обмежену якість досліджень надати рекомендацію неможливо. Окрім того, слід ретельно вивчити безпеку застосування пробіотиків перед тим, як ці препарати можна буде рекомендувати пацієнтам із ослабленим імунітетом (103-105).

### **2.3 Медична онкологія: радикальна або паліативна протипухлинна медикаментозна терапія (рисунок 7)**

32) Під час проведення протипухлинної медикаментозної терапії ми рекомендуємо забезпечити споживання достатньої кількості поживних речовин і підтримувати фізичну активність. (Рекомендація С3-1; сила рекомендації – сильна, рівень доказовості – дуже низький, твердий консенсус)

#### *Коментар*

Втрата маси тіла – частий побічний ефект таргетної терапії, а застосування інгібіторів мультікінази часто призводить до атрофії скелетних м'язів (45). Окрім цього, результати вказують на те, що низька м'язова маса є фактором ризику токсичності у цих пацієнтів (106). Справді, стабілізація маси тіла у пацієнтів з онкологічними захворюваннями ШКТ і легенів корелює зі значним покращенням виживаності (107, 108). Дотепер існує мало досліджень, які демонструють, чи пов'язано це з покращенням споживання достат-



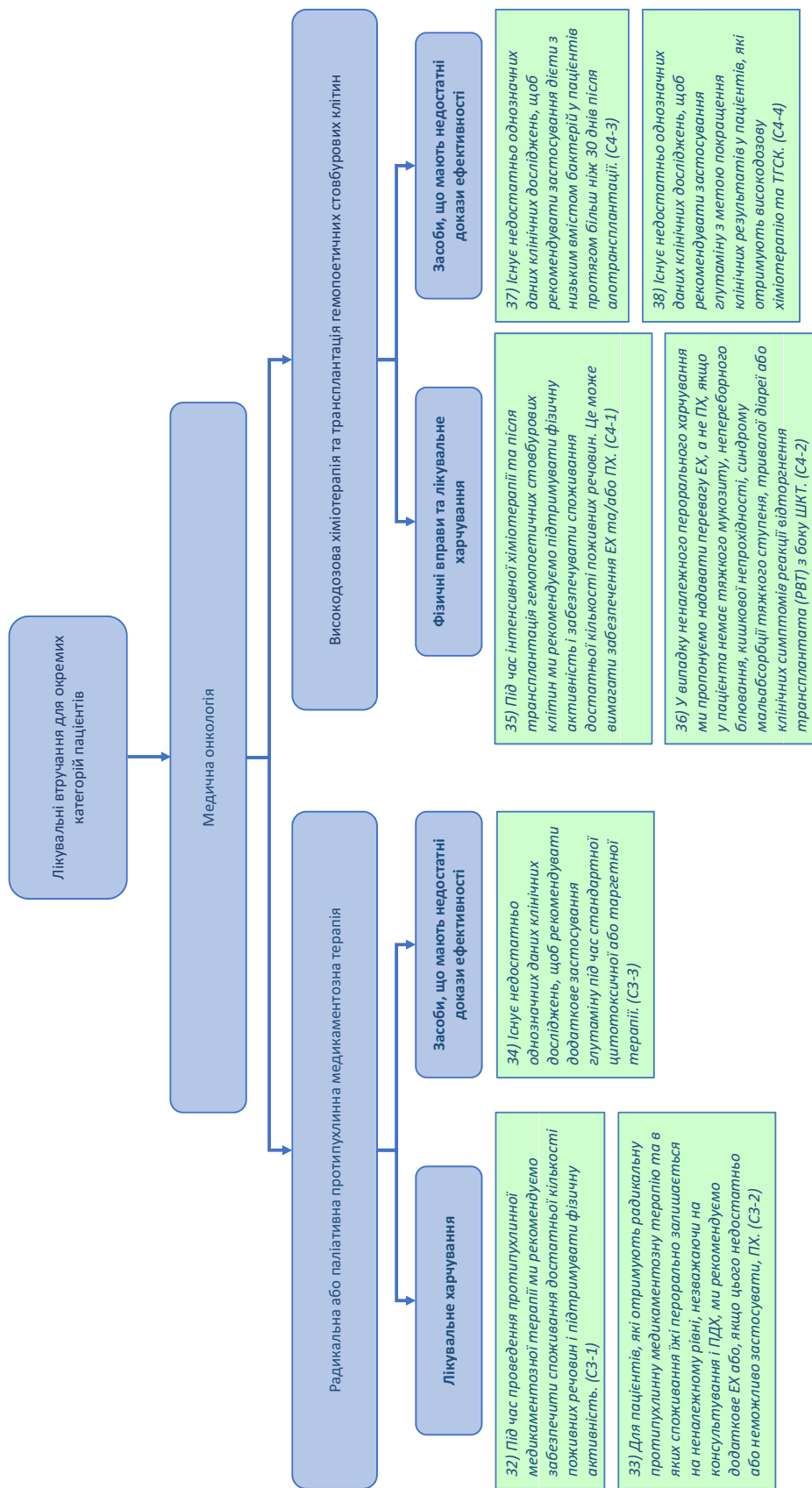


Рисунок 7. Лікувальні втручання в онкологічних пацієнтів.

ньої кількості поживних речовин або з самим лише лікуванням раку.

- 33) У пацієнтів, які отримують радикальну протипухлинну медикаментозну терапію та в яких пероральне споживання їжі залишається на неналежному рівні, незважаючи на консультування та ПДХ, ми рекомендуємо додаткове ЕХ або, якщо цього недостатньо або неможливо застосувати, ПХ. (Рекомендація С3-2; сила рекомендації – сильна, рівень доказовості – дуже низький, консенсус)

#### *Коментар*

Даних про дієтотерапію, проведену згідно з потребами в калоріях під час стандартної цитостатичної терапії, недостатньо. Дослідження, в яких порівнювали ЕХ і ПХ, продемонстрували, що ЕХ є виправданим і, в порівнянні з ПХ, може бути пов'язане з нижчою частотою виникнення нейтропенії (109).

- 34) Існує недостатньо однозначних даних клінічних досліджень, щоб рекомендувати додаткове застосування глутаміну під час стандартної цитотоксичної або таргетної терапії. (Рекомендація С3-3; сила рекомендації – відсутня, рівень доказовості – низький, твердий консенсус)

#### *Коментар*

Повідомлялося про сприятливий вплив перорального та парентерального додаткового застосування глутаміну при запаленні слизових оболонок, індукованих хіміотерапією (100), при блюванні, діареї (110, 111) та цитопенії (112). У нещоданьому систематичному огляді, в якому проводився аналіз 15 проспективних і ретроспективних клінічних досліджень за участю онкологічних пацієнтів, які отримували хіміо-, променево або комбіновану променево та хіміотерапію (113), в 11 з 15 цих досліджень повідомлялося про позитивний вплив перорального застосування глутаміну при мукозитах. Проте у 2 із 6 проспективних і плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях було виявлено позитивний вплив глутаміну, в той час як у 4 дослідженнях не спостерігалось жодного ефекту (113). Зважаючи на неоднорідність цих даних і недостатність кількості інформації про ефекти глутаміну на ремісію пухлини, неможливо надати рекомендацію щодо застосування глутаміну з лікувальною метою.

## **2.4 Медична онкологія: високодозова хіміотерапія і ТГСК**

- 35) Під час інтенсивної хіміотерапії та після трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин ми рекомендуємо підтримувати фізичну активність і забезпечувати споживання достатньої

кількості поживних речовин. Це може вимагати застосування ЕХ та (або) ПХ. (Рекомендація С4-1; сила рекомендації – сильна, рівень доказовості – дуже низький, твердий консенсус)

#### *Коментар*

Багато пацієнтів, направлених на аутологічну, особливо на аллогенну ТГСК, на момент госпіталізації мають прояви недостатності харчування. Високодозова променево/хіміотерапія, пов'язана з лікуванням і його типовим спектром побічних ефектів, зокрема нудотою, блюванням, мукозитом, діареєю та інфекціями, також негативно впливає на переносимість їжі, та пацієнти втрачають масу тіла, особливо в перші 40 днів після госпіталізації (114). Тому пацієнти повинні проходити скринінг і діагностику на предмет підозри або явної мальнутриції при госпіталізації, а після – щотижня спостерігатися під час ТГСК з приводу споживання достатньої кількості поживних речовин, метаболізму та фізичної активності. У разі виявлення дефіциту слід розпочати ранню нутритивну підтримку, що включає консультування, ПДХ, ЕХ та/або ПХ, з метою уникнення або мінімізації подальшої втрати маси тіла або клітинної маси організму.

При ПХ можливі певні переваги за рахунок можливості застосування специфічних сумішей для лікувального харчування. У пацієнтів, яким проводять алотрансплантацію кісткового мозку при гемобластозах, спостерігалось зниження частоти летальних гострих реакцій відторгнення трансплантата при ПХ з високим вмістом довголанцюгових жирних кислот (115).

Оскільки за виникнення м'язової слабкості й втрати м'язової маси відповідають численні фактори (фонове злоякісне захворювання, терапія перед проведенням ТГСК, іммобілізація під час ТГСК і побічні ефекти медикаментозної терапії, наприклад, кортикостероїдами, рекомендовано заохочувати пацієнтів до м'язових тренувань, а також до підвищення їхньої фізичної активності перед, під час і після ТГСК (116, 117).

- 36) У випадку неналежного перорального харчування ми пропонуємо надавати перевагу ЕХ, а не ПХ, якщо у пацієнта немає тяжкого мукозиту, невпинного блювання, кишкової непрохідності, синдрому мальабсорбції тяжкого ступеня, тривалої діареї або клінічних симптомів реакції відторгнення трансплантата (РВТ) з боку ШКТ. (Рекомендація С4-2; сила рекомендації – слабка, рівень доказовості – низький, твердий консенсус)

#### *Коментар*

Лікувальне харчування показане пацієнтам, які не можуть належним чином харчуватися пероральним шляхом. Якщо немає тяжких ушкоджень киш-

кового тракту, перевагу ЗАЗВИЧАЙ слід надавати ЕХ. Декілька нещодавніх досліджень свідчать на підтримку ЕХ перед ПХ при алогенній ТГСК (118). Дані демонструють тенденцію до меншої кількості ускладнень при використанні ентерального харчування у порівнянні з парентеральним під час процедури, особливо що стосується інфекційних ускладнень (118). Після аутологічної ТГСК ПХ може вимагатися тільки у невеликій кількості випадків. Після алогенної ТГСК ПХ буде необхідним частіше та впродовж більш тривалих періодів часу внаслідок розвитку тяжких токсичних мукозитів, інфекцій ШКТ і реакцій відторгнення трансплантату (РВТ).

37) Існує недостатньо однозначних даних клінічних досліджень, щоб рекомендувати застосування дієти з низьким вмістом бактерій у пацієнтів протягом більш, ніж 30 днів після алотрансплантації. (Рекомендація С4-3; сила рекомендації – відсутня, рівень доказовості – низький, твердий консенсус)

#### Коментар

Через тяжку, а іноді і тривалу імуносупресію внаслідок хіміотерапії, існує ризик харчових інфекцій. У 1980-х роках застосування нейтропенічних дієт після ТГСК було впроваджене з метою профілактики інфекцій, зумовлених мікроорганізмами, які населяють ШКТ (119). У нещодавньому кокрівському огляді було знайдено 619 досліджень, які вивчали вплив дієти з низьким вмістом бактерій під час нейтропенії, зумовленої хіміотерапією, проте серед цих досліджень було тільки 3 РКД, кожне з яких мали методологічні обмеження, та в жодному з них не враховували постнейтропенічну фазу (120). Автори дійшли висновку про відсутність доказів на підтримку використання дієти з низьким вмістом бактерій для профілактики інфекцій і пов'язаних клінічних результатів (120).

38) Існує недостатньо однозначних даних клінічних досліджень, щоб рекомендувати застосування глютаміну з метою покращення клінічних результатів у пацієнтів, які отримують високодозову хіміотерапію і ТГСК. (Рекомендація С4-4; сила рекомендації – відсутня, рівень доказовості – низький, твердий консенсус)

#### Коментар

Деякі поживні речовини, такі як глютамін, можуть мати вплив на фізіологічні механізми та їхнє застосування було запропоноване з метою захисту слизової оболонки кишківника від агресивного впливу хіміотерапії та променевої терапії, підтримки відновлення кровотворної та імунної систем після циторедуктивних видів лікування, оптимізації азотного балансу та синтезу білків м'язів, а також для покращення функціонування

антиоксидантних систем (121). В одному РКД, в якому порівнювали ефекти ПХ, збагаченого глютаміном, із ПХ без глютаміну у пацієнтів після аутотрансплантації, повідомлялося про тяжчі випадки оральних мукозитів і більшу частоту рецидивів у групі застосування глютаміну (101). Впродовж останніх років було опубліковано тільки одне РКД за участю 120 дітей із гематологічними злоякісними захворюваннями та після ТГСК, в якому порівнювали збагачення ПХ глютаміном зі стандартним ПХ, що не впливало на тяжкість чи тривалість мукозиту, приживлення, реакцію відторгнення трансплантата, частоту рецидивів чи смертність (122). Виходячи з цієї інформації, використання глютаміну після ТГСК не рекомендується.

## 2.5 Люди, що живуть з історією раку

(рисунок 8)

39) Ми рекомендуємо людям, які живуть з історією раку, регулярно займатися фізичною активністю. (Рекомендація С5-1; сила рекомендації – сильна, рівень доказовості – низький, консенсус)

#### Коментар

Існує потужне теоретичне підґрунтя для рекомендацій людям, які живуть з історією раку, займатися фізичною активністю. Фізична активність – це ефективна стратегія для покращення аеробної здатності, фізичної форми та функціонального статусу у людей, які живуть з історією раку (43, 123, 124) (РКД і метааналіз; високий рівень доказовості). Декілька спостережних досліджень продемонстрували, що фізична активність пов'язана зі зниженням частоти рецидивів і смертності серед людей, які живуть з історією раку грудної залози та товстого кишківника, однак на даний момент недостатньо доказів щодо взаємозв'язку між фізичною активністю та смертністю у людей, які живуть з історією інших видів раку (125-127) (Загальна виживаність: низький рівень доказовості). Попередні результати рандомізованих досліджень фізичної активності вказують на сприятливі зміни рівня циркулюючого інсуліну, метаболічних процесів за участю інсуліну та показників запалення (127).

40) Людям, які живуть з історією раку, ми рекомендуємо підтримувати нормальну масу тіла (ІМТ 18,5–25 кг/м<sup>2</sup>) та дотримуватися здорового способу життя, що передбачає фізичну активність та дієту на основі овочів, фруктів і цільнозернових продуктів і з низьким вмістом насичених жирів, червоного м'яса та алкоголю. (Рекомендація С5-2; сила рекомендації – сильна, рівень доказовості – низький, твердий консенсус)

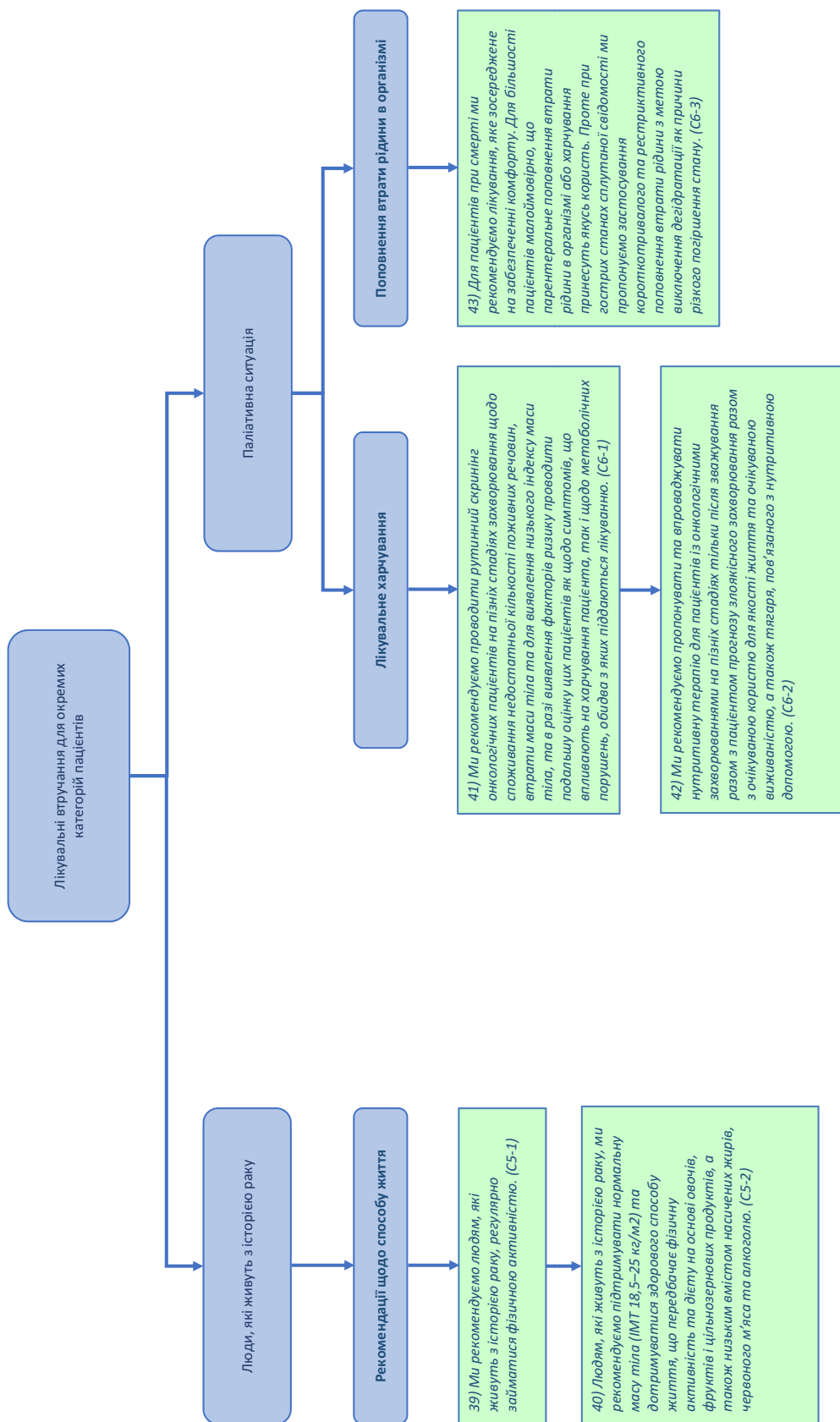


Рисунок 8. Лікувальні втручання у людей, які живуть з історією раку, та у пацієнтів із онкозахворюваннями на пізніх стадіях.

*Коментар*

Люди, які живуть з історією раку, повинні прагнути підтримувати нормальну масу тіла та уникати надмірного збільшення ваги впродовж життя, дотримуючись збалансованого споживання калорій та фізичної активності. Люди, які живуть з історією раку, та мають надмірну масу тіла чи ожиріння, повинні намагатися знизити масу тіла, бажано досягаючи здорового ІМТ. Ожиріння та метаболічний синдром можуть бути незалежними факторами ризику рецидиву та зниження виживаності в онкологічних пацієнтів з раком грудної залози та шлунку (128). Високий вміст червоного м'яса в раціоні (яловичина, свинина, баранина) пов'язаний з підвищеним ризиком раку молочної залози (129) та загальної смертності від злоякісних захворювань (130). Невідомо, чи рослинна дієта впливає на частоту рецидивів злоякісного захворювання, зокрема споживання овочів і фруктів має обмежений захист від злоякісних захворювань, пов'язаних з курінням або вживанням алкоголю (131). Тому людям, які живуть з історією раку, слід рекомендувати дієту з високим вмістом фруктів та овочів. Pierce et al. повідомляли про зниження частоти рецидивів раку грудної залози лише у тих жінок, раціон яких містив велику кількість рослинної їжі у поєднанні з регулярною помірною фізичною активністю, порівняно з жінками із нижчою фізичною активністю та (або) споживанням меншої кількості овочів і фруктів у раціоні (132).

## 2.6 Пацієнти з онкозахворюваннями на пізніх стадіях, які не отримують протипухлинну терапію (паліативна ситуація)

41) Ми рекомендуємо проводити рутинний скринінг онкологічних пацієнтів на пізніх стадіях захворювання щодо споживання недостатньої кількості поживних речовин, втрати маси тіла та для виявлення низького індексу маси тіла, та в разі виявлення факторів ризику проводити подальшу оцінку цих пацієнтів як щодо симптомів, що впливають на харчування пацієнта, так і щодо метаболічних порушень, обидва з яких піддаються лікуванню. (Рекомендація С6-1; сила рекомендації – сильна, рівень доказовості – низький, консенсус)

*Коментар*

Очікувана тривалість життя онкологічних пацієнтів на пізніх стадіях захворювання становить від кількох місяців до декількох років. У цих пацієнтів дефіцити в нутритивному статусі можуть негативно впливати на функціональну спроможність пацієнта, якість життя, переносимість протипухлинної терапії та виживаність. У пацієнтів з коротшим очікуваним терміном виживаності

полегшення симптомів, що впливають на харчування пацієнта, може зменшити тягар захворювання (133). Рекомендовано не припиняти скринінг і оцінку пацієнтів із онкологічними захворюваннями на пізніх стадіях, як описано в розділі 1.1.

42) Ми рекомендуємо пропонувати та впроваджувати нутритивні інтервенції для пацієнтів із онкологічними захворюваннями на пізніх стадіях тільки після зважування разом із пацієнтом прогнозу злоякісного захворювання разом з очікуваною користю для якості життя та очікуваною виживаністю, а також тягара, пов'язаного з лікувальним харчуванням. (Рекомендація С6-2; сила рекомендації – сильна, рівень доказовості – низький, консенсус)

*Коментар*

Слід ретельно зважити переваги нутритивної підтримки у пацієнтів із онкологічними захворюваннями на пізніх стадіях, враховуючи всі відповідні аспекти, зокрема прогноз онкологічного захворювання (134, 135). Очікувана виживаність має найважливіше значення. Якщо очікувана виживаність становить декілька місяців або років, нутритивну підтримку слід призначити з метою забезпечення належного споживання калорій та білків, зменшення проявів метаболічних порушень та підтримки адекватного функціонального статусу та суб'єктивної якості життя. Якщо пацієнт із цієї прогностичної групи не здатний споживати їжу, лікувальне харчування може покращити виживаність (32), але цей рівень доказовості – слабкий (Tobberup R et al 2019). Якщо очікувана виживаність коливається в межах від одного до декількох тижнів, втручання повинні бути неінвазивними та, перш за все, спрямовані на психосоціальну та екзистенційну підтримку. Пацієнтам із порівняно сприятливим прогнозом та очікуваною загальною виживаністю мінімум декілька місяців (135), а також пацієнтам з низькою активністю пухлини та відсутністю запальної реакції (СРБ < 10 мг/дл) (134) слід надати належне консультування з приводу харчування та підтримку, зокрема пероральне, ентеральне чи, якщо необхідно, парентеральне харчування або їхні комбінації. Функціональний статус не повинен впливати на прийняття рішення щодо нутритивної підтримки у цих пацієнтів, якщо функціональний статус вважається низьким через споживання недостатньої кількості поживних речовин і не дуже швидке прогресування захворювання. Пацієнти, які, незважаючи на онкотерапію, мають швидко прогресуюче захворювання, активне системне запалення та (або) функціональний статус  $\geq 3$  за ECOG, з меншою імовірністю отримують користь від нутритивної підтримки. Існує розуміння, що лікувальне харчування без врахування можли-

вих негативних наслідків в усіх пацієнтів, які отримують протипухлинну терапію, загалом пов'язана з більшою шкодою, ніж користю (136, 137).

43) Для пацієнтів при смерті ми рекомендуємо лікування, яке зосереджене на забезпеченні комфорту. Для більшості пацієнтів малоймовірно, що парентеральне поповнення втрати рідини в організмі або харчування принесуть якусь користь. Проте при гострих станах сплутаної свідомості ми пропонуємо застосування короткотривалої та рестриктивної гідратації з метою виключення дегідратації як причини різкого погіршення. (Рекомендація С6-3; сила рекомендації – сильна, рівень доказовості – низький, твердий консенсус)

#### Коментар

Користь від нутритивної підтримки протягом останніх тижнів життя відсутня або дуже незначна, оскільки вона жодним чином не покращить функціональний статус або комфорт пацієнта. Навпаки, протягом гіперметаболізму на термінальних стадіях нормальна кількість калорій та поживних речовин може бути надлишковою, що спричинює метаболічний дистрес. І все ж, не так рідко родичі та особи, які здійснюють догляд за пацієнтом, можуть вимагати призначення нутритивної підтримки або поповнення втрати рідини для пацієнтів на термінальних стадіях захворювання (138). Пацієнтам, членам сім'ї та особам, які здійснюють догляд за пацієнтом, обов'язково слід пояснити, що метою є комфорт, а також пояснити та розповісти про переваги й недоліки продовження лікувального харчування (139). Пацієнти, які перебувають на межі смерті, рідко відчують голод, і вживання мінімальної кількості улюбленої їжі забезпечує належний комфорт (140). Якщо пацієнт був діагностований як людина на межі смерті, але перебуває в свідомості та відчуває голод, можливо, такий діагноз був встановлений невірно. У таких випадках слід провести повторну оцінку пацієнта, оскільки йому може знадобитися лікування. Рутинне поповнення втрати рідини не продемонструвало жодних покращень (138) або тільки обмежені ефекти (139, 141) стосовно симптомів і якості життя у онкологічних пацієнтів, які перебувають на межі смерті (139, 141, 142). У пацієнтів, які перебувають на межі смерті, для покращення або підтримання свідомості можна спробувати парентеральне поповнення втрати рідини. Парентеральне поповнення втрати рідини не слід застосовувати для полегшення симптомів спраги або сухості в роті (часто спричинені лікарськими засобами, такими як опіоїди) (139); для полегшення симптомів у цих пацієнтів ефективними є заходи з догляду за порожниною рота (140).

Фінансування / Funding  
Немає джерела фінансування / There is no funding source.

Конфлікт інтересів / Conflicts of interest  
Усі автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів /  
All authors report no conflict of interest

Етичне схвалення / Ethical approval

Це дослідження було проведено відповідно до Гельсінської декларації та затверджено місцевим комітетом з етики досліджень /  
This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by the local research ethics committee.

Надійшла до редакції / Received: 11.04.2023

Після доопрацювання / Revised: 11.04.2023

Прийнято до друку / Accepted: 23.06.2023

Опубліковано онлайн / Published online: 30.06.2023

Подяка. Ця настанова була розроблена за підтримки ESPEN, EPAAC та UEG.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, et al. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in cancer. *Clin Nutr*. 2021.
2. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr*. 2017;36:11-48.
3. Preiser J-C, Schneider SM. ESPEN disease-specific guideline framework. *Clin Nutr*. 2011;30:549-52.
4. Knox LS, Crosby LO, Feuer ID, Buzby GP, Miller CL, Mullen JL. Energy expenditure in malnourished cancer patients. *Ann Surg*. 1983;197:152-62.
5. Bosaeus I, Daneryd P, Svanberg E, Lundholm K. Dietary intake and resting energy expenditure in relation to weight loss in unselected cancer patients. *Int J Cancer*. 2001;93:380-3.
6. Cao DX, Wu GH, Zhang B, Quan YJ, Wei J, Jin H, et al. Resting energy expenditure and body composition in patients with newly detected cancer. *Clin Nutr*. 2010;29:72-7.
7. Gibney E, Elia M, Jebb SA, Murgatroyd P, Jennings G. Total energy expenditure in patients with small-cell lung cancer: results of a validated study using the bicarbonate-urea method. *Metabolism*. 1997;46:1412-7.
8. Moses AW, Slater C, Preston T, Barber MD, Fearon KC. Reduced total energy expenditure and physical activity in cachectic patients with pancreatic cancer can be modulated by an energy and protein dense oral supplement enriched with n-3 fatty acids. *Br J Cancer*. 2004;90:996-1002.
9. MacDonald AJ, Johns N, Stephens N, Greig C, Ross JA, Small AC, et al. Habitual Myofibrillar Protein Synthesis Is Normal in Patients with Upper GI Cancer Cachexia. *Clin Cancer Res*. 2015;21:1734-40.
10. Deutz NE, Safar A, Schutzler S, Memelink R, Ferrando A, Spencer H, et al. Muscle protein synthesis in cancer patients can be stimulated with a specially formulated medical food. *Clin Nutr*. 2011;30:759-68.
11. Hunter DC, Weintraub M, Blackburn GL, Bistran BR. Branched chain amino acids as the protein component of parenteral nutrition in cancer cachexia. *Br J Surg*. 1989;76:149-53.
12. Tayek JA, Bistran BR, Hehir DJ, Martin R, Moldawer LL, Blackburn GL. Improved protein kinetics and albumin synthesis by branched chain amino acid-enriched total parenteral nutrition in cancer cachexia. A prospective randomized crossover trial. *Cancer*. 1986;58:147-57.
13. Horneber M, Bueschel G, Dennert G, Less D, Ritter E, Zwahlen M. How many cancer patients use complementary and alternative medicine: a systematic review and metaanalysis. *Integr Cancer Ther*. 2012;11:187-203.
14. Luczynska A, Kaaks R, Rohrmann S, Becker S, Linseisen J, Buijsse B, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and lymphoma risk: results of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr*. 2013;98:827-38.
15. Bolland MJ, Grey A, Gamble GD, Reid IR. The effect of vitamin D supplementation on skeletal, vascular, or cancer outcomes: a trial sequential meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2:307-20.
16. Autier P, Boniol M, Pizot C, Mullie P. Vitamin D status and ill health: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2:76-89.
17. Wang L, Sesso HD, Glynn RJ, Christen WG, Bubes V, Manson JE, et al. Vitamin E and C supplementation and risk of cancer in men: posttrial follow-up in the Physicians' Health Study II randomized trial. *Am J Clin Nutr*. 2014;100:915-23.
18. Klein EA, Thompson IM, Jr., Tangen CM, Crowley JJ, Lucia MS, Goodman PJ, et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA*. 2011;306:1549-56.

19. Waterhouse C, Kemperman JH. Carbohydrate metabolism in subjects with cancer. *Cancer Res.* 1971;31:1273-8.
20. Körber J, Pricelius S, Heidrich M, Müller MJ. Increased lipid utilization in weight losing and weight stable cancer patients with normal body weight. *Eur J Clin Nutr.* 1999;53:740-5.
21. Baldwin C, Spiro A, Ahern R, Emery PW. Oral nutritional interventions in malnourished patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104:371-85.
22. Bourdel-Marchasson I, Blanc-Bisson C, Doussau A, Germain C, Blanc JF, Dauba J, et al. Nutritional advice in older patients at risk of malnutrition during treatment for chemotherapy: a two-year randomized controlled trial. *PLoS One.* 2014;9:e108687.
23. Langius JA, Zandbergen MC, Eerenstein SE, van Tulder MW, Leemans CR, Kramer MH, et al. Effect of nutritional interventions on nutritional status, quality of life and mortality in patients with head and neck cancer receiving (chemo)radiotherapy: a systematic review. *Clin Nutr.* 2013;32:671-8.
24. Baldwin C, Spiro A, McGough C, Norman AR, Gillbanks A, Thomas K, et al. Simple nutritional intervention in patients with advanced cancers of the gastrointestinal tract, non-small cell lung cancers or mesothelioma and weight loss receiving chemotherapy: a randomised controlled trial. *J Hum Nutr Diet.* 2011;24:431-40.
25. Dansinger ML, Gleason JA, Griffith JL, Selker HP, Schaefer EJ. Comparison of the Atkins, Ornish, Weight Watchers, and Zone diets for weight loss and heart disease risk reduction: a randomized trial. *JAMA.* 2005;293:43-53.
26. Rieger J, Bähr O, Maurer GD, Hattingen E, Franz K, Brucker D, et al. ERGO: a pilot study of ketogenic diet in recurrent glioblastoma. *Int J Oncol.* 2014;44:1843-52.
27. Schmidt M, Pfetzer N, Schwab M, Strauss I, Kämmerer U. Effects of a ketogenic diet on the quality of life in 16 patients with advanced cancer: A pilot trial. *Nutr Metab (Lond).* 2011;8:54.
28. de Groot S, Vreeswijk MP, Welters MJ, Gravesteijn G, Boei JJ, Jochems A, et al. The effects of short-term fasting on tolerance to (neo) adjuvant chemotherapy in HER2-negative breast cancer patients: a randomized pilot study. *BMC Cancer.* 2015;15:652.
29. Safdie FM, Dorff T, Quinn D, Fontana L, Wei M, Lee C, et al. Fasting and cancer treatment in humans: A case series report. *Aging (Albany N Y).* 2009;1:988-1007.
30. Corry J, Poon W, McPhee N, Milner A, Cruickshank D, Porceddu S, et al. Randomized study of percutaneous endoscopic gastrostomy versus nasogastric tubes for enteral feeding in head and neck cancer patients treated with (chemo) radiation. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2008;52:503-10.
31. Nugent B, Parker MJ, McIntyre IA. Nasogastric tube feeding and percutaneous endoscopic gastrostomy tube feeding in patients with head and neck cancer. *J Hum Nutr Diet.* 2010;23:277-84.
32. Bozzetti F, Santarpia L, Pironi L, Thul P, Klek S, Gavazzi C, et al. The prognosis of incurable cachectic cancer patients on home parenteral nutrition: a multi-centre observational study with prospective follow-up of 414 patients. *Ann Oncol.* 2014;25:487-93.
33. Brennan MF, Pisters PW, Posner M, Quesada O, Shike M. A prospective randomized trial of total parenteral nutrition after major pancreatic resection for malignancy. *Ann Surg.* 1994;220:436-41; discussion 41-4.
34. Scolapio JS, Ukleja A, Burnes JU, Kelly DG. Outcome of patients with radiation enteritis treated with home parenteral nutrition. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:662-6.
35. Sheth CH, Sharp S, Walters ER. Enteral feeding in head and neck cancer patients at a UK cancer centre. *J Hum Nutr Diet.* 2013;26:421-8.
36. Staun M, Hebuterne X, Shaffer J, Haderslev KV, Bozzetti F, Pertkiewicz M, et al. Management of intestinal failure in Europe. A questionnaire based study on the incidence and management. *Dyn Med.* 2007;6:7.
37. Orrevall Y, Tishelman C, Permert J, Lundström S. A national observational study of the prevalence and use of enteral tube feeding, parenteral nutrition and intravenous glucose in cancer patients enrolled in specialized palliative care. *Nutrients.* 2013;5:267-82.
38. Ruggeri E, Agostini F, Fettucciari L, Giannantonio M, Pironi L, Pannuti F. Home artificial nutrition in advanced cancer patients. *Tumori.* 2013;99:218-24.
39. Fan BG. Parenteral nutrition prolongs the survival of patients associated with malignant gastrointestinal obstruction. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2007;31:508-10.
40. Lowe SS, Watanabe SM, Courneya KS. Physical activity as a supportive care intervention in palliative cancer patients: a systematic review. *J Support Oncol.* 2009;7:27-34.
41. Oldervoll LM, Loge JH, Lydersen S, Paltiel H, Asp MB, Nygaard UV, et al. Physical exercise for cancer patients with advanced disease: a randomized controlled trial. *Oncologist.* 2011;16:1649-57.
42. Fong DY, Ho JW, Hui BP, Lee AM, Macfarlane DJ, Leung SS, et al. Physical activity for cancer survivors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2012;344:e70.
43. Speck RM, Courneya KS, Mäse LC, Duval S, Schmitz KH. An update of controlled physical activity trials in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Surviv.* 2010;4:87-100.
44. Stene GB, Helbostad JL, Balstad TR, Riphagen, II, Kaasa S, Oldervoll LM. Effect of physical exercise on muscle mass and strength in cancer patients during treatment—a systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2013;88:573-93.
45. Antoun S, Birdsall L, Sawyer MB, Venner P, Escudier B, Baracos VE. Association of skeletal muscle wasting with treatment with sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma: results from a placebo-controlled study. *J Clin Oncol.* 2010;28:1054-60.
46. Awad S, Tan BH, Cui H, Bhalla A, Fearon KC, Parsons SL, et al. Marked changes in body composition following neoadjuvant chemotherapy for oesophagogastric cancer. *Clin Nutr.* 2012;31:74-7.
47. Kortebein P, Ferrando A, Lombeida J, Wolfe R, Evans WJ. Effect of 10 days of bed rest on skeletal muscle in healthy older adults. *JAMA.* 2007;297:1772-4.
48. Moertel CG, Schutt AJ, Reitemeier RJ, Hahn RG. Corticosteroid therapy of preterminal gastrointestinal cancer. *Cancer.* 1974;33:1607-9.
49. Maltoni M, Nanni O, Scarpi E, Rossi D, Serra P, Amadori D. High-dose progestins for the treatment of cancer anorexia-cachexia syndrome: a systematic review of randomised clinical trials. *Ann Oncol.* 2001;12:289-300.
50. Ruiz Garcia V, López-Briz E, Carbonell Sanchis R, Gonzalez Perales JL, Bort-Marti S. Megestrol acetate for treatment of anorexia-cachexia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013:Cd004310.
51. Yavuzsen T, Davis MP, Walsh D, LeGrand S, Lagman R. Systematic review of the treatment of cancer-associated anorexia and weight loss. *J Clin Oncol.* 2005;23:8500-11.
52. Dewey A, Baughan C, Dean T, Higgins B, Johnson I. Eicosapentaenoic acid (EPA, an omega-3 fatty acid from fish oils) for the treatment of cancer cachexia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;2007:Cd004597.
53. Colomer R, Moreno-Nogueira JM, Garcia-Luna PP, Garcia-Peris P, Garcia-de-Lorenzo A, Zarazaga A, et al. N-3 fatty acids, cancer and cachexia: a systematic review of the literature. *Br J Nutr.* 2007;97:823-31.
54. de Aguiar Pastore Silva J, Emilia de Souza Fabre M, Waitzberg DL. Omega-3 supplements for patients in chemotherapy and/or radiotherapy: A systematic review. *Clin Nutr.* 2015;34:359-66.
55. Ghoreishi Z, Esfahani A, Djazayeri A, Djalali M, Golestan B, Ayromlou H, et al. Omega-3 fatty acids are protective against paclitaxel-induced peripheral neuropathy: a randomized double-blind placebo controlled trial. *BMC Cancer.* 2012;12:355.
56. Sánchez-Lara K, Turcott JG, Juárez-Hernández E, Nuñez-Valencia C, Villanueva G, Guevara P, et al. Effects of an oral nutritional supplement containing eicosapentaenoic acid on nutritional and clinical outcomes in patients with advanced non-small cell lung cancer: randomised trial. *Clin Nutr.* 2014;33:1017-23.
57. Bruera E, Strasser F, Palmer JL, Willey J, Calder K, Amyotte G, et al. Effect of fish oil on appetite and other symptoms in patients with advanced cancer and anorexia/cachexia: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Oncol.* 2003;21:129-34.
58. Del Fabbro E, Hui D, Dalal S, Dev R, Nooruddin ZI, Bruera E. Clinical outcomes and contributors to weight loss in a cancer cachexia clinic. *J Palliat Med.* 2011;14:1004-8.
59. Bruera E, Belzile M, Neumann C, Harsanyi Z, Babul N, Darke A. A double-blind, crossover study of controlled-release metoclopramide and placebo for the chronic nausea and dyspepsia of advanced cancer. *J Pain Symptom Manage.* 2000;19:427-35.
60. Bruera ED, Maceachern TJ, Spachynski K, Legatt DF, MacDonald RN, Babul N, et al. Comparison of the efficacy, safety, and pharmacokinetics of controlled release and immediate release metoclopramide for the management of chronic nausea in patients with advanced cancer. *Cancer.* 1994;74:3204-11.
61. Winter A, MacAdams J, Chevalier S. Normal protein anabolic response to hyperaminoacidemia in insulin-resistant patients with lung cancer cachexia. *Clin Nutr.* 2012;31:765-73.
62. Lundholm K, Körner U, Gunnebo L, Sixt-Ammilon P, Fouladi M, Daneryd P, et al. Insulin treatment in cancer cachexia: effects on survival, metabolism, and physical functioning. *Clin Cancer Res.* 2007;13:2699-706.

63. Berk L, James J, Schwartz A, Hug E, Mahadevan A, Samuels M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a beta-hydroxyl beta-methyl butyrate, glutamine, and arginine mixture for the treatment of cancer cachexia (RTOG 0122). *Support Care Cancer*. 2008;16:1179-88.
64. Lai V, George J, Richey L, Kim HJ, Cannon T, Shores C, et al. Results of a pilot study of the effects of celecoxib on cancer cachexia in patients with cancer of the head, neck, and gastrointestinal tract. *Head Neck*. 2008;30:67-74.
65. Madeddu C, Dessi M, Panzone F, Serpe R, Antoni G, Cau MC, et al. Randomized phase III clinical trial of a combined treatment with carnitine + celecoxib ± megestrol acetate for patients with cancer-related anorexia/cachexia syndrome. *Clin Nutr*. 2012;31:176-82.
66. McMillan DC, Wigmore SJ, Fearon KC, O'Gorman P, Wright CE, McArdle CS. A prospective randomized study of megestrol acetate and ibuprofen in gastrointestinal cancer patients with weight loss. *Br J Cancer*. 1999;79:495-500.
67. Reid J, Mills M, Cantwell M, Cardwell CR, Murray LJ, Donnelly M. Thalidomide for managing cancer cachexia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2012:Cd008664.
68. Solheim TS, Fearon K, Blum D, Kaasa S. Non-steroidal anti-inflammatory treatment in cancer cachexia: a systematic literature review. *Acta Oncol*. 2013;52:6-17.
69. Strasser F, Lufner D, Possinger K, Ernst G, Ruhstaller T, Meissner W, et al. Comparison of orally administered cannabis extract and delta-9-tetrahydrocannabinol in treating patients with cancer-related anorexia-cachexia syndrome: a multicenter, phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial from the Cannabis-In-Cachexia-Study-Group. *J Clin Oncol*. 2006;24:3394-400.
70. Brisbois TD, de Kock IH, Watanabe SM, Mirhosseini M, Lamoureux DC, Chasen M, et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol may palliate altered chemosensory perception in cancer patients: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Ann Oncol*. 2011;22:2086-93.
71. Burney BO, Hayes TG, Smiechowska J, Cardwell G, Papusha V, Bhargava P, et al. Low testosterone levels and increased inflammatory markers in patients with cancer and relationship with cachexia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:E700-9.
72. Chlebowski RT, Herrold J, Ali I, Oktay E, Chlebowski JS, Ponce AT, et al. Influence of nandrolone decanoate on weight loss in advanced non-small cell lung cancer. *Cancer*. 1986;58:183-6.
73. Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, Mailliard JA, Krook JE, Wilwerding MB, et al. Randomized comparison of megestrol acetate versus dexamethasone versus fluoxymesterone for the treatment of cancer anorexia/cachexia. *J Clin Oncol*. 1999;17:3299-306.
74. Beattie AH, Prach AT, Baxter JP, Pennington CR. A randomized controlled trial evaluating the use of enteral nutritional supplements postoperatively in malnourished surgical patients. *Gut*. 2000;46:813-8.
75. Mortensen K, Nilsson M, Slim K, Schäfer M, Mariette C, Braga M, et al. Consensus guidelines for enhanced recovery after gastrectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. *Br J Surg*. 2014;101:1209-29.
76. Group. VATPNCS. Perioperative total parenteral nutrition in surgical patients. *N Engl J Med*. 1991;325:525-32.
77. Marimuthu K, Varadhan KK, Ljungqvist O, Lobo DN. A meta-analysis of the effect of combinations of immune modulating nutrients on outcome in patients undergoing major open gastrointestinal surgery. *Ann Surg*. 2012;255:1060-8.
78. Bozzetti F, Cozzaglio L, Gavazzi C, Bidoli P, Bonfanti G, Montalto F, et al. Nutritional support in patients with cancer of the esophagus: impact on nutritional status, patient compliance to therapy, and survival. *Tumori*. 1998;84:681-6.
79. Fietkau R, Iro H, Sailer D, Sauer R. Percutaneous endoscopically guided gastrostomy in patients with head and neck cancer. *Recent Results Cancer Res*. 1991;121:269-82.
80. Isenring EA, Capra S, Bauer JD. Nutrition intervention is beneficial in oncology outpatients receiving radiotherapy to the gastrointestinal or head and neck area. *Br J Cancer*. 2004;91:447-52.
81. Lee JH, Machtay M, Unger LD, Weinstein GS, Weber RS, Chalian AA, et al. Prophylactic gastrostomy tubes in patients undergoing intensive irradiation for cancer of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998;124:871-5.
82. Nayel H, el-Ghoneimy E, el-Haddad S. Impact of nutritional supplementation on treatment delay and morbidity in patients with head and neck tumors treated with irradiation. *Nutrition*. 1992;8:13-8.
83. Nugent B, Lewis S, O'Sullivan JM. Enteral feeding methods for nutritional management in patients with head and neck cancers being treated with radiotherapy and/or chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013:Cd007904.
84. Odelli C, Burgess D, Bateman L, Hughes A, Ackland S, Gillies J, et al. Nutrition support improves patient outcomes, treatment tolerance and admission characteristics in oesophageal cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2005;17:639-45.
85. Paccagnella A, Morello M, Da Mosto MC, Baruffi C, Marcon ML, Gava A, et al. Early nutritional intervention improves treatment tolerance and outcomes in head and neck cancer patients undergoing concurrent chemoradiotherapy. *Support Care Cancer*. 2010;18:837-45.
86. Thiel HJ, Fietkau R, Sauer R. Malnutrition and the role of nutritional support for radiation therapy patients. *Recent Results Cancer Res*. 1988;108:205-26.
87. Tyldesley S, Sheehan F, Munk P, Tsang V, Skarsgard D, Bowman CA, et al. The use of radiologically placed gastrostomy tubes in head and neck cancer patients receiving radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996;36:1205-9.
88. van den Berg MG, Rasmussen-Conrad EL, van Nispen L, van Binsbergen JJ, Merkx MA. A prospective study on malnutrition and quality of life in patients with head and neck cancer. *Oral Oncol*. 2008;44:830-7.
89. van den Berg MG, Rasmussen-Conrad EL, Wei KH, Lintz-Luidens H, Kaanders JH, Merkx MA. Comparison of the effect of individual dietary counselling and of standard nutritional care on weight loss in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy. *Br J Nutr*. 2010;104:872-7.
90. Khalid U, McGough C, Hackett C, Blake P, Harrington KJ, Khoo VS, et al. A modified inflammatory bowel disease questionnaire and the Vaizey Incontinence questionnaire are more sensitive measures of acute gastrointestinal toxicity during pelvic radiotherapy than RTOG grading. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;64:1432-41.
91. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Camilo M. Individualized nutrition intervention is of major benefit to colorectal cancer patients: long-term follow-up of a randomized controlled trial of nutritional therapy. *Am J Clin Nutr*. 2012;96:1346-53.
92. Mekhail TM, Adelstein DJ, Rybicki LA, Larto MA, Saxton JP, Lavertu P. Enteral nutrition during the treatment of head and neck carcinoma: is a percutaneous endoscopic gastrostomy tube preferable to a nasogastric tube? *Cancer*. 2001;91:1785-90.
93. Daly JM, Hearne B, Dunaj J, LePorte B, Vikram B, Strong E, et al. Nutritional rehabilitation in patients with advanced head and neck cancer receiving radiation therapy. *Am J Surg*. 1984;148:514-20.
94. Trotti A, Bellm LA, Epstein JB, Frame D, Fuchs HJ, Gwede CK, et al. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. *Radiother Oncol*. 2003;66:253-62.
95. Wang J, Liu M, Liu C, Ye Y, Huang G. Percutaneous endoscopic gastrostomy versus nasogastric tube feeding for patients with head and neck cancer: a systematic review. *J Radiat Res*. 2014;55:559-67.
96. Lees J. Nasogastric and percutaneous endoscopic gastrostomy feeding in head and neck cancer patients receiving radiotherapy treatment at a regional oncology unit: a two year study. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 1997;6:45-9.
97. Henson CC, Burden S, Davidson SE, Lal S. Nutritional interventions for reducing gastrointestinal toxicity in adults undergoing radical pelvic radiotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013:Cd009896.
98. Kalaiselvan R, Theis VS, Dibb M, Teubner A, Anderson ID, Shaffer JL, et al. Radiation enteritis leading to intestinal failure: 1994 patient-years of experience in a national referral centre. *Eur J Clin Nutr*. 2014;68:166-70.
99. Huang EY, Leung SW, Wang CJ, Chen HC, Sun LM, Fang FM, et al. Oral glutamine to alleviate radiation-induced oral mucositis: a pilot randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;46:535-9.
100. Cerchietti LC, Navigante AH, Lutteral MA, Castro MA, Kirchuk R, Bonomi M, et al. Double-blinded, placebo-controlled trial on intravenous L-alanyl-L-glutamine in the incidence of oral mucositis following chemoradiotherapy in patients with head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;65:1330-7.
101. Pytlík R, Benes P, Patorková M, Chocenská E, Gregora E, Procházka B, et al. Standardized parenteral alanyl-glutamine dipeptide supplementation is not beneficial in autologous transplant patients: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *Bone Marrow Transplant*. 2002;30:953-61.
102. Crowther M, Avenell A, Culligan DJ. Systematic review and meta-analyses of studies of glutamine supplementation in haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2009;44:413-25.
103. Gibson RJ, Keefe DM, Lalla RV, Bateman E, Bljiljevs N, Fijlstra M, et al. Systematic review of agents for the management of gastrointestinal mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2013;21:313-26.



104. Hamad A, Fragkos KC, Forbes A. A systematic review and meta-analysis of probiotics for the management of radiation induced bowel disease. *Clin Nutr.* 2013;32:353-60.
105. Wedlake LJ, Shaw C, Whelan K, Andreyev HJ. Systematic review: the efficacy of nutritional interventions to counteract acute gastrointestinal toxicity during therapeutic pelvic radiotherapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37:1046-56.
106. Massicotte MH, Borget I, Broutin S, Baracos VE, Lebouilleux S, Baudin E, et al. Body composition variation and impact of low skeletal muscle mass in patients with advanced medullary thyroid carcinoma treated with vandetanib: results from a placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:2401-8.
107. Andreyev H, Norman A, Oates J, Cunningham D. Why do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancies? *Eur J Cancer.* 1998;34:503-9.
108. Ross PJ, Ashley S, Norton A, Priest K, Waters JS, Eisen T, et al. Do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for lung cancers? *Br J Cancer.* 2004;90:1905-11.
109. Miyata H, Yano M, Yasuda T, Hamano R, Yamasaki M, Hou E, et al. Randomized study of clinical effect of enteral nutrition support during neoadjuvant chemotherapy on chemotherapy-related toxicity in patients with esophageal cancer. *Clin Nutr.* 2012;31:330-6.
110. Li Y, Ping X, Yu B, Liu F, Ni X, Li J. Clinical trial: prophylactic intravenous alanyl-glutamine reduces the severity of gastrointestinal toxicity induced by chemotherapy—a randomized crossover study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30:452-8.
111. Sun J, Wang H, Hu H. Glutamine for chemotherapy induced diarrhea: a meta-analysis. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2012;21:380-5.
112. Sornsuvit C, Komindr S, Chuncharunee S, Wanikiat P, Archararit N, Santanirand P. Pilot Study: effects of parenteral glutamine dipeptide supplementation on neutrophil functions and prevention of chemotherapy-induced side-effects in acute myeloid leukaemia patients. *J Int Med Res.* 2008;36:1383-91.
113. Sayles C, Hickerson SC, Bhat RR, Hall J, Garey KW, Trivedi MV. Oral Glutamine in Preventing Treatment-Related Mucositis in Adult Patients With Cancer: A Systematic Review. *Nutr Clin Pract.* 2016;31:171-9.
114. Urbain P, Birlinger J, Lambert C, Finke J, Bertz H, Biesalski HK. Longitudinal follow-up of nutritional status and its influencing factors in adults undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2013;48:446-51.
115. Muscaritoli M, Conversano L, Torelli GF, Arcese W, Capria S, Cangiano C, et al. Clinical and metabolic effects of different parenteral nutrition regimens in patients undergoing allogeneic bone marrow transplantation. *Transplantation.* 1998;66:610-6.
116. van Haren IE, Timmerman H, Potting CM, Blijlevens NM, Staal JB, Nijhuis-van der Sanden MW. Physical exercise for patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *Phys Ther.* 2013;93:514-28.
117. Wiskemann J, Dreger P, Schwerdtfeger R, Bondong A, Huber G, Kleindienst N, et al. Effects of a partly self-administered exercise program before, during, and after allogeneic stem cell transplantation. *Blood.* 2011;117:2604-13.
118. Guièze R, Lemal R, Cabrespine A, Hermet E, Tournilhac O, Combal C, et al. Enteral versus parenteral nutritional support in allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation. *Clin Nutr.* 2014;33:533-8.
119. Trifilio S, Helenowski I, Giel M, Gobel B, Pi J, Greenberg D, et al. Questioning the role of a neutropenic diet following hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012;18:1385-90.
120. van Dalen EC, Mank A, Leclercq E, Mulder RL, Davies M, Kersten MJ, et al. Low bacterial diet versus control diet to prevent infection in cancer patients treated with chemotherapy causing episodes of neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;4:Cd006247.
121. Brown S, Goringe A, Fegan C, Davies S, Giddings J, Whittaker J, et al. Parenteral glutamine protects hepatic function during bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1998;22:281-4.
122. Uderzo C, Rebora P, Marrocco E, Varotto S, Cichello F, Bonetti M, et al. Glutamine-enriched nutrition does not reduce mucosal morbidity or complications after stem-cell transplantation for childhood malignancies: a prospective randomized study. *Transplantation.* 2011;91:1321-5.
123. Knols RH, de Bruin ED, Uebelhart D, Aufdemkampe G, Schanz U, Stenner-Liewen F, et al. Effects of an outpatient physical exercise program on hematopoietic stem-cell transplantation recipients: a randomized clinical trial. *Bone Marrow Transplant.* 2011;46:1245-55.
124. Midtgaard J, Christensen JF, Tolver A, Jones LW, Uth J, Rasmussen B, et al. Efficacy of multimodal exercise-based rehabilitation on physical activity, cardiorespiratory fitness, and patient-reported outcomes in cancer survivors: a randomized, controlled trial. *Ann Oncol.* 2013;24:2267-73.
125. Ballard-Barbash R, Friedenreich CM, Courneya KS, Siddiqi SM, McTiernan A, Alfano CM. Physical activity, biomarkers, and disease outcomes in cancer survivors: a systematic review. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104:815-40.
126. Holmes MD, Chen WY, Feskanich D, Kroenke CH, Colditz GA. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. *JAMA.* 2005;293:2479-86.
127. Meyerhardt JA, Giovannucci EL, Holmes MD, Chan AT, Chan JA, Colditz GA, et al. Physical activity and survival after colorectal cancer diagnosis. *J Clin Oncol.* 2006;24:3527-34.
128. Kim EH, Lee H, Chung H, Park JC, Shin SK, Lee SK, et al. Impact of metabolic syndrome on oncologic outcome after radical gastrectomy for gastric cancer. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2014;38:372-8.
129. Farvid MS, Cho E, Chen WY, Eliassen AH, Willett WC. Dietary protein sources in early adulthood and breast cancer incidence: prospective cohort study. *BMJ.* 2014;348:g3437.
130. Sinha R, Cross AJ, Graubard BI, Leitzmann MF, Schatzkin A. Meat intake and mortality: a prospective study of over half a million people. *Arch Intern Med.* 2009;169:362-71.
131. Boffetta P, Couto E, Wichmann J, Ferrari P, Trichopoulos D, Bueno-de-Mesquita HB, et al. Fruit and vegetable intake and overall cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst.* 2010;102:529-37.
132. Pierce JP, Stefanick ML, Flatt SW, Natarajan L, Sternfeld B, Madlensky L, et al. Greater survival after breast cancer in physically active women with high vegetable-fruit intake regardless of obesity. *J Clin Oncol.* 2007;25:2345-51.
133. Tong H, Isenring E, Yates P. The prevalence of nutrition impact symptoms and their relationship to quality of life and clinical outcomes in medical oncology patients. *Support Care Cancer.* 2009;17:83-90.
134. Laird BJ, Kaasa S, McMillan DC, Fallon MT, Hjermstad MJ, Fayes P, et al. Prognostic factors in patients with advanced cancer: a comparison of clinicopathological factors and the development of an inflammation-based prognostic system. *Clin Cancer Res.* 2013;19:5456-64.
135. Martin L, Watanabe S, Fainsinger R, Lau F, Ghosh S, Quan H, et al. Prognostic factors in patients with advanced cancer: use of the patient-generated subjective global assessment in survival prediction. *J Clin Oncol.* 2010;28:4376-83.
136. Koretz RL. Do data support nutrition support? Part II. enteral artificial nutrition. *J Am Diet Assoc.* 2007;107:1374-80.
137. Koretz RL, Lipman TO, Klein S. AGA technical review on parenteral nutrition. *Gastroenterology.* 2001;121:970-1001.
138. Bruera E, Hui D, Dalal S, Torres-Vigil I, Trumble J, Roosth J, et al. Parenteral hydration in patients with advanced cancer: a multicenter, double-blind, placebo-controlled randomized trial. *J Clin Oncol.* 2013;31:111-8.
139. Raijmakers NJH, van Zuylen L, Costantini M, Caraceni A, Clark J, Lundquist G, et al. Artificial nutrition and hydration in the last week of life in cancer patients. A systematic literature review of practices and effects. *Ann Oncol.* 2011;22:1478-86.
140. McCann RM, Hall WJ, Groth-Juncker A. Comfort care for terminally ill patients. The appropriate use of nutrition and hydration. *JAMA.* 1994;272:1263-6.
141. Good P, Richard R, Syrmis W, Jenkins-Marsh S, Stephens J. Medically assisted hydration for adult palliative care patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014:Cd006273.
142. Cerchiotti L, Navigante A, Sauri A, Palazzo F. Hypodermoclysis for control of dehydration in terminal-stage cancer. *Int J Palliat Nurs.* 2000;6:370-4.