

ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition

Рекомендации экспертной группы E.S.P.E.N. по ведению пациентов с онкологической мальнутрицией (МН)

Arends J, et al., ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition, *Clinical*

Nutrition (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2017.06.017>

J. Arends, V. Baracos, H. Bertz и др.

Clinical Nutrition, 2017, 1-10

Резюме

У онкологических пациентов особенно велик риск возникновения малнутриции, поскольку сама опухоль, а также достаточно токсичное лечение онкологического заболевания, приводят к нарушению нутритивного статуса (НС). Однако значение нутритивной недостаточности (НН) у этой категории пациентов часто недооценивается врачами, пациентами и членами их семей. Европейское Общество Клинического Питания и Метаболизма (The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism - ESPEN) недавно опубликовало рекомендации с высокой доказательной базой для нутритивно-метаболической поддержки (НМП) онкологических пациентов. Для дальнейшего окончательного формирования и одобрения этих рекомендаций онкологическая экспертная группа ESPEN провела рабочее совещание в Берлине (Германия) 24 и 25 октября 2016 года. Группа изучила причины и последствия малнутриции (МН), обусловленной злокачественными новообразованиями, рассмотрела доступные на сегодняшний день методы ее лечения, и выработала на этой основе рекомендации для врачей, которые должны на практике способствовать развитию нутритивной поддержки пациентов. Данная позиционная статья основана на презентациях и результатах обсуждения этих вопросов в Берлине. Экспертная группа наметила три ключевых шага для улучшения НМП онкологических пациентов: (1) проведение скрининга онкологических пациентов для оценки нутритивного риска на раннем этапе лечения, независимо от индекса массы тела (ИМТ) и динамики веса тела в анамнезе; (2) расширение на практике перечня показателей НС за счет включения оценки анорексии, состава тела, биомаркеров воспаления, расхода энергии в покое и физических функций; (3) использование мультимодальных пищевых интервенций по индивидуальному плану, включая фокусирование лечения на увеличении потребления нутриентов, снижении воспаления и гиперметаболического стресса, а также увеличении физической активности.

1. Введение

У онкологических пациентов особенно велик риск возникновения малнутриции, поскольку сама опухоль, а также достаточно токсичное лечение онкологического заболевания, приводят к нарушению нутритивного статуса (НС). Установлено, что летальный исход у таких пациентов в 10-20% случаев связан больше с малнутрицией (МН), нежели с опухолевым процессом как таковым (M.Pressoir и соавт., 2010; G.A.Wie и соавт., 2010; A.M.Sesterhenn и соавт., 2012). Таким образом, питание – важный компонент мультимодального лечения рака. **Недавнее исследование, проведенное в европейских**

клиниках, показало, что только 30%-60% онкологических пациентов, у которых имелся риск нутритивной недостаточности, получали на практике нутритивно-метаболическую поддержку (НМП) (например, пероральные пищевые добавки и/или энтеральное и/или парентеральное питание) (X.Hebuterne и соавт., 2014; M.Planas и соавт., 2016). В другом европейском исследовании врачи в 40% случаев неправильно классифицировали выраженность МН при онкологических заболеваниях; в результате многие пациенты с серьезной МН не получили необходимые пищевые интервенции (А.Аttar и соавт., 2012). Даже, когда врачи диагностировали МН при раке, пациенты и их родственники часто не придавали ей значения (Е.Guan и соавт., 2017).

Для привлечения внимания к проблеме МН при онкологических заболеваниях и лучшего понимания ее значения в лечении пациентов ESPEN недавно опубликовали рекомендации, основанные на научных и клинических доказательствах, посвященные вопросам питания как части лечебного процесса у онкологических пациентов (J.Arends и соавт., 2017). Для дальнейшего окончательного формирования и одобрения этих рекомендаций онкологическая экспертная группа ESPEN провела рабочее совещание в Берлине (Германия) 24 и 25 октября 2016 года. Группа изучила причины и последствия малнутриции (МН), обусловленной злокачественными новообразованиями, рассмотрела доступные на сегодняшний день методы ее лечения, и выработала на этой основе рекомендации для врачей, которые должны на практике способствовать развитию нутритивной поддержки пациентов. Они исследовали причины и последствия МН при раке, проанализировали доступные на сегодняшний день методы ее лечения, выработали алгоритмы практического применения нутритивной терапии (поддержки).

1.1. Обсуждение темы «Онкология и питание»: терминология

Проделана критически важная работа по созданию универсальных в практическом плане определений некоторых терминов: «малнутриция» (МН), «кахексия» и «саркопения». Эти определения должны помочь клиницистам идентифицировать и лечить метаболические и нутритивные сдвиги, лежащие в основе патофизиологических процессов, связанных с возрастными изменениями и острыми и хроническими заболеваниями, в частности, раком (рис.1) [9,10]. Несмотря на усилия по прояснению различий между этими состояниями, сохраняются некоторые перекрытия при практическом использовании определений, как и между самими состояниями в принципе. Поэтому, в ходе своей работы экспертная группа исходила из того, что потребность выработки абсолютно точного определения основных понятий менее важна, чем необходимость сфокусироваться на негативном влиянии опухоли на процесс питания пациента. Конечно, выработка точных определений важна, но на сегодняшний день более важной задачей является идентификация и лечение метаболических и нутритивных нарушений, что критически необходимо для восстановления (реабилитации) и увеличения выживаемости онкологических пациентов. Комплекс таких мер можно определить как нутритивно-метаболическая поддержка (НМП) или нутритивно-метаболическая терапия (НМТ), в основе которой лежит коррекция белково-энергетической недостаточности (БЭН).

МН, связанная с заболеванием была определена как состояние, обусловленное активацией системного воспаления, вызванное болезнью, в частности раком [9]. Такой воспалительный ответ является причиной анорексии и разрушения тканей, которые

бумерангом приводят к потере веса, нарушению состава тела и снижению физических функций [9].

Кахексия – мультифакторный синдром истощения, характеризуемый невынужденной (непреднамеренной) потерей веса за счет преимущественно мышечной массы с или без потери жировой массы; такой синдром истощения не может быть устранен за счет изменения обычного режима питания и приводит к серьезным функциональным нарушениям [10-14].

На стадии прекахексии экстенсивной непреднамеренной потере веса и мышечной массы предшествуют ранние клинические и метаболические признаки. Риск развития кахексии и ее выраженность зависят от таких факторов как тип опухоли и стадия ее развития, распространенность системного воспаления и уровень ответа на противоопухолевое лечение [10,13].

Саркопения – снижение тощей массы тела (ТМТ), преимущественно за счет мышц; снижение мышечной силы; повышенная утомляемость и ограничение физических функций [11,13]. По мере снижения физических функций пациенты теряют способность вести независимую жизненную деятельность, наблюдается ухудшение качества жизни [8,13].

Саркопеническое ожирение – снижение ТМТ у пациентов с ожирением [9]. У таких пациентов потеря мышечной массы развивается на фоне избытка жира и внеклеточной воды [12]. На практике, наличие саркопенического ожирения является важным предиктором негативного прогноза, особенно при хирургическом вмешательстве [15].

2. Высокий уровень превалирования МН у онкологических пациентов

Онкологические пациенты в большей степени, чем больные другими заболеваниями, склонны к МН [13]. Такое заключение подтверждается результатами исследований во многих странах (табл.1). **Частота встречаемости МН у этой категории больных составляет от 20% до 70%, различаясь в зависимости от возраста, типа опухоли и стадии заболевания. Пациенты с опухолями ЖКТ, головы и шеи, печени и легких имеют наибольший риск МН [2,4,16,17]. МН превалирует у пожилых лиц по сравнению с молодыми, и, что не удивительно, чаще встречается на поздних стадиях болезни по сравнению с ранними [18,19].** Онкологические пациенты с МН лечатся в разных условиях: в больнице, амбулаторно, дома. Для каждой из этих ситуаций существуют свои особенности ухода. По статистике МН выявляется в 30% случаев у госпитализированных пациентов, у 11-23% - при амбулаторном и домашнем лечении для пациентов моложе 60 лет, а у пациентов старше 60 лет – 39% при госпитализации, и 20-23% - на домашнем лечении [18].

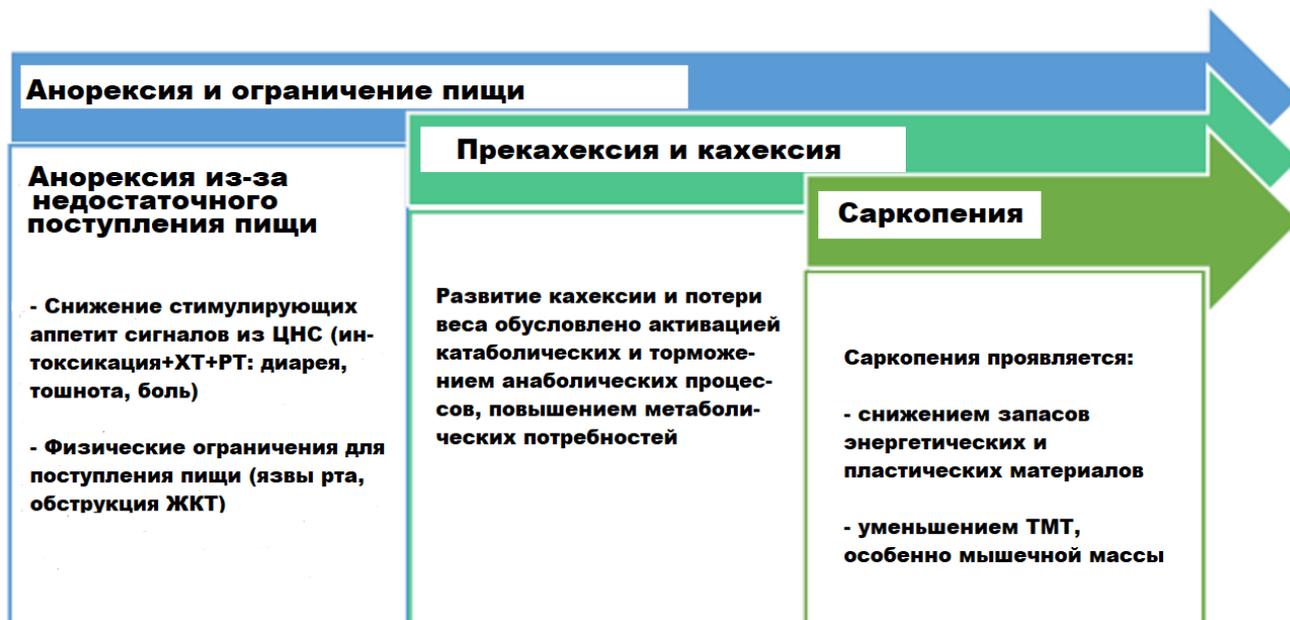


Рис.1. Малнутриция у онкологических пациентов: анорексия, кахексия и саркопения. Формируют подходы к нутритивно-метаболической поддержке (НМП). **Анорексия** ведет в недостаточности поступления пищи и соответствующей потере веса, и чаще всего обусловлена опухолевой интоксикацией. Биохимически связана с образованием провоспалительных цитокинов и токсинов опухоли. **Кахексия** и **саркопения** – связанные состояния, обусловленные воспалением, низкой физической активностью. Снижается мышечная сила, повышается утомляемость, развивается дистрофия мышечных волокон. Сокращения: ЦНС – центральная нервная система; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; ТМТ – тощая асса тела; ХТ – химиотерапия; РТ – радиационная (лучевая) терапия (из J.Arends и соавт., 2017).

Таблица 1. Частота диагностируемой МН у госпитализированных онкологических пациентов (из J.Arends и соавт., 2017)

| Исследование, страна | Тип онкозаболевания | Частота малнутриции |
|-------------------------------------|--------------------------|---|
| Attar и др., 2016 [6] Франция | Верхний отдел ЖКТ | 52% пациентов на ХТ |
| Planas и др., 2016 [5] Испания | Множественные типы | 34% госпитализированных 36% при выписке |
| Fukuda и др. 2015 [20] Япония | Опухоли желудка | 19% госпитализированных |
| Maasberg и др., 2015 [21] Германия | Нейроэндокринные опухоли | 25% риск малнутриции |
| Silva и др., 2015 [17] Бразилия | Множественные типы | 71% (35% - средняя степень. 36% - выраженная) |
| Hebuterne и др., 2014 [4] Франция | Множественные типы | Более 39% |
| Aaldriks и др., 2013 [19] Голландия | Колоректальный рак | 39% старше 70 лет до ХТ |
| Freijer и др., 2013 [18] Голландия | Множественные типы | 30% у пациентов от 18 до 60 лет |
| Pressoir и др., 2010 [1] Франция | Множественные типы | 31%, 12% - с выраженной малнутрицией |
| Wie и др., 2010 Корея [2] | Множественные типы | 61% |

Сокращения: ХТ – химиотерапия; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

Таблица 2. Влияние МН на показатели здоровья и финансовые затраты у онкологических пациентов (из J.Arends и соавт., 2017)

| Исследование, страна | Тип онкозаболевания | Отрицательное влияние малнутриции |
|--|--------------------------|---|
| Planas и др., 2016 [5] Испания | Множественные типы | Возрастание времени пребывания в клинике (больше, чем на 3 дня) и выше стоимость лечения (+2000 евро) одного пациента с риском МН |
| Fukuda и др., 2015 [20] Япония | Опухоли желудка | Значительно выше риск возникновения инфекционных осложнений после хирургии у пациентов с МН (36% vs 14% в контроле). |
| Gellrich и др., 2015 [25] Швейцария | Ротовая полость | Основные физические функции, оцениваемые по шкалам КЖ, у пациентов с МН достоверно ниже. |
| Maasberg и др., 2015 [21] Германия | Нейроэндокринные опухоли | У пациентов с МН время пребывания в клинике больше, а летальность выше. |
| Martin и др., 2015 [22] Канада | Множественные типы | Пациенты со стабильным весом и ИМТ ≥ 25 кг/м ² имеют лучшие показатели выживаемости, в то время как пациенты с большей потерей веса и низким ИМТ имеют худшие показатели. |
| Aaldriks и др., 2013 [19] Голландия | Колоректальный рак | МН – предиктор плохой переносимости ХТ и высокой вероятности летального исхода. |
| Freijer и др., 2013 [18] Голландия | Множественные типы | МН при онкозаболеваниях требует дополнительных расходов системы здравоохранения в размере 2 млрд долл. в год. Это примерно 1 из каждых 7 евро затрат на лечение. |
| Pressoir и др., 2010 [1] Франция | Множественные типы | МН у онкопациентов требует более частого применения антибиотиков по сравнению с пациентами с нормальным ИМТ (36% vs 23%, $P < 0,0001$), и сопровождается большим сроком пребывания в клинике. У пациентов с МН риск смерти в первые 2 месяца в 4 раза выше, чем у пациентов без МН. |

Сокращения: КЖ – качество жизни; ИМТ – индекс массы тела; МН – малнутриция; ХТ – химиотерапия.

3. МН увеличивает затраты системы здравоохранения на лечение онкологических больных

В целом опубликовано довольно много работ по теме «Питание в онкологии», включая раздел о влиянии МН на выживаемость и дополнительные затраты системы здравоохранения лечение последствий МН. Перечень основных работ в данном направлении представлен в таблице 2. С клинической точки зрения, негативное влияние МН можно охарактеризовать следующими показателями: потеря веса и мышечной массы [22], снижение иммунитета и повышение частоты инфекционных осложнений [1,20,23], психосоциальный стресс [24], снижение качества жизни [25], увеличение токсических

проявлений химиотерапии (ХТ) [19] и повышение летальности [1,21,22]. С позиции системы здравоохранения МН повышает общие затраты на лечение и увеличивает время пребывания пациента в клинике по сравнению с онкологическими пациентами без МН [1,5,21]. Например, в Голландии МН у онкологических пациентов на 1/7 повышает общие расходы на лечение [18].

4. Механизмы развития МН, обусловленной онкологическими заболеваниями

МН при онкологических заболеваниях – мультимодальный процесс, характеризующийся и складывающийся из ряда факторов: нарушение пищевого поведения (снижение потребления пищи); увеличение потребности в энергии и белке; снижение анаболических и увеличение доли катаболических процессов в органах и тканях при общем увеличении метаболизма; снижение физической активности. Такая мультимодальность МН определяет подходы к формированию нескольких терапевтических стратегий для предупреждения и уменьшения последствий МН у онкологических пациентов.

4.1. Иммунный ответ, системное воспаление и симптомы

Обычно пациенты сообщают врачам о целом кластере симптомов, обусловленных недостаточным потреблением нутриентов: потеря веса, снижение физических функций, повышенная утомляемость, наличие болей и депрессия [26]. Совокупность таких симптомов снижает качество жизни и выживаемость пациентов [27,28]. На практике существует взаимосвязь между указанными симптомами, системным воспалением и повышением иммунного ответа (рис. 2) [26-30]. **Предикторами ухудшения клинического состояния являются маркеры системного воспаления: повышение уровней протеинов острой фазы (увеличение С-реактивного белка, гипоальбуминемия и комбинация этих биохимических сдвигов по прогностической шкале Glasgow [29]) и изменения белых кровяных телец (повышение количества нейтрофилов, снижение количества лимфоцитов, высокое соотношение нейтрофилы/лимфоциты) [26,29,31].**

4.2. Цитокины опухоли как факторы, усугубляющие системное воспаление

Провоспалительные цитокины, продуцируемые опухолью, провоцируют дальнейшее развитие системного воспаления [13,23,32,33]. В свою очередь, эти провоспалительные цитокины нарушают метаболизм углеводов, жиров и протеинов (рис. 3) [32-36]. Существуют весомые доказательства в поддержку такой роли для ряда цитокинов, выделяемых опухолями, например, интерлейкинов IL-1, IL-6 и фактора некроза опухоли (TNF-альфа) [37,38]. Цитокины нарушают нейроэндокринный контроль аппетита, что приводит к анорексии [23]. Таким же образом эти цитокины могут вызывать потерю мышечной массы, приводя к повышению утомляемости и снижению физической активности [33]. Цитокины снижают жировые запасы организма (за счет увеличения липолиза и торможения липогенеза), которые в норме являются энергетическими резервами организма [39]. **Увеличение уровней циркулирующих в крови цитокинов может повышать продукцию протеинов острой фазы в печени.** Этот процесс подавляет выведение из организма онколитических препаратов, что повышает вероятность развития

токсических эффектов противоопухолевой медикаментозной терапии и их выраженность [36].

4.3. Гипоксический стресс в опухоли и околоопухолевых тканях

Опухолевая гипоксия возникает в условиях недостатка кислорода для функционирования опухолевых клеток. Быстрорастущая опухоль может опережать в своем росте необходимое для этого кровоснабжение, что сопровождается локальной гипоксией определенных участков по сравнению со снабжением кислородом здоровых тканей [40].

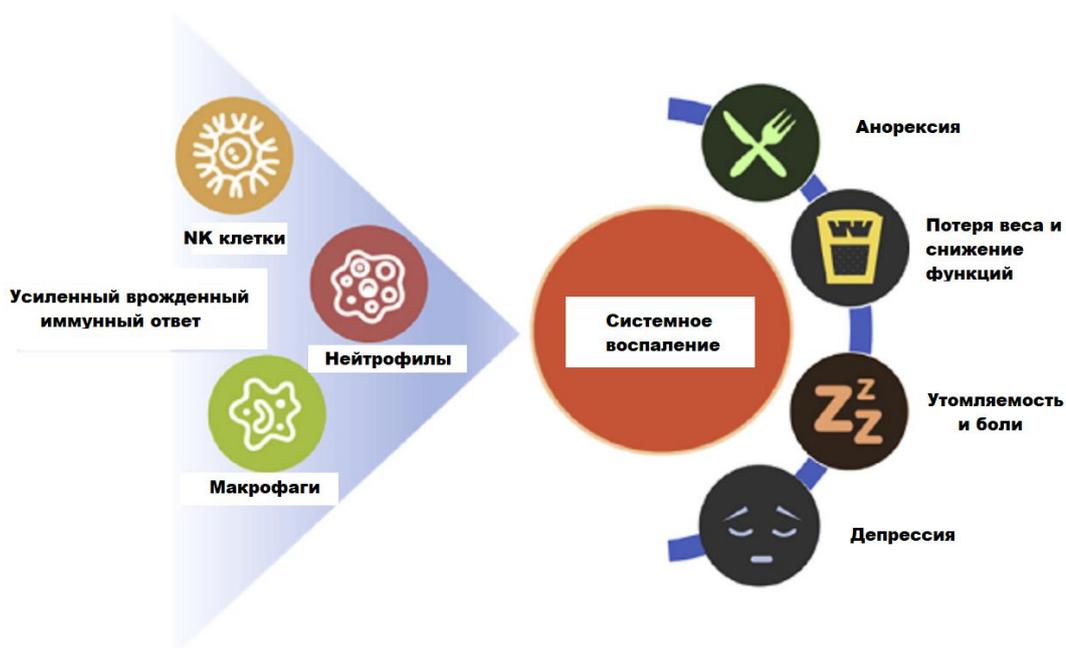


Рис.2. Взаимосвязь иммунологических, метаболических и клинических явлений у онкологических пациентов. Системное воспаление связано с врожденным иммунным ответом организма и клиническими симптомами. НК – природный киллер.

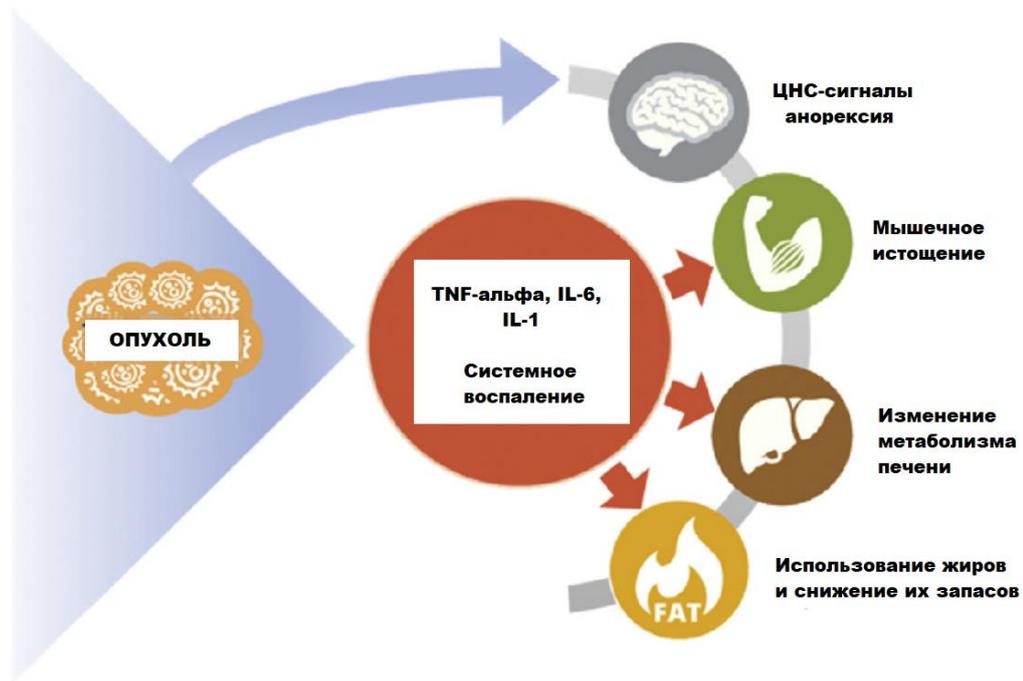


Рис. 3. Патофизиологические процессы при наличии опухоли. Сама опухоль выделяет факторы воспаления и др. активные вещества, которые изменяют функцию мозга, мышц и т.д. Активация мозговых центров подавляет аппетит – анорексия, снижается поступление энергии. Баланс обмена белка в мышцах смещается в сторону катаболизма – истощение, снижение силы и мощности мышц, повышение утомляемости. В печени стимулируется продукция острофазных белков, снижается выведение онкопрепаратов – увеличение токсичности химиотерапии и снижение ее переносимости. Снижение жировых запасов из-за стимуляции липолиза и подавления липогенеза цитокинами.

При развитии гипоксии запускаются комплексные механизмы (дез-) адаптации. Метаболизм опухоли смещается в сторону гликолиза, и, в меньшей степени окислительного фосфорилирования, а защита от окислительных кислородных радикалов снижается (41). Эти изменения сопровождаются ростом опухоли, прогрессией малигнизации и даже повышением устойчивости к противоопухолевой терапии (40-45). Пищевые интервенции могут положительно влиять на эти процессы.

4.4. Непрямое влияние опухоли или лечения пациента

Помимо анорексии, к снижению потребления пищи часто приводят побочные эффекты ХТ, РТ и хирургии, а также локальные факторы опухолевого процесса, например, локальная инфильтрация тканей или физическая обструкция. Такие состояния включают боли, утомляемость, сухость рта и язвенные поражения ротовой полости, проблемы с пережевыванием пищи, дисфагия, тошнота, рвота, запоры, диарея и др.(8,13,15,24,46,47).

5. Решение проблемы МН у онкологических пациентов: диагноз и лечение

ESPEN считает актуальным создание данных рекомендаций из-за растущей доказательной базы отрицательного влияния МН на лечение, прогноз и выживаемость онкологических пациентов (8). Академия Питания и Диетологии (AND) также создает такие

рекомендации для амбулаторных пациентов (48). Совокупность рекомендаций по первоочередным мерам выявления нарушений пищевого поведения, МН и саркопении у онкологических пациентов для последующей выработки стратегии НМП, приведены ниже в Перечне 1.

Перечень рекомендаций 1

Новые обновленные стратегии нутриционного лечения онкологических заболеваний

- Скрининг нутриционного статуса (НС) каждого пациента до начала курса лечения онкологического заболевания.
- Идентификация как можно раньше признаков или симптомов анорексии, кахексии и саркопении.
- Точное измерение клеточной или мышечной массы тела с помощью прецизионных технологий (компьютерная томография и т.п.) для раннего выявления малнутриции/саркопении.
- Использование специфических маркеров для оценки выраженности системного воспаления, связанного с опухолевым процессом, например С-реактивный белок и альбумин.
- Использование непрямой калориметрии для оценки расхода энергии в покое (REE) с целью определения индивидуальной потребности в энергии и белке.
- Использование НМП как неотъемлемую жизненно-важную часть общего плана лечения онкологического заболевания. Некоторые новые стратегии показывают возможность уменьшения воспаления и восстановления тощей массы тела (ТМТ).
- Рутинное использование оценки основных функций организма для контроля процесса реабилитации и внесения изменений в НМП.

5.1. Значение раннего нутритивного скрининга

Для адекватного лечения онкологических пациентов необходимо сразу же после постановки диагноза проведение полного скрининга их нутритивного статуса (НС) для оценки существующих рисков МН [8,48]. Специальные исследования подтвердили наличие программ оценки НС, которые могут быть применены с этой целью в онкологии [50].

5.2. Нутритивная оценка и диагноз МН

Практические разработки для нутритивного лечения (НМП) онкологических пациентов базируются на новых технологических и научных разработках и принципах (Перечень 1). Идентификация онкологических пациентов, имеющих риск МН, традиционно основывается на низком весе тела (или ИМТ) и истории потери веса. Однако, в современных условиях этого явно недостаточно. Такой узкий подход приводит к неэффективности лечения, учитывая глобальную эпидемию ожирения, а также новые представления о метаболических изменениях в организме под влиянием онкологического заболевания. Потеря аппетита (анорексия) теперь трактуется как ранний индикатор развития МН, который появляется даже в отсутствии начального снижения веса. Потеря веса - подтверждение уже имеющейся МН, которая требует тщательного обследования. **Подтверждением недостаточного потребления нутриентов является нежелание пациента есть в течение недели или потребление энергии с пищей в объеме менее 60% от рекомендуемых количеств в течение 1-2 недель [8].**

Формулировка определений кахексии и саркопении помогает идентифицировать и количественно оценить признаки/симптомы МН или риск их возникновения, выявить доказательства наличия системного воспаления, а также потерю мышечной массы и функции [10,22]. **Прогностическая шкала Glasgow (GPS), базирующаяся на концентрациях С-реактивного белка (CRP) и альбумина как маркерах воспаления, является легким в использовании методом с высокой доказательностью для оценки воспаления у онкологических пациентов [29].** Весьма важно, что эта шкала валидирована в клинической практике для формирования прогноза заболевания и вероятности летального исхода [29,51]. На протяжении многих лет компьютерная томография использовалась для постановки диагноза онкологического заболевания. В настоящее время она полезна и даже выходит на первый план при оценке нутритивного статуса и МН. Ретроспективный обзор данных компьютерной томографии у онкологических пациентов показал, что этот метод способен определять потерю мышечной массы, а также жировую инфильтрацию мышц (миостеатоз) [13,52]. В настоящее время считается, что саркопения может возникать одновременно с ожирением [12,53,54]. Как у пациентов с недостаточным, так и избыточным весом, **саркопения ассоциируется с высокой частотой инцидентов проявлений токсичности проводимой химиотерапии, ускорением прогрессии опухолевого процесса, нарушениями физических функций, ухудшением результатов хирургического лечения и снижением выживаемости [12,53-56].** Недавние исследования выявили взаимосвязь между снижением физических функций и выживаемостью онкологических пациентов [57]. В то же время, необходимы дополнительные исследования для идентификации методов, дающих наилучшую оценку физических функций онкологических пациентов, с целью выработки рекомендаций для физической реабилитации этой категории больных.

5.3. Лечение: потребности, консультирование, поддержка, специфические компоненты

Формы медицинского нутриционного лечения (нутритивно-метаболической поддержки или терапии – НМП, НМТ) зависят от истории болезни пациента, аппетита, типа опухоли и ее ответа на специфическую противоопухолевую терапию [10]. У определенной категории пациентов отмечается негативная прогрессия в виде прохождения следующих стадий: от прекахексии до кахексии; от кахексии до рефрактерной кахексии вплоть до конца жизни (рис.4). Бремя кахексии может быть облегчено комплексной НМП с учетом потребностей пациента на каждой стадии заболевания.

5.4. Нутритивные потребности

Эффективность начального нутриционного лечения онкологических пациентов зависит от определения общего расхода энергии (total energy expenditure - TEE), который является суммой расхода энергии в покое (resting energy expenditure - REE) и расходом энергии во время активности (activity-associated energy expenditure). **Использование стандартных формул для расчета потребности в энергии не всегда является корректным и может давать завышенные цифры энергетического метаболизма и различий между пациентами с разными типами опухолей [35,58,59].** REE имеет тенденцию к повышению у пациентов с продвинутыми стадиями заболевания, но у этих же пациентов часто наблюдается повышенная утомляемость и снижение физической

активности, что ограничивает величину TEE [60]. В такой ситуации непрямая калориметрия может быть наиболее аккуратным методом, который целесообразен в использовании у всех категорий пациентов из группы риска МН [58]. Если REE и/или TEE не могут быть измерены прямо, для поддержания или восстановления ТМТ **можно использовать целевые показатели потребления энергии и белка: 25-30 ккал/кг/день и 1,2-1,5 г протеина/кг/день. В наиболее тяжелых случаях потребление белка может быть увеличено [8,61,62]. Однако, у сильно истощенных пациентов питание следует начинать постепенно, наращивая его объемы в течение нескольких дней (особенно тщательно мониторируя фосфаты и электролиты) во избежание рефидинг-синдрома [63].**

5.5. Консультации по питанию и нутритивная поддержка

Консультации по питанию – первая и наиболее типичная практическая мера у онкологических пациентов с МН и функционирующим ЖКТ [64]. Диетолог-нутриционист может обеспечить индивидуализированную помощь в оценке НС и выработке сбалансированного питания (диеты) на основе ряда критериев: REE, стиль жизни, течение болезни, текущее потребление пищи и ее состав, пищевые предпочтения и т.д. При этом учитывается наличие таких симптомов как анорексия, тошнота, дисфагия, диарея, запор, метеоризмы и т.п. Наиболее критичными и важными моментами в консультациях по питанию являются: (1) доведение до сознания пациента оснований и целей рекомендаций по питанию, и (2) мотивировать пациента употреблять повышенное количество нутриентов, соответствующее его болезни.

Пероральная нутритивная поддержка у пациентов с наличием нутритивного риска включает фиксированный суточный рацион питания или фортифицированную (функциональную) пищу в виде перекусов, а также потребление пероральных нутриционных добавок (oral nutritional supplements - ONS). Ряд сравнительных исследований показал, что суточный рацион питания с включением ONS дает лучший клинический результат, чем рацион питания без ONS: растет вес, ИМТ, данные по валидированной шкале оценки состояния PG-SGA (patient-generated subjective global assessment) [65].

5.6. Антикатаболические и противовоспалительные ингредиенты

У онкологических пациентов системное воспаление угнетает усвоение нутриентов и способствует катаболизму, что ведет к разрушению мышечной ткани. Повышение калорийности и содержания белка в регулярной диете даже при дополнении стандартными по составу ONS, не снижает системное воспаление. Поэтому современная стратегия лечения МН включает использование антикатаболических и противовоспалительных ингредиентов.

Исследования показали, что ONS, дополненные незаменимыми аминокислотами (ЕАА) или высокими дозами лейцина, могут усиливать синтез мышечных белков даже в условиях системного воспаления [67,68]. Но для окончательного вывода об эффективности этих компонентов в онкологии нужны дополнительные исследования.

Рыбный жир, как источник длинноцепочечных омега-3 ПНЖК, улучшает аппетит, потребление пищи, повышает ТМТ и вес тела у пациентов с продвинутыми стадиями рака и риском развития МН [8]. Механизмы этого положительного действия рыбного жира при системном воспалении, связанном с раковой кахексией, в настоящее время изучаются. Результаты рандомизированного исследования у пациентов с продвинутыми стадиями колоректального рака, которым назначали 2 г рыбного жира в день в течение первых 9 недель ХТ, показали удлинение во времени противоопухолевого эффекта ХТ, по сравнению с группой пациентов, не получавших рыбный жир [69]. В еще двух работах, где в составе ONS использовалась эйкозапентаеновая кислота (ЕРА) в диете пациентов с раком легких, выявлено улучшение качества жизни и физических функций [70,71]. Эти данные являются важным аргументом для включения омега-3 ПНЖК рыбного жира в регулярный рацион питания онкологических пациентов.

Аргинин и нуклеотиды исследовались как средства поддержания иммунитета и компоненты питания в составе формул для зондового питания при хирургическом и радиационном лечении пациентов. Отмечена позитивная тенденция во влиянии таких иммуномодулирующих формул на иммунный ответ и снижение частоты послеоперационных инфекций [72-77], а также поддержание иммунитета при лучевой терапии [74]. Мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований показал, что пациенты, оперированные в большой хирургии, в том числе, по поводу онкологических заболеваний, на фоне потребления иммуномодулирующих формул имеют меньшее количество инфекционных осложнений и меньшую длительность госпитализации, чем пациенты на стандартных изокалорических изонитрогенных питательных формулах [78-81]. Исследования в этом направлении продолжаются.

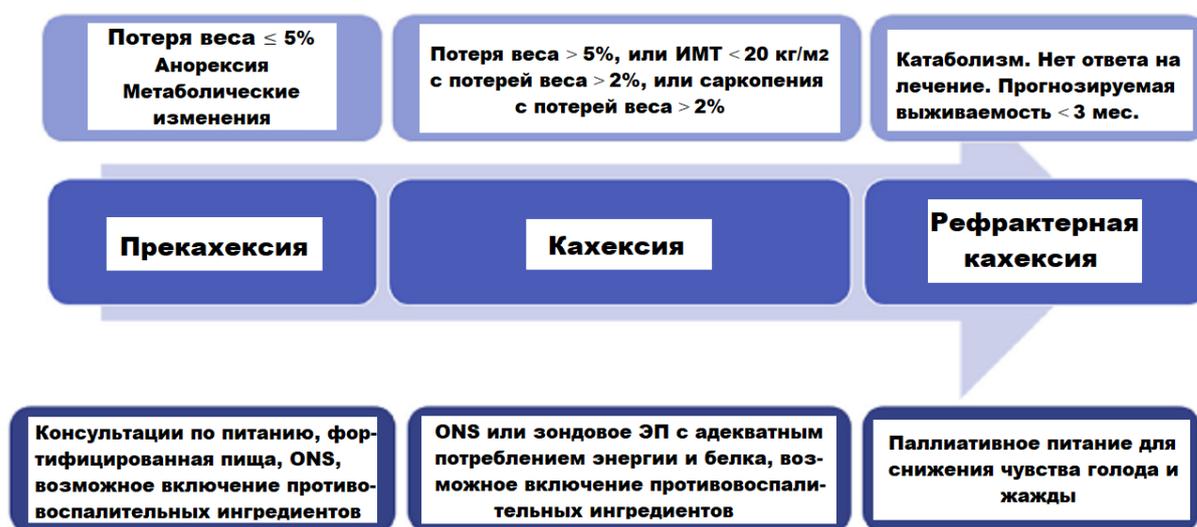


Рис.4. НМП зависит от нутриционных и метаболических потребностей пациента, которые связаны со стадией опухолевого процесса и нутритивным статусом (НС). Некоторые нутриционные стратегии универсальны для всех стадий. В целом, нарастание кахексии (с интенсификацией воспаления) требует корректировки НМП. Сокращения: ИМТ – индекс массы тела; ONS – пищевые добавки для приема внутрь. Чаще всего оптимальной формой ONS являются жидкие готовые для питья смеси – RTD (ready-to-drink) методом сипинга (мелкими глотками через трубочку) с высоким содержанием энергии и белка и включением микро- и фармаконутриентов; ЭП – энтеральное питание.

5.7. Физические нагрузки и физическая реабилитация онкологических пациентов

Физическая нагрузка включена в новые рекомендации ESPEN по питанию при онкологических заболеваниях [8]. Тренировки на выносливость и силовые тренировки различной интенсивности и продолжительности с постепенно возрастающим объемом работы являются незаменимым анаболическим стимулом для поддержания ресурсов организма пациентов, находящихся на противоопухолевом лечении, а также для восстановления в процессе реабилитации. Физическая активность может выражаться в самых разных формах: от обычных процедур по уходу за собой и прогулок, до специальных упражнений на выносливость и силу под контролем врача-физиотерапевта. Проведенный систематический обзор дал доказательства в пользу аэробных и силовых упражнений как эффективной стратегии поддержания функций верхних и нижних конечностей [82]. В то же время, большинство работ в этом плане выполнено у пациентов с ранними стадиями онкологических заболеваний, преимущественно больных раком молочной железы и простаты, а также уже вылеченных онкологических пациентов, что требует дальнейших исследований.

5.8. Мульти模альная терапия: сложить все вместе

Ресурсы организма онкологического пациента находятся под серьезным давлением целого комплекса биохимических и функциональных расстройств. Поэтому нутритивная терапия сама по себе не будет эффективной без учета существующих на данный момент потребностей организма. Нутритивная терапия (НМТ) должна быть частью более широкого комплексного поддерживающего лечения, включая психологическое консультирование, оптимальный контроль боли и т.д. Основываясь на этом, Fearon и соавторы сформулировали концепцию мульти模альной терапии для оптимального лечения онкологических пациентов [23]. Негативное влияние опухоли и противоопухолевой терапии представляют собой потенциальные первичные цели терапевтических интервенций за счет увеличения и оптимизации поступления нутриентов, ограничения системного воспаления и повышения физической активности (рис. 5) [23]. В будущем нутриционные программы необходимо будет соединить воедино с метаболическими концепциями, тренировочными программами и другими аспектами лечения.



Рис.5. Три главных негативных эффекта опухолевого процесса и противоопухолевого лечения. Три принципиальных типа нежелательных явлений представляют собой три потенциальных цели для интервенций посредством НМП (1), физической реабилитации (2) и противовоспалительного нутритивного и/или медикаментозного лечения (3).

5.9. Специфические нутриционные стратегии для некоторых подгрупп онкологических пациентов

Две подгруппы онкологических пациентов требуют особого подхода в НМП: находящиеся на хирургическом лечении и те, кто заканчивает свой жизненный путь. В случае радикального или паллиативного хирургического вмешательства, периоперативный период должен способствовать улучшению долгосрочного прогноза [83]. Периоперационное ведение больных должно производиться в соответствии с концепцией ускоренного восстановления после операции (ERAS) по соответствующим программам [84]. В рамках таких программ каждый пациент должен быть подвергнут скринингу на предмет наличия или риска возникновения МН, а в случае обнаружения таковых, получить нутритивную терапию [84]. Выполнение протоколов ERAS повышает выживаемость пациентов с колоректальным раком [85]. Группу особого риска представляют пациенты с опухолями верхнего отдела ЖКТ [86]. Хотя раннее начало обычного перорального питания является наиболее предпочтительным формой НМП, дополнительная нутритивная поддержка позволяет избежать нутритивной недостаточности в послеоперационном периоде. **Предоперационная нутритивная терапия обязательна для пациентов с**

выраженным метаболическим риском и может быть рекомендована в таких случаях даже пациентам без МН, поскольку позволяет поддержать нутритивный статус и снизить частоту и выраженность послеоперационных осложнений [86,87]. Особый подход необходим к пациентам с функциональными нарушениями при наличии нутриционного риска и проведении неoadъювантной терапии рака: требуется некоторое время до операции для предварительной подготовки с помощью НМП и физиотерапии [88].

Пациентам, заканчивающим свой жизненный путь, требуется паллиативная помощь [89]. Лечение и нутритивная поддержка в конечной фазе жизни носят симптоматический характер и направлены на первичное обеспечение комфорта и качества жизни. Хотя многие ранее поставленные задачи лечения не теряют своей актуальности (например, поддержание поступления энергии, физическая активность), главной задачей, чтобы пациент не испытывал чувства голода и жажды [90]. Оптимальной стратегией в такой ситуации является обучение и консультирование пациентов и членов их семей для поддержания качества жизни больного.

6. Пожелания для практического использования питания и дальнейших исследований в онкологии

Несмотря на очевидный прогресс в лечении рака, проблема МН при онкологических заболеваниях остается нерешенной. В последних рекомендациях по нутритивному лечению онкологических пациентов эксперты ESPEN обновили практику и суммировали доказательства, поддерживающие такое заключение (J.Arends и соавт., 2017). Во время Рабочего Совещания в Берлине в 2016 году (Cancer and Nutrition Workshop, Berlin 2016) экспертная группа особо подчеркнула важность выработки рекомендаций и ключевые положения для улучшения НМП в онкологии (Перечень 2).

Перечень рекомендаций 2

Координация усилий: улучшение нутритивного статуса у онкологических пациентов

- Скрининг всех пациентов на начальной стадии лечения с целью выявления риска нутритивной недостаточности, независимо от ИМТ и изменений массы тела в анамнезе; регулярное повторение скрининга НС.
- Расширенная оценка НС с включением показателей анорексии, состава тела, биомаркеров воспаления (например, прогностической шкалы Glasgow), расхода энергии в покое и физических функций.
- Использование пищевых интервенций по индивидуальному плану, включая целевое увеличение потребления нутриентов, снижение воспаления и гиперметаболического стресса, а также повышение физической активности.

Ссылки:

- [1] Pressoir M, Desne S, Berchery D, Rossignol G, Poiree B, Meslier M, et al. Prevalence, risk factors and clinical implications of malnutrition in French Comprehensive Cancer Centres. *Br J Cancer* 2010;102(6):966e71.
- [2] Wie GA, Cho YA, Kim SY, Kim SM, Bae JM, Joung H. Prevalence and risk factors of malnutrition among cancer patients according to tumor location and stage in the National Cancer Center in Korea. *Nutrition* 2010;26(3):263e8.
- [3] Sesterhenn AM, Szalay A, Zimmermann AP, Werner JA, Barth PJ, Wiegand S. [Significance of autopsy in patients with head and neck cancer]. *Laryngorhinootologie* 2012;91(6):375e80.
- [4] Hebuterne X, Lemarie E, Michallet M, de Montreuil CB, Schneider SM, Goldwasser F. Prevalence of malnutrition and current use of nutrition support in patients with cancer. *J Parenter Enteral Nutr* 2014;38(2):196e204.
- [5] Planas M, Alvarez-Hernandez J, Leon-Sanz M, Celaya-Perez S, Araujo K, Garcia de Lorenzo A, et al. Prevalence of hospital malnutrition in cancer patients: a sub-analysis of the PREDyCES study. *Support Care Cancer* 2016;24(1):429e35.
- [6] Attar A, Malka D, Sabate JM, Bonnetain F, Lecomte T, Aparicio T, et al. Malnutrition is high and underestimated during chemotherapy in gastrointestinal cancer: an AGEO prospective cross-sectional multicenter study. *Nutr Cancer* 2012;64(4):535e42.
- [7] Gyan E, Raynard B, Durand JP, Lacau Saint Guily J, Gouy S, Movschin ML, et al. Malnutrition in patients with cancer. *J Parenter Enteral Nutr* 2017. <http://dx.doi.org/10.1177/0148607116688881> [Epub ahead of print].
- [8] 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(1):11e48.
- [9] Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, Ballmer P, Biolo G, Bischoff SC, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr* 2017;36(1):49e64.
- [10] Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol* 2011;12(5):489e95.
- [11] Muscaritoli M, Anker SD, Argiles J, Aversa Z, Bauer JM, Biolo G, et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) “cachexia-anorexia in chronic wasting diseases” and “nutrition in geriatrics”. *Clin Nutr* 2010;29(2):154e9.
- [12] Prado CM, Cushen SJ, Orsso CE, Ryan AM. Sarcopenia and cachexia in the era of obesity: clinical and nutritional impact. *Proc Nutr Soc* 2016;75(2):188e98.
- [13] Ryan AM, Power DG, Daly L, Cushen SJ, Ni Bhuachalla E, Prado CM. Cancer-associated malnutrition, cachexia and sarcopenia: the skeleton in the hospital closet 40 years later. *Proc Nutr Soc* 2016;75(2):199e211.
- [14] Dev R, Hui D, Chisholm G, Delgado-Guay M, Dalal S, Del Fabbro E, et al. Hypermetabolism and symptom burden in advanced cancer patients evaluated in a cachexia clinic. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2015;6(1):95e8.
- [15] Tewari N, Awad S, Lobo DN. Regulation of food intake after surgery and the gut brain axis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2013;16(5):569e75.
- [16] Dewys WD, Begg C, Lavin PT, Band PR, Bennett JM, Bertino JR, et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Med* 1980;69(4):491e7.
- [17] Silva FR, de Oliveira MG, Souza AS, Figueroa JN, Santos CS. Factors associated with malnutrition in hospitalized cancer patients: a cross-sectional study. *Nutr J* 2015;14:123.
- [18] Freijer K, Tan SS, Koopmanschap MA, Meijers JM, Halfens RJ, Nuijten MJ. The economic costs of disease related malnutrition. *Clin Nutr* 2013;32(1):136e41.
- [19] Aaldriks AA, van der Geest LG, Giltay EJ, le Cessie S, Portielje JE, Tanis BC, et al. Frailty and malnutrition predictive of mortality risk in older patients with advanced colorectal cancer receiving chemotherapy. *J Geriatr Oncol* 2013;4(3):218e26.

- [20] Fukuda Y, Yamamoto K, Hirao M, Nishikawa K, Maeda S, Haraguchi N, et al. Prevalence of malnutrition among gastric cancer patients undergoing gastrectomy and optimal preoperative nutritional support for preventing surgical site infections. *Ann Surg Oncol* 2015;22(Suppl 3):778e85.
- [21] Maasberg S, Knappe-Drzikova B, Vonderbeck D, Jann H, Weylandt KH, Grieser C, et al. Malnutrition predicts clinical outcome in patients with neuroendocrine neoplasias. *Neuroendocrinology* 2017;104(1):11e25.
- [22] Martin L, Senesse P, Gioulbasanis I, Antoun S, Bozzetti F, Deans C, et al. Diagnostic criteria for the classification of cancer-associated weight loss. *J Clin Oncol* 2015;33(1):90e9.
- [23] Fearon K, Arends J, Baracos V. Understanding the mechanisms and treatment options in cancer cachexia. *Nat Rev Clin Oncol* 2013;10(2):90e9.
- [24] Farhangfar A, Makarewicz M, Ghosh S, Jha N, Scrimger R, Gramlich L, et al. Nutrition impact symptoms in a population cohort of head and neck cancer patients: multivariate regression analysis of symptoms on oral intake, weight loss and survival. *Oral Oncol* 2014;50(9):877e83.
- [25] Gellrich NC, Handschel J, Holtmann H, Kruskemper G. Oral cancer malnutrition impacts weight and quality of life. *Nutrients* 2015;7(4):2145e60.
- [26] Roxburgh CS, McMillan DC. Cancer and systemic inflammation: treat the tumour and treat the host. *Br J Cancer* 2014;110(6):1409e12.
- [27] Laird BJ, Fallon M, Hjermstad MJ, Tuck S, Kaasa S, Klepstad P, et al. Quality of life in patients with advanced cancer: differential association with performance status and systemic inflammatory response. *J Clin Oncol* 2016;34(23):2769e75.
- [28] Laird BJ, Kaasa S, McMillan DC, Fallon MT, Hjermstad MJ, Fayers 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(19):5456e64.
- [29] McMillan DC. The systemic inflammation-based Glasgow Prognostic Score: a decade of experience in patients with cancer. *Cancer Treat Rev* 2013;39(5):534e40.
- [30] Dantzer R. Cytokine-induced sickness behaviour: a neuroimmune response to activation of innate immunity. *Eur J Pharmacol* 2004;500(1e3):399e411.
- [31] Costa MD, Vieira de Melo CY, Amorim AC, Cipriano Torres Dde O, Dos Santos AC. Association between nutritional status, inflammatory condition, and prognostic indexes with postoperative complications and clinical outcome of patients with gastrointestinal neoplasia. *Nutr Cancer* 2016;68(7):1108e14.
- [32] Tsoli M, Moore M, Burg D, Painter A, Taylor R, Lockie SH, et al. Activation of thermogenesis in brown adipose tissue and dysregulated lipid metabolism associated with cancer cachexia in mice. *Cancer Res* 2012;72(17):4372e82.
- [33] Argiles JM, Busquets S, Stemmler B, Lopez-Soriano FJ. Cancer cachexia: understanding the molecular basis. *Nat Rev Cancer* 2014;14(11):754e62.
- [34] Fukawa T, Yan-Jiang BC, Min-Wen JC, Jun-Hao ET, Huang D, Qian CN, et al. Excessive fatty acid oxidation induces muscle atrophy in cancer cachexia. *Nat Med* 2016;22(6):666e71.
- [35] Martinez-Outschoorn UE, Peiris-Pages M, Pestell RG, Sotgia F, Lisanti MP. Cancer metabolism: a therapeutic perspective. *Nat Rev Clin Oncol* 2017;14(1):11e31.
- [36] Tsoli M, Robertson G. Cancer cachexia: malignant inflammation, tumorkines, and metabolic mayhem. *Trends Endocrinol Metab* 2013;24(4):174e83.
- [37] McAllister SS, Weinberg RA. The tumour-induced systemic environment as a critical regulator of cancer progression and metastasis. *Nat Cell Biol*

2014;16(8):717e27.

- [38] Patel HJ, Patel BM. TNF-alpha and cancer cachexia: molecular insights and clinical implications. *Life Sci* 2017;170:56e63.
- [39] Bing C. Lipid mobilization in cachexia: mechanisms and mediators. *Curr Opin Support Palliat Care* 2011;5(4):356e60.
- [40] Vaupel P, Höckel M, Mayer A. Detection and characterization of tumor hypoxia using pO₂ histography. *Antioxid Redox Signal* 2007;9:1221e35.
- [41] Renner K, Singer K, Koehl GE, Geissler EK, Peter K, Siska PJ, et al. Metabolic hallmarks of tumor and immune cells in the tumor microenvironment. *Front Immunol* 2017;8:248.
- [42] Vaupel P, Mayer A. The clinical importance of assessing tumor hypoxia: relationship of tumor hypoxia to prognosis and therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal* 2015;22(10):878e80.
- [43] Walsh JC, Lebedev A, Aten E, Madsen K, Marciano L, Kolb HC. The clinical importance of assessing tumor hypoxia: relationship of tumor hypoxia to prognosis and therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal* 2014;21(10):1516e54.
- [44] Vaupel P, Mayer A. Tumor hypoxia: causative mechanisms, microregional heterogeneities, and the role of tissue-based hypoxia markers. *Adv Exp Med Biol* 2016;923:77e86.
- [45] Curtis KK, Wong WW, Ross HJ. Past approaches and future directions for targeting tumor hypoxia in squamous cell carcinomas of the head and neck. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016;103:86e98.
- [46] Mir O, Coriat R, Blanchet B, Durand JP, Boudou-Rouquette P, Michels J, et al. Sarcopenia predicts early dose-limiting toxicities and pharmacokinetics of sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma. *PLoS One* 2012;7(5):e37563.
- [47] Cushen SJ, Power DG, Teo MY, Maceneaney P, Maher MM, McDermott R, et al. Body composition by computed tomography as a predictor of toxicity in patients with renal cell carcinoma treated with sunitinib. *Am J Clin Oncol* 2017;40(1):47e52.
- [48] Thompson KL, Elliott L, Fuchs-Tarlovsky V, Levin RM, Voss AC, Piemonte T. Oncology evidence-based nutrition practice guideline for adults. *J Acad Nutr Diet* 2017;117(2):297e310.
- [49] Muscaritoli M, Molfino A, Gioia G, Laviano A, Rossi Fanelli F. The “parallel pathway”: a novel nutritional and metabolic approach to cancer patients. *Intern Emerg Med* 2011;6(2):105e12.
- [50] Dupuis M, Kuczewski E, Villeneuve L, Bin-Dorel S, Haine M, Falandry C, et al. Age Nutrition Chirurgie (ANC) study: impact of a geriatric intervention on the screening and management of undernutrition in elderly patients operated on for colon cancer, a stepped wedge controlled trial. *BMC Geriatr* 2017;17(1):10.
- [51] McSorley ST, Black DH, Horgan PG, McMillan DC. The relationship between tumour stage, systemic inflammation, body composition and survival in patients with colorectal cancer. *Clin Nutr* 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2017.05.017> [Epub ahead of print].
- [52] Rollins KE, Tewari N, Ackner A, Awwad A, Madhusudan S, Macdonald IA, et al. The impact of sarcopenia and myosteatosis on outcomes of unresectable pancreatic cancer or distal cholangiocarcinoma. *Clin Nutr* 2016;35(5):1103e9.
- [53] Prado CM, Lieffers JR, McCargar LJ, Reiman T, Sawyer MB, Martin L, et al. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a populationbased study. *Lancet Oncol* 2008;9(7):629e35.

- [54] Boutin RD, Yao L, Canter RJ, Lenchik L. Sarcopenia: current concepts and imaging implications. *AJR Am J Roentgenol* 2015;205(3):W255e66.
- [55] Baracos V, Kazemi-Bajestani SM. Clinical outcomes related to muscle mass in humans with cancer and catabolic illnesses. *Int J Biochem Cell Biol* 2013;45(10):2302e8.
- [56] Gibson DJ, Burden ST, Strauss BJ, Todd C, Lal S. The role of computed tomography in evaluating body composition and the influence of reduced muscle mass on clinical outcome in abdominal malignancy: a systematic review. *Eur J Clin Nutr* 2015;69(10):1079e86.
- [57] Brown JC, Harhay MO, Harhay MN. Patient-reported versus objectively measured physical function and mortality risk among cancer survivors. *J Geriatr Oncol* 2016;7(2):108e15.
- [58] Purcell SA, Elliott SA, Baracos VE, Chu QS, Prado CM. Key determinants of energy expenditure in cancer and implications for clinical practice. *Eur J Clin Nutr* 2016;70(11):1230e8.
- [59] Bozzetti F, Pagnoni AM, Del Vecchio M. Excessive caloric expenditure as a cause of malnutrition in patients with cancer. *Surg Gynecol Obstet* 1980;150(2):229e34.
- [60] Ferrioli E, Skipworth RJ, Hendry P, Scott A, Stensteth J, Dahele M, et al. Physical activity monitoring: a responsive and meaningful patient-centered outcome for surgery, chemotherapy, or radiotherapy? *J Pain Symptom Manag* 2012;43(6):1025e35.
- [61] Bauer J, Biolo G, Cederholm T, Cesari M, Cruz-Jentoft AJ, Morley JE, et al. Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people: a position paper from the PROT-AGE Study Group. *J Am Med Dir Assoc* 2013;14(8):542e59.
- [62] Bozzetti F. Tailoring the nutritional regimen in the elderly cancer patient. *Nutrition* 2015;31(4):612e4.
- [63] Stanga Z, Brunner A, Leuenberger M, Grimble RF, Shenkin A, Allison SP, et al. Nutrition in clinical practice-the refeeding syndrome: illustrative cases and guidelines for prevention and treatment. *Eur J Clin Nutr* 2008;62(6):687e94.
- [64] Guinan EM, Doyle SL, O'Neill L, Dunne MR, Foley EK, O'Sullivan J, et al. Effects of a multimodal rehabilitation programme on inflammation and oxidative stress in oesophageal cancer survivors: the ReStOre feasibility study. *Support Care Cancer* 2017;25(3):749e56.
- [65] Lee JL, Leong LP, Lim SL. Nutrition intervention approaches to reduce malnutrition in oncology patients: a systematic review. *Support Care Cancer* 2016;24(1):469e80.
- [66] Baldwin C. The effectiveness of nutritional interventions in malnutrition and cachexia. *Proc Nutr Soc* 2015;74(4):397e404.
- [67] Engelen MP, Safar AM, Bartter T, Koeman F, Deutz NE. High anabolic potential of essential amino acid mixtures in advanced nonsmall cell lung cancer. *Ann Oncol* 2015;26(9):1960e6.
- [68] 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(6):759e68.
- [69] Camargo Cde Q, Mocellin MC, Pastore Silva Jde A, Fabre ME, Nunes EA, Trindade EB. Fish oil supplementation during chemotherapy increases posterior time to tumor progression in colorectal cancer. *Nutr Cancer* 2016;68(1):70e6.
- [70] Sanchez-Lara K, Turcott JG, Juarez-Hernandez E, Nunez-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(6):1017e23.
- [71] van der Meij BS, Langius JA, Spreeuwenberg MD, Sloomaker SM, Paul MA, Smit EF, et al. Oral nutritional supplements containing n-3 polyunsaturated fatty acids affect quality of life and functional status in lung cancer patients during multimodality treatment: an RCT. *Eur J Clin Nutr* 2012;66(3):399e404.
- [72] Hamza N, Darwish A, O'Reilly DA, Denton J, Sheen AJ, Chang D, et al. Perioperative enteral immunonutrition modulates systemic and mucosal immunity and the inflammatory response in patients with periampullary cancer scheduled for pancreaticoduodenectomy: a randomized clinical trial. *Pancreas* 2015;44(1):41e52.
- [73] Song GM, Tian X, Liang H, Yi LJ, Zhou JG, Zeng Z, et al. Role of enteral immunonutrition in patients undergoing surgery for gastric cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(31):e1311.
- [74] Talvas J, Garrat G, Goncalves-Mendes N, Rouanet J, Vergnaud-Gauduchon J, Kwiatkowski F, et al. Immunonutrition stimulates immune functions and antioxidant defense capacities of leukocytes in radiochemotherapy-treated head & neck and esophageal cancer patients: a double-blind randomized clinical trial. *Clin Nutr* 2015;34(5):810e7.
- [75] Yildiz SY, Yazicioglu MB, Tiryaki C, Ciftci A, Boyacioglu Z. The effect of enteral immunonutrition in upper gastrointestinal surgery for cancer: a prospective study. *Turk J Med Sci* 2016;46(2):393e400.
- [76] Manzanares Campillo MD, Martin Fernandez J, Amo Salas M, Casanova Rituerto D. A randomized controlled trial of preoperative oral immunonutrition in patients undergoing surgery for colorectal cancer: hospital stay and health care costs. *Cir Cir* 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.circir.2016.10.029> [Epub ahead of print].
- [77] Qiang H, Hang L, Shui SY. The curative effect of early use of enteral immunonutrition in postoperative gastric cancer: a meta-analysis. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2016 [Epub ahead of print].
- [78] Osland E, Hossain MB, Khan S, Memon MA. Effect of timing of pharmaconutrition (immunonutrition) administration on outcomes of elective surgery for gastrointestinal malignancies: a systematic review and meta-analysis. *J Parenter Enteral Nutr* 2014;38(1):53e69.
- [79] Braga M, Wischmeyer PE, Drover J, Heyland DK. Clinical evidence for pharmaconutrition in major elective surgery. *J Parenter Enteral Nutr* 2013;37(5 Suppl.):66Se72S.
- [80] Cerantola Y, Hubner M, Grass F, Demartines N, Schafer M. Immunonutrition in gastrointestinal surgery. *Br J Surg* 2011;98(1):37e48.
- [81] 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(6):1060e8.
- [82] 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 e a systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013;88(3):573e93.
- [83] Horowitz M, Neeman E, Sharon E, Ben-Eliyahu S. Exploiting the critical perioperative period to improve long-term cancer outcomes. *Nat Rev Clin Oncol* 2015:213e26.
- [84] Ljungqvist O, Scott M, Fearon KC. Enhanced recovery after surgery: a review. *JAMA Surg* 2017;152(3):292e8.

- [85] Gustafsson UO, Opperstrup H, Thorell A, Nygren J, Ljungqvist O. Adherence to the ERAS protocol is associated with 5-year survival after colorectal cancer surgery: a retrospective cohort study. *World J Surg* 2016;40(7):1741e7.
- [86] Weimann A, Braga M, Carli F, Higashiguchi T, Hubner M, Klek S, et al. ESPEN guideline: clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr* 2017;36(3):623e50.
- [87] Kabata P, Jastrzebski T, Kakol M, Krol K, Bobowicz M, Kosowska A, et al. Preoperative nutritional support in cancer patients with no clinical signs of malnutrition e prospective randomized controlled trial. *Support Care Cancer* 2015;23(2):365e70.
- [88] Minnella EM, Bousquet-Dion G, Awasthi R, Scheele-Bergdahl C, Carli F. Multimodal prehabilitation improves functional capacity before and after colorectal surgery for cancer: a five-year research experience. *Acta Oncol* 2017;56:295e300.
- [89] Prevost V, Grach MC. Nutritional support and quality of life in cancer patients undergoing palliative care. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2012;21(5):581e90.
- [90] Druml C, Ballmer PE, Druml W, Oehmichen F, Shenkin A, Singer P, et al. ESPEN guideline on ethical aspects of artificial nutrition and hydration. *Clin Nutr* 2016;35(3):545e56.